

# VADÉMÉCUM CANNABIS ET CANNABINOÏDES

**Ce qu'il faut savoir,**   
 **ce qu'il faut faire**

---

Guide à destination des professionnel·le·s de  
la relation d'aide et autres publics intéressés



# VADÉMÉCUM CANNABIS ET CANNABINOÏDES

---

**Ce qu'il faut savoir,  
ce qu'il faut faire**



Guide à destination des professionnel·le·s de  
la relation d'aide et autres publics intéressés

## VADÉMÉCUM CANNABIS ET CANNABINOÏDES



... En hommage à notre ami et camarade, Pascal Perez ...

---

*Directeur de publication* : **Nicolas Bonnet**

*Coordination* : **Nicolas Bonnet, Kevin Condé, Marianne Hochet**

Réalisé avec le soutien de l'Institut National du Cancer (INCa)  
et l'Institut pour la Recherche en Santé Publique (IReSP)

---

### **Ont contribué à sa rédaction :**

Arkaitz Aguerretxe Colina (Bizial), Martin Bastien (Sciences Économiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale, SESSTIM), Amine Benyamina (AP-HP, RESPADD), Michael Bisch (Centre psychothérapique de Nancy-Laxou, RESPADD), Nicolas Bonnet (RESPADD), Julien Bouvret (Groupe-ment Addictions Franche-Comté, RESPADD), Mathieu Chappuy (Hospices Civils de Lyon), Grégoire Cleirec (Groupe de Recherche et d'Études Cliniques sur les Cannabinoïdes, GRECC), Pierre Champy (Université Paris-Saclay), Kevin Condé (RESPADD), Alain Dervaux (Établissement Public de Santé Barthélémy Durand), Marianne Hochet (RESPADD), Fabienne Lopez (Principes Actifs), Emmanuel Lahaie (Santé Publique France), Maela Le Brun Gadelius (Bus 31/32), Alexandre Maciuk (Université Paris-Saclay), Wajdi Mehtelli (AP-HP, RESPADD), Fabrice Perez (Techno+, Culture Drogues), Perrine Roux (SESSTIM), Lionel Sayag (PROSES), Christian Sueur (GRECC), Michael Susset (Université Paris-Saclay), Nicolas Thiercelin (Centre Hospitalier des 4 Villes), Jacques Yguel (Centre Hospitalier du Pays d'Avesnes).

### **Citation recommandée**

BONNET N, CONDÉ K, HOCHET M, *Vadémécum Cannabis et Cannabinoïdes*, RESPADD, Paris, février 2025, 208 pages.

© Édition Respadd 2025  
[www.respadd.org](http://www.respadd.org)

*Couverture et mise en page* : Bernard Artal Graphisme  
*Tirage* : février 2025 – Imp. CIA Graphic  
*Dépôt légal* : février 2025  
Exemplaire gratuit, ne peut être vendu  
ISBN : 978-2-490727-17-9

# Préambule

Ce vadémécum est rédigé dans le cadre du projet **Cannabioscope** (cf. encart *infra*).

Il est destiné aux professionnel-le-s de la relation d'aide, aux intervenant-e-s du secteur médico-social, aux usager-ère-s et, plus généralement, à toute personne intéressée par ce sujet.

Dans cet ouvrage, le terme « cannabis » est utilisé au sens large pour faire référence à la plante *Cannabis sativa* L, sans tenir compte des conventions courantes tendant à distinguer le « cannabis » au sens strict du « chanvre cultivé ». En effet, ces deux concepts désignent une même entité botanique qu'il n'est pas nécessaire de subdiviser en fonction des usages dans le cadre de notre travail.

## ZOOM SUR LE PROJET **CANNABIOSCOPE**

Le projet **CANNABIOSCOPE** est une recherche-action visant à mettre en place des solutions logistiques et techniques avancées permettant une recherche de haut-niveau sur le cannabis et les cannabinoïdes, sur les usager-ère-s de ces produits, ainsi que de mettre en œuvre une stratégie efficace de réduction des risques (RDR) relative à ces substances.

Le projet Cannabioscope se décline en trois volets :

- le développement d'une **solution analytique mobile** visant à identifier les cannabinoïdes dans diverses drogues. La méthode est basée sur la chromatographie liquide, la spectrométrie UV et la spectrométrie de masse. Le critère de mobilité est destiné à permettre son déploiement sur le terrain pour la mise en œuvre de programmes d'analyse de drogues à visée de RDR par des associations. Ce volet est piloté par l'université Paris-Saclay ;
- la mise en œuvre d'une **recherche observationnelle** portant sur les usager-ère-s de cannabis et de cannabinoïdes, basée sur la complétion de questionnaires et la tenue d'entretiens semi-directifs. Ce volet est piloté par l'unité mixte de recherche SESSTIM (Aix Marseille Université/IRD/INSERM) ;
- la **publication d'un guide** destiné à contribuer à la diffusion de données actualisées sur le cannabis et les cannabinoïdes. Sa rédaction est pilotée par l'équipe du Réseau de prévention des addictions (RESPADD).

LE PROJET EST FINANCÉ PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCA)  
ET L'INSTITUT POUR LA RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE (IRESP).

## Conventions rédactionnelles

Ce guide utilise l'écriture inclusive afin d'assurer une meilleure inclusivité de genre.

De plus, dans un souci de laïcisation des éléments historiques, les dates seront exprimées par rapport à l'ère commune. Ainsi, « avant l'ère commune » (AEC) s'entend au sens de « avant J.-C. » et « de l'ère commune » (EC) s'entend au sens de « après J.-C. ».

Enfin, sauf précision contraire, le sigle simplifié « THC » fait référence au stéréoisomère (-)-*trans*- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, qui correspond à celui qui est majoritairement produit par la plante de cannabis, et dont la dénomination commune internationale (DCI) est « dronabinol ».



# Table des matières

Page

## I. Statistiques et épidémiologie 15

1. Données françaises .....	15
A) En population générale .....	15
B) Chez les jeunes .....	16
C) Chez les adultes .....	18
2. Données internationales .....	19
A) Europe .....	19
B) Monde .....	20

## II. Éléments historiques 25

1. Antiquité .....	25
2. XIX <sup>e</sup> siècle : triomphe en Occident .....	26
3. XX <sup>e</sup> siècle : prohibition et avancées scientifiques .....	26
A) États-Unis : les racines de la prohibition .....	26
B) Influence mondiale des États-Unis .....	28
C) Essor de la recherche .....	29
D) XXI <sup>e</sup> siècle : tendance à l'inflexion réglementaire .....	29

## III. Cannabis : présentation générale 31

1. Plante : généralités, variations, nomenclature .....	31
A) Description botanique générale .....	31
B) Variations et nomenclature .....	34
C) Terminologie vernaculaire .....	38
2. Composition chimique du cannabis .....	39
A) Phytocannabinoïdes .....	39
B) Terpènes et terpénoïdes .....	44
C) Flavonoïdes .....	46
D) Effet d'entourage .....	48
3. Usages et modes de consommation .....	51
A) Usages .....	51
B) Produits et modes de consommation .....	56
4. Données légales .....	64
A) En France .....	64
B) À l'étranger .....	67



<b>IV. Cannabinoïdes de synthèse</b>	<b>75</b>
1. Introduction et définition	75
2. Contexte, historique et situation actuelle	77
A) Énième déclinaison du phénomène des designer drugs	77
B) 2008-2009 : premières identifications	77
C) Évolution et situation actuelle	78
3. Structure chimique	80
A) Structure générale	80
B) Nomenclature systématique	81
C) Classification	82
4. Statut légal en France	82
5. Pharmacologie	83
A) Cibles attendues	84
B) Cibles secondaires	86
6. Effets	86
A) Effets attendus	86
B) Effets inattendus	87
C) Mortalité directe et indirecte	87
<b>V. Pharmacologie fondamentale et clinique</b>	<b>89</b>
1. Le système endocannabinoïde	89
A) Approche historique	89
B) Approche contemporaine : l'endocannabinoïdome	91
C) Fonctions du système endocannabinoïde	92
D) Stratégies de modulation de la transmission cannabinoïdérique	97
2. Pharmacologie fondamentale	99
A) Cannabinoïdes	99
B) Terpénoïdes et flavonoïdes	105
3. Pharmacologie clinique	108
A) Effets aigus	108
B) Effets chroniques	110
C) Interactions pharmacocinétiques	114
D) Interactions pharmacodynamiques	116
E) Autres considérations	116
<b>VI. Cannabis médical</b>	<b>119</b>
1. Contexte et rappels généraux	119
A) Contexte	119
B) Rappels généraux de lecture d'articles	119
2. État de la science	122
A) Indications les plus consensuelles	122
B) Indications à plus faible niveau de preuve	127

<b>3. Titration</b>	<b>131</b>
A) Principe général	131
B) Protocole de l'ANSM	131
C) Protocole de Bhaskar <i>et al.</i>	132
<b>4. En France</b>	<b>133</b>
A) Chronologie	133
B) Rapport d'évaluation	137
<b>5. Spécialités existantes</b>	<b>147</b>
<hr/>	
<b>VII. Trouble de l'usage du cannabis</b>	<b>145</b>
<b>1. Définition, prévalence et critères diagnostics</b>	<b>145</b>
<b>2. Repérage</b>	<b>148</b>
A) CAST	149
B) CUDIT-R	150
<b>3. Après le repérage</b>	<b>150</b>
<b>4. Prise en charge</b>	<b>153</b>
A) Généralités	153
B) Objectifs de la prise en charge addictologique	153
C) Pharmacothérapies	154
D) Interventions psychosociales	155
<hr/>	
<b>VIII. Réduction des risques</b>	<b>159</b>
<b>1. Principe et définitions</b>	<b>159</b>
<b>2. RDR et cannabis</b>	<b>159</b>
A) Principes généraux	160
B) Éléments de dosage	161
C) Gestion de la tolérance	164
D) Visuels RDR	164
<hr/>	
<b>IX. Techniques analytiques</b>	<b>173</b>
<b>1. Analyses sur prélèvements biologiques</b>	<b>173</b>
A) Dans le sang	174
B) Dans l'urine	174
C) Dans la salive	175
<b>2. Analyse de drogues</b>	<b>176</b>
A) Définition et principes	176
B) Cas de l'analyse du cannabis et des cannabinoïdes	177
C) Cannabinoscope : focus analytique	178
D) Cannabinoscope : focus observationnel	179
<hr/>	
<b>X. Bibliographie</b>	<b>183</b>



# Liste des figures

Page

Figure 1	Usages d'alcool, tabac, cannabis en France chez les 11-75 ans	17
Figure 2	Tendances d'usage de cannabis en France à 17 ans	19
Figure 3	Tendances d'usage de cannabis en France chez les 18-64 ans	20
Figure 4	Cartographie des usages dans l'année chez les 15-64 ans	22
Figure 5	Nombre d'usager·ère·s (année écoulée) de cannabis en 2021	22
Figure 6	Prévalence d'usage dans l'année écoulée aux USA chez les plus de 12 ans	23
Figure 7	Différents supports de propagande utilisés aux États-Unis dans les années 1930	28
Figure 8	Feuille de cannabis	32
Figure 9	Inflorescences mâles et femelles	33
Figure 10	La fleur femelle et sa bractéole	34
Figure 11	Trichomes	35
Figure 12	Taxonomie du genre cannabis, d'après Small & Cronquist	38
Figure 13	Numérotation des pCB, exemple du $\Delta^9$ -THC	43
Figure 14	Décarboxylation, exemple du THCA	44
Figure 15	Voie de synthèse des principaux phytocannabinoïdes chez <i>Cannabis sativa</i>	46
Figure 16	Exemples de terpénoïdes fréquents dans le cannabis	47
Figure 17	Schéma simplifié des voies de biosynthèse des mono- et sesquiterpénoïdes et articulation avec la voie de biosynthèse de phytocannabinoïdes	48
Figure 18	Exemples de flavonoïdes du cannabis	49
Figure 19	Voie de biosynthèse des cannflavines, selon Rea <i>et al.</i>	49
Figure 20	Possibles porosités des frontières entre les catégories habituelles d'usages	58
Figure 21	Différents produits dérivés du cannabis	60
Figure 22	Tendances de consommation au Canada par type de produits	63
Figure 23	Formes préférées USA en 2018-2020	63
Figure 24	Représentation schématisée de la cinétique clinique des voies inhalée et orale	65
Figure 25	Variations des peines prévues par les textes en fonction de la nature des stupéfiants	69
Figure 26	Peines prévues par les textes nationaux pour usage simple de cannabis	70
Figure 27	Peines prévues par les textes nationaux pour possession de cannabis en vue de l'usage personnel	71
Figure 28	Légalité du cannabis aux États-Unis, CSG 2023	74
Figure 29	Un sachet de Spice Diamond	81
Figure 30	Nombre de nouveaux SC identifiés en Europe par an	82
Figure 31	Cumul des SC identifiés en Europe depuis 2008	82
Figure 32	Part des CS dans les NPS identifiées en Europe depuis 2008	83
Figure 33	Structure générale des CS, exemples d'application de nomenclature systématique	84
Figure 34	La puissance dépend de l'affinité	88
Figure 35	L'efficacité (ou activité intrinsèque) d'un agoniste	88
Figure 36	N-arachidonyléthanolamide (AEA)	94
Figure 37	2-arachidonylglycérol (2-AG)	94
Figure 38	Aperçu simplifié des voies métaboliques des deux principaux eCB	96
Figure 39	Localisation des récepteurs CB <sub>1</sub> et CB <sub>2</sub>	97
Figure 40	Schéma simplifié d'une synapse.	99
Figure 41	Stratégies de modulation de la transmission cannabinoïdérique	101



Figure 42	Parcours pharmacocinétique des cannabinoïdes par voie inhalée et orale	106
Figure 43	Diagramme de Venn des drogues	113
Figure 44	Pyramide des niveaux de preuve scientifique	125
Figure 45	<i>Cannabis Abuse Screening Test</i>	153
Figure 46	CUDIT-R-Fr, partie 1	155
Figure 47	CUDIT-R-Fr, partie 2	156
Figure 48	Protocole de resensibilisation au THC	169
Figure 49	Visuel RDR cannabis	170
Figure 50	Visuel RDR cannabis	171
Figure 51	Visuel RDR cannabis	172
Figure 52	Visuel RDR cannabis	173
Figure 53	Visuel RDR cannabis	174
Figure 54	Visuels RDR cannabis	175
Figure 55	Exemple de fiche de collecte : version Bus 31/32	184

## Liste des tableaux

Page

Tableau 1	Usage de cannabis en France au collège et au lycée	18
Tableau 2	Usage de cannabis en France à 17 ans	18
Tableau 3	Usages de cannabis en France chez les 18-64 ans	19
Tableau 4	Prévalence d'usage de cannabis en Europe chez les 15-64 ans	21
Tableau 5	Usages non médicaux de cannabis sur les 12 derniers mois au Canada	23
Tableau 6	Fréquence des usages non médicaux de cannabis au Canada	24
Tableau 7	Les trois chémotypes initiaux et les deux proposés ultérieurement	39
Tableau 8	Éléments relatifs à la terminologie vernaculaire	40
Tableau 9	Les 5 principaux phytocannabinoïdes du cannabis	43
Tableau 10	Sélection de publications en faveur et en défaveur de l'effet d'entourage	52
Tableau 11	Principaux produits du cannabis disponibles sur les marchés ouverts	62
Tableau 12	Peines prévues par le Code Pénal pour les faits de trafic de stupéfiants	67
Tableau 13	Détail d'application sur les exemples proposés <i>supra</i>	85
Tableau 14	Premières enzymes identifiées dans le métabolisme des eCB	94
Tableau 15	Activité des eCB vrais sur plusieurs cibles moléculaires et fonctions attribuées	100
Tableau 16	Spécificités pharmacodynamiques de l'AEA et du 2-AG	101
Tableau 17	Principaux paramètres pharmacocinétiques du THC et du CBD	105
Tableau 18	Cinétique des effets perçus par les voies inhalée et orale	106
Tableau 19	Cibles moléculaires du THC et du CBD	108
Tableau 20	Principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs des CYP 3A4/5, 2C9 et 2C19	120
Tableau 21	Niveaux de qualité de preuve selon l'approche GRADE	125
Tableau 22	Protocole ANSM de titration en cannabis CBD dominant	137
Tableau 23	Protocole ANSM de titration en cannabis équilibré THC:CBD	137
Tableau 24	Synthèse du protocole Bhaskar par APES	138
Tableau 25	Médicaments à base de cannabis disponibles durant la troisième année de l'expérimentation	142
Tableau 26	Résumé des spécialités pharmaceutiques à base des cannabinoïdes	147
Tableau 27	Principales matrices de détection des usages de cannabis	179

# Sigles et abréviations

2-AG	2-arachidonylglycérol
AEA	N-arachidonyléthanolamide (ou anandamine)
AEC	Avant l'ère commune (cf. conventions rédactionnelles)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BCP	β-caryophyllène
BHO	Butane hash oil
CBC	Cannabichromène
CBCA	Acide cannabichroménique
CBD	Cannabidiol
CBDA	Acide cannabidiolique
CBDV	Cannabidivarine
CBE	Cannabielsoine
CBG	Cannabigérol
CBGA	Acide cannabigérolique
CBL	Cannabicyclol
CBN	Cannabinol
CBNA	Acide cannabinoïque
CBND	Cannabinodiol
CBT	Cannabitriol
CEIP-A	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CP	Code pénal
CS	Cannabinoïdes de synthèse
CSP	Code de la santé publique
CSG	Council of State Governments
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CST	Comité scientifique temporaire
CUD	Cannabis use disorder (trouble de l'usage du cannabis)
CYP	Cytochromes P450
DC	District of Columbia (ou ville de Washington, ≠ état de Washington)
DCI	Dénomination commune internationale
DEA	Drug Enforcement Administration
DGS	Direction Générale de la Santé
DMAPP	Diméthylallyl-pyrophosphate
EC	De l'ère commune (cf. conventions rédactionnelles)
eCB	Endocannabinoïde
ELSA	Équipes de liaison et de soins en addictologie
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EPPH	Effet de premier passage hépatique
EUDA	European Union Drugs Agency (ex-EMCDDA)
EVALI	E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury
EWSR	European Web Survey on Drugs
FDA	Food and Drugs Administration

<b>G3P</b>	Glyceraldéhyde 3-phosphate
<b>GABA</b>	Acide 1-aminobutyrique
<b>HHC</b>	Hexahydrocannabinol
<b>HHCP</b>	Hexahydrocannabiphorol
<b>HHCP0</b>	Acétate de HHCP
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IFN</b>	Interféron
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>IPP</b>	Isopentényl-pyrophosphate
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>LFSS</b>	Loi de financement de la sécurité sociale
<b>MAO</b>	Monoamine oxydase
<b>MEP</b>	Méthylérythritol phosphate
<b>n/a</b>	Non applicable OU non disponible (not available)
<b>NIDA</b>	National Institute on Drug Abuse
<b>NM</b>	Neuromédiateur
<b>NPS</b>	New psychoactive substances (nouvelles substances psychoactives)
<b>NSDUH</b>	National Survey on Drug Use and Health
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>pCB</b>	Phytocannabinoïde
<b>PHO</b>	Propane hash oil
<b>PLFSS</b>	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
<b>RCT</b>	Randomised controlled trial (essai clinique randomisé contrôlé)
<b>RDR</b>	Réduction des Risques
<b>RESPADD</b>	Réseau de Prévention des Addictions
<b>SAMHSA</b>	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
<b>SCRA</b>	Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists (≡ cannabinoïdes de synthèse)
<b>SEC</b>	Système endocannabinoïde
<b>SESSTIM</b>	Sciences économiques et sociales de la santé & traitement de l'information médicale
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SpF</b>	Santé publique France
<b>SUD</b>	Substance use disorder (trouble de l'usage d'une substance)
<b>THC</b>	(-)- <i>trans</i> - $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
<b>THCA</b>	Acide $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinolique
<b>THCP</b>	Tétrahydrocannabiphorol
<b>THCP0</b>	Acétate de THCP
<b>THCV</b>	Tétrahydrocannabivarine
<b>UE / UE27</b>	Union Européenne (27 membres)
<b>UNCND</b>	United Nations Commission on Narcotic Drugs
<b>UNODC</b>	United Nations Office on Drugs and Crime
<b>USA</b>	États-Unis d'Amérique
<b>VAE</b>	Acétate de vitamine E
<b>WDR</b>	World Drug Report

# Lexique

**Cannabinoïde** : au sens pharmacologique, toute molécule qui interagit avec le système endocannabinoïde\*.

**Cannabinoïde de synthèse** : cannabinoïde\* artificiel, créé en laboratoire par synthèse chimique ou hémisynthèse. Peut parfois être désigné sous d'autres dénominations (cf. chapitre IV).

**Cannabis** : dans ce document, le terme « cannabis » fait référence à toute plante appartenant à l'espèce *Cannabis sativa*, indépendamment de sa composition chimique ou de son statut légal. Ainsi, le chanvre\*, au sens agricole, est considéré comme du cannabis.

**Chanvre** : « chanvre » est le nom français des plantes du genre *Cannabis*. Scientifiquement, tout cannabis\* est donc du chanvre, et inversement. En pratique, certains secteurs industriels préfèrent employer le mot chanvre, probablement pour s'affranchir du stigmate associé au terme cannabis. Ces considérations ne sont pas reprises dans ce document, qui utilise le terme cannabis, indifféremment des usages. Le terme chanvre peut toutefois apparaître occasionnellement, soit pour évoquer cet aspect sémantique, soit à l'occasion de citations ou de documents d'origine tierce.

**Cultivar** : un cultivar, aussi appelé « variété horticole » ou « variété cultivée », correspond à un type de plantes (d'une même espèce) obtenu en culture, généralement par sélection variétale, pour exprimer des caractéristiques particulières. Ces caractéristiques peuvent être de nature morphologique (e.g. aspect de la plante, couleur de la fleur, forme des feuilles), agronomiques (e.g. vitesse de croissance, résistance aux ravageurs) ou chimique (e.g. taux de sucre, composition en diverses autres molécules). À titre d'exemple, 'Gala' et 'Granny Smith' sont deux cultivars du pommier (*Malus domestica*). Techniquement, pour être reconnu, un cultivar doit être enregistré au *Code international pour la nomenclature des plantes cultivées*. Pour le cannabis, cette dernière condition n'est généralement pas remplie. Toutefois, plusieurs auteurs considèrent que la notion de cultivar reste plus appropriée que celle de variété\*, source de confusion.

**Dioïque** : se dit d'une plante dont les fleurs sont unisexuées et portées par des pieds différents (pieds mâles, pieds femelles).

**Endocannabinoïde** : cannabinoïde produit par le règne animal. Ce sont les ligands endogènes du système endocannabinoïde\* (SEC). L'anandamide et le 2-AG sont des endocannabinoïdes.

**Enivrant** : qui provoque une ivresse (non limitée à l'ivresse alcoolique). Dans le cadre du présent document, ce terme a été préféré aux termes « psychotrope\* » et « psychoactif\* », pour s'affranchir de la polysémie du premier ou des débats éventuels sur le second.

**Flavonoïde** : les flavonoïdes sont une classe de composés polyphénoliques d'origine végétale qui jouent un rôle dans la lutte contre le stress oxydatif et contribuent à la pigmentation des plantes

**Génotype** : le génotype correspond au patrimoine génétique d'un organisme.

**Homéostasie** : capacité d'un système à maintenir son équilibre interne malgré la variation des contraintes externes. Par exemple, le maintien de la température corporelle à 37 °C en dépit des variations de température ambiante constitue une forme d'homéostasie.



**Phénotype** : le phénotype correspond à l'ensemble des caractères observables d'un organisme. Il résulte d'une interaction entre le génotype\* et l'environnement.

**Phytocannabinoïde** : cannabinoïde\* produit par le règne végétal. Le THC et le CBD sont des phytocannabinoïdes.

**Psychoactif** : qui agit sur le système nerveux d'une manière qui modifie les perceptions, les sensations, l'humeur, la cognition, le comportement ou la conscience. Terme plutôt utilisé dans les pays anglo-saxons, en France on lui préfère généralement le terme « psychotrope\* ». Pour éviter les débats, nous avons choisi de le substituer ici par le « enivrant\* ».

**Psychotrope** : au sens courant, terme quasi-synonyme de « psychoactif\* ». Ce dernier terme est souvent substitué par « psychotrope » en français. S'y ajoute une définition légale au sens de la *Convention sur les substances psychotropes* de 1971, établissant une liste des substances juridiquement considérées comme psychotropes. Pour éviter le double sens et les éventuels débats, nous avons choisi de le substituer, dans son sens courant, par le terme « enivrant\* ».

**Système endocannabinoïde** : système de neurotransmission majeur impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. On estime que son rôle principal est de réguler l'homéostasie\* de l'organisme. Il se compose d'un ensemble de récepteurs, de molécules endogènes (endocannabinoïdes\*) se liant à ces récepteurs et de la machinerie enzymatique intervenant dans la synthèse et la dégradation de ces endocannabinoïdes.

**Terpènes et terpénoïdes** : les *terpènes* sont définis comme des hydrocarbures (composés organiques constitués exclusivement de carbone et d'hydrogène) dont le squelette chimique dérive d'une unité de base appelée isoprène, constituée de 5 atomes de carbone. Les *terpénoïdes* sont des composés de structure similaire mais contenant également de l'oxygène, au sein de groupes fonctionnels variés. Bien que non strictement chevauchants, les deux termes sont souvent utilisés de façon interchangeable par de très nombreux auteurs.

**Variété** : le terme variété peut avoir deux sens différents. Dans le langage courant, la notion de variété correspond plus ou moins à celle de « variété cultivée » ou cultivar\*, telle que définie plus haut. Du point de vue botanique, la variété (latin : *varietas*) est un taxon, c'est-à-dire une entité de classification (comme l'ordre, la famille, le genre, etc.), qui se situe à un niveau inférieur au rang d'espèce. Afin d'éviter toute confusion entre les deux concepts, nous avons choisi d'éviter d'utiliser cette notion, au profit du terme cultivar\* quand cela était possible, seul le chapitre traitant de nomenclature (III.1.B) aborde la variété au sens botanique.

\* terme également défini dans le lexique.





**O**n lit régulièrement, dans la presse généraliste, que le cannabis est l'une des drogues les plus consommées à travers le monde. D'aucun-e-s pourraient penser que cette assertion est insuffisante et mériterait d'être illustrée par des données chiffrées, accompagnées de leurs tendances respectives. Le présent chapitre a pour objectif de présenter de tels éléments.

Dans l'objectif de retranscrire la complexité épidémiologique des usages de drogues, les organismes en charge des statistiques sur ce sujet différencient classiquement plusieurs niveaux de consommation. Par exemple, l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) peut discriminer jusqu'à cinq niveaux d'usage de cannabis :

- **EXPÉRIMENTATION**  
(au moins un usage au cours de la vie),
- **USAGE DANS L'ANNÉE OU « ACTUEL »**  
(au moins un usage au cours des 12 derniers mois),
- **USAGE DANS LE MOIS OU « RÉCENT »**  
(au moins un usage au cours des 30 derniers jours),
- **USAGE RÉGULIER**  
(au moins 10 usages au cours des 30 derniers jours),
- **USAGE QUOTIDIEN**  
(au moins un usage par jour au cours des 30 derniers jours).

## 1. Données françaises

Les estimations concernant la France sont généralement publiées par l'OFDT, en exploitant les données fournies par Santé publique France (SpF). Selon la source des données brutes, les estimations peuvent concerner des classes d'âges différentes.

### A) En population générale

Dans l'édition 2022 de ses « chiffres clés », l'OFDT confirme la troisième place du cannabis parmi les substances psychoactives les plus consommées en France, derrière l'alcool et le tabac<sup>(1)</sup>. Les données, portant sur les personnes de **11-75 ans**, sont présentées en figure 1.



■ FIGURE 1 Usages d'alcool, tabac, cannabis en France chez les 11-75 ans (OFDT, 2022)

## B) Chez les jeunes

Chez les jeunes, les chiffres sont issus de deux grandes enquêtes.

👉 L'enquête **EnCLASS** (*Enquête nationale en collèges et en lycées chez les adolescents sur la santé et les substances*) s'intéresse aux niveaux de consommation au collège et au lycée (de la 6<sup>ème</sup> à la terminale). La grille de lecture est volontairement basée sur la classe plutôt que sur l'âge.

Les données de l'édition 2022<sup>[2]</sup> sont fournies en tableau 1.

Produit	Usage	Ensemble 2018	Ensemble 2022		Garçons 2022	Fillles 2022
<b>Collège</b>						
Cannabis	Expérimentation (4 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> )	6,7	5,3	↘	6,5	> 4,0
	Usage dans le mois (4 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> )	4,5	2,8	↘	3,5	> 1,9
	Régulier (4 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> )	1,3	0,9	→	1,1	= 0,6
	Quotidien (4 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> )		0,5		0,6	= 0,3
<b>Lycée</b>						
Cannabis	Usage dans la vie	33,1	22,5	↘	24,0	> 21,1
	Usage dans l'année	26,5	17,6	↘	18,9	> 16,3
	Usage dans le mois	17,3	10,6	↘	12,0	> 9,2
	Régulier	6,2	2,9	↘	3,1	= 2,7
	Quotidien		1,5		1,9	= 1,1

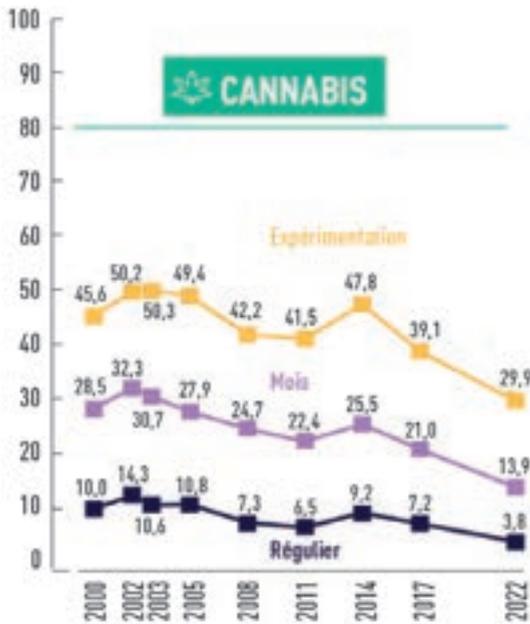
■ TABLEAU 1 Usage de cannabis en France au collège et au lycée (OFDT/EnCLASS, 2024)

➔ L'enquête ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations lors de la Journée d'appel et de préparation à la défense) est réalisée à l'occasion de la journée d'appel de préparation à la défense (devenue « Journée défense et citoyenneté ») et s'intéresse aux niveaux de consommation chez les jeunes de 17 ans.

Les résultats de l'édition 2022<sup>(3)</sup> sont fournis en tableau 2.  
Le graphe des tendances 2000-2022 est présenté en figure 2.

Produit	Usage	Garçons 2022	Fillles 2022	Sex ratio		Ensemble 2022	Ensemble 2017	Évolution (en points)	Évolution (en %)
Cannabis	Expérimentation	31,7	28,0	1,13	***	29,9	39,1	-9,2	-24 %
	Actuel (au moins un usage dans l'année)	24,8	21,8	1,14	***	23,3	31,3	-8,0	-26 %
	Récent (au moins un usage dans le mois)	15,5	12,2	1,27	***	13,9	21,0	-7,1	-34 %
	Régulier (au moins 10 usages dans le mois)	5,3	2,2	2,41	***	3,8	7,2	-3,4	-47 %
	Quotidien	2,4	0,9	2,60	***	1,7	3,4	-1,7	-50 %

■ TABLEAU 2 Usage de cannabis en France à 17 ans (OFDT/ESCAPAD, 2023)



■ FIGURE 2 Tendances d'usage de cannabis en France à 17 ans (OFDT/ESCAPAD, 2023)



L'usage de cannabis chez les jeunes suit une tendance décroissante depuis 2014.  
Globalement, les garçons consomment plus que les filles.

### C) Chez les adultes

Les niveaux d'usage de cannabis chez l'adulte ont fait l'objet d'une publication spécifique de l'OFDT en 2022<sup>[4]</sup>. Des données actualisées<sup>[5]</sup>, publiées mi-2024, sont proposées en tableau 3. Le graphe des tendances 1992-2023 est présenté en figure 3.

	2017		2023						
	Ensemble (n=20465)	Ensemble (n=12496)	Hommes (n=4225)	Femmes (n=4270)	18-24 ans (n=1452)	25-34 ans (n=2426)	35-44 ans (n=2695)	45-54 ans (n=2845)	55-64 ans (n=2194)
Dans la vie	44,8	50,4	57,6	43,4	77,7	59,7	46,2	48,9	36,1
Au cours des 12 derniers mois	11,0	10,8	14,5	7,2	14,0	14,0	10,8	6,2	3,3
Au cours des 30 derniers jours	6,6	6,3	8,8	4,0	10,0	9,3	6,3	3,8	1,9
Régulier	3,6	3,4	4,9	2,0	4,6	5,1	3,4	2,2	1,2
Quotidien	2,2	2,3	3,2	1,4	3,5	3,0	2,9	1,8	1,0

■ TABLEAU 3 Usages de cannabis en France chez les 18-64 ans (OFDT, 2024)



■ FIGURE 3 Tendances d'usage de cannabis en France chez les 18-64 ans (OFDT, 2024)

L'organisme souligne les points suivants<sup>[5]</sup> :

- une hausse continue des niveaux d'expérimentation depuis 1992 ;
- une stabilisation des niveaux d'usage dans l'année depuis 2014, après une augmentation continue sur la période précédente (1992-2014) ;
- une stabilisation des niveaux d'usage régulier depuis 2017 ;
- des augmentations plus marquées au sein de la tranche la plus âgée (55-64 ans), qui reste toutefois moins consommatrice que les tranches les plus jeunes.



L'usage de cannabis chez les adultes est relativement stable sur la période 2017-2023, sauf pour l'expérimentation qui a augmenté. Comme chez les jeunes, les hommes consomment plus que les femmes.

## 2. Données internationales

### A) Europe

Au niveau européen, les chiffres sont fournis par l'ex-*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA), renommé *European Union Drugs Agency* (EUDA) courant 2024.

Dans son rapport 2024, l'agence fournit de nombreuses données<sup>(6)</sup>. À l'échelle européenne, 8 % de la population adulte, soit 22,8 M de 15-64 ans, ont consommé du cannabis au cours de l'année écoulée. Les prévalences détaillées de différents niveaux d'usage de cannabis (au cours de la vie, de la dernière année, du dernier mois) sont disponibles pour 29 pays (UE27 + Norvège et Turquie). Elles sont reproduites en tableau 4 et illustrées en figure 4.

Pays	Date	Prévalence % (15-64 ans)		
		Vie	Année	Mois
Allemagne	2021	34,7	8,8	4,3
Autriche	2020	22,7	6,3	3,6
Belgique	2018	22,6	7	4,3
Bulgarie	2020	8,7	2,4	1
Chypre	2022	18	6	3,1
Croatie	2019	22,9	10,2	5,6
Danemark	2023	37,6	6,6	3,2
Espagne	2022	40,9	10,6	8,6
Estonie	2018	24,5	6,6	2,3
Finlande	2022	31,2	9	4,3
France	2021	47,3	10,6	5,9
Grèce	2015	11	2,8	1,3
Hongrie	2019	6,1	1,3	0,9
Italie	2022	34,8	10,8	5
Irlande	2019	24,4	7,1	3,4
Lettonie	2020	15	3,9	2,1
Lituanie	2021	13,7	4,3	1,5
Luxembourg	2019	23,3	5,4	2,3
Malte	2013	4,3	0,9	0,4
Norvège	2022	27,1	5,5	2,4
Pays-Bas	2022	28,8	10,2	6,1
Pologne	2018	12,1	3,8	2
Portugal	2022	12,2	2,8	2,4
Roumanie	2019	6,1	3,5	1,8
Slovaquie	2023	23,1	5,4	3,2
Slovénie	2018	20,7	5,9	3
Suède	2022	17,8	3,2	1,2
Tchéquie	2020	29,9	11,1	6,8
Turquie	2017	2,7	1,1	0,8

■ TABLEAU 4 Prévalence d'usage de cannabis en Europe chez les 15-64 ans (EUDA, 2024)

Toutefois, mentionnons ici, à titre de complément, que des variations méthodologiques dans le recueil des données peuvent exister entre certains pays, voire au sein d'un même pays entre deux périodes. Ainsi, les analyses comparatives sont assez délicates<sup>[7]</sup>. De plus, les réglementations sont très hétérogènes (cf. chapitre III.4).

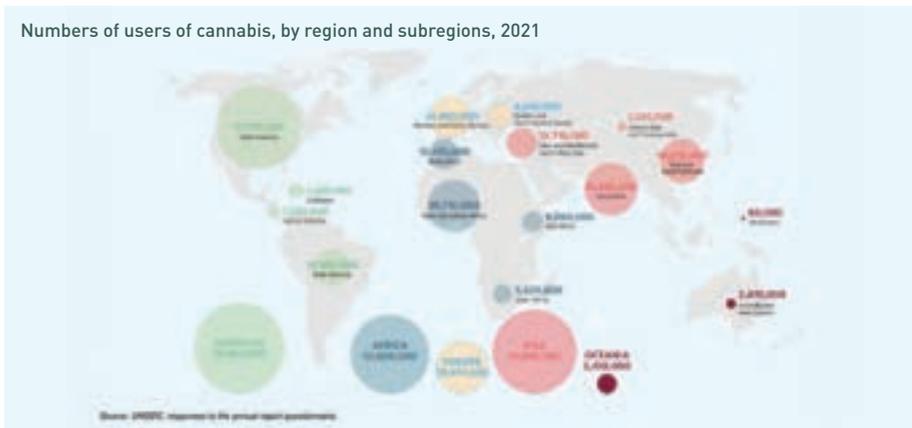


■ FIGURE 4 Cartographie des usages dans l'année chez les 15-64 ans (EUDA, 2024)

## B) Monde

Selon le rapport mondial sur les drogues (*World Drug Report*, WDR) publié par les Nations Unies (*United Nations Office on Drugs and Crime*, UNODC), le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde. En 2022 (rapport WDR 2024), l'usage mondial de cannabis dans l'année écoulée concernait 4,4 % de la population adulte (228 millions de personnes), majoritairement des hommes (76 %), contre 5,5 % des 15-16 ans (14 millions de personnes)<sup>[8]</sup>.

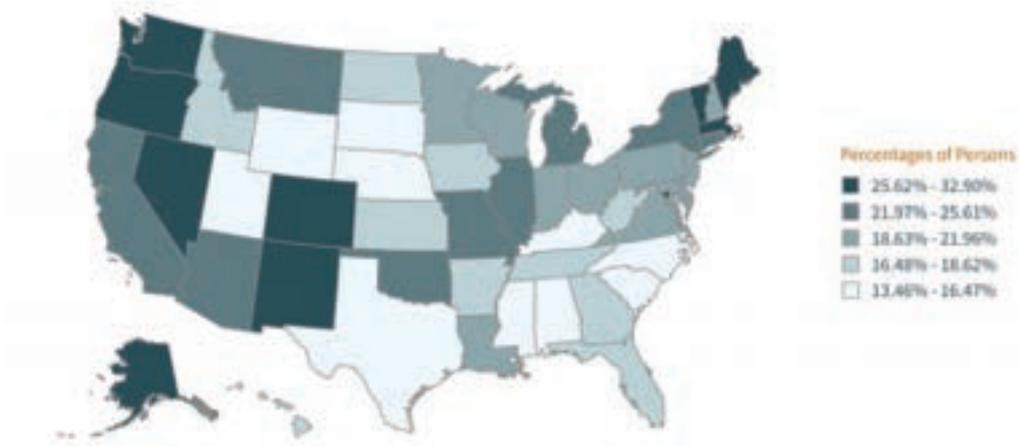
La figure 5 montre la répartition des usager-ère-s de cannabis dans le monde en 2021 (rapport WDR 2023, le rapport 2024 ne proposant pas de cartographie équivalente)<sup>(9)</sup>.



■ FIGURE 5 Cartographie des usages dans l'année chez les 15-64 ans (EUDA, 2024)

• **AUX ÉTATS-UNIS**, les données de la *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH), menée par la *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA) rapportent que l'usage de cannabis dans l'année écoulée concernait en 2022 : 11,5 % des 12-17 ans (2,9 M de personnes), 38,2 % des 18-25 ans (13,3 M) et 20,6 % des plus de 26 ans (45,7 M). De façon globale, 22 % des américains de plus de 12 ans (61,9 M) avaient consommé du cannabis dans l'année en 2022<sup>(10)</sup>. La répartition entre états de la prévalence d'usage dans l'année écoulée en 2022 est présentée en figure 6. On mentionnera ici, pour information, que les différents états américains ont des réglementations très hétérogènes concernant le cannabis (cf. chapitre III.4.B.ii.).

Marijuana Use in Past Year Among Individuals Aged 12 or Older, by State: 2021-2022



■ FIGURE 6 Prévalence d'usage dans l'année écoulée aux USA chez les plus de 12 ans (SAMHSA, 2022)

• **AU CANADA**, où l'usage de cannabis est légal, l'édition 2023 de l'enquête annuelle sur le cannabis <sup>(11)</sup> révèle que 26 % des canadien-ne-s ont consommé du cannabis à des fins non médicales au cours des 12 derniers mois, avec une légère prédominance des hommes (29 %) sur les femmes (23 %). Les plus consommateur-ric-e-s sont les 20-24 ans (48 %, stable vs 2018 et 2022), suivi-e-s par les 16-19 ans (43 %, en hausse vs 2018 et 2022) et les plus de 25 ans (23 %, en hausse vs 2018, en baisse vs 2022) (tableau 5).

Groupe démographique	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)	2022 (%)	2023 (%)
Total <sup>⊕</sup>	22	25	27	25	27	26
Hommes <sup>⊕</sup>	26	29	31	29	30	29
Femmes <sup>⊕</sup>	18	21	23	22	25	23
16 à 19 ans <sup>⊕, ⊖</sup>	36	44	44	37	37	43
20 à 24 ans	44	51	52	49	50	48
25 ans et plus <sup>⊕, ⊖</sup>	19	21	24	22	25	23

<sup>⊕</sup> Différence significative entre 2018 et 2023.  
<sup>⊖</sup> Différence significative entre 2022 et 2023.

■ TABLEAU 5 Usages non médicaux de cannabis sur les 12 derniers mois au Canada

Concernant la fréquence d'usage, 36 % des usager-ère-s à des fins non médicales en consomment moins d'une fois par mois (stable), 15 % en consomment tous les jours (en baisse vs 2018 et 2022), 14 % le font 2-3 jours par mois (en hausse vs 2022) et 11 % le font 1 à 2 jours par semaine (stable) (détails en tableau 6).

Fréquence	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)	2021 (%)	2022 (%)	2023 (%)
Moins d'une journée par mois	35	35	35	33	34	36
1 jour par mois	6	6	7	7	6	7
2 à 3 jours par mois <sup>⊖</sup>	14	14	12	14	12	14
1 à 2 jours par semaine	10	12	13	11	13	11
3 à 4 jours par semaine <sup>⊕</sup>	10	9	9	9	11	9
5 à 6 jours par semaine <sup>⊕</sup>	6	6	7	7	7	8
Tous les jours <sup>⊕, ⊖</sup>	19	18	18	19	18	15

<sup>⊕</sup> Différence significative entre 2018 et 2023.  
<sup>⊖</sup> Différence significative entre 2022 et 2023.

■ TABLEAU 6 Fréquence des usages non médicaux de cannabis au Canada

## RÉSUMÉ Chapitre I

**L**e cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde. En 2022, plus de 220 millions de personnes (soit plus de 4 % de la population mondiale adulte) en avaient fait usage au cours des 12 derniers mois.

**De fortes disparités existent cependant entre les différents pays**, voire au sein même de certains d'entre eux. Par exemple, aux États-Unis, les niveaux d'usage sont très variables d'un État à l'autre. Cette notion est toutefois à mettre en perspective des réglementations qui peuvent être radicalement différentes d'un État à l'autre. Au Canada, pays plus homogène en termes de réglementation (tous les usages du cannabis sont légaux depuis 2018), l'enquête annuelle 2023 rapporte qu'un quart des canadiens auraient consommé du cannabis à des fins non médicale au cours des 12 derniers mois.

Au sein de l'Union Européenne, on retrouve des disparités statistiques et réglementaires, pas toujours très bien corrélées. Ainsi, par exemple, les chiffres d'usage dans l'année et dans le mois aux Pays-Bas, parfois présentés comme l'eldorado des amateur-riche-s de cannabis, ne sont pas très différents de ceux observés en France, pays factuellement bien plus répressif.

**En France, un-e adulte sur deux a déjà consommé du cannabis au moins une fois dans sa vie**, chiffre qui est en augmentation continue depuis les années 1990. En revanche, les autres indicateurs d'usage sont, eux, relativement stables. Ainsi, chez l'adulte, l'usage actuel (au moins une fois sur les 12 derniers mois) et l'usage régulier (au moins 10 fois sur les 30 derniers jours) de cannabis sont stables depuis 2014 et 2017, respectivement. L'usage dans l'année concerne environ 11 % des 18-64 ans et l'usage régulier (10 fois dans le mois) environ 3 % des 18-64 ans. Les adultes les plus âgé-e-s (55-64 ans) consomment moins de cannabis que les plus jeunes (18-24 ans), mais présentent néanmoins les hausses d'usages les plus fortes. Par ailleurs, **les hommes consomment plus que les femmes**.

Chez les jeunes français, les niveaux de consommation décroissent depuis 2014. Cette tendance concerne quasiment tous les indicateurs d'usage disponibles. Comme chez l'adulte, les garçons sont également plus consommateurs que les filles. Parmi les jeunes français de 17 ans, environ 30 % ont expérimenté le cannabis (usage vie), 23 % en ont un usage actuel (usage année), 14 % un usage récent (usage mois), 4 % un usage régulier (10 fois par mois) et moins de 2 % un usage quotidien. ●







# Éléments historiques



**L**’histoire de la médecine et de la pharmacologie est jalonnée de moments où des substances ont été abondamment utilisées avant de tomber dans l’oubli puis, éventuellement, faire l’objet d’un regain d’intérêt. Le cannabis en constitue un parfait exemple.

## 1. Antiquité

Les premières traces de culture du cannabis par l’humanité remontent aux environs de 8000 AEC (avant l’ère commune) en **Mésopotamie**. Il est alors utilisé pour des usages textiles (fibres issues des tiges)<sup>[12]</sup>.

**EN CHINE**, c’est aux alentours de 2700 AEC que l’empereur chinois Shennong aurait recommandé son usage en tant que plante médicinale, notamment pour ses effets toniques et stimulant l’appétit<sup>[13]</sup>. Bien qu’on attribue couramment à Shennong la paternité de la première pharmacopée chinoise, le *Shennong bencao jing*, les historien-ne-s considèrent que cet ouvrage aurait été rédigé plus récemment, aux alentours du I<sup>er</sup> siècle EC (de l’ère commune), par compilation de traditions orales<sup>[12,14]</sup>. Vers le II<sup>e</sup> siècle EC, le médecin Hua-Tho mentionne l’usage du cannabis comme anesthésique<sup>[13,15]</sup>.

**EN ÉGYPTE**, un papyrus daté de 1534 AEC, le *papyrus Ebers*, mentionne un usage antique du cannabis à des fins gynécologiques (contractions vaginales) et ophtalmiques<sup>[13]</sup>. Un peu plus tard, vers 1300 AEC, le *papyrus Berlin* l’évoque dans le traitement du glaucome<sup>[15]</sup>.

**EN INDE**, un des textes sacrés de l’hindouisme, l’*Atharva-Veda*, dont la rédaction remonterait aux environs de 1500 AEC, décrit le cannabis comme l’une des « 5 plantes sacrées<sup>[14]</sup> » et mentionne l’usage d’une préparation en contenant à des fins anxiolytiques<sup>[13]</sup>.

**DANS LA ROME ANTIQUE**, au I<sup>er</sup> siècle EC, Pline l’Ancien préconise l’usage du cannabis contre les contractures articulaires et les brûlures<sup>[13]</sup>.

**EN GRÈCE ANTIQUE**, toujours au I<sup>er</sup> siècle EC, Dioscoride attribue au cannabis la propriété de soulager les douleurs d’oreilles. Puis, au II<sup>e</sup> siècle EC, le médecin Galien, père de la pharmacologie, mentionne l’usage du cannabis à des fins antalgiques et digestives<sup>[13]</sup>.

## 2. XIX<sup>e</sup> siècle : triomphe en Occident

Durant la campagne d'Égypte, les soldats de **Bonaparte** découvrent le haschisch. Malgré un décret de 1800 qui en interdit l'usage sur le sol égyptien, des soldats en ramèneront en France pour leur usage personnel. Plusieurs médecins commenceront alors à s'y intéresser, par exemple René-Nicolas Dufriche et Louis-Rémy Aubert-Roche<sup>[15]</sup>.

Mais c'est essentiellement grâce aux travaux de William Brooke O'Shaughnessy, médecin irlandais, et de Jacques-Joseph Moreau (dit « Moreau de Tours »), aliéniste français, que le cannabis connaîtra une popularité importante en Europe.

Professeur de matière médicale à Calcutta, **O'Shaughnessy**, s'intéresse à la pharmacopée ayurvédique et découvre l'usage local du chanvre indien ou *gunjah*. Il commence par mener des expériences sur des chiens, puis passe à l'espèce humaine. Il l'utilise notamment pour traiter les rhumatismes, le tétanos, le choléra et les convulsions infantiles. Ses expériences sont initialement rapportées en 1839, puis republiées en 1843<sup>[14]</sup>. Entre temps, il en rapporte à un collègue londonien. À la suite de ces travaux, le médecin personnel de la reine Victoria, sir John Russell Reynolds, lui en aurait prescrit pour ses règles douloureuses<sup>[15]</sup>.

De son côté, c'est au gré de ses voyages en Afrique du Nord que le psychiatre **Moreau** découvre l'usage local de haschisch. Au cours des années 1840, il en ramène à Paris, où il le teste d'abord sur lui-même, puis sur ses étudiants<sup>[14]</sup>. En 1844, Moreau crée le « Club des Haschischins », fréquenté par l'élite intellectuelle de l'époque (Alexandre Dumas, Charles Baudelaire, Gustave Flaubert, Honoré de Balzac, Théophile Gautier, Victor Hugo). Ces personnalités se retrouvent régulièrement à Paris, dans un hôtel particulier de l'Île Saint-Louis, pour consommer du *dawamesk*, une confiture à base de haschisch<sup>[15]</sup>. En 1845, Moreau publie un ouvrage, « Du hachisch et de l'aliénation mentale », où il décrit le haschisch comme un moyen d'explorer la genèse des maladies mentales<sup>[12,14]</sup>.

En 1851, le cannabis entre dans la pharmacopée américaine. Quinze ans après, en 1866, il intègre la pharmacopée française. Le cannabis fera partie des analgésiques les plus utilisés jusqu'à la découverte de l'aspirine en 1900<sup>[15]</sup>.

## 3. XX<sup>e</sup> siècle : prohibition et avancées scientifiques

### A) États-Unis : les racines de la prohibition

Le XX<sup>e</sup> siècle est celui de la prohibition mais aussi celui de découvertes scientifiques majeures concernant le cannabis.

Introduite en Jamaïque par des travailleurs indiens au XIX<sup>e</sup> siècle, la consommation de cannabis s'étend rapidement aux Caraïbes, au Mexique puis aux États-Unis (*United States of America*, USA) au début du XX<sup>e</sup> siècle. Initialement répandu chez les populations afro- et latino-américaines, le cannabis gagne en popularité chez les « blancs ». C'est alors le début d'une vague d'initiatives réglementaires visant à prohiber l'usage de cannabis, que certain·e·s auteur·rice·s attribuent à une volonté de contrôle socio-racial ciblant les populations noires et hispaniques<sup>[15,17,18]</sup>.

D'abord instaurée localement, à l'échelle de certains États, la prohibition va faire l'objet d'une politique fédérale à partir des années 1930. En 1930 est créé le *Federal Bureau of Narcotics* (qui deviendra, plus tard, la *Drug Enforcement Administration*, DEA) avec, à sa tête, **Harry J. Anslinger**, qui considère le cannabis comme responsable d'une supposée perversion des « blancs » par les populations racisées. D'aucun-e-s décrivent Anslinger comme le « McCarthy de la drogue » et estiment qu'il aurait reçu le soutien de différents secteurs industriels (tabac, pharmacie, papier, textile) qui voyaient dans le cannabis un possible concurrent de leurs secteurs d'activité respectifs<sup>[15]</sup>. S'ensuit alors une campagne de diabolisation du cannabis dans divers médias (affichages publics, presse, cinéma) (figure 7).



■ FIGURE 7 Différents supports de propagande utilisés aux États-Unis dans les années 1930

En 1937 est voté le **Marihuana Tax Act**. Si cette loi n'interdit pas formellement l'usage de cannabis, elle le taxe très lourdement (usage médical : 1 \$ l'once ; autres usages : 100 \$ l'once) et prévoit de lourdes peines pour ceux qui ne s'y soumettraient pas (amende de 2000 \$ et/ou 5 ans d'emprisonnement)<sup>[14]</sup>. Cette loi freine donc énormément l'usage de cannabis aux États-Unis. En 1941, le cannabis est supprimé de la pharmacopée américaine.

Après avoir fait de « la drogue » un thème important de sa campagne, le président américain **Richard Nixon** la déclare « ennemi public n° 1 » en 1971, ce qui avait surtout pour objectif de criminaliser les populations noires (usagères d'héroïne) et hippies (usagères de cannabis) <sup>[15]</sup>.

L'élection de Jimmy Carter constitue une brève parenthèse à la fin des années 1980, jusqu'à l'élection de **Ronald Reagan** en 1981. Ce dernier relance alors une politique de « guerre à la drogue ».

## B) Influence mondiale des États-Unis

L'influence américaine sur le reste du monde conduit à la diffusion de l'idéologie prohibitionniste à l'échelle planétaire. Cette conjoncture internationale, associée à une perte d'intérêt du monde médical pour le cannabis, aboutira à sa suppression de la pharmacopée française en 1953 <sup>[5]</sup>.

Mais l'influence de la politique américaine sera surtout marquée par l'adoption de la **Convention unique sur les stupéfiants** en 1961. Ce traité des Nations Unies, qualifié d'unique car destiné à remplacer plusieurs conventions antérieures, a pour objectif d'interdire la production, le commerce et la consommation des principales drogues connues à l'époque. Ce texte classe les stupéfiants en quatre tableaux <sup>[15,19]</sup> :

- **tableau I** : substances présentant un potentiel d'abus et produisant des effets nocifs similaires à ceux de la cocaïne ou de la morphine ;
- **tableau II** : substances présentant un potentiel d'abus et produisant des effets nocifs similaires à ceux de la codéine (risques supposés moindres) ;
- **tableau III** : préparations (contenant des stupéfiants non aisément extractibles) peu susceptibles de donner lieu à des abus ou des effets nocifs ;
- **tableau IV** : substances du tableau I dont le potentiel d'abus et d'effets nocifs n'est pas contrebalancé par un intérêt thérapeutique.

Les stupéfiants ainsi définis font l'objet de mesures diverses en fonction de leur classement. À l'époque, le cannabis et sa résine ont été classés aux tableaux I et IV. Ce qui implique, d'une part, que le cannabis était considéré comme présentant des risques sanitaires équivalents à ceux de la cocaïne ou de la morphine et, d'autre part, qu'il ne possédait aucun intérêt thérapeutique. Aujourd'hui, le cannabis et sa résine ont été supprimés du tableau IV.

Il est à noter que la convention unique de 1961 n'est pas contraignante par elle-même, chaque pays signataire doit en transcrire les termes en droit national.

**LA FRANCE**, signataire de la convention unique, se trouve dans cette situation mais ne légifère pas immédiatement. Ce n'est qu'à la fin des années 1960, marquées par Mai 1968, que le pays se préoccupe de l'usage de drogues, et plus spécifiquement après août 1969 et le décès par overdose d'une jeune femme de 17 ans dans les toilettes du casino de Bandol. Une loi est votée dans l'urgence, le 31 décembre 1970 <sup>[15]</sup>. Cette loi, toujours en vigueur à ce jour, considère les usager·ère·s à la fois comme des délinquant·e·s mais aussi comme des malades. À ce titre, iels sont passibles de poursuites pénales mais peuvent aussi se voir proposer une prise en charge médicale à titre d'alternative aux poursuites <sup>[20]</sup> (cf. III.4.A).

À titre d'information, la classification du cannabis selon les termes de la convention unique de 1961 a été modifiée assez récemment. En 2019, un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de supprimer le cannabis et sa résine du tableau IV (ce qui revient à reconnaître son intérêt thérapeutique), tout en maintenant son inscription au tableau I <sup>[21]</sup>.

Cette recommandation sera suivie par la Commission des stupéfiants des Nations Unies (*UN Commission on Narcotics Drugs*, CND) en décembre 2020 <sup>[22]</sup>.

### C) Essor de la recherche

Si le XX<sup>e</sup> siècle est celui de l'internationalisation de la prohibition des drogues, c'est aussi celui durant lequel la recherche scientifique sur le cannabis a fait d'immenses progrès.

À partir des années 1940, des chercheurs tentent d'isoler les principes actifs du cannabis. Le cannabidiol (CBD) est le premier phytocannabinoïde à être isolé, en 1940, par l'équipe d'Adams <sup>[23]</sup>, mais sa structure ne sera élucidée qu'en 1963 par Mechoulam & Shvo <sup>[24]</sup>. L'année suivante, en 1964, Gaoni & Mechoulam <sup>[25]</sup> isolent, décrivent et synthétisent le tétrahydrocannabinol (THC).

Les avancées de la recherche permettent alors d'imaginer que certains organismes animaux, sensibles au cannabis, possèdent des récepteurs inconnus sur lesquels ces substances pourraient agir, voire des ligands endogènes de ces récepteurs <sup>[26]</sup>. C'est finalement l'équipe de Devane qui découvre le premier récepteur endocannabinoïde – le récepteur CB<sub>1</sub> – en 1988 <sup>[27]</sup>, puis l'anandamide – premier ligand endocannabinoïde – en 1992 <sup>[28]</sup>. Très vite, en 1993, Munro *et al.* découvrent un second récepteur endocannabinoïde <sup>[29]</sup> – le récepteur CB<sub>2</sub> –, suivis par Mechoulam *et al.*, qui mettent à jour un second ligand endocannabinoïde <sup>[30]</sup> – le 2-AG – en 1995.

Les premières bases du concept de **système endocannabinoïde** (cf. chapitre V.1) sont ainsi posées au cours des **années 1990**. C'est aussi à la fin de cette décennie que sont publiés les travaux inauguraux de Ben-Shabat *et al.* sur l'**effet d'entourage** <sup>[31]</sup>, lesquels feront l'objet de nombreux commentaires ultérieurs.

### D) XXI<sup>e</sup> siècle : tendance à l'inflexion réglementaire

La période 2000-2020 a été marquée par une tendance internationale à l'assouplissement des réglementations relatives au cannabis, en particulier pour **usage médical**.

De même que la prohibition du cannabis avait pris racine aux USA, c'est à partir des États-Unis qu'ont essaimé les inflexions réglementaires sur son usage médical. Le premier État à légaliser le cannabis médical est la Californie, en 1996. Courant 2024, 38 États américains (+ Washington DC) avaient légalisé le cannabis médical <sup>[32]</sup>.

Hors États américains, le premier pays à légaliser le cannabis médical est le Canada, en 2001.

Hors continent nord-américain, Israël suit le mouvement en 2001. En Europe, les Pays-Bas ouvrent la marche en 2003, suivis par la Suisse en 2011, la Tchéquie et l'Italie en 2013 et l'Allemagne en 2017. L'Australie franchit le pas en 2016 <sup>[33]</sup>.

En parallèle de l'usage médical, il existe aussi une tendance, plus modeste, à la **légalisation de l'usage récréatif**. Ici encore, la tendance naît aux États-Unis, en 2012 avec le Colorado et l'État de Washington (mouvement initié par la dépénalisation en Oregon en 1973). Courant 2024, 24 États (+ Washington DC) avaient légalisé le cannabis récréatif <sup>[32]</sup>. En 2013, l'Uruguay devient le premier pays au monde à légaliser le cannabis récréatif. En 2018, le Canada franchit le pas à son tour, devenant ainsi le premier pays du G7 à légaliser le cannabis récréatif. L'Allemagne suit en 2024 (cf. III.4.B.).

Les nuances entre légalisation et dépénalisation sont abordées dans un encart du chapitre III.4.

## RÉSUMÉ Chapitre II

Le cannabis est une plante utilisée par l'humanité **depuis des millénaires**. Les premières traces connues de sa culture remontent aux environs de 8000 ans avant l'ère commune (AEC). On retrouve des mentions de son usage dans les écrits de plusieurs civilisations antiques, par exemple en Égypte et en Inde, dès 1500 AEC, ainsi que dans la Rome et la Grèce Antiques, au cours des deux premiers siècles de l'ère commune (EC). En Chine, les premiers usages thérapeutiques du cannabis sont attribués à l'empereur Shennong, qui aurait vécu vers 2700 AEC mais dont la pharmacopée éponyme serait en réalité plus récente (vers le I<sup>er</sup> siècle EC).

L'Occident découvre le cannabis au cours du XIX<sup>e</sup> siècle à l'occasion, entre autres, des voyages de Bonaparte, dont les soldats en ont ramené d'Égypte, et de Moreau de Tours, qui en a rapporté d'Afrique et l'a partagé avec l'intelligentsia parisienne qui fréquentait son « Club des Haschischins ».

Le siècle suivant est à la fois celui d'**avancées scientifiques majeures**, comme la découverte du CBD, du THC et du système endocannabinoïde, mais aussi celui du développement mondial d'une **politique de prohibition du cannabis**, principalement sous l'impulsion des États-Unis pour des raisons commerciales (concurrence de divers secteurs industriels), mais aussi sécuritaires et de contrôle socio-racial (le cannabis est la drogue des immigré-e-s). Une des principales conséquences est la ratification de la **Convention unique sur les stupéfiants de 1961**, que les signataires doivent traduire en droit national par l'interdiction d'un ensemble de drogues, dont le cannabis. En France, l'interdiction est actée par la loi du 31 décembre 1970.

Le début du XXI<sup>e</sup> siècle est marqué par une **tendance à l'assouplissement** des réglementations nationales relatives au cannabis, et plus particulièrement vis-à-vis de l'usage médical. Au cours des deux premières décennies des années 2000, un nombre croissant de pays légalisent progressivement cet usage (des États américains, le Canada, Israël, les Pays-Bas, la Suisse, l'Italie, l'Allemagne, etc.). De plus, quelques pays, bien moins nombreux, commencent à légaliser aussi les usages non médicaux du cannabis. Cette dernière tendance s'observe principalement au niveau de certains États américains mais aussi dans des pays comme l'Uruguay, le Canada ou l'Allemagne. ●



# Cannabis : présentation générale



## 1. Plante : généralités, variations, nomenclature

Le chanvre cultivé ou *Cannabis sativa* L. correspond à une espèce végétale unique appartenant à la famille des *Cannabaceae* (Cannabacées). Cependant, il existe une très grande diversité au sein de cette même espèce.

### A) Description botanique générale

#### • GÉNÉRALITÉS

Le cannabis est une plante :

- **herbacée** : elle possède une tige souple ;
- **annuelle** : son cycle de vie se déroule sur une année ;
- généralement **dioïque** : les organes reproducteurs mâles et femelles se situent sur des pieds séparés (quelques cultivars contreviennent à cette règle).

#### • PARTIES VÉGÉTATIVES

La plante présente un port dressé, d'aspect plus ou moins élané (*cf. infra*), pouvant atteindre plusieurs mètres de haut.

Le système racinaire est constitué d'une racine pivotante principale, à croissance verticale, et de racines secondaires, d'orientation plus radiale.

La tige contient, en partie centrale, un bois peu dense appelé « chènevotte » et, en périphérie (écorce), un réseau de longues fibres<sup>[15]</sup>.

La feuille, caractéristique, est dite palmatiséquée, c'est-à-dire divisée en plusieurs folioles, réunies à la manière des doigts d'une main. Les folioles sont en nombre impair, croissant à mesure que la plante grandit (la première paire de feuilles se compose d'une foliole, la deuxième paire en a trois, la troisième paire en a cinq, etc.), en dépassant rarement 11 ou 13. Chaque foliole présente des bords dentés (figure 8).



■ FIGURE 8 Feuille de cannabis (9 folioles)

© Oleksandr / Adobe Stock

## • PARTIES REPRODUCTRICES

À l'exception de quelques variétés dites monoïques, le cannabis se présente le plus souvent comme une plante dioïque : il existe des pieds mâles, portant les fleurs mâles, et des pieds femelles, portant les fleurs femelles (figure 9).

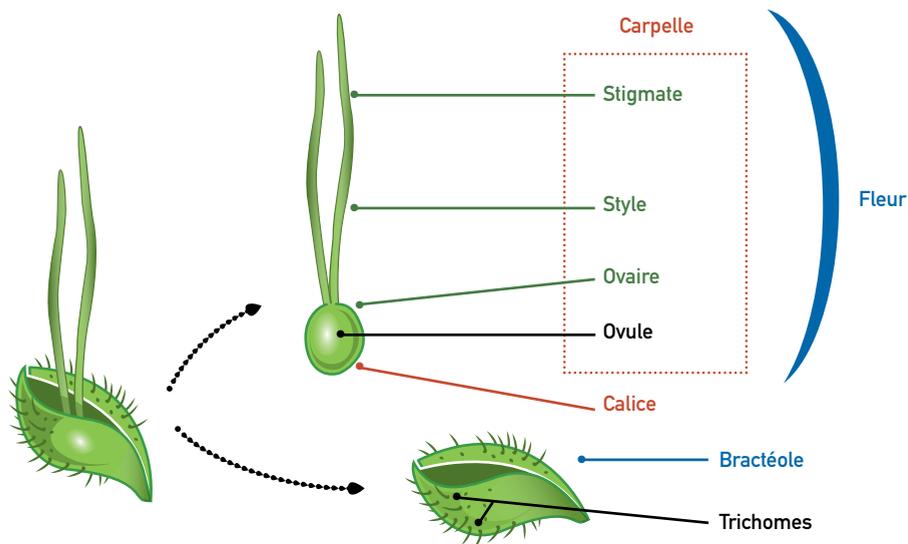


■ FIGURE 9 Inflorescences mâles (gauche) et femelles (droite)

- **La fleur mâle** se compose de cinq pétales et de cinq étamines. Ces dernières contiennent et libèrent le pollen. Les fleurs mâles sont regroupées en inflorescence de type grappes.
- **La fleur femelle** est constituée d'un ovaire (contenant l'ovule) duquel émergent deux filaments appelés styles, se terminant chacun par un stigmate. L'ensemble constitué par l'ovaire, le style et le stigmate constitue un carpelle. La fleur femelle est composée d'un pistil réunissant deux carpelles partiellement fusionnés, ce qui explique que deux styles émergent d'un seul ovaire <sup>[34-36]</sup>. L'ovaire est protégé par une structure appelée bractéole (ou petit bractée) qui, techniquement, n'est pas une pièce florale mais une feuille modifiée. Cette dernière se présente sous la forme d'un petit sac en forme de goutte, souvent de couleur verte mais pas systématiquement (figure 10). À la base de la fleur se trouve une autre bractée, plus grande, dont l'aspect est plus proche de celui d'une feuille à une foliole, voire parfois plusieurs <sup>[15]</sup>. La fleur et ses bractées (notamment la bractéole) sont recouvertes de poils glandulaires sécrétant de la résine portant le nom de trichomes (*cf. infra*). Les fleurs femelles sont regroupées en inflorescences composées appelées panicules (grappes de grappes).



Dans la terminologie vernaculaire, tant les producteur·rice·s que les utilisateur·rice·s ont tendance à appeler « fleur(s) » la matière végétale qui correspond en fait, du point de vue botanique, à des inflorescences, en l'occurrence des grappes composées, regroupant plusieurs fleurs femelles.



■ FIGURE 10 La fleur femelle et sa bractéole

- **Floraison, fécondation, non fécondation**

Sauf cas particuliers (cultivars dits « autofleurissants » ou « automatiques »), le cannabis est une plante **photopériodique** : sa floraison est déclenchée par un mécanisme de sensibilité à la longueur des jours.

En condition de culture extérieure, la phase de croissance a lieu au printemps, lorsque les jours s’allongent. À partir de l’été, les jours raccourcissent et la plante entre en phase de floraison. Il est possible de reproduire ce phénomène en culture intérieure, en faisant varier la durée d’éclairage : par exemple, éclairer 18 heures par jour permet de maintenir la plante en croissance, alors qu’un éclairage quotidien de 12 heures permet d’induire la floraison.

Sans intervention humaine particulière, la plante se reproduit lorsque les fleurs femelles sont fécondées par le pollen libéré par les fleurs mâles et transporté par le vent. Cette fécondation aboutit à la formation de fruits appelés **akènes** (souvent, et improprement, appelés « graines » dans le langage courant), lesquels contiennent une **graine**. Chaque fleur fécondée ne peut porter qu’un seul akène (et donc qu’une seule graine). Dans les milieux agricoles, les akènes peuvent être appelés « chènevis ».

Hors cas de l’utilisation de la plante pour le secteur textile (fibres) ou alimentaire (akènes), ce sont généralement les fleurs femelles qui intéressent les utilisateur·rice·s. En effet, les usages médicaux ou non médicaux (*cf. infra*) nécessitent la présence de substances actives, lesquelles se trouvent dans la résine produite par les poils glandulaires (trichomes) (figure 11). Un des rôles de ces trichomes est d’améliorer l’interception du pollen porté par le vent, afin d’augmenter les chances de fécondation.



© erika\_mondlova / Adobe Stock

■ FIGURE 11 Trichomes sur une bractée de cannabis

Il est possible de maximiser la production de fleurs, et donc de trichomes, en privant la plante de fécondation. En effet, le cannabis étant une plante annuelle, il ne passe pas l'hiver et la survie de l'espèce dépend de la fécondation. Si celle-ci n'a pas lieu, la plante va concentrer son énergie pour produire plus de fleurs femelles afin d'augmenter la probabilité d'être fécondée. Ainsi, les producteurs-rice-s de cannabis à des fins récréatives ou médicales s'attachent à ne cultiver que des pieds femelles (en bouturant des plantes-mères de sexe connu ou en utilisant des graines dites « féminisées ») et à les

tenir à l'abri de toute source de pollen (en les cultivant dans des pièces ou des serres hermétiques). La matière végétale obtenue est alors plus volumineuse et plus riche en résine.

Au fil de la maturation des fleurs femelles, celles-ci présentent une évolution visuellement repérable : les stigmates (initialement, mais pas toujours, blanc-vert clair) brunissent et les trichomes (initialement translucides) prennent une couleur ambrée.



Certains auteurs<sup>[37]</sup> ont défendu l'idée que les structures habituellement considérées comme des fleurs correspondraient en fait à des fruits. Selon cette théorie, les classiques inflorescences seraient des infrutescences et les fruits seraient des graines. En l'absence de fécondation, la plante produirait quand même des fruits par phénomène de parthénocarpie. Cette théorie ne fait cependant pas consensus.

## B) Variations et nomenclature

### • GÉNÉRALITÉS

Les éléments botaniques présentés ci-dessus constituent des généralités pouvant être sujettes à des variations. Ces variations peuvent porter sur :

- **le port général de la plante** : taille (plus ou moins grande), structure (plus ou moins ramifiée), densité (plus ou moins aérée) ;
- **l'aspect des feuilles** : couleur (plus ou moins foncée), largeur des folioles ;
- **l'aspect des inflorescences** : couleur des styles/stigmates et des bractées/bractéoles, densité florale ;
- **l'aspect des akènes** : taille, aspect plus ou moins strié, structure de la base ;
- **les caractéristiques agronomiques** : caractère dioïque ou monoïque, photopériodisme ou non, productivité, durée de floraison, résistance aux écarts climatiques, résistance aux ravageurs, etc.,
- **la composition chimique** : effets pharmacologiques, propriétés organoleptiques.

En fonction des outils techniques disponibles au cours du temps, ces variations ont été identifiées plus ou moins précocement, ce qui a incité les scientifiques à s'interroger sur la meilleure façon de classer les différents biotypes existants.

Il convient de distinguer plusieurs types de classifications, répondant à des objectifs différents :

- les botanistes systématicien·ne·s cherchent à établir une **classification botanique formelle et méthodologique**. Leur question centrale est de définir la nature du rang taxonomique qui sépare les différents biotypes existants (sous-espèces, variétés, etc.) ;
- les rédacteur·rice·s des normes réglementaires, sanitaires ou qualité, veulent pouvoir **discriminer de façon simple et pratique un nombre restreint de biotypes**, en fonction des implications relatives à leurs domaines respectifs (par exemple : faire la différence entre les biotypes autorisés ou non, établir des recommandations médicales pour telle ou telle indication, etc.) ;
- les utilisateur·rice·s, ceux qui les accompagnent et ceux qui les prennent pour cible marketing s'intéressent à **classer les phénotypes selon les effets supposément attendus** (par exemple : biotypes relaxants ou stimulants, anxiolytiques ou anxiogènes, etc.).

Les membres du corps médical partagent naturellement les deux derniers objectifs. Afin d'établir des recommandations générales de prescription de cannabis médical, il est nécessaire d'établir des classifications comprenant un nombre restreint d'entrées, pour les rendre simples à expliquer et faciles à manier. Dans la pratique quotidienne, une catégorisation plus technique pourrait avoir son intérêt pour expliquer ou prendre en compte certains effets spécifiques de tel ou tel biotype.

#### • TAXONOMIE : L'APPROCHE FORMELLE

La première véritable description formelle de la plante a été proposée par **Linné** en 1753. Selon les principes de la nomenclature binomiale, dont il a contribué à systématiser l'usage, il décrit l'espèce sous le nom latin de *Cannabis sativa* L. (« chanvre cultivé » en français).

En 1785, **Lamarck**, éternel concurrent de Linné, décrit un spécimen qu'il juge suffisamment différent de celui décrit par son confrère pour mériter un traitement spécifique. Il introduit donc une nouvelle espèce, *Cannabis indica* Lam. (« chanvre indien »). En 1924, **Janischevsky** décrit un phénotype sauvage originaire de Russie, pour lequel il introduit à son tour une nouvelle espèce, *Cannabis ruderalis* Janisch. (« chanvre rudéral »). Toutefois, Janischevsky se dit prêt à rétrograder cette espèce au rang de variété si cela s'avérait pertinent.

D'autres botanistes apporteront par la suite diverses contributions au débat. Par exemple **Schultes et al.** <sup>[38]</sup> proposeront en 1974 un modèle basé sur trois espèces : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*. Toutefois, ce modèle ne fera pas consensus. Schultes se verra reprocher, d'une part, d'avoir fait plusieurs erreurs <sup>[39]</sup> et, d'autre part, de soutenir ce modèle à des fins militantes <sup>[40]</sup> : il l'aurait notamment utilisé pour aider des personnes à se soustraire à la loi (celle-ci ciblant expressément *Cannabis sativa*).

À partir des années 1970, les progrès techniques permettent d'enrichir l'approche morphologique en introduisant des critères de caractérisation chimique des plantes. En 1976, **Small & Cronquist** utilisent, entre autres, des critères de cette nature pour établir un modèle taxonomique de référence qui, cinquante ans plus tard, reste l'un des plus consensuels. Le cannabis y est traité comme une espèce unique, comportant deux sous-espèces, chacune comportant deux variétés (« variété » est ici utilisé au sens taxonomique, cf. *infra*). Le taux de THC constitue

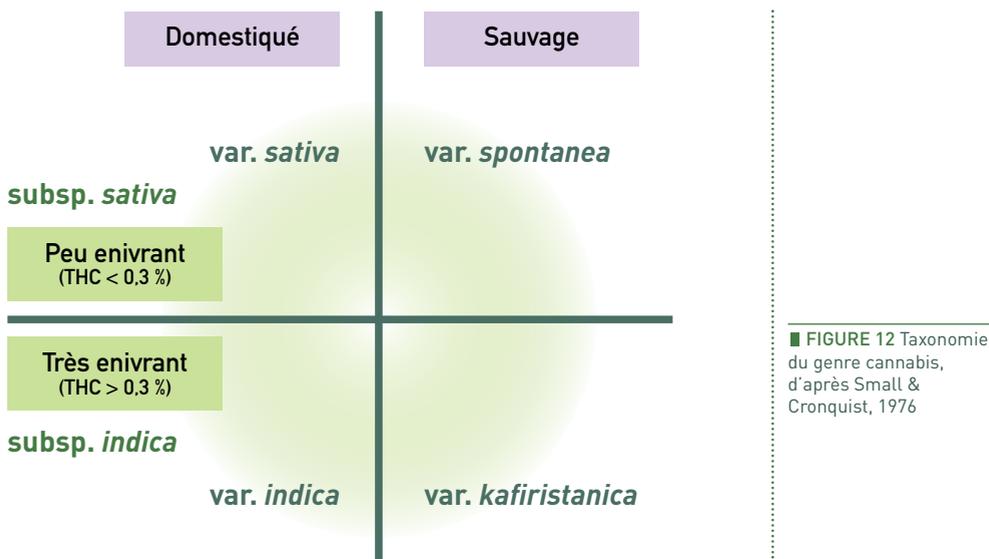
la première entrée de classification et discrimine les deux sous-espèces (« subsp. »). La seconde entrée repose sur l'existence ou non de traits de domestication et discrimine les variétés botaniques (« var. »).

Small & Cronquist distinguent ainsi<sup>[41]</sup> (figure 12) :

• <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> :	[peu enivrant, THC < 0,3 %]
→ <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> var. <i>sativa</i>	[domestiqué]
→ <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> var. <i>spontanea</i>	[sauvage]
• <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> :	[enivrant, THC > 0,3 %]
→ <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> var. <i>indica</i>	[domestiqué]
→ <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> var. <i>kafiristanica</i>	[sauvage]

Concernant la sous-espèce *indica*, on peut noter que **McPartland & Small** ont suggéré en 2020 une mise à jour de la classification initialement proposée<sup>[42]</sup>.

À partir des années 2000, la maîtrise croissante des outils d'analyse génomique permet d'apporter des arguments supplémentaires au débat. En 2017, McPartland & Guy publient une synthèse des travaux alors disponibles<sup>[40]</sup>. Des recherches ultérieures, par exemple celles de Zhang *et al.*<sup>[43]</sup>, Barcaccia *et al.*<sup>[44]</sup> ou celles de Ren *et al.*<sup>[45]</sup> confortent l'hypothèse selon laquelle les biotypes existants relèveraient d'**une seule espèce**, les variations observées étant attribuées à des rangs taxonomiques inférieurs.



L'essor du commerce du cannabis, que celui-ci soit destiné à des fins industrielles, bien-être, médicales ou récréatives, a amené les producteurs à optimiser leurs catalogues en ayant recours à la « sélection variétale », ce qui a abouti au développement de très nombreux biotypes communément appelés « variétés » (*strains* en anglais). Ce concept de variété est cependant très différent de celui utilisé par les botanistes.

Chez les systématiciens, la variété (ou *varietas*) est un rang taxonomique infraspécifique, c'est-à-dire relevant d'un niveau inférieur à celui de l'espèce. Chez les producteur-riche-s, la notion de variété est celle de « variété cultivée » ou « **cultivar** ». Techniquement, pour répondre à la définition d'un cultivar, un biotype donné doit respecter les critères du Code international pour la nomenclature des plantes cultivées (CINPC), ce qui n'est pas le cas pour l'immense majorité des « variétés » de cannabis. Cependant, la notion de « variété » de cannabis serait conceptuellement équivalente à celle d'un cultivar selon Small <sup>[46]</sup>. Afin d'éviter d'avoir recours au terme « variété », qui introduit une possible confusion entre les deux sens du terme (taxonomique et agricole), la dénomination « cultivar » sera préférée dans la suite du texte.

### • CHÉMOTYPAGE : L'APPROCHE PRATIQUE

À partir des années 1970, les scientifiques commencent à catégoriser les cultivars sur la base de critères chimiques. Par exemple, en 1971, Fetterman *et al.* proposent une distinction entre le cannabis « type fibre » et le cannabis « type drogue », sur la base du rapport entre THC et CBD <sup>[47]</sup>. Ces travaux préfigurent ceux de Small & Beckstead, publiés en 1973, dans lesquels cette idée est affinée. Trois types chimiques (« **chémotypes** » ou « **chimiotypes** ») sont proposés pour classer les différents cultivars de cannabis : le type I (dominant en THC), le type II (équilibré) et le type III (dominant en CBD) <sup>[48]</sup>.

D'importance majeure, les principes développés dans ces travaux sont repris, aujourd'hui encore, dans plusieurs documents officiels. Par exemple, dans la pharmacopée européenne <sup>[49]</sup> ou dans un glossaire de l'agence européenne du médicament <sup>[50]</sup>. Bien que le modèle souvent repris se limite à ces trois chémotypes, des travaux ultérieurs en proposeront deux autres (tableau 7).

Chémotype	Caractérisation initiale	Description simple	Auteur-riche-s
Type I	THC > 0,3% CBD < 0,5%	THC dominant	Small & Beckstead, 1973 <sup>[48]</sup>
Type II	THC ≥ 0,3% CBD > 0,5%	THC/CBD équilibré	Small & Beckstead, 1973 <sup>[48]</sup>
Type III	THC < 0,3% CBD > 0,5%	CBD dominant	Small & Beckstead, 1973 <sup>[48]</sup>
Type IV	CBG > 0,3 % CBD < 0,5%	CBG dominant	Fournier <i>et al.</i> , 1987 <sup>[51]</sup>
Type V	Total CB < 0,2 %	Zéro cannabinoïde	Mandolino & Carboni, 2004 <sup>[52]</sup>

■ TABLEAU 7 Les trois chémotypes initiaux et les deux autres proposés ultérieurement

### • À L'AVENIR : LA NOTION DE CHÉMOVAR ?

Depuis les travaux sur l'effet d'entourage (*cf. infra*), le rôle des cannabinoïdes minoritaires, des terpénoïdes et des flavonoïdes dans les effets cliniques du cannabis a suscité un intérêt croissant dans la communauté des chercheur-euse-s. L'hypothèse selon laquelle ces composés seraient responsables des variations d'effets, rapportées par les utilisateur-riche-s, entre les différents cultivars, a gagné en popularité.

En 2012, **Hazekamp & Fisedick** ont introduit la notion de « **chémo-var** » (ou « variété chimique ») pour classer les cultivars sur la base de ces caractères chimiques <sup>[53]</sup>. Le principe est proche

de celui de chémotype, mais bien plus large. Non limitée à deux ou trois cannabinoïdes principaux, la notion de chémovar intègre également la composition en terpénoïdes. L'article initial sera suivi par la publication de travaux ultérieurs explorant cet aspect <sup>[54,55]</sup>.



Comme pour tous les organismes vivants, le **phénotype** (ensemble des caractères observables) d'une plante de cannabis résulte de l'interaction entre son **génotype** (patrimoine génétique) et l'**environnement** dans lequel elle évolue. Ainsi, un même cultivar peut présenter des caractéristiques variables selon les conditions de culture auxquelles il est soumis.

### C) Terminologie vernaculaire

En parallèle de l'évolution de la taxonomie formelle, les utilisateur-riche-s de cannabis ont développé une terminologie communautaire spécifique, qui emprunte des épithètes au jargon botanique. Les termes « sativa », « indica » et, dans une moindre mesure, « ruderalis » ont notamment été fortement repris. Cependant, les significations que leur attribuent les usager-ère-s sont très éloignées de celles que leur confèrent les botanistes contemporain-e-s, ce qui est de nature à générer d'importantes confusions <sup>[39,40,56,57]</sup>. Dans le même sens, certaines entreprises produisant du cannabis emploient elles-mêmes ces termes flous. Le désordre conceptuel qui en résulte constitue à lui seul un solide argument en faveur d'une posture visant à faire évoluer la terminologie vernaculaire. Toutefois, la popularité de ces appellations au niveau communautaire oblige à les connaître. Ainsi, les usager-ère-s distinguent usuellement deux « types » de « variétés » de cannabis (tableau 8).

	Type « sativa »	Type « indica »
<b>Morphologie</b>	Plantes élancées, de grande taille, faiblement ramifiées, de densité foliaire moyenne	Plantes trapues, de taille moyenne, fortement ramifiées, de densité foliaire élevée
<b>Feuilles</b>	Longues et fines folioles de couleur vert clair	Folioles plus larges, d'un vert plus profond
<b>Inflorescences</b>	Peu denses, aérées	Compactes et denses
<b>Effets</b>	Effet type « high », défini comme « cérébral, énergisant »	Effet type « stone », défini comme « corporel, relaxant »

■ TABLEAU 8 Éléments relatifs à la terminologie vernaculaire

Ces deux « types » constitueraient des pôles extrêmes entre lesquels évolueraient toutes sortes d'hybrides. Ainsi, dans les catalogues de graines de cannabis, il n'est pas rare de trouver des mentions du type « 70 % sativa, 30 % indica » ou « 100 % indica ». Mais ces deux « types » ne correspondent aucunement à des taxons botaniques valides à ce jour. Par ailleurs, cette catégorisation semble particulièrement arbitraire. Un exemple communément cité est celui du cultivar appelé « AK-47 », qui a été lauréat de la *Cannabis Cup* dans la catégorie « meilleure sativa » en 1999, puis dans la catégorie « meilleure indica » quatre ans plus tard <sup>[39]</sup>.

## 2. Composition chimique du cannabis

Le cannabis contient plus de 500 composés chimiques différents<sup>[58]</sup>.

Parmi eux, on trouve :

- des **métabolites primaires**, c'est-à-dire des substances permettant à la plante d'assurer ses fonctions physiologiques de base (e.g. croissance, reproduction) : acides aminés, lipides, glucides, acides nucléiques, etc. ;
- des **métabolites secondaires**, c'est-à-dire des substances permettant à la plante d'entrer en relation avec son environnement (e.g. protection contre des stress divers, défense contre des ravageurs, attraction d'insectes, etc.) : phytocannabinoïdes, terpénoïdes, flavonoïdes, autres.

Actuellement, les effets biologiques du cannabis sont communément attribués à trois classes de molécules actives : **les phytocannabinoïdes, les terpénoïdes** (ou isoprénoïdes) et **les flavonoïdes**<sup>[59]</sup>. La littérature la plus abondante concerne les phytocannabinoïdes, et notamment les plus connus d'entre eux qui sont le THC et le CBD.

Au sein de ce chapitre, nous aborderons successivement ces trois classes d'actifs puis la théorie de l'effet d'entourage, qui postule que l'effet biologique global de la plante est obtenu par des interactions complexes entre ces différents actifs.

### A) Phytocannabinoïdes

#### (i) SÉMANTIQUE : DES CANNABINOÏDES AUX PHYTOCANNABINOÏDES

La notion de « cannabinoïdes » a évolué au cours du temps.

Ce terme fut initialement proposé en 1967 par Mechoulam & Gaoni pour désigner « le groupe des composés en C<sub>21</sub>, typiques de et présents dans *Cannabis sativa*, ainsi que leurs analogues et produits de transformation<sup>[60]</sup> ». Quelques années plus tard, Mechoulam précise cette définition en y incluant les formes acides (cf. *infra*) et en introduisant la notion de structure terpénophénolique<sup>[61]</sup>. Cette définition historique des cannabinoïdes était donc basée à la fois sur la structure chimique (terpénophénols à 21 atomes de carbone) et l'origine botanique (présents dans *Cannabis sativa*).

Plusieurs découvertes ultérieures ont néanmoins remis en question la pertinence de cette définition botanico-structurale : d'une part, la mise en évidence de l'existence de molécules comparables chez des plantes autres que le cannabis<sup>[62-64]</sup>, d'autre part, la découverte du système endocannabinoïde (SEC) et de ses médiateurs endogènes<sup>[65]</sup> (cf. *infra*), et enfin, l'invention de nouvelles molécules, non retrouvées à l'état naturel, capables d'interagir avec le SEC<sup>[65]</sup>. Ces éléments ont généré des conflits de nomenclature entre scientifiques (partisans d'une approche botanique, chimique ou pharmacologique) que Weissman prévoyait dès 1981 dans un article précurseur<sup>[26]</sup>.

Dans le cadre du présent document, les effets biologiques de ces substances variées constituent notre principal centre d'intérêt. Il apparaît donc comme une solution pragmatique d'opter pour une approche pharmacologique, centrée sur le système endocannabinoïde et les molécules qui le prennent pour cible.

Il est généralement admis que l'on peut différencier trois classes de molécules interagissant avec le système endocannabinoïde<sup>[15,59,66-69]</sup> :

- les **phytocannabinoïdes** (pCB), naturellement présents dans le règne végétal (cannabis ou autres plantes), et biologiquement actifs sur le SEC ;
- les **endocannabinoïdes** (eCB), naturellement présents dans le règne animal, en tant que médiateurs endogènes du SEC ;
- les **cannabinoïdes de synthèse** (CS), molécules de création humaine, qui interagissent avec le SEC.

Ces trois classes convoquant chacune, au sein même de leurs noms, le suffixe « cannabinoïde », grande est la tentation de considérer que la notion générale de « cannabinoïde » mérite d'être appréhendée sous l'angle pharmacologique. C'est du moins ainsi que le concept sera traité dans le présent document.

Dans cette partie, nous traiterons des phytocannabinoïdes issus de la plante *Cannabis sativa*. Les endocannabinoïdes seront abordés dans le chapitre relatif au SEC (V.1) et les cannabinoïdes de synthèse le seront dans le chapitre éponyme (IV).

## (ii) PRINCIPAUX PHYTOCANNABINOÏDES DU CANNABIS

### • INTRODUCTION

Le cannabis serait capable de produire **plus d'une centaine** de phytocannabinoïdes<sup>[15,58,70,71]</sup>. Ils ne sont évidemment pas tous produits en quantités significatives, la plupart n'existant qu'à l'état de traces. Par ailleurs, les pCB sont produits en quantités variables en fonction des cultivars et des conditions de culture qui leur sont fournies (*cf. supra*).

Comme indiqué dans la section botanique, la production de pCB a lieu au niveau des trichomes, poils sécréteurs de résine, majoritairement localisés au niveau des fleurs femelles et de leurs bractées.

Les pCB pourraient avoir plusieurs rôles pour le cannabis, parmi lesquels un rôle de défense contre l'ingestion par des herbivores, de protection contre la chaleur, la dessiccation ou les rayonnements UV<sup>[70]</sup>.

**Sur le plan structural**, les pCB sont classiquement divisés en 10 classes<sup>[64,72]</sup> :

- Type CBG (cannabigérol)
- Type CBN (cannabinol)
- Type CBC (cannabichromène)
- Type CBE (cannabielsoine)
- Type CBD (cannabidiol)
- Type CBL (cannabicyclol)
- Type  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol)
- Type CBND (cannabinodiol)
- Type  $\Delta^8$ -THC ( $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol)
- Type CBT (cannabitriol)

**Sur le plan pratique**, certain-e-s auteur-ric-e-s opèrent une distinction entre pCB majeurs et mineurs. Ici encore, tout le monde n'est pas d'accord sur la frontière qui sépare ces deux groupes. À titre d'exemple, Baron<sup>[58]</sup> considère que les pCB majeurs sont représentés par le THC et le CBD (les autres étant mineurs) alors que Backes<sup>[59]</sup> étend le groupe des pCB majeurs au CBG, CBC et CBN.

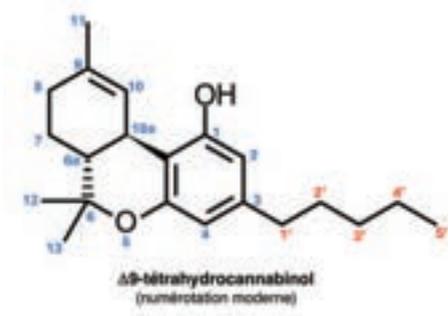
Quoi qu'il en soit, ces cinq molécules – THC, CBD, CBG, CBC et CBN (tableau 9) – sont considérées comme les **cinq principaux phytocannabinoïdes** de la plante *Cannabis sativa*, c'est-à-dire les plus

prépondérants. L'essentiel de la littérature porte sur eux, avec une forte prédominance des publications sur les deux premiers (THC et CBD). Sauf exception préalablement mentionnée, la suite du texte se concentrera donc sur ces cinq pCB.

### • PRINCIPAUX PHYTOCANNABINOÏDES DU CANNABIS

Sigle	Nom	Formule
THC (= $\Delta^9$ -THC)	(-)- <i>trans</i> - $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (= dronabinol)	
CBD	cannabidiol	
CBG	cannabigérol	
CBC	cannabichromène	
CBN	cannabinol	

■ TABLEAU 9 Les 5 principaux phytocannabinoïdes du cannabis



■ FIGURE 13 Numérotation des pCB, exemple du  $\Delta^9$ -THC

Par convention, les pCB sont numérotés comme indiqué sur la figure 13<sup>(70)</sup>. L'exemple pris est celui du  $\Delta^9$ -THC, isomère le plus courant du tétrahydrocannabinol. Il porte le préfixe  $\Delta^9$  (delta 9) car la double liaison se situe en positions 9 et 10. Il existe d'autres isomères comme le  $\Delta^8$ -THC ou le  $\Delta^{10}$ -THC. Sauf mention contraire, le sigle court « THC » fait implicitement référence au  $\Delta^9$ -THC dans l'ensemble du présent document.



On lit parfois que le terme **dronabinol** désigne le THC obtenu par synthèse chimique. Cette approche est erronée. « Dronabinol » est la dénomination commune internationale (DCI) du principe actif médicamenteux correspondant au (-)-*trans*- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, c'est-à-dire le stéréoisomère majoritairement produit par le cannabis, celui qui intéresse les usager·ère·s médicaux·ales (et donc l'industrie pharmaceutique) ou non médicaux·ales. Par conséquent, l'utilisation du terme dronabinol n'implique donc pas intrinsèquement que la molécule soit d'origine synthétique <sup>[50,73]</sup>.

Les pCB sont quasi-insolubles dans l'eau, mais ils sont solubles dans les lipides, les alcools et les solvants organiques apolaires. C'est la raison pour laquelle ils peuvent être extraits de la plante par l'alcool ou commercialisés dissous dans des huiles.

#### • FORMES ACIDES, FORMES NEUTRES, DÉCARBOXYLATION

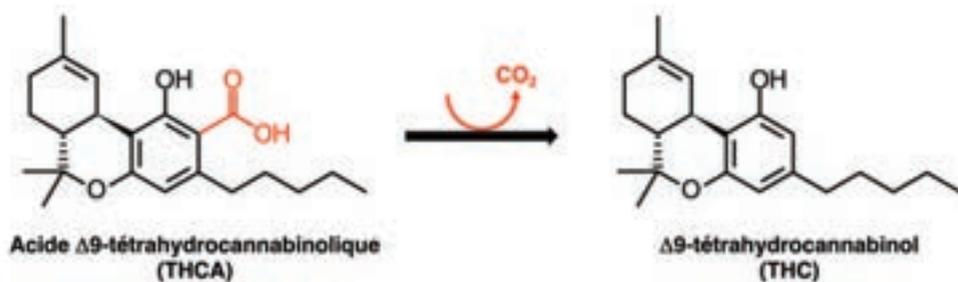
Les phytocannabinoïdes les plus courants (e.g. THC, CBD, CBG, etc.) correspondent à des formes dites neutres. Ils existent également sous une forme dite acide (e.g. THCA, CBDA, CBGA, etc.), dont dérive la forme neutre (cf. *infra*).

Il est important de comprendre que le cannabis ne produit pas directement les phytocannabinoïdes sous leur forme neutre. En réalité, la voie de biosynthèse enzymatique aboutit à la formation des cannabinoïdes sous leur forme acide. Puis, ces formes acides sont converties en formes neutres par un processus non enzymatique appelé **décarboxylation** <sup>[74]</sup>. Il s'agit d'une réaction chimique au cours de laquelle la forme acide perd sa fonction acide carboxylique (COOH) en émettant une molécule de CO<sub>2</sub> (figure 14). Cette réaction s'opère sous l'effet de certains facteurs extérieurs, comme l'exposition à la température ou la lumière.

**Cette notion est fondamentale** car les formes acides et neutres n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques <sup>[74-76]</sup>. Par exemple, le THC possède des propriétés enivrantes que le THCA ne possède pas dans des proportions comparables.

Selon une étude cinétique de 2020 <sup>[74]</sup>, la vitesse de décarboxylation augmente avec la température. Ainsi, le THCA est complètement décarboxylé en 90 minutes à 120 °C, alors que 20 minutes suffisent à 160 °C.

Lorsque le cannabis est consommé par des méthodes qui impliquent un fort chauffage de la matière végétale (combustion : température > 800 °C ; vaporisation : environ 180-220 °C), les cannabinoïdes sont décarboxylés au moment de l'administration. Lorsque le cannabis, ou un produit dérivé, est destiné à un mode de consommation sans chauffage concomitant (e.g. gouttes buvables), la décarboxylation doit avoir été réalisée en amont de l'administration.



■ FIGURE 14 Décarboxylation, exemple du THCA

### • VOIE DE BIOSYNTHÈSE DES PRINCIPAUX pCB CHEZ *CANNABIS SATIVA*

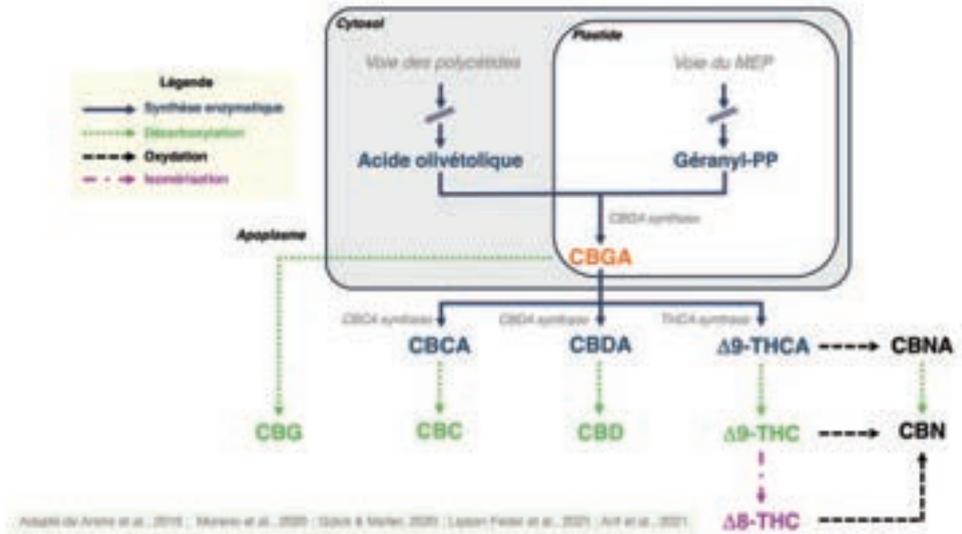
Nous avons mentionné le fait que les cannabinoïdes au sens large présentait une hétérogénéité de structure qui leur interdisait de répondre à une définition structurale. Toutefois, **en ce qui concerne le sous-groupe spécifique des phytocannabinoïdes**, il est possible de les considérer sous un angle structural. En l'occurrence, ils peuvent être décrits comme des polyacétates prénylés ou des terpénophénols<sup>[77]</sup>. Ce qui signifie qu'ils sont formés à partir de deux « briques moléculaires » : une issue de la voie de biosynthèse des terpénoïdes (ou isoprénoïdes), l'autre issue de la voie métabolique des polyacétates (ou polycétides).

En ce qui concerne les pCB les plus courants, faisant l'objet de la présente partie, **la réaction initiale implique deux précurseurs : l'acide olivétolique** – qui est un polyacétate phénolique – et le **géranyl-pyrophosphate** (ou géranyl-PP) – un intermédiaire de la voie métabolique des terpénoïdes, d'où la qualification de terpénophénols ou de polyacétates prénylés. Cette première réaction de prénylation, réalisée grâce à la CBGA synthase, se déroule dans un organite cellulaire appelé plastide (ou plaste) et donne naissance à l'acide cannabigérolique (CBGA). La suite de la série dérive de ce dernier<sup>[63,71,77]</sup>. **Le CBGA peut donc être considéré comme le précurseur des principaux phytocannabinoïdes** (figure 15).

Le CBGA est ensuite transféré vers l'apoplasme, c'est-à-dire à l'extérieur de la cellule, entre la paroi et la membrane cellulaire. Il y donne naissance au CBCA, au CBDA et au THCA (formes acides du CBC, CBD et THC) par des réactions enzymatiques impliquant, respectivement, la CBCA synthase, la CBDA synthase et la THCA synthase<sup>[64,71,74,77]</sup>.

Comme cela a été évoqué précédemment, **l'activité enzymatique de la plante s'arrête à ce stade**. Les formes acides peuvent ensuite se décarboxyler de façon indépendante, si certaines conditions (chaleur, lumière) sont réunies. Cette décarboxylation génère la formation du CBG, du CBC, du CBD et du ( $\Delta^9$ -)THC<sup>[74]</sup>.

Le cannabinoïde (CBN) constitue un cas particulier. Il n'est pas directement produit par la plante mais par oxydation du THC ou, éventuellement, par décarboxylation du CBNA, lui-même obtenu par oxydation du THCA. Du CBN peut aussi être produit par oxydation du  $\Delta^8$ -THC, un isomère mineur du THC classique (ou  $\Delta^9$ -THC)<sup>[74]</sup>. Le CBN est donc un produit de dégradation du THC.



■ FIGURE 15 Voie de synthèse des principaux phytocannabinoïdes chez *Cannabis sativa*

## B) Terpènes et terpénoïdes

### • DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

Selon l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), les **terpènes** sont définis comme des hydrocarbures (composés organiques constitués exclusivement de carbone et d'hydrogène) dont le squelette chimique dérive de l'isoprène <sup>(78)</sup> (2-méthylbuta-1,3-diène).

En fonction du nombre d'atomes de carbone, et donc de « motifs isoprène » (C5), on peut les subdiviser en plusieurs sous-classes : hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterterpènes (C25), triterpènes (C30) et tétraterpènes (C40).

Les **terpénoïdes** (aussi appelés **isoprénoïdes**) sont des composés ayant une structure similaire à celle des terpènes mais contenant également de l'oxygène, au sein de groupes fonctionnels variés <sup>(78)</sup>. Ils sont subdivisés de façon comparable aux terpènes.

Même si ces deux termes ne sont pas strictement synonymes, de nombreux auteur-riche-s les utilisent en pratique de façon interchangeable <sup>(58,79)</sup>.

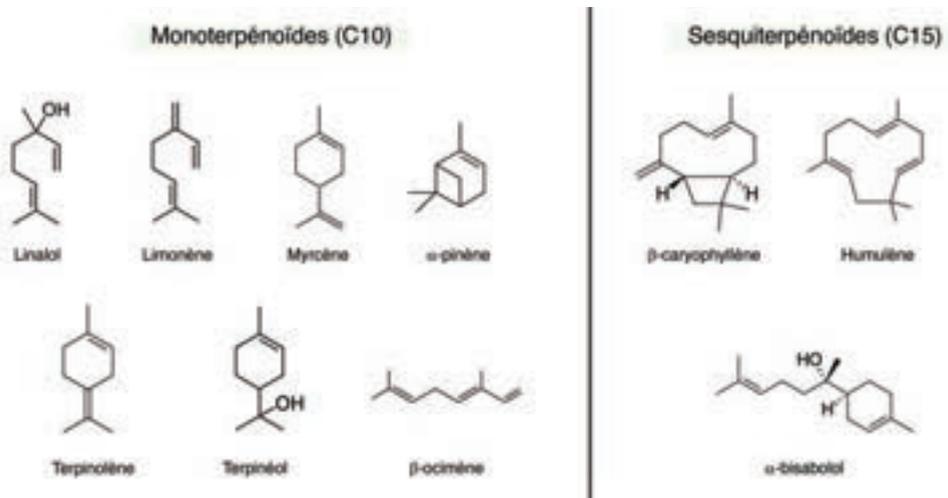
Chez les plantes, les terpénoïdes peuvent avoir de nombreuses fonctions, parmi lesquelles un rôle de protection contre les prédateurs, de défense contre les infestations fongiques ou bactériennes, ou encore l'attraction d'insectes pollinisateurs <sup>(80)</sup>.

## • PRINCIPAUX TERPÉNOÏDES DU CANNABIS

Le cannabis pourrait produire **jusqu'à 200 terpénoïdes** <sup>[58]</sup>. Ici encore, ce chiffre représente un panel de métabolites possibles : dans les faits, beaucoup sont à l'état de traces, seule une trentaine de terpénoïdes serait produite en quantités significatives <sup>[59]</sup>.

Les terpénoïdes du cannabis sont essentiellement des monoterpénoïdes (C10) et des sesquiterpénoïdes (C15). Parmi les plus fréquemment rencontrés, on peut citer <sup>[15,58,59,81]</sup> : le linalol, le limonène, le myrcène, l' $\alpha$ -pinène, le terpinolène, le terpinéol, le  $\beta$ -ocimène, le  $\beta$ -caryophyllène, l'humulène ou l' $\alpha$ -bisabolol (figure 16). Le profil terpénique exact est variable, en fonction du cultivar considéré et des conditions de culture mises en œuvre.

**Les terpènes/terpénoïdes concernés sont des molécules odoriférantes** très répandues dans le règne végétal. Ils constituent notamment les composants principaux des huiles essentielles. À ce titre, ils sont réputés responsables de l'odeur caractéristique du cannabis <sup>[63,82]</sup>. Cependant, des recherches récentes suggèrent que d'autres types de molécules, en l'occurrence des composés soufrés volatils et des indoles, pourraient également jouer un rôle non négligeable dans les profils aromatiques exhalés par les différents cultivars de cannabis <sup>[83]</sup>.



■ FIGURE 16 Exemples de terpénoïdes fréquents dans le cannabis

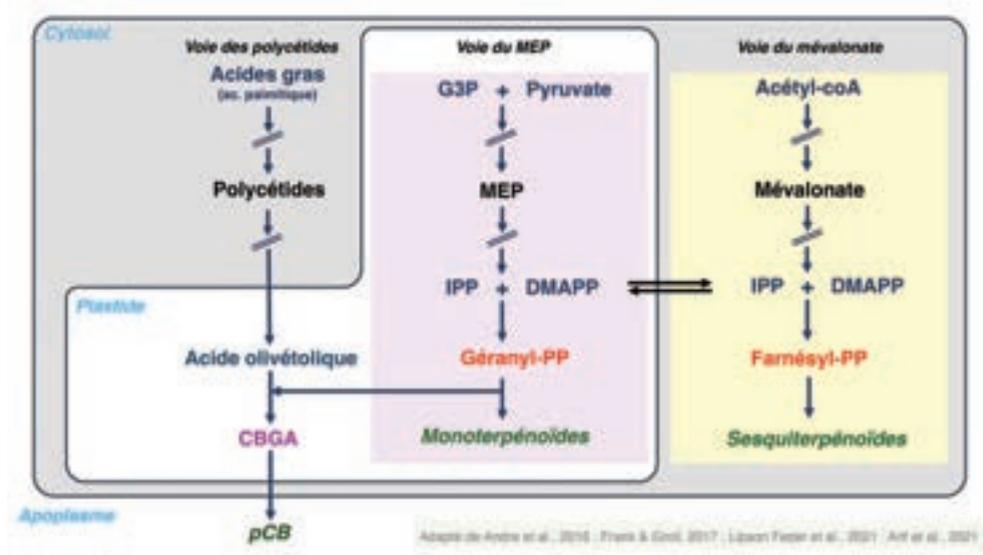
## • ARTICULATION DES VOIES DE BIOSYNTHÈSE DES TERPÉNOÏDES ET DES pCB

Dans la partie relative aux pCB, nous avons évoqué le fait que ces derniers (du moins les plus courants) étaient issus d'une chaîne réactionnelle impliquant la voie métabolique des polycétides et celle des terpénoïdes. En réalité, il n'existe pas une mais deux voies métaboliques pouvant produire les terpénoïdes du cannabis.

Les monoterpénoïdes (e.g. linalol, limonène, myrcène) dérivent du géranyl-pyrophosphate (géranyl-PP), issu d'une voie métabolique appelée « voie du MEP » (pour méthylérythritol phosphate), alors que les sesquiterpénoïdes (e.g. BCP, humulène) dérivent du farnésyl-

pyrophosphate (ou farnésyl-PP), issu d'une autre voie métabolique dénommée « voie du mévalonate <sup>(63,71,84)</sup> ». Ces deux voies sont mises en œuvre dans deux compartiments cellulaires différents : la voie du mévalonate intervient dans le cytosol alors que la voie du MEP intervient dans les plastides (ou plastides) <sup>(63,71,77)</sup>.

Le géranyl-PP étant également à l'origine de la série des pCB, il y a donc une intrication entre les voies de biosynthèse des phytocannabinoïdes et des terpénoïdes. Ces éléments sont présentés en figure 17.



■ FIGURE 17 Schéma simplifié des voies de biosynthèse des mono- et sesquiterpénoïdes et articulation avec la voie de biosynthèse de phytocannabinoïdes (pCB : phytocannabinoïdes ; G3P : glyceraldéhyde-3-phosphate ; MEP : méthylérythritol phosphate ; IPP : isopentenyl diphosphate ; DMAPP : diméthylallyl diphosphate)

## C) Flavonoïdes

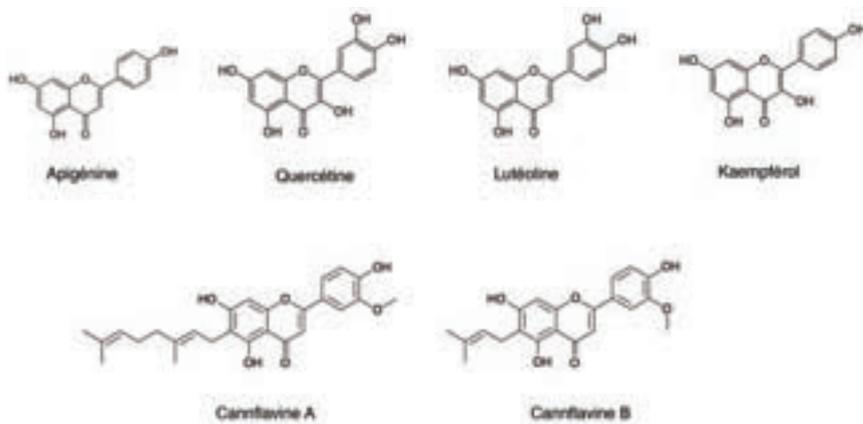
### • DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

Les flavonoïdes constituent une classe de composés polyphénoliques dont la structure de base est un squelette en C15 comprenant deux cycles phényles (C6) reliés par une chaîne à trois carbones. Les chimistes parlent de structure « C6-C3-C6 ». En pratique, la chaîne intermédiaire est souvent fermée sous la forme d'un hétérocycle oxygéné. Les flavonoïdes peuvent être classés en sept sous-groupes principaux <sup>(85)</sup> : flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, chalcones et anthocyanines. Dans le règne végétal, ils peuvent être trouvés sous forme libre ou conjuguée à un ose (glucide). Dans ce dernier cas, la molécule conjuguée est qualifiée d'hétéroside, la partie glucidique prenant le nom de glycone et la partie non glucidique est dénommée aglycone (ou génine).

Retrouvés chez l'ensemble des végétaux terrestres, les flavonoïdes jouent un rôle notamment dans la protection contre le stress oxydatif et contribuent à la pigmentation des plantes <sup>(58)</sup>.

## • PRINCIPAUX FLAVONOÏDES DU CANNABIS

Le cannabis pourrait produire une vingtaine de flavonoïdes parmi lesquels : l'apigénine, la lutéoline, la quercétine, le kaempférol et les cannflavines A et B (figure 18). Ces deux dernières (cannflavines), porteuses d'une chaîne terpénique, sont spécifiques de *Cannabis sativa*. Les autres existent également dans d'autres espèces.

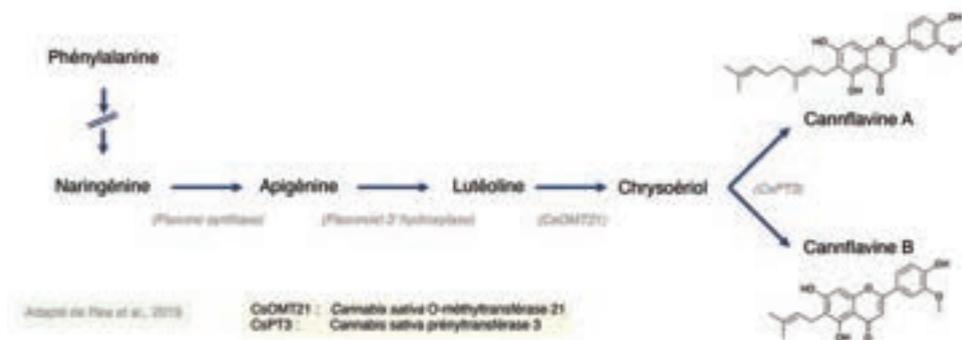


■ FIGURE 18 Exemples de flavonoïdes du cannabis

## • BIOSYNTÈSE DES FLAVONOÏDES

**Concernant les flavonoïdes non spécifiques du cannabis**, la voie de biosynthèse générale ne sera pas détaillée ici. Le-a lecteur-riche est invité-e à consulter la littérature existante, par exemple la revue de Chen *et al.*, 2023<sup>[85]</sup>.

**Concernant les flavonoïdes spécifiques du cannabis**, en l'occurrence les cannflavines A et B, peu de données sont disponibles. En figure 19, nous vous présentons la proposition de Rea *et al.*<sup>[86]</sup>. Selon cette dernière, les cannflavines A et B dérivent indirectement du chrysoériorl, lui-même issu de l'apigénine.



■ FIGURE 19 Voie de biosynthèse des cannflavines, selon Rea *et al.*, 2019

## D) Effet d'entourage

### • DÉFINITION

Contrairement à des principes actifs isolés, les plantes contiennent de multiples substances susceptibles d'avoir des effets biologiques. La co-administration de ces nombreuses molécules peut se limiter à une **simple additivité** de leurs effets respectifs ou conduire à des interactions produisant des **phénomènes de synergie** (effet global plus important que la somme des effets individuels) **ou d'antagonisme** (effet global inférieur à la somme des effets individuels) <sup>[87]</sup>. Cette situation n'est pas propre au cannabis et s'observe pour toute administration de plantes contenant un « totum » d'actifs. Dans le cas du cannabis, cette notion est régulièrement convoquée sous la dénomination « effet d'entourage ».

### • HISTORIQUE

Le terme apparaît en 1998 lorsque Ben-Shabat *et al.* publient un article dans lequel iels expliquent que l'action du 2-arachidonylglycérol (2-AG), un médiateur du système endocannabinoïde (SEC, *cf. infra*), est potentialisée par d'autres composés lipidiques endogènes <sup>[31]</sup>. La publication inaugurale du concept ne concerne donc pas le cannabis, mais bien des médiateurs endogènes du SEC (c'est-à-dire des endocannabinoïdes). Néanmoins, dès l'année suivante, Mechoulam & Ben-Shabat émettront l'hypothèse que ce phénomène pourrait s'appliquer au cannabis <sup>[88]</sup>. Très rapidement, plusieurs articles soutiennent cette théorie, sans reprendre, à l'époque, la dénomination « effet d'entourage ». Ces publications introduisent cependant l'idée que le phénomène serait lié à trois principales classes d'actifs : les phytocannabinoïdes, les terpénoïdes et les flavonoïdes <sup>[87,89]</sup>. Le lien entre la contribution de ces actifs et le terme « effet d'entourage » est proposé en 2003 <sup>[90]</sup>. De nombreux articles scientifiques seront publiés par la suite, parmi lesquels celui de Russo en 2011, considéré comme une référence car il suggère des synergies spécifiques entre des actifs déterminés <sup>[82]</sup>.

### • ÉLÉMENTS DE PREUVES

La théorie de l'effet d'entourage postule que **le cannabis aurait un intérêt clinique supérieur à celui de ses actifs isolés** car des interactions pharmacologiques entre ses différents actifs permettraient une meilleure efficacité et/ou **une meilleure tolérance** <sup>[87]</sup>. Mais cela se vérifie-t-il en pratique ?

La littérature scientifique sur l'effet d'entourage est devenue si abondante qu'il ne serait pas possible d'en faire une présentation exhaustive ici. En tableau 10, nous proposons une sélection de quelques éléments bibliographiques d'intérêt, à la fois en faveur et en défaveur de cette théorie. Ces publications consistent essentiellement à comparer les effets d'un actif isolé (THC, CBD) avec les effets de ce même actif « entouré », c'est-à-dire coadministré avec au moins un autre actif (autre cannabinoïde, terpénoïde), ou plusieurs (cannabis brut ou extraits complets).

### Éléments bibliographiques EN FAVEUR de l'effet d'entourage

Références	Type d'étude	Principales conclusions
Karniol & Carlini, 1973 <sup>[91]</sup>	Préclinique (lapin, souris, rat)	L'administration de CBD bloque certains effets du THC (e.g. catatonie chez la souris) mais en potentialise d'autres (e.g. analgésie chez la souris).
Carlini <i>et al.</i> , 1974 <sup>[92]</sup>	Préclinique (lapin, souris, rat) et clinique (n = 33)	Le cannabis produit des effets 2 à 4 fois supérieurs à ceux d'une dose équivalente de THC (observé chez l'humain et chez l'animal).
Karniol <i>et al.</i> , 1974 <sup>[93]</sup>	Clinique (RCT, n = 40)	Le CBD atténue plusieurs effets du THC (tachycardie, altération de la perception du temps, perturbations psychologiques).
Zuardi <i>et al.</i> , 1982 <sup>[94]</sup>	Clinique (RCT, n = 8)	Le CBD prévient les effets anxiogènes (et d'autres effets subjectifs) du THC mais pas ses effets tachycardisants.
Bhattacharyya <i>et al.</i> , 2010 <sup>[95]</sup>	Clinique (n = 6)	La pré-administration de CBD prévient les effets « psychotogènes » du THC.
Johnson <i>et al.</i> , 2010 <sup>[96]</sup>	Clinique (RCT, n = 177)	Un mélange THC/CBD est efficace dans les douleurs cancéreuses, mais pas le THC seul.
Morgan <i>et al.</i> , 2010 <sup>[97]</sup>	Clinique (n = 94)	Du cannabis riche en CBD produit moins d'effets renforçants et orexigènes que du cannabis riche en THC.
Englund <i>et al.</i> , 2013 <sup>[98]</sup>	Clinique (RCT, n = 48)	La pré-administration de CBD prévient la paranoïa et les effets sur la mémoire épisodique provoqués par le THC.
Gallily <i>et al.</i> , 2015 <sup>[99]</sup>	Préclinique (souris)	Un extrait de cannabis riche en CBD présente une corrélation claire entre la dose administrée et les effets anti-inflammatoires et antinociceptifs, alors que le CBD seul présente une courbe dose-réponse en cloche.
Pamplona <i>et al.</i> , 201 <sup>[100]</sup>	Méta-analyse	Chez les patient-e-s atteint-e-s d'épilepsies réfractaires, les extraits riches en CBD semblent présenter un meilleur profil thérapeutique que le CBD seul.
Solowij <i>et al.</i> , 2019 <sup>[101]</sup>	Clinique (RCT, n = 36)	Les effets enivrants du THC sont augmentés par le CBD à faible dose mais diminués par le CBD à forte dose.
Spindle <i>et al.</i> , 2024 <sup>[102]</sup>	Clinique (RCT, n = 20)	La co-administration de limonène réduit les effets anxiogènes du THC.

.../...

## Éléments bibliographiques EN DÉFAVEUR de l'effet d'entourage

Références	Type d'étude	Principales conclusions
Wachtel <i>et al.</i> , 2002 <sup>(103)</sup>	Clinique (RCT, n = 12 et 13)	À l'exception de quelques différences jugées mineures, le cannabis et le THC produisent un effet similaire.
Hart <i>et al.</i> , 2002 <sup>(104)</sup>	Clinique (n = 11)	À l'exception de quelques effets subjectifs, les effets du cannabis (autres effets subjectifs, apport alimentaire, capacités psychomotrices) sont similaires à ceux du THC.
Strasser <i>et al.</i> , 2006 <sup>(105)</sup>	Clinique (RCT, n = 164)	Dans les cancers avancés, aucune différence n'est constatée entre le THC, le cannabis et le placebo sur l'appétit, l'humeur, la nausée ou la qualité de vie.
Haney <i>et al.</i> , 2007 <sup>(106)</sup>	Clinique (n = 10)	Chez les patient·e·s VIH, le THC et le cannabis augmentent de façon comparable l'apport calorique.
Karschner <i>et al.</i> , 2011 <sup>(107)</sup>	Clinique (RCT, n = 9)	Les effets du THC et d'un mélange THC/CBD sont similaires (fréquence cardiaque, anxiété, effet « plaisant »).
Haney <i>et al.</i> , 2016 <sup>(108)</sup>	Clinique (RCT, n = 31)	Le prétraitement par CBD n'altère pas significativement l'auto-administration du cannabis ou le sentiment d'ivresse associé.
Morgan <i>et al.</i> , 2018 <sup>(109)</sup>	Clinique (RCT, n = 48)	Le CBD ne limite pas les effets psychotomimétiques du THC, ni ses effets sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique.
Englund <i>et al.</i> , 2022 <sup>(110)</sup>	Clinique (RCT, n = 46)	Les effets psychotiques et cognitifs (allongement du rappel verbal) provoqués par le THC ne sont pas modulés par le CBD.

■ TABLEAU 10 Sélection de publications en faveur et en défaveur de l'effet d'entourage (RCT : essai clinique randomisé contrôlé)

### • HYPOTHÈSES MÉCANISTIQUES

À l'heure actuelle, il n'existe pas de modèle mécanistique consensuel permettant d'expliquer clairement l'effet d'entourage. Chaque actif du cannabis possède des propriétés pharmacodynamiques propres. Ces propriétés seront abordées dans le chapitre V.2.B.

### • TERMINOLOGIE COMMERCIALE

Sur la base de la théorie de l'effet d'entourage, les fabricant·e·s de cannabis (à visée médicale ou non, en fonction des réglementations locales des territoires où iels opèrent) ont intégré la notion de spectre d'actifs. Ainsi, aux molécules isolées (ou « isolats »), iels opposent la notion de produits *full spectrum*, c'est-à-dire « à spectre complet », réputés plus efficaces.

Il convient de noter qu'un produit *full spectrum* est censé contenir la totalité des actifs de la plante. Si certains actifs sont retirés, par exemple le THC pour des raisons légales, le spectre n'est plus vraiment complet. On parle alors de « spectre large », ou *broad spectrum* en anglais.

### 3. Usages et modes de consommation

#### A) Usages

Le cannabis est une plante pouvant être exploitée de plusieurs manières. Traditionnellement, on divise ces usages en quatre grands groupes : **l'usage industriel, l'usage « bien-être », l'usage médical et l'usage récréatif**. Cette classification, assez peu formelle, n'est qu'une simple convention d'usage, qui repose essentiellement sur des critères réglementaires ou stratégiques propres aux industriels de ces différents secteurs. Les critères étant assez divers (composition en cannabinoïdes, intentionnalité d'usage, cadre légal), cette segmentation pourrait légitimement être contestée ou évoluer avec le temps.

Toutefois, en raison de son caractère courant, nous commencerons par décrire cette approche pour aborder les différents types d'usages, puis y apporterons quelques nuances.

##### (i) USAGE INDUSTRIEL

Les usages dits industriels sont des **usages qui ne font pas appel aux principes actifs de la plante** mais plutôt aux propriétés physico-chimiques de ses tissus végétatifs et/ou aux qualités nutritionnelles de ses fruits. Par tradition, et pour éviter les amalgames, les industriels préfèrent parler de chanvre plutôt que de cannabis. Il s'agit pourtant de la même plante, seuls les cultivars utilisés diffèrent.

Une des parties recherchées est la **fibre de chanvre**, qui compose la partie externe de la tige. Pour la récolter, il est nécessaire de passer par une étape appelée « rouissage », qui consiste à laisser les tiges de chanvre macérer au sol après les avoir fauchées. Cela permet de dégrader la pectine et de rigidifier les fibres, qui sont alors plus facilement séparables du reste de la tige<sup>(111)</sup>. La fibre de chanvre est utilisée par le secteur textile pour la fabrication de tissus à destinations variées (vêtements, linge de maison, etc.), où elle remplace avantageusement le coton (dont la culture est plus carbonée et moins économe en eau). On peut aussi utiliser la fibre de chanvre pour fabriquer des cordages, du papier, des panneaux isolants ou des bioplastiques.

L'autre partie de la tige, correspondant à la moëlle centrale, est appelée **chènevotte** et possède également des applications industrielles. Elle est notamment utilisée dans le secteur du bâtiment, après broyage et mélange à la chaux, pour la confection d'enduits ou de béton de chanvre. Le béton de chanvre n'est pas porteur mais constitue un bon isolant thermique et phonique<sup>(111)</sup>.

Enfin, la dernière partie utilisée à des fins industrielles est la « graine » (terme impropre puisque c'est en réalité un fruit, *cf. supra*) ou **chènevis**. Cette graine est riche en protéines et contient une huile (huile de chanvre) qui présente un excellent rapport oméga-6/oméga-3. Cette huile, obtenue par pression à froid de la graine entière, peut être utilisée à des fins alimentaires ou cosmétiques. La graine peut aussi être décortiquée pour un usage alimentaire direct<sup>(111)</sup>.

Le secteur du chanvre industriel est réglementé sur la base de l'arrêté du 30 décembre 2021<sup>(112)</sup> (*cf. encart en III.4.A*).



Bien que les termes « chanvre » et « cannabis » désignent la même plante, il ne faut pas confondre les termes « huile de chanvre » et « huile de cannabis » qui, eux, désignent des produits différents.

- **L'huile de chanvre (ou huile de graines de chanvre) est une huile végétale comestible obtenue par pression mécanique des graines. Cette huile ne contient pas de cannabinoïdes.**
- **Le terme « huile de cannabis » peut désigner (cf. partie III.3.B) :**
  - soit une forme concentrée de cannabis, de consistance pâteuse, obtenue par un procédé d'extraction plus ou moins poussé. Peu utilisée en France, cette forme est très riche en cannabinoïdes. Par exemple : butane hash oil (BHO) ;
  - soit un produit fabriqué par dissolution d'un extrait de cannabis dans une huile végétale (de chanvre ou non) qui sert de support. Par exemple : huile de CBD.

## (ii) USAGE « BIEN-ÊTRE »

En 2018, le phénomène du CBD se développe en France. Un nombre exponentiel de boutiques proposant du cannabis ouvre rapidement dans le pays<sup>(113)</sup>. Leur idée est de commercialiser des produits qu'ils estiment suffisamment pauvres en THC pour être légaux, tout en reprenant les codes communautaires des amateur·rice·s de cannabis (vocabulaire, imagerie, etc.). En pratique, la légalité de ces initiatives n'est pas évidente et fait l'objet d'interprétations diverses en fonction des instances interrogées<sup>(114)</sup>. La législation de l'époque autorise en effet l'exploitation du cannabis avec un seuil maximal de 0,2 % m/m de THC mais ne mentionne que les fibres et les graines<sup>(115)</sup> (or le CBD est produit à partir de fleurs). De nombreuses perquisitions de boutiques ont donc eu lieu.

En 2020, dans le cadre d'une affaire datant de 2014 (dite « Kanavape »), la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) condamne la France pour entrave non suffisamment motivée à la libre circulation des marchandises. La France est alors obligée d'actualiser sa législation. Un nouvel arrêté est publié en décembre 2021, il pose les bases de la réglementation du commerce du CBD en France<sup>(112)</sup>. Cet arrêté est le même que celui régissant le secteur industriel. De façon schématique, il autorise les produits dérivant du chanvre/cannabis sous trois conditions (cf. encart en III.4.A) :

- seuls les agriculteurs en règle sont autorisés à cultiver le cannabis ;
- seules les variétés inscrites sur un catalogue officiel sont autorisées ;
- la teneur en THC ne doit pas dépasser 0,3 %.

Il existe donc un secteur économique légal, initialement centré sur le commerce de **produits à base de CBD à visée confort**. Les représentant·e·s du secteur ont elleux-mêmes développé la notion de « chanvre bien-être<sup>(116)</sup> ». Selon la plus stricte des approches, le « cannabis (ou chanvre) bien-être » correspond aux contours initiaux du secteur professionnel du CBD.

À titre d'illustration, en 2022, parmi les français·e·s de métropole, 16 % avaient consommé du CBD au moins une fois dans leur vie et 10 % en avaient consommé au moins une fois dans l'année. Chez les 18-34 ans, ces chiffres s'élevaient, respectivement, à 28 % et 18 %<sup>(117)</sup>.

Néanmoins, comme le mentionnent Authier *et al.*, cette notion (« cannabis bien-être ») ne repose pas sur des bases scientifiques<sup>[15]</sup>. Selon la définition de l’OMS, le bien-être est une composante de la santé. L’amélioration du bien-être peut améliorer la santé, et vice versa. Dans certains cas, notamment lorsque des libertés sont prises vis-à-vis des allégations santé, la limite entre « usage bien-être » et « usage thérapeutique » peut donc sembler ténue (*cf. infra*).

De plus, si, à l’origine, les acteur·rice·s de ce secteur se limitent à la vente de produits à base de CBD, certain·e·s ont très rapidement élargi leurs catalogues, souvent à des cannabinoïdes non enivrants (*e.g.* CBG) ou légèrement sédatifs (*e.g.* CBN). Par ailleurs, le seuil légal de 0,3 % de THC s’appliquant à la fois aux plantes, aux extraits et aux produits finis qui les intègrent, il existe une faille juridique, que certaines marques exploitent pour commercialiser des produits contenant des doses unitaires notables de THC<sup>[118]</sup>. Enfin, certaines boutiques se sont également lancées dans la vente de cannabinoïdes de synthèse<sup>[119]</sup>, pas systématiquement mais souvent présentés comme enivrants, voire explicitement comme des alternatives légales au THC. Dans ce cas, c’est la frontière entre les usages bien-être et récréatif qui peut sembler poreuse (*cf. infra*).

### (iii) USAGE MÉDICAL

Caractériser de « médical » un usage de cannabis nécessite de faire intervenir la **notion d’intentionnalité** : le cannabis doit être utilisé dans le but de soulager ou d’atténuer un (ou plusieurs) symptôme(s). Ce premier critère permet une **approche large** du principe d’usage médical, recouvrant de multiples situations hétérogènes.

Le plus souvent, un second critère est mobilisé, celui du **cadre thérapeutique** : en plus de l’intentionnalité, l’usage doit correspondre aux modalités définies par la réglementation établie. Ce second critère permet de définir une **approche restreinte** de l’usage médical, permettant alors de distinguer l’usage médical encadré (prescription par un médecin, délivrance en pharmacie, etc.), de l’usage auto-thérapeutique, qui ne l’est pas (autogestion des symptômes avec des produits issus du marché noir ou auto-cultivés).

Que l’on choisisse l’une ou l’autre de ces approches (restreinte ou large), on gardera à l’esprit que d’autres peuvent considérer l’option alternative. Dans certaines enquêtes, par exemple, on constate que les usager·ère·s tendent à opter pour une approche large de l’usage médical. Ainsi, dans une optique de recherche ou de repérage, il ne sera pas inutile de redéfinir les termes en amont, ou d’employer des artifices dans le recueil des données.

À titre d’illustration, dans une enquête canadienne sur 709 usager·ère·s de cannabis, sur les 274 personnes (38,6 %) qui déclaraient avoir un usage **au moins partiellement** médical, seules 64 d’entre elles (23,4 %) avaient l’autorisation d’un professionnel de santé. Même chez les usager·ère·s déclarant avoir un usage de cannabis **exclusivement** médical (n = 53), ceux disposant d’une autorisation ne représentent qu’une moitié (n = 29, soit 54,7 %)<sup>[120]</sup>.

Il convient de faire la distinction entre les **spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes** (chapitre VI.5) et le **cannabis médical** (chapitre VI.1-4). Dans le premier cas, les médicaments utilisés sont des spécialités pharmaceutiques classiques, souvent composées d’un ou deux principes actifs, qui ont suivi le même processus d’autorisation que n’importe quel autre médicament. Dans le second cas, il s’agit de préparations (pouvant avoir ou non le statut de médicament) dérivés de plantes, généralement composées d’un « totum » d’actifs (*cf.* chapitre III.2.D), qui répondent à un encadrement juridique spécifique.



#### (iv) USAGE RÉCRÉATIF

« Récréer » est un verbe qui signifie « réjouir, divertir, délasser ». Peu usité sous forme de verbe, il a donné l'adjectif « récréatif », plus courant, signifiant littéralement « qui récrée, divertit ». Qualifier un usage de récréatif laisse donc entendre que cet usage est à visée euphorisante ou divertissante, sans autre intention que celle d'en tirer une forme de plaisir. Certain·e·s évoquent également la notion d'usage « festif » ou d'usage « social » pour souligner l'usage de cannabis, dans ces contextes, à des fins euphorisantes ou désinhibantes.

En pratique, la notion d'usage récréatif est fréquemment utilisée **par défaut** pour qualifier les usages qui ne correspondent pas aux autres catégories précédemment décrites. En mettant de côté l'usage industriel, qui n'implique pas la consommation humaine des produits fabriqués (sauf usages alimentaire et cosmétique qui ne provoquent pas d'action pharmacologique centrale majeure), et l'usage bien-être, dont la construction est essentiellement le résultat d'une stratégie commerciale, ce sont donc souvent les usages médical et récréatif qui sont opposés sur le plan conceptuel. Dès lors, certain·e·s considèrent, très schématiquement, que l'usager·ère récréatif·ve de cannabis est celui qui ne dispose pas de l'aval d'un médecin (ordonnance ou autorisation médicale, dans certains systèmes nord-américains). Cette terminologie est cependant contestable.

Selon Authier & Jauffret-Roustide, **il conviendrait plutôt de faire la distinction entre usages médical et non-médical**, le second pouvant regrouper des sous-types d'usages répondant à des fonctionnalités variables<sup>(121)</sup> : usage social, auto-thérapeutique ou en contexte d'addiction.

Par ailleurs, et à titre informatif, quelques militant·e·s de la légalisation du cannabis « tous usages confondus » utilisent la notion d'usage « adulte » à des fins de plaidoyer. Ce terme vise à souligner que le volet non médical de leur projet ne concerne que l'adulte, afin de prévenir les éventuels débats sur la question des jeunes. Cette terminologie est toutefois non consensuelle au sein de la communauté des usager·ère·s de cannabis.

#### (v) SECTEURS GLISSANTS ET USAGES MIXTES

Nous venons d'évoquer la catégorisation traditionnelle des usages, opération au cours de laquelle des premiers éléments de nuance ont été esquissés. Cette sous-partie a pour objectif d'approfondir plus spécifiquement deux zones de porosité du modèle classique de classification (cf. figure 20).

##### • GLISSEMENTS SECTORIELS DU « CHANVRE BIEN-ÊTRE »

Tout d'abord, le secteur « bien-être », dont les attributions initiales ont été mentionnées plus haut, peut être considéré comme l'objet de possibles « glissements » sectoriels.

**Premièrement**, il est facile de constater que les détaillant·e·s (« CBD shops ») ont régulièrement tendance à s'aventurer sur le sentier périlleux des allégations santé, et ce malgré une interdiction explicite. Ainsi, il peut occasionnellement leur arriver de prodiguer des conseils qui débordent du domaine du confort, ce qui place les usager·ère·s, de fait, dans un usage auto-thérapeutique, alors qu'ils pourraient relever d'un usage médical.

**Deuxièmement**, une partie non négligeable des CBD shops s'est récemment saisie de l'opportunité commerciale constituée par les cannabinoïdes de synthèse (CS). Les CS vendus par

ces boutiques étant d'invention récente, leurs propriétés pharmacologiques ne sont pas toujours connues. Il n'est donc pas démontré que toutes ces molécules soient enivrantes. Mais c'est sur la base de cet argument qu'elles sont proposées aux client·e·s, qui se voient promettre des effets euphorisants variés. Par ailleurs, certaines marques de CBD commercialisent également des produits relativement dosés en THC sur la base d'une faille juridique. Le caractère enivrant de ces produits ne fait aucun doute. D'aucun·e·s pourraient donc considérer que les parties concernées dépassent ainsi les limites de leur segment de marché initial, dans l'objectif, assumé ou non, de capter une partie du marché récréatif.

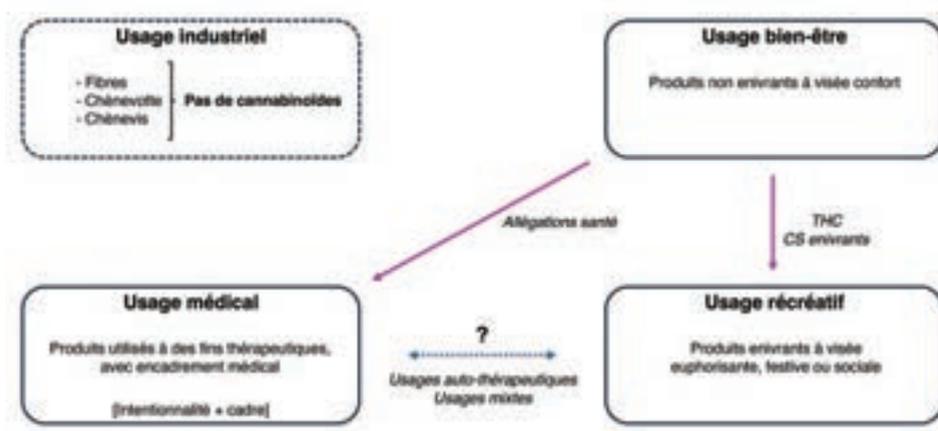
### • USAGES AUTO-THÉRAPEUTIQUES ET USAGES MIXTES

En omettant volontairement l'usage industriel, qui n'exploite pas les phytocannabinoïdes, et l'usage bien-être, qui est un concept purement réglementaire et/ou stratégique, le débat public oppose souvent les usages médicaux et récréatifs. Comme précédemment évoqué, la seconde catégorie peut recouvrir des réalités diverses, dont la notion de « récréativité » ne représente qu'une des facettes. Il est alors proposé de substituer le terme « récréatif » par le terme « non médical », au sein duquel plusieurs sous-types d'usage sont décrits <sup>(121)</sup>.

Parmi ces derniers, l'usage auto-thérapeutique nous semble important à souligner. Dans une approche restreinte du cannabis médical, certain·e·s usager·ère·s se trouvent exclu·e·s de cette dernière catégorie, bien qu'ils utilisent le cannabis dans le but de soulager un (ou des) symptôme(s), car iels le font hors cadre thérapeutique, en s'approvisionnant sur le marché noir ou via l'autoculture. Cette situation, qualifiée d'**usage auto-thérapeutique**, peut aboutir à des prises de risques diverses : légale par le mode d'approvisionnement, somatique par la variabilité qualitative des produits, psychiatrique par l'absence d'exploration des comorbidités fréquentes, voire addictologique par la non-supervision et le caractère autogéré du « traitement ». Ces considérations nous semblaient mériter d'être citées ici.

Par ailleurs, les usages médicaux et non médicaux ne sont pas des catégories mutuellement exclusives. En effet, plusieurs publications <sup>(11,120,122-124)</sup> mentionnent ou explorent le fait que certain·e·s usager·ère·s déclarent elleux-mêmes utiliser le cannabis à la fois à des fins médicales (*lato sensu*) et non médicales, ce que l'on nomme parfois « **usage mixte** <sup>(125,126)</sup> ».

En 1998, Simons *et al.* ont proposé un modèle qui classe les motivations d'usage de cannabis en cinq groupes <sup>(127)</sup> : adaptation (*coping*, pour faire face à des difficultés), amélioration (*enhancement*, pour le plaisir, les sensations), expansion (*expansion*, pour changer sa façon de penser), social (*social*, pour les interactions sociales) et conformité (*conformity*, en raison de la pression des pairs). Des recherches ultérieures, portant sur des personnes atteintes de troubles anxieux, ont montré que les usager·ère·s de cannabis au sein de cette population présentaient fréquemment des motivations d'usage de type adaptation, mais aussi de type amélioration <sup>(128)</sup>. Ceci pourrait conforter l'idée de l'existence d'usages mixtes, c'est-à-dire à la fois à visée thérapeutique (atténuation d'un symptôme) et récréative (apport de sensations positives). La prudence reste toutefois de mise sur ce type d'interprétations.



■ FIGURE 20 Possibles porosités des frontières entre les catégories habituelles d'usages

## B) Produits et modes de consommation

### (i) PRODUITS

Le cannabis et les produits qui en dérivent peuvent être consommés de plusieurs façons, en fonction de la forme sous laquelle ils sont présentés.

**Dans les pays où le commerce du cannabis est illégal**, les formes traditionnelles, les plus faciles à produire, sont logiquement les plus accessibles. En France, par exemple, le marché est largement dominé par la résine et l'herbe <sup>(1,129)</sup>.

**Dans les pays où le commerce du cannabis est légal**, la production est assurée par des entreprises capables d'exploiter des méthodes de fabrication plus complexes, donnant ainsi naissance à des produits plus techniques et/ou concentrés <sup>(130-143)</sup> (cf. figure 21, tableau 11). Le marché du cannabis médical étant en principe plus encadré, cette diversité de produits est théoriquement plus fréquente dans les pays ayant légalisé l'usage non médical. Cependant, certains de ces produits techniques peuvent être importés dans des pays prohibant l'usage, bien qu'ils y aient une diffusion relativement limitée.

Ci-après, nous vous proposons une classification hybride, basée à la fois sur la présentation, la méthode de fabrication et la voie d'administration des produits existants. Cette proposition n'a pas de valeur universelle et peut faire l'objet de contre-propositions.



Bien que nous ayons fait le maximum pour fournir des sources fiables (littérature scientifique, organismes officiels), mentionnées dans la bibliographie <sup>(130-143)</sup>, certaines subtilités inter-produits ne sont détaillées que dans des sources commerciales et/ou communautaires, que nous ne citerons pas ici afin d'éviter toute forme de promotion des sites concernés. Le-a lecteur-riche intéressé-e pourra certainement retrouver les sources concernées en utilisant les dénominations détaillées plus bas dans un moteur de recherche.

## • FORMES COURANTES EN FRANCE

**UNE DES DEUX FORMES LES PLUS COURANTES EN FRANCE EST L'HERBE** (autres appellations : fleurs, marijuana, ganja, weed, beuh, etc.), composée essentiellement d'**inflorescences femelles** séchées et de quelques débris végétaux annexes. Sa teneur en THC est variable. Bien qu'elle puisse occasionnellement dépasser les 30 %<sup>[142]</sup>, la teneur moyenne est généralement plus basse. Sur les quantités d'herbe saisies en France en 2022, la valeur moyenne était de **14 %** de THC<sup>[129]</sup>. Au niveau européen, l'herbe titre généralement aux environs de 10 % de THC<sup>[6]</sup>. Cette forme est habituellement consommée par voie inhalée, c'est-à-dire vaporisée ou, le plus souvent, fumée. Lorsqu'elle est fumée, elle peut être fumée pure ou mélangée à du tabac. Il est également possible d'incorporer l'herbe, directement ou non (« beurre de Marrakech »), dans des préparations culinaires, mais c'est un mode de consommation plus rare. Il est alors nécessaire que la « recette » fasse intervenir un chauffage pour permettre la décarboxylation des phytocannabinoïdes.

**L'AUTRE FORME COURANTE EST LA RÉSINE OU HASCHISCH** (autres appellations : hash, shit, teush, chichon, frappe, etc.). Cette forme est préparée en deux étapes. Il faut, dans un premier temps, séparer les trichomes de la matière végétale, ce qui peut se faire par différentes techniques : le tamisage à sec (*dry sift*) ou le tamisage humide (*ice-o-lator*, *bubble hash*), par exemple. On obtient alors une poudre sableuse légère, composée de trichomes, éventuellement associés à quelques débris végétaux. La matière obtenue peut se voir attribuer différentes appellations : *kief*, *skuff*, *dry sift*, etc. La seconde étape est de presser cette poudre sous une température modérée, ce qui aboutit à la formation du haschisch. On peut ici noter qu'il existe également une méthode traditionnelle qui consiste à frotter les inflorescences fraîches à la main, puis recueillir la résine ayant adhéré sur les mains. Le produit obtenu, relativement proche du haschisch, prend alors le nom de *charas*. Le haschisch est, par définition, plus concentré que l'herbe. S'il peut, occasionnellement, s'approcher des 70 % de THC<sup>[142]</sup>, les taux moyens sont généralement plus modestes. En 2022, la résine saisie en France avait une teneur moyenne de **30 %** de THC, soit environ le double de l'herbe<sup>[129]</sup>. Au niveau européen, la résine titre généralement autour de 25 % de THC<sup>[6]</sup>. La résine est essentiellement consommée par inhalation : soit vaporisée, soit, plus fréquemment, fumée mélangée à du tabac. Elle peut aussi être intégrée à l'alimentation, bien que cela soit moins fréquent que l'inhalation.

Ces produits étant illégaux, ils sont commercialisés de façon clandestine. Il n'existe donc aucune garantie de traçabilité ou de qualité. Ainsi, ils peuvent être **volontairement adultérés** (c'est-à-dire coupés, pour augmenter les profits) **ou involontairement contaminés** (par mise en œuvre de pratiques de fabrication inadéquates).



Bien que la résine et l'herbe soient les formes les plus courantes en France, il n'est pas exclu que d'autres formes, plus techniques, puissent être importées illégalement sur le marché local.

Ainsi, nous avons pu observer que certains dealers opérant sur le territoire proposaient occasionnellement des *edibles* et des *vapes* (cf. *infra*), produits qui étaient alors présentés comme importés des USA.

L'existence de ce type de produits sur le marché européen a été objectivée par certaines données tierces, mentionnées *infra*.



■ FIGURE 21 Différents produits dérivés du cannabis [A : herbe (fleurs) ; B : kief (trichomes) ; C : résine (haschisch) ; D : *live resin* (concentré) ; E : gommes (*gummies*) ; F : huile]

### • AUTRES PRODUITS : FORMES CONCENTRÉES ET FORMES ORALES

Additionnellement aux deux formes les plus courantes sur les marchés récréatifs illicites (herbe et résine), d'autres formes peuvent exister sur les marchés plus libéraux. Schématiquement, ces formes comprennent essentiellement les **concentrés**, particulièrement riches en actifs, et les **formes orales**.

On peut aussi noter l'existence de formes cutanées (ou topiques) mais, en raison du faible intérêt du THC par cette voie d'administration (*cf. infra*), ces formes sont généralement réservées au CBD pour une action locale, donc sans intérêt récréatif.

**Parmi les formes concentrées**, les communautés d'utilisateur-s s'attachent à distinguer les formes obtenues sans utiliser de solvant et celles obtenues à l'aide d'un solvant :

- **les formes concentrées obtenues sans solvant** comprennent le kief et le haschisch, précédemment décrits, ainsi que le-*a rosin* (ou *hash rosin*, genre incertain), une forme plus concentrée que le haschisch, obtenue par pressage du kief (ou des fleurs) à haute température ;
- **les formes concentrées obtenues avec solvants, ou extraits**, sont fabriquées en deux étapes : l'extraction proprement dite, impliquant l'utilisation du solvant, et l'élimination des éventuels résidus dudit solvant (« purge »). En fonction du solvant employé (butane, propane, CO<sub>2</sub>, éthanol, etc.) et de la méthode appliquée (température, agitation, etc.), la texture et la composition des produits varient. Plusieurs appellations spécifiques sont alors employées : *Butane Hash Oil* (BHO), *Propane Hash Oil* (PHO), *Rick Simpson Oil* (RSO), *CO<sub>2</sub> oil*, *wax*, *budder*, *shatter*, *crumble*, *live resin*, etc.

Le terme générique de **hash oils**, ou parfois *cannabis oils*, peut être utilisé pour décrire les formes les plus concentrées, dont les teneurs en THC peuvent parfois monter jusqu'à 90-95 %. Cette catégorie inclut les extraits – obtenus par solvant – mais aussi le-*a rosin* – obtenue sans solvant – (autrement dit, tous les concentrés hors kief et haschisch).

Techniquement, ces formes constituent des **oléorésines**, c'est-à-dire des mélanges de résine (contenant les phytocannabinoïdes) et d'huile essentielle (contenant les terpénoïdes).

Ces oléorésines sont généralement consommées par voie inhalée. Elles peuvent être vendues en cartouches pour dispositifs de vaporisation classiques (*vapes*) ou sous forme brute (*dabs*), ce qui permet de les consommer par une méthode spécifique de vaporisation appelée *dabbing*. Cette méthode, nécessitant du matériel spécifique, permet une vaporisation rapide, procurant ainsi des effets importants et quasi-immédiats <sup>[135,144]</sup>. Les oléorésines peuvent aussi être fumées.

**Parmi les formes orales**, on peut distinguer :

- **les teintures et les huiles** qui se présentent sous la forme de solutions alcooliques (teintures) ou huileuses (huiles) contenant des principes actifs du cannabis. Les **teintures** sont obtenues par macération des inflorescences dans l'alcool. Les produits appelés **huiles** peuvent être obtenus soit par macération du cannabis dans une huile végétale (macérat), soit par dissolution d'un extrait de cannabis, ou d'un phytocannabinoïde isolé, dans une huile végétale. Ces produits sont consommés par voie orale ou sublinguale. Certaines huiles, par exemple, sont conditionnées en gouttes buvables, d'autres en spray buccaux ;
- **les produits comestibles (*edibles*)** regroupent toutes les formes de produits comestibles infusés au cannabis ou au THC : pâtisseries (*cookies, brownies, space cake, etc.*), chocolats, boissons, sirops, bonbons (mous : gommages ou *gummies* ; durs : *hard candies*), etc. Par définition, les *edibles* sont destinés à la voie orale. **La dose de THC par unité est variable en fonction des réglementations locales.** Au Canada, chaque conditionnement est limité à 10 mg de THC. Un conditionnement peut donc contenir quatre *edibles* à 2,5 mg l'unité, deux *edibles* à 5 mg ou un *edible* unique à 10 mg. En Californie, sous la réglementation cannabis, chaque conditionnement est limité à 100 mg, avec un maximum de 10 mg de THC par unité <sup>[145]</sup> (soit pour un paquet : 10 *edibles* à 10 mg ou 20 *edibles* à 5 mg, etc.). Néanmoins, ces valeurs peuvent être dépassées en positionnant les produits sous la réglementation dite « Farm Bill <sup>[146]</sup> » (produits du chanvre).



#### RAPPELS

- 1 Attention à la terminologie impliquant la notion d'huile. Les huiles orales que nous venons d'évoquer sont différentes des *hash oils*, elles-mêmes n'ayant rien à voir avec l'huile végétale de chanvre (cf. III.3.A.i).
- 2 Tout produit dont le mode de consommation n'implique pas de chauffage doit avoir été décarboxylé en amont, généralement au cours de sa production.

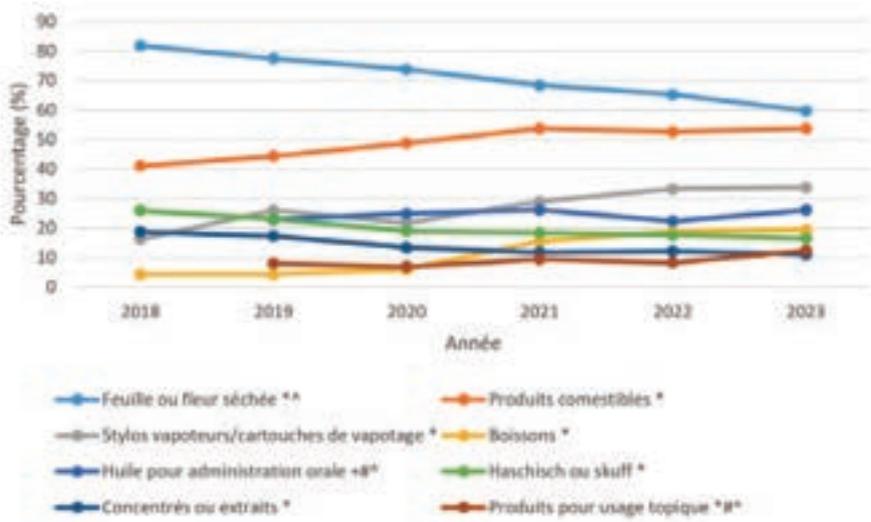
Produits	Principale voie d'administration	THC	Complément d'information	
« Fleurs » ( <i>Flowers</i> ) – % m/m				
Fleurs (« herbe »)	Inhalée (F/V)	< 30	Inflorescences femelles de cannabis, brutes ou roulées en joints ( <i>pre-rolls</i> ).	
« Concentrés » ( <i>Concentrates</i> ) – % m/m				
Obtention mécanique/physique : « non extraits » ( <i>non extracts</i> )				
<i>Kief, skuff, drysift, etc.</i>	Inhalée (F/V)	< 50	Le <i>kief</i> est une poudre sableuse légère, composée de trichomes, obtenue par tamisage des fleurs de cannabis.	
Haschisch (« résine »)		< 70	Le haschisch est obtenu par pressage du <i>kief</i> à une température modérée.	
<i>Rosin</i>	Inhalée (F/V/D)	< 95	Le <i>rosin</i> est un concentré obtenu par pressage du <i>kief</i> à haute température.	
Extraction chimique (solvants) : « extraits » ( <i>extracts</i> )				
Hash oils/dabs	<i>Butane Hash Oil</i> (BHO) <i>Propane Hash Oil</i> (PHO) <i>Rick Simpson Oil</i> (RSO, extrait à l'éthanol) <i>CO<sub>2</sub> Oil</i>	Inhalée (F/V/D)	< 95	Les extraits sont des produits très concentrés issus de procédés de fabrication divers. Selon les procédés, les produits peuvent différer en apparence et concentration. Ils prennent alors des noms variables : <i>wax, budder, shatter, crumble, live resin, etc.</i>
	Formes orales			
	Huiles, teintures	Orale, sublinguale	variable	Produits comestibles, dont la teneur unitaire en THC varie en fonction des réglementations locales.
	Boissons	Orale		
	Pâtisseries			
Gommes, bonbons				

■ TABLEAU 11 Principaux produits du cannabis disponibles sur les marchés ouverts (F : fumé ; V : vaporisé ; D : *dabbing*). Adapté de sources multiples citées dans le texte.

## (ii) POPULARITÉ CROISSANTE DES EDIBLES

Quelques publications ont évoqué, d'une part, la popularité croissante des formes comestibles de cannabis en parallèle de l'ouverture des marchés et, d'autre part, que ces formes présentaient des risques particuliers en raison des spécificités pharmacocinétiques de la voie orale<sup>[138-141,147,148]</sup>.

**Au Canada**, l'enquête sur le cannabis menée par Santé Canada rapporte que les produits les plus utilisés en 2023 étaient (choix multiples possibles) : les fleurs (60 % des usager·ère·s), les produits comestibles (54 %) et les *vapes* (34 %). Le haschisch n'arrivait qu'en 6<sup>e</sup> position (16 %)<sup>[11]</sup>. Il est d'ailleurs intéressant de noter que les courbes de tendances semblent montrer une perte de popularité de l'herbe au profit des *edibles*<sup>[11]</sup> (figure 22). Le Canada ayant légalisé tous les usages du cannabis, ces produits plus élaborés y sont probablement bien plus facilement disponibles.



■ FIGURE 22 Tendances de consommation au Canada par type de produits (Santé Canada, 2024)

**Concernant les États-Unis**, les données les plus récentes sont celles de la *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) 2022. Elles indiquent que, parmi les plus de 12 ans ayant consommé du cannabis dans l'année, 78,4 % en ont fumé, 47,1 % en ont ingéré et 36,7 % en ont vapé<sup>(10)</sup>. Ce qui suggère une certaine popularité des formes orales. Par ailleurs, l'*International Cannabis Policy Study* (ICPS) nous apprend que, sur la période 2018-2020, les produits préférés aux USA étaient<sup>(140)</sup> : les fleurs, puis les produits comestibles, puis les vapes (le haschisch n'arrive, ici aussi, qu'en 6<sup>e</sup> position). Bien que certains États américains aient légalisé l'usage récréatif, ce n'est pas le cas de tous. Mais les *edibles* et les *vapes* restent en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> positions (respectivement), indépendamment de la législation (figure 23). On peut toutefois supposer que la circulation de ces produits entre les différents États se fait sans trop de difficultés, d'autant plus qu'il existe une faille juridique permettant la commercialisation de certains *edibles* au niveau fédéral (cf. commentaire sur le *Farm Bill*, en III.4.B.ii).



■ FIGURE 23 Formes préférées aux USA en 2018-2020 (Hammond et al., 2022)

**En Europe**, l'herbe et la résine sont clairement privilégiées, selon une hiérarchie qui varie en fonction des indicateurs. Si on s'intéresse aux saisies opérées par les forces de l'ordre, la résine semble majoritaire. Le rapport EUDA 2024 indique que les saisies européennes s'élèvent à 468 tonnes de résine contre 265 tonnes d'herbe <sup>(6)</sup>. En France, la tendance des saisies est cohérente, avec environ 88 tonnes de résine contre 41 tonnes d'herbe en 2022, selon le ministère de l'intérieur <sup>(129)</sup>. Il n'est pas impossible que la proximité géographique de l'Europe avec le Maroc, premier producteur mondial de haschisch, soit un élément à prendre en compte pour analyser ces données.

En parallèle, si on interroge les usager·ère·s, il semblerait qu'ils préfèrent l'herbe à la résine. L'EUDA rapporte en effet que, selon les résultats 2021 de l'*European web survey on drugs* (EWSD, enquête portée par l'agence), 95 % des usager·ère·s dans l'année avaient utilisé de l'herbe, contre 32 % de la résine, 25 % des *edibles* et 17 % des extraits <sup>(6)</sup>. Ces résultats démontrent donc également l'existence de formes orales sur le marché européen.



Les produits comestibles, facilement disponibles en Amérique du Nord, y ont rapidement acquis une certaine popularité. Or il semblerait, selon les observations de l'EUDA (EWSD), que ces produits commencent à s'installer sur le marché européen.

Considérant les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'administration de THC par voie orale, l'installation des *edibles* sur le marché local pourrait impliquer des besoins spécifiques en termes de stratégies de prévention et de réduction des risques.

À méditer en amont de l'accroissement du phénomène.

### (iii) VOIES D'ADMINISTRATION

Indépendamment des motivations d'usage, le cannabis est essentiellement consommé soit par voie inhalée, soit par voie orale. Ces voies d'administration possèdent des propriétés différentes, notamment en termes de cinétiques. Nous faisons ici une brève présentation de ces deux voies, qui seront détaillées, avec d'autres, au chapitre V.2.

#### • VOIE INHALÉE : VAPORISATION ET COMBUSTION

La voie inhalée consiste à administrer un produit par voie pulmonaire. Dans le cas qui nous intéresse, les actifs du cannabis doivent préalablement passer à l'état gazeux, c'est-à-dire être vaporisés, ce qui nécessite de soumettre la matière végétale à une certaine température.

- À très haute température (600-800 °C), la matière végétale brûle et dégage une fumée, celle-ci contient certes les actifs recherchés, mais aussi de nombreux composés particulièrement toxiques, voire cancérigènes (monoxyde de carbone, phénols, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.). C'est ce qu'on appelle la combustion, mise en œuvre lorsque le cannabis est fumé (joint, pipe, bang, etc.).
- Grâce à des dispositifs spécifiques appelés « vaporisateurs », il est possible de chauffer la matière végétale à une température moins élevée (~200 °C) et maîtrisée, suffisante pour

vaporiser les actifs mais insuffisante pour générer la combustion de la matière. Cette technique est appelée **vaporisation**, elle ne produit pas de fumée mais une simple vapeur, contenant moins de sous-produits toxiques <sup>(149)</sup>.

Dans les deux cas (vaporisation et combustion), la température est suffisante pour permettre la décarboxylation des phytocannabinoïdes au cours de l'administration. Toutefois, dans le cas de la combustion, une partie des actifs serait détruite par pyrolyse. On estime ainsi, par exemple, que 30 % du THC contenu dans un joint seraient perdus lors de sa combustion <sup>(150-152)</sup>.

L'absorption pulmonaire est variable en fonction de la profondeur et de la durée de l'inhalation, ainsi que du temps de rétention pulmonaire <sup>(151)</sup>.

**L'inhalation** est une voie d'administration qui permet d'obtenir **un effet rapide** (en quelques secondes à quelques minutes) **mais de durée relativement brève** (2-3 h) <sup>(151)</sup>. Dans le cas d'un usage à des fins médicales, cette voie est adaptée à la prise en charge des accès symptomatiques paroxystiques.

Pour la mise en œuvre de la voie inhalée, la vaporisation est préférable à la combustion car, d'une part, elle produit moins de composés toxiques <sup>(149)</sup> et, d'autre part, elle serait plus efficace pour vaporiser certains actifs comme le THC <sup>(149-153)</sup>.

#### • VOIE ORALE

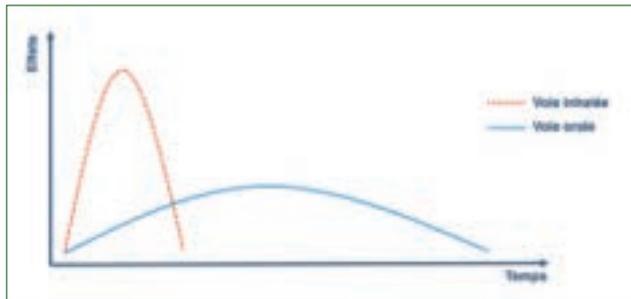
La voie orale consiste à administrer une substance via le système gastro-intestinal.

Cette voie n'impliquant pas de chauffage, il est donc nécessaire de décarboxyler les phytocannabinoïdes en amont de l'administration par cette voie (c'est-à-dire lors de la fabrication).

L'absorption est considérée comme plus erratique. Elle est notamment impactée par les capacités métaboliques (effet de premier passage hépatique, EPPH), le caractère huileux de la formulation <sup>(151)</sup> et l'état de jeûne/nourrissage <sup>(154)</sup>.

**La voie orale** est une voie d'administration qui procure **des effets plus lents** (30-90 min), **mais aussi plus durables dans le temps** (4-12 h) <sup>(151)</sup>. Dans le cas d'un usage à des fins médicales, cette voie est adaptée à une prise en charge basale des symptômes de fond.

Pour les usager-ère-s non familiarisé-e-s avec cette voie d'administration, le délai entre la prise et l'apparition des effets pouvant être long (figure 24), des erreurs de titration conduisant à des surdosages sont possibles <sup>(155,156)</sup> (e.g. prise d'une seconde dose en pensant que la première n'a pas fait effet). Il est donc nécessaire de sensibiliser les usager-ère-s sur les spécificités de cette voie.



■ FIGURE 24 Représentation schématique de la cinétique clinique des voies inhalée et orale

## 4. Données légales

### A) En France

#### (i) PRINCIPE GÉNÉRAL

En France, le cannabis, sa résine et certains de leurs composants (notamment les tétrahydrocannabinols, leurs esters, leurs éthers et leurs sels) sont considérés comme des stupéfiants par inscription aux annexes de l'arrêté du 22 février 1990<sup>(157)</sup>.

Par ailleurs, les activités relatives aux stupéfiants, toutes substances confondues, sont prohibées par la loi du 31 décembre 1970<sup>(20)</sup>. Le cannabis entre donc dans le champ de cette loi, au même titre que l'ensemble des stupéfiants.

#### • LES QUESTIONS D'USAGE SONT TRAITÉES DANS LE CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (CSP).

L'usage illicite de stupéfiant est un **délit** défini à l'article L3421-1 dudit code<sup>(158)</sup>, lequel précise qu'il est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 € d'amende.

En pratique, l'usage simple, c'est-à-dire non associé à d'autres infractions, peut faire l'objet de plusieurs types de réponses pénales<sup>(159)</sup> :

- **la mise en œuvre de poursuites judiciaires** : ordonnance pénale, comparution sur reconnaissance préalable de culpabilité, jugement devant le tribunal correctionnel ;
- **l'amende forfaitaire délictuelle**, dressée directement par les forces de police ou de gendarmerie, est applicable à l'usage de stupéfiants depuis 2019 (article L3421-1 CSP). Ce dispositif permet de mettre fin aux poursuites judiciaires par le paiement d'une amende forfaitaire de 200 € (minorée : 150 € ; majorée 450 €). Elle vaut reconnaissance de culpabilité et fait l'objet d'une inscription au casier judiciaire ;
- **le stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de stupéfiants** est une mesure qui peut être proposée à tous les stades de la procédure pénale : alternative aux poursuites, contrôle judiciaire, peine alternative, aménagement de peine. Il s'agit de stages collectifs visant à sensibiliser sur les risques liés à l'usage de drogues. Le coût du stage est à la charge de l'usager-ère (maximum 450 €) ;
- **l'injonction thérapeutique** est une mesure de soins introduite par la loi de 1970 et prévue notamment aux articles L3413-1 et L3413-1 CSP. Elle peut être proposée à tous les stades de la procédure pénale : alternative aux poursuites, contrôle judiciaire, peine alternative, aménagement de peine. Elle vise à enjoindre à la personne concernée à faire l'objet d'une prise en charge médicale ou socio-psychologique.

• **LES QUESTIONS DE TRAFIC SONT, ELLES, TRAITÉES PAR LE CODE PÉNAL (CP).**

Les faits de trafic de stupéfiants sont des **crimes**. Le Code pénal prévoit notamment les peines suivantes (tableau 12) :

Faits concernés	Prison	Amende	Référence
Transport, détention, offre, cession, acquisition ou emploi	10 ans	7,5 M €	Art. 222-37 CP
Importation/exportation	10 ans	7,5 M €	Art.222-36 CP
Importation/exportation, en bande organisée	30 ans	7,5 M €	Art.222-36 CP
Production, fabrication	20 ans	7,5 M €	Art. 222-35 CP
Production, fabrication, en bande organisée	30 ans	7,5 M €	Art. 222-35 CP
Diriger ou organiser un groupement ayant pour objet un des faits ci-dessus	perpétuité	7,5 M €	Art. 222-34 CP

■ TABLEAU 12 Peines prévues par le Code pénal pour les faits de trafic de stupéfiants

Il convient de noter que les faits de trafic de stupéfiants sont placés sous un régime judiciaire d'exception (articles 706-26 et suivants du Code de procédure pénale), similaire à celui applicable aux actes de terrorisme. Ils relèvent ainsi d'une cour d'assises spéciale.

• **CAS PARTICULIERS**

- **Conduite d'un véhicule après avoir fait usage de stupéfiants** : deux ans d'emprisonnement, 4 500 € d'amende, possible suspension ou retrait de permis, possible confiscation du véhicule (article L235-1 du Code de la route). Constitue une circonstance aggravante en cas d'accident.
- **Provocation à l'usage ou présentation sous un jour favorable** : cinq ans d'emprisonnement, 75 000 € d'amende (article L3421-4 CSP).
- **Faits impliquant des mineur-e-s** : les peines sont alourdies si les faits concernés impliquent des mineur-e-s (e.g. vente à un-e mineur-e, provocation à l'usage en établissement scolaire, etc.).

(ii) **DÉROGATIONS**

Les éléments juridiques évoqués au chapitre précédent concernent tous les stupéfiants, sans distinction.

**Concernant plus spécifiquement le cannabis**, sa résine et certains de leurs composants (notamment les tétrahydrocannabinols, leurs esters, leurs éthers et leurs sels), l'article R5132-86 CSP interdit toutes les opérations qui s'y rapportent<sup>(160)</sup>, à savoir : la production, la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi (article 5132-86 CSP, alinéa I).

Cependant, trois types de dérogations sont prévus par les textes<sup>[15]</sup> :

- **l'utilisation à des fins médicales de cannabis ou de médicaments apparentés** est prévue dans 3 cas :
  - *dérogations pour essais cliniques*, accordées par le-a directeur-riche de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (article 5132-86 CSP, alinéa VII) ;
  - *utilisation de spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou de THC*, qu'elles aient une AMM ou soient prescrites dans un cadre compassionnel (article 5132-86 CSP, alinéa II) ;
  - *utilisation de médicaments autorisés relevant du cannabis médical* (article 5132-86 CSP, alinéa III) ;
- **la création d'une filière française de production de cannabis médical**, qui est juridiquement entamée par le décret en Conseil d'État n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. Il doit être complété courant 2024 par deux arrêtés : un concernant les spécifications attendues des médicaments à base de cannabis et un autre concernant les modalités techniques encadrant les acteur-riche-s du secteur ;
- **l'utilisation du cannabis à des fins industrielles** (y compris bien-être), qui est autorisée par l'arrêté du 30 décembre 2021, lequel remplace l'ancien arrêté du 22 août 1990. Son contenu est proposé dans l'encart ci-dessous. On peut noter que cet arrêté introduit une faille juridique comparable à celle existant aux États-Unis via le *Farm Bill* (cf. *infra*).



#### ARRÊTÉ DU 30 DÉCEMBRE 2021

I. - En application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de *Cannabis sativa* L., dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et qui sont inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France. La détermination de la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol des variétés précitées et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode prévue en annexe ;

Les fleurs et les feuilles sont produites à partir de plantes issues de semences certifiées. La vente de plants et la pratique du bouturage sont interdites.

Seuls des agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur peuvent cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre.

II. - (Annulé par le Conseil d'État, décision n° 444887).

III. - La teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol des extraits de chanvre, ainsi que des produits qui les intègrent, n'est pas supérieure à 0,30 %, sans préjudice des dispositions des articles 14 et 15 du règlement (CE) n° 178/2002 et de l'article 4 du règlement (CE) n° 767/2009.

## B) À l'étranger

### (i) EN EUROPE

**Ce chapitre ne concerne pas la réglementation relative au cannabis médical, qui sera traitée au chapitre VI.**

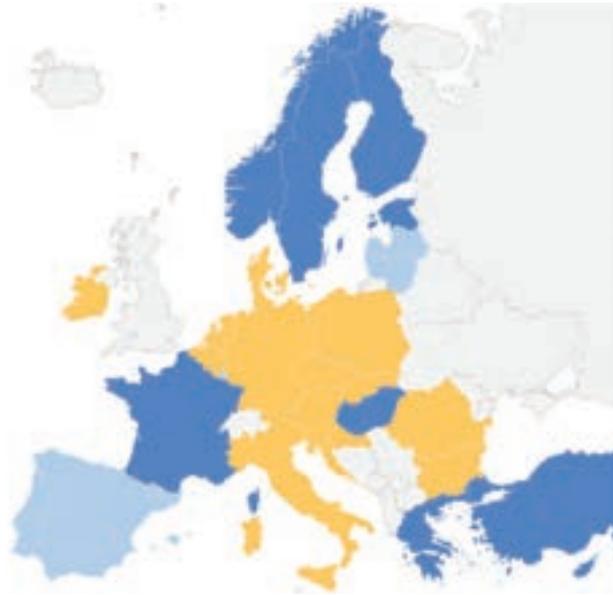
Au niveau européen, il n'existe aucune harmonisation sur la question du cannabis. Chaque pays dispose de sa propre réglementation, avec des niveaux de rigueur très hétérogènes. En 2023, l'EUDA a publié une synthèse des réglementations applicables au cannabis chez ses membres<sup>[161]</sup>. Cette analyse décrit la situation sous plusieurs angles.

Pour commencer, l'agence s'est posé la question du **traitement légal spécifique en fonction des substances**. Il apparaît alors que certains pays (comme la France, *cf. supra*) traitent tous les stupéfiants de la même manière, alors que d'autres (par exemple l'Italie) ont choisi de faire varier les peines en fonction des produits (*cf. figure 25*).



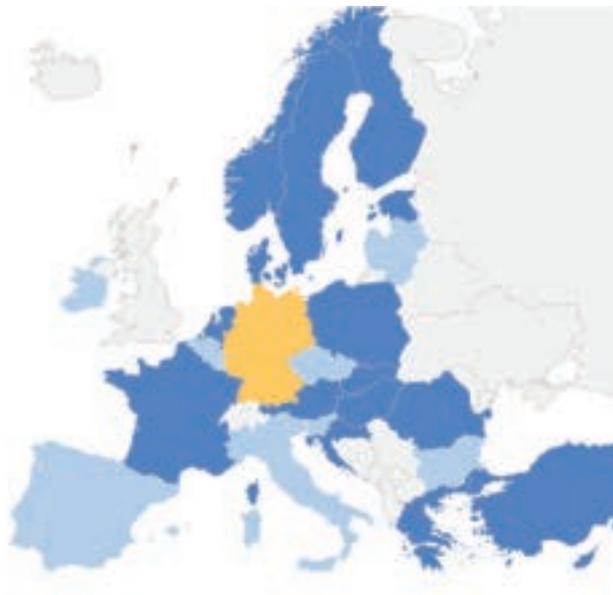
■ FIGURE 25 Variations des peines prévues par les textes en fonction de la nature des stupéfiants (jaune : aucune variation ; noir : seulement pour possession ; vert : seulement pour trafic ; bleu : pour possession et trafic). EUDA, 2023.

Ensuite, l'EUDA s'est intéressé à la question de la **pénalisation de l'usage simple**. Le sujet est ici borné à l'usage simple, sans autre infraction (y compris la possession). Le simple usage peut être établi, par exemple, avec un test de dépistage. Certains pays (*e.g.* France), choisissent de pénaliser l'usage simple, y compris en prévoyant des peines d'incarcération, tandis que d'autres (*e.g.* Espagne) pénalisent sans prévoir d'incarcération, ou d'autres encore (*e.g.* Allemagne) ne pénalisent plus (*figure 26*). Le sujet ici est celui des peines prévues par les textes, pas celui des peines systématiquement appliquées en pratique.



■ **FIGURE 26** Peines prévues par les textes nationaux pour usage simple de cannabis (jaune : aucune ; bleu clair : peines sans incarcération ; bleu foncé : peines avec incarcération). EUDA 2023.

Enfin, l'organisme s'est intéressé au traitement légal de la **possession en vue de l'usage personnel**, qui peut être traitée différemment de l'usage simple. Ici aussi, les pratiques varient. Certains pays (e.g. France) prévoient des peines d'incarcération, quand d'autres pénalisent sans incarcération (e.g. Espagne), ou d'autres encore (e.g. Allemagne) ne pénalisent plus ces faits (figure 27). Ici encore, l'organisme ne s'intéresse qu'aux peines prévues par les textes, pas à celles appliquées en pratique.



■ **FIGURE 27** Peines prévues par les textes nationaux pour possession de cannabis en vue de l'usage personnel (jaune : aucune ; bleu clair : peines sans incarcération ; bleu foncé : peines avec incarcération). EUDA 2023.



Souvent confondues dans les médias, les notions de libéralisation, légalisation, dépénalisation, décriminalisation et contraventionnalisation ne recouvrent pas les mêmes réalités juridiques <sup>(162)</sup>.

La **libéralisation** consiste à ouvrir le marché à la concurrence légale par la suppression pure et simple de l'interdit.

La régulation du marché par l'État est réduite au strict minimum.

La **légalisation** est la reconnaissance juridique d'un comportement par l'État, ce qui laisse à ce dernier la possibilité de définir le niveau d'intervention qu'il souhaite mettre en œuvre à des fins de régulation.

La **dépénalisation** consiste à supprimer l'application des sanctions pénales à l'égard d'un comportement qui reste une infraction.

La **décriminalisation** consiste à supprimer l'application des sanctions pénales et le statut même d'infraction pénale. *En pratique, dépénalisation et décriminalisation sont souvent employés comme synonymes.*

La **contraventionnalisation** consiste à transformer un délit en contravention. Le comportement incriminé reste une infraction, mais de gravité plus faible, punissable par une simple contravention.

Au-delà de ces aspects généraux détaillés *supra*, chaque pays est susceptible de réfléchir et d'implémenter son propre système de cadrage politique. Nous prendrons trois exemples.

#### • CAS DES PAYS-BAS

Contrairement à une croyance populaire, les Pays-Bas n'ont pas (encore) légalisé le cannabis. Si l'usage simple n'est pas considéré comme une infraction, la possession et la vente de cannabis sont toujours interdites par la loi. Cependant, depuis 1976, les autorités appliquent, sous conditions, ce qu'elles définissent comme une politique de « tolérance <sup>(163)</sup> », techniquement assimilable à une dépénalisation. En pratique, la possession de cannabis n'est plus poursuivie en dessous de cinq g (ou cinq plantes) et la vente au détail dans les célèbres *coffee shops* est tolérée si les établissements remplissent un ensemble de critères. Cependant, la production et la vente en gros ne sont pas concernées par cette tolérance, il en résulte donc une situation incongrue dans laquelle les *coffee shops* ont « le droit » de vendre du cannabis, mais pas d'en acheter <sup>(164)</sup>.

C'est pour résoudre cette incohérence et les problèmes associés que les Pays-Bas ont autorisé en 2020 une expérimentation visant à mieux contrôler la chaîne d'approvisionnement des *coffee shops* <sup>(164)</sup>. La phase de transition de cette expérimentation a démarré le 17 juin 2024.

#### • CAS DU PORTUGAL

En 2000, le gouvernement portugais a dépénalisé l'usage et la possession de l'ensemble des drogues. Si cette approche n'est, dans l'absolu, pas exclusive, le Portugal se distingue néanmoins par les modalités d'application de ce système. En effet, les usager·ère·s de drogues surpris·e·s par la police sont orienté·e·s vers une « commission de dissuasion des addictions » sous la responsabilité du ministère de la santé, et non de celui de l'intérieur <sup>(165)</sup>. Composée d'un avocat et de deux professionnels du champ des addictions, la commission évalue, avec

l'usager-ère, si l'usage est problématique ou non et, en conséquence, des suites à donner (aucune poursuite, orientation vers le soin, avertissement, sanction financière ou non financière). Ainsi, la réponse apportée est individualisée et adaptée à chaque situation.

### • CAS DE L'ALLEMAGNE

En 2024, l'Allemagne a entamé une réforme visant à légaliser l'usage et le commerce du cannabis sur son territoire. Cette réforme comporte deux étapes (dites « piliers ») : une première, légalisant la possession et l'auto-culture du cannabis, et une seconde, légalisant la production et la distribution commerciale dans le cadre de projets expérimentaux. Le premier pilier, voté en février 2024, est entré en vigueur en avril suivant<sup>(166)</sup>. En 2024, le calendrier relatif au second pilier n'est pas connu.

Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2024, chaque allemand-e majeur-e peut légalement posséder 25 g de cannabis et cultiver à son domicile trois plantes pour son usage personnel. Par ailleurs, sont également autorisés les groupes fermés non lucratifs de production collective (*cannabis social clubs*, CSC), avec les restrictions suivantes<sup>(166)</sup> :

- interdiction aux mineur-e-s,
- maximum 500 membres par club,
- pas de club à moins de 200 m d'une école ou d'un jardin d'enfants,
- pas de consommation sur place,
- quantité journalière limitée à 25 g,
- quantité mensuelle limitée à 50 g (plus de 21 ans) ou 30 g (18-20 ans),
- teneur en THC limitée à 10 % pour les moins de 21 ans,
- paquets neutres avec avertissements sanitaires et teneurs en THC et CBD,
- pas de livraison, de marketing, de sponsoring,
- pas de partage des produits avec des personnes tierces non-membres.



En matière d'encadrement légal de la production de cannabis à des fins non médicales, plusieurs modèles sont possibles : ces opérations peuvent être assurées par l'État, par des acteur-ric-e-s privé-e-s, par les usager-ère-s individuellement ou encore sur un modèle associatif : les **Cannabis social clubs** (CSC).

Les CSC sont des associations à but non lucratif d'usager-ère-s de cannabis. Elles assurent collectivement la production, pour les besoins exclusifs de leurs membres<sup>(167)</sup>.

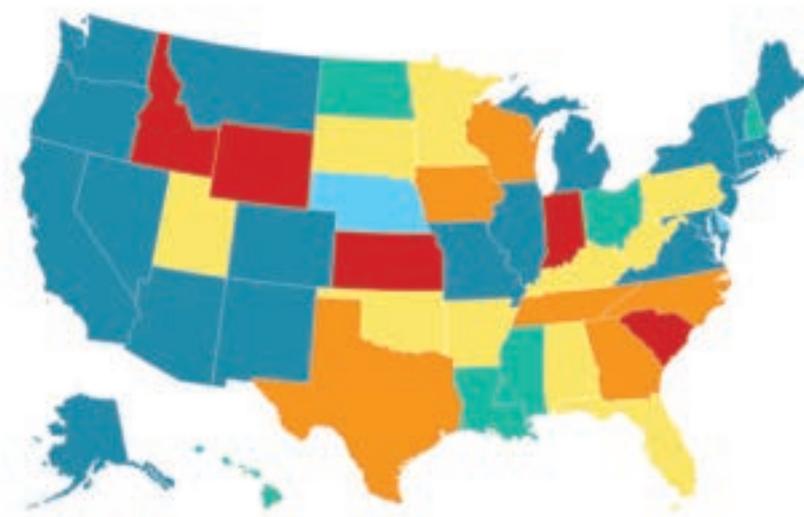
Les modalités précises peuvent varier d'un pays à l'autre, en fonction de ce que prévoit la réglementation à leur égard. En Uruguay, par exemple, les CSC sont des entités parfaitement légales alors qu'en Espagne, elles évoluent dans une zone grise.

## (ii) DANS LE MONDE

• **AUX ÉTATS-UNIS**, l'usage, la possession et la vente de cannabis sont interdits **au niveau fédéral** par le *Controlled Substance Act* de 1970. Cependant, plusieurs États ont, à leur niveau, légalisé ou dépénalisé le cannabis non médical. Le mouvement a été initié par l'Oregon, qui a dépénalisé en 1973, et les premiers États à avoir réellement **légalisé** le cannabis ont été le Colorado et l'État de Washington, en 2012<sup>(168)</sup>. Les éléments juridiques ayant permis à ces États (et d'autres ensuite) de procéder ainsi ne seront pas détaillés ici. Un aperçu des diverses réglementations existantes, réalisé en 2023 par le Conseil des gouvernements d'État<sup>(169)</sup> (*Council of state governments*, CSG) est fourni en figure 28.

Ainsi, dans certains États (24 + Washington DC<sup>(32)</sup>), le cannabis est complètement légal au regard de lois locales spécifiques, qui permettent son usage, sa possession et son commerce. Toutefois, étant interdits par la loi fédérale, les produits du cannabis, légalement commercialisés dans les États concernés, ne peuvent pas traverser les frontières de ces États.

Cependant, une loi fédérale de 2018, dite *Farm Bill*<sup>(146)</sup>, a légalisé les produits du cannabis dont la teneur en THC ne dépasse pas les 0,3 % (communément « produits du chanvre »), en créant par la même occasion une faille juridique paradoxale. Si le *Farm Bill* n'autorise pas les produits conventionnels riches en THC (herbe, résine, etc.), il a cependant créé un nouveau marché, celui des produits à base de THC dérivé du chanvre (*hemp-derived THC products*). Les types de produits concernés sont ceux qui sont les plus denses (e.g. *edibles*) et qui, par conséquent, présentent une masse unitaire importante. Ils peuvent ainsi contenir des quantités unitaires significatives de THC, tout en restant sous la barre des 0,3 % (cf. encart pour illustration)<sup>(170)</sup>. Le paradoxe étant que ces produits peuvent être à la fois plus concentrés et moins strictement régulés que les produits récréatifs conventionnels, commercialisés localement sous réglementation d'État. Il est prévu que cette faille juridique soit prochainement comblée lors de la révision du *Farm Bill*.



■ FIGURE 28 Légalité du cannabis aux États-Unis, CSG 2023  
[bleu canard : usage récréatif légalisé ; vert : usage médical légalisé et usage récréatif dépénalisé ; azur clair : usage récréatif dépénalisé ; jaune : usage médical légalisé ; orange : usage médical légalisé (huile CBD) ; rouge : illégal]

Par ailleurs, un autre chantier est actuellement en cours : la reclassification du cannabis<sup>(171)</sup> au sein du *Controlled Substance Act*. L'objectif étant de transférer le cannabis du tableau I (potentiel d'abus élevé, pas d'intérêt médical) au tableau III (potentiel d'abus moyen, intérêt thérapeutique).



#### ILLUSTRATION DE LA FAILLE JURIDIQUE CRÉÉE PAR LE *FARM BILL*

Imaginons une entreprise californienne qui souhaiterait commercialiser, à visée récréative, des gummies (*gummies*) contenant du THC.

**La loi d'État « cannabis récréatif »** (*California Code of Regulations*, Titre 4 Division 19, Chapter 10)<sup>(145)</sup> lui permet de commercialiser, sur le territoire californien uniquement, des gummies contenant un maximum de 10 mg de THC par unité, conditionnés en paquets contenant maximum 100 mg de THC au total.

A contrario, **la loi fédérale « chanvre »** (*Farm Bill*)<sup>(146)</sup> lui permet de commercialiser, sur tout le territoire américain, à peu près ce qu'elle veut, tant que la teneur en THC ne dépasse pas 0,3 %. En réalisant des *gummies* dont la masse unitaire est de 10 g, il lui est donc possible d'y intégrer une dose unitaire de THC allant jusqu'à 30 mg (10 g x 0,3 % = 0,03 g soit 30 mg).

En positionnant ses produits comme « produits dérivés du chanvre » (*Farm Bill*) et non comme « cannabis récréatif » (loi californienne), l'entreprise peut ainsi commercialiser plus largement des produits plus dosés. C'est le paradoxe du *Farm Bill*.

- **AU CANADA**, l'usage, la possession et la vente de cannabis ont été légalisés en 2018. Dans les grandes lignes, les canadien-ne-s majeur-e-s sont autorisé-e-s à posséder jusqu'à 30 g de cannabis séché (ou équivalents), à en acheter auprès d'un détaillant autorisé et à cultiver quatre plantes à domicile pour leur usage personnel<sup>(172)</sup>. Certaines provinces peuvent avoir ajouté des restrictions supplémentaires. Par exemple, au Québec, l'âge minimal est de 21 ans et l'auto-culture n'est pas autorisée<sup>(173)</sup>. Dans un premier temps, la loi s'est concentrée sur les fleurs de cannabis, puis a été étendue aux produits comestibles et aux extraits en 2019. Le calcul des quotas maximaux repose sur un système d'équivalence légale entre les fleurs séchées et les produits plus élaborés. Les autorités considèrent ainsi qu'un gramme de cannabis séché équivaut à 5 g de cannabis frais, 15 g de produit comestible, 75 g de produit liquide, 0,25 g de concentrés ou 1 graine. Ces équivalents n'ont pas vocation à juger de la puissance des produits mais simplement à établir les limites autorisées à la détention pour les différentes formes. Par exemple, la limite étant de 30 g de fleurs séchées, elle est portée à 150 g s'il s'agit de fleurs fraîches.
- **L'URUGUAY** a été le premier pays à légaliser l'usage, la possession et la vente de cannabis non médical, en 2013. Le pays a retenu trois modalités d'approvisionnement des usager-ère-s : l'auto-culture, les *Cannabis social clubs* et les pharmacies. Ces modes d'approvisionnement sont mutuellement exclusifs : les usager-ère-s doivent en choisir un et le déclarer auprès de l'autorité de contrôle<sup>(174)</sup>. Les pharmacies constituent le canal d'accès le plus courant.

## RÉSUMÉ Chapitre III

**L**e **cannabis**, ou chanvre cultivé (*Cannabis sativa*), est une plante herbacée annuelle de la famille des *Cannabaceae*. L'espèce est unique mais présente une grande variabilité phénotypique. Ces variations peuvent affecter l'aspect de la plante, mais aussi sa composition chimique ou ses caractéristiques agronomiques. Il existe ainsi de nombreux biotypes, souvent dénommés « variétés », bien que la notion de « **cultivars** » serait probablement plus appropriée.

Le cannabis produit divers **principes actifs**, principalement retrouvés au niveau des sommités fleuries des **plantes femelles**. La plante possède en effet la particularité d'être **dioïque**, c'est-à-dire que les fleurs mâles et femelles se situent sur des pieds séparés. Les fleurs femelles sécrètent une résine au sein de laquelle on peut isoler plusieurs centaines d'actifs, lesquels se répartissent essentiellement en trois classes : les phytocannabinoïdes, les terpénoïdes et les flavonoïdes.

Les **phytocannabinoïdes** (pCB) sont des molécules de structure terpénophénolique. La plante les produit sous forme de précurseurs acides, lesquels sont ensuite « décarboxylés » en formes neutres sous l'effet de la chaleur. Plus d'une centaine de pCB ont été identifiés, parmi lesquels le **tétrahydrocannabinol** (THC) et le **cannabidiol** (CBD) sont les plus connus.

Les **terpénoïdes** sont des hydrocarbures aromatiques constitués d'un assemblage d'unités pentacarbonées, éventuellement porteurs de groupes fonctionnels oxygénés. Ils ont des propriétés odoriférantes marquées, on les retrouve notamment dans les huiles essentielles. Le cannabis pourrait en produire jusqu'à 200.

Les **flavonoïdes** sont des polyphénols dotés de propriétés antioxydantes. Certains sous-groupes de flavonoïdes absorbent certaines longueurs d'onde et participent ainsi à la pigmentation des parties végétales qui les contiennent. Le cannabis pourrait en produire une vingtaine.

Selon la théorie dite de « **l'effet d'entourage** », ces différents actifs du cannabis (pCB, terpénoïdes, flavonoïdes) interagiraient ensemble pour améliorer l'efficacité clinique de la plante et/ou sa tolérance. L'usage de la plante ou d'extraits complets de celle-ci serait ainsi plus efficace et/ou associé à moins d'effets indésirables. Les tentatives de confirmation de cette théorie ont produit des résultats inconsistants. Dans l'attente d'une meilleure compréhension de ce supposé phénomène, les données pharmacologiques les plus robustes concernent essentiellement le THC et le CBD.

Si la plante fait l'objet d'un certain attrait **industriel** pour ses propriétés physiques (production de textiles, cordages, papiers, etc. à partir de la fibre et confection de matériaux de construction



à partir de la moëlle) et nutritionnelles (à partir de la graine), c'est surtout pour ses propriétés chimiques (principes actifs) qu'elle fait l'objet d'un intérêt croissant. Ces actifs alimentent trois grands types d'usages : l'usage **récréatif**, qui s'intéresse principalement aux propriétés enivrantes du THC, l'usage **bien-être**, qui valorise plutôt les propriétés relaxantes du CBD, et l'usage **médical**, qui vise à soulager certains symptômes en faisant appel à l'une ou l'autre des molécules selon les besoins.

Sauf usage industriel, qui exploite essentiellement les fibres et les graines, les autres usages font appel aux principes actifs de la plante. Pour cela, les usager·ère·s peuvent être amené·e·s à utiliser le cannabis sous **plusieurs formes**. En Europe, les formes les plus courantes sont les fleurs brutes (herbe, marijuana) et la résine (haschisch, shit). Ces formes sont plutôt destinées à une administration par voie inhalée. Elles sont très **fréquemment fumées**, souvent avec du tabac, bien qu'il existe d'autres façons moins toxiques de les consommer. La **vaporisation** permet de conserver la cinétique rapide de la voie inhalée tout en évitant la plupart des sous-produits toxiques issus de la combustion. Une autre façon de les consommer est la **voie orale** qui, elle, présente une cinétique plus longue (effets plus longs à arriver et plus étendus dans la durée). Cette dernière voie d'administration fait généralement intervenir d'autres formes plus techniques, spécifiquement destinées à cette fin. Il peut s'agir d'huiles orales, de capsules, de boissons, de produits comestibles divers (bonbons, *gummies*, sucettes, pâtisseries, etc. formes regroupées sous le terme *edibles*). Ces dernières sont moins courantes en Europe, car leur production nécessite des techniques industrielles et donc un cadre réglementaire qui autorise cette production, mais commencent toutefois à y gagner en popularité.

D'un point de vue légal, il y a des disparités réglementaires conséquentes d'un pays à l'autre. **En France, les usages industriels** (textile, construction, alimentaire, etc.) **et bien-être** (CBD) sont autorisés sous certaines conditions, lesquelles sont énumérées par les dispositions de l'arrêté du 30 décembre 2021 (les produits doivent être issus de certains cultivars autorisés, cultivés par des agriculteurs en règle, et contenir moins de 0,3 % de THC, le principe actif enivrant). **L'usage médical** (produits avec ou sans THC), autorisé à titre expérimental, devrait faire l'objet d'une entrée dans le droit commun prochainement. **Les usages non-médicaux** (récréatif, festif, social, etc.) sont totalement interdits et activement réprimés. Les faits de fabrication, production, importation, exportation, vente ou cession sont lourdement punis. **D'autres pays** ont choisi des politiques différentes. Le Portugal, par exemple, a dépénalisé l'usage récréatif (il reste interdit mais n'est plus véritablement réprimé). C'est également le cas des Pays-Bas, avec des modalités différentes. L'Allemagne, elle, a fait le choix de la légalisation, c'est-à-dire d'un encadrement légal de l'usage. Le Canada a fait de même, avec ses propres spécificités réglementaires. Aux États-Unis, l'usage de cannabis est illégal au niveau fédéral mais chaque État dispose d'une marge de manœuvre dans l'application de cette interdiction, ce qui aboutit à l'existence de législations variables au sein même du pays : certains États autorisent tout type d'usage, d'autres n'autorisent que l'usage médical (en punissant ou non l'usage récréatif), et d'autres encore ne tolèrent aucun des deux. Il existe donc, à travers le monde, des dispositions légales très variables relatives à l'usage de cannabis. •



# Cannabinoïdes de synthèse



## 1. Introduction et définition

À l'inverse des plantes, naturellement limitées par leur bagage enzymatique, les chimistes n'ont pour seule limite que leur imagination. Il leur est donc tout à fait possible de fabriquer de nouveaux cannabinoïdes (au sens pharmacologique) auxquels la nature n'a pas donné d'existence. Ces molécules de création humaine correspondent aux « cannabinoïdes de synthèse » (CS), dans une acception que l'on pourrait qualifier de sens strict.

Aussi appelés « agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes » (*synthetic cannabinoid receptor agonists*, SCRA), l'EUDA définit les cannabinoïdes de synthèse comme **un groupe de substances** (synthétiques) **mimant les effets du THC** <sup>(175)</sup>, ce qui suppose un ciblage relativement spécifique du récepteur CB<sub>1</sub> (*cf.* chapitre V.), pas nécessairement observé en pratique. L'instance européenne introduit par ailleurs une nuance avec la notion de « cannabinoïdes semi-synthétiques », qui sont produits par synthèse partielle à partir de cannabinoïdes naturels, notamment le CBD <sup>(6)</sup>. On notera toutefois que cette désignation est, entre autres, utilisée pour caractériser certaines molécules comme l'hexahydrocannabinol (HHC) ou le tétrahydrocannabiphorol (THCP), qui existent pourtant à l'état naturel dans la plante <sup>(70,176)</sup> (donc des phytocannabinoïdes), mais qui sont, en pratique, obtenues en laboratoire par synthèse, ce qui témoigne de subtiles nuances dans les approches, puisque le concept étant ici possiblement établi sur une assiette plus large.

En pratique, et dans le cadre de ce document, nous utiliserons la définition la plus large, à savoir celle correspondant au concept de SCRA. **Ainsi, nous désignerons par « cannabinoïdes de synthèse » les agonistes des récepteurs cannabinoïdes** (sélectifs CB<sub>1</sub> ou non) **qui sont produits par synthèse**, complète ou partielle, **afin de mimer les effets du THC**. Bien que certaines critiques aient pu être émises à ce sujet (*cf.* encart *infra*), cette terminologie reste celle de référence pour la plupart des organismes internationaux (UNODC, EUDA, etc.). La solution consistant à adopter une approche relativement consensuelle nous semble être la plus pragmatique au regard de nos objectifs. À titre de complément, nous précisons ici que les organismes internationaux précités traitent les cannabinoïdes de synthèse comme un sous-groupe des nouvelles substances psychoactives (*new psychoactive substances*, NPS) <sup>(6,9)</sup>.



## CONCERNANT LES DÉFINITIONS, NOUS PROPOSONS ICI TROIS REMARQUES.

**1)** Certain-e-s auteur-ric-e-s utilisent parfois le terme « **cannabimimétique** ». Cependant, la signification qu'ils lui attribuent n'est pas systématiquement la même. Les travaux les plus anciens (e.g. Weissman <sup>[26]</sup>, Martin *et al.* <sup>[177]</sup>, Compton *et al.* <sup>[178]</sup>) utilisent ce terme pour désigner les molécules produisant des effets comparables à ceux du THC, qui s'évaluent à l'époque par une **tétrade comportementale chez la souris** : immobilité, catalepsie, analgésie et hypothermie <sup>[177]</sup>. Autrement dit, le terme désigne les substances agonistes des récepteurs CB1. Cette approche historique est reprise dans des publications plus récentes (Di Marzo & De Petrocellis <sup>[65]</sup>, Schurman *et al.* <sup>[67]</sup>). Russo <sup>[66]</sup> fournit une définition plus large selon laquelle les cannabimimétiques sont des substances qui miment les effets du cannabis ou d'un cannabinoïde. Cavalli & Dutra <sup>[179]</sup> semblent employer cette désignation pour caractériser des molécules agissant sur le SEC mais ne partageant pas la structure conventionnelle des phytocannabinoïdes classiques (certains terpénoïdes notamment). Chez Gertsch *et al.* <sup>[62]</sup>, le terme cannabimimétique est utilisé d'une façon relativement cryptique qui semble se rapprocher de la conception de Russo. Enfin, d'autres travaux comme ceux de Kumar *et al.* <sup>[180]</sup> ou Gonçalves *et al.* <sup>[181]</sup> utilisent cette désignation pour définir les molécules interagissant avec le SEC mais issues de plantes autres que le cannabis. Toutefois, ces molécules répondraient à la définition pharmacologique des cannabinoïdes, selon l'approche présentée au chapitre III.2.A.i., et entreraient, plus spécifiquement, dans la classe des phytocannabinoïdes. Ainsi, le concept de « cannabimimétique » ne semble pas faire l'objet d'une définition consensuelle, ce qui devrait inciter à la prudence dans son utilisation.

**2)** L'appellation « **cannabinoïdes de synthèse** » a été contestée par plusieurs auteur-ric-e-s, via des publications plus ou moins formelles. Riboulet-Zemouli estime, pour sa part, que la notion de « synthèse » est imprécise, car elle englobe à la fois la synthèse de laboratoire (à partir de matériel inerte) et la biosynthèse (chez les organismes vivants). D'une certaine façon, les phytocannabinoïdes pourraient ainsi être considérés comme étant « de synthèse » puisque issus d'une biosynthèse. Il propose alors le terme « néocannabinoïdes » en substitution de celui de « cannabinoïdes de synthèse <sup>[37]</sup> ». De son côté, Condé perçoit une source de confusion dans le sens attribué à la notion de synthèse, qui peut renvoyer à la fois au fait qu'une molécule, inexistante à l'état naturel, soit de création humaine, mais aussi au mode d'obtention d'un produit donné <sup>[182]</sup>. Ainsi, du THC obtenu par synthèse en laboratoire pourrait à la fois être considéré comme un phytocannabinoïde (car la molécule existe à l'état naturel) et comme un cannabinoïde de synthèse (s'il a été obtenu ainsi). Pour lever l'ambiguïté, il propose d'adopter la terminologie de Riboulet-Zemouli. Toutefois, le terme « néocannabinoïde » ne fait pas consensus et son usage, certes croissant, reste minoritaire.

**3)** Enfin, Rossheim *et al.* <sup>[183]</sup> se sont intéressés à la question de la nomenclature relative à certains cannabinoïdes comme le HHC ou le THCP, parfois qualifiés de « **semi-synthétiques** » (ou « héli-synthétiques »). Iels contestent la pertinence de ce terme et proposent leur propre terminologie, à savoir : « produits psychoactifs dérivés du cannabis » (*derived psychoactive cannabis products*). De leur côté, Caprari *et al.* <sup>[184]</sup> invitent à nommer « cannabinoïdes non naturels » (*non natural cannabinoids*, NNC) les molécules obtenues par synthèse car inexistantes à l'état naturel, et « cannabinoïdes pseudo naturels » (*pseudo natural cannabinoids*, PNC) celles qui existent à l'état naturel en très faibles quantités et sont donc, en pratique, produites par synthèse ; chaque catégorie pouvant être obtenue par synthèse partielle ou complète.

## 2. Contexte, historique et situation actuelle

### A) Énième déclinaison du phénomène des *designer drugs*

Les notions de *designer drugs* (drogues sur mesure), *legal highs* (drogues légales) et *research chemicals* (composés de recherche) sont, en première approximation, relativement convergentes. Elles désignent une stratégie visant à développer des analogues fonctionnels de drogues existantes, mais qui présentent néanmoins des modifications structurales suffisantes pour échapper (au moins un temps) aux interdictions en vigueur<sup>[185]</sup>.

Les organismes officiels (UNODC, EUDA, etc.) préfèrent généralement utiliser la notion de « *new psychoactives substances* » (NPS), souvent – mais imprécisément – traduite en français par « *nouveaux produits de synthèse* » (« nouvelles substances psychoactives » serait plus fidèle). Cette approximation vise essentiellement à la conservation du sigle « NPS », bien qu'elle introduise une nuance sémantique supplémentaire.

Ces NPS peuvent être consommés dans plusieurs contextes : soit volontairement, par des usager·ère·s motivé·e·s par le caractère innovant et/ou légal de ces nouveaux produits, soit involontairement lorsque des dealers distribuent ces analogues en les présentant faussement comme les drogues originales<sup>[185]</sup>.

Au fur et à mesure qu'ils se diffusent sur le marché, ces analogues légaux sont progressivement identifiés par les autorités et généralement classés comme stupéfiants, ce qui pousse les trafiquant·e·s à en proposer de nouveaux, et ainsi de suite.

Aujourd'hui, cette tendance a été observée sur tous les segments de marché, c'est-à-dire qu'il existe des analogues fonctionnels pour quasiment toutes les drogues traditionnelles, y compris pour certains médicaments parfois détournés : tryptamines psychédéliques (modèles : psilocybine, LSD), phénéthylamines psychédéliques (mescaline), amphétamines stimulantes (amphétamine) et/ou entactogènes (MDMA), cathinones de synthèse, arcyclohexylamines (kétamine), opioïdes (morphine, fentanyl) et nitazènes, dérivés des benzodiazépines, du méthylphénidate, du piracétam, etc.

Le phénomène a également été décliné sur la classe des cannabinoïdes, et ce à partir du milieu des années 2000.

### B) 2008-2009 : premières identifications

Les premiers CS sont issus de la recherche académique ou pharmaceutique. Les molécules ont donc initialement été baptisées par des codes alphanumériques, renvoyant à l'identité de leurs inventeur·rice·s (e.g. JWH : *John William Huffman* ; AM : *Alexandros Makriyannis*) ou à l'institution qui les a étudiées (HU : *Hebraic University* ; CP : *Charles Pfizer* ; WIN : *Sterling-Winthrop*)<sup>[186]</sup>. Ainsi ont émergé des noms de codes comme JWH-018, AM-2201, HU-210, CP47,497 ou WIN55,212-2.

Vers le milieu des années 2000, au moins à partir de 2006 mais probablement aux alentours de 2004, un produit dénommé « *Spice* » apparaît sur le marché européen<sup>[187]</sup> (figure 29). Il ne s'agit pas d'un produit unique mais de toute une gamme comportant de multiples références (*Spice Silver, Gold, Diamond*, etc.). D'autres marques commercialisent également des produits



© Wikipedia

■ FIGURE 29 Un sachet de Spice Diamond

équivalents (e.g. *Yucatan Fire*, *K2*, *Solar Flare*). Vendus sur internet et dans des boutiques spécialisées, ces produits se présentent sous forme d'un mélange d'herbes variées (*Nymphaea alba*, *Leonotis leonurus*<sup>[187]</sup>, *Turnera diffusa*, *Melissa* sp., *Mentha* sp., *Thymus* sp.<sup>[69]</sup>, etc.), de composition chimique inconnue, faussement présentés comme des encens non destinés à la consommation humaine. Cependant, des usager·ère·s rapportent ressentir des effets comparables à ceux du cannabis en les fumant. L'existence de ces produits est officiellement notifiée à l'EUDA (à l'époque, EMCDDA) en 2008<sup>[187]</sup>.

Fin 2008, des analyses réalisées en Allemagne et en Autriche rapportent avoir identifié du JWH-018 dans différents Spice. Cette molécule, structurellement différente du THC, est décrite comme un agoniste des récepteurs cannabinoïdes. Réputée produire des effets similaires à ceux du THC, le JWH-018 serait néanmoins plus puissant<sup>[187]</sup>.

En 2009, les autorités allemandes notifient à l'EUDA avoir identifié un autre composé dans le Spice, le CP47,497-C8, analogue en C8 du CP47,497 (qui s'avèrera lui aussi être présent dans le produit). Ces deux CS sont également des agonistes des récepteurs cannabinoïdes<sup>[187]</sup>.

Toujours en 2009, la DEA annonce avoir détecté un autre cannabinoïde synthétique, le HU-210, dans des Spice saisis par les douanes américaines. Le phénomène n'est donc pas limité au continent européen<sup>[187]</sup>.

C'est aussi en 2009 que le Danemark et les Pays-Bas informent l'EUDA avoir saisi un autre CS, le JWH-073 (une molécule proche du JWH-018) mais, cette fois-ci, sous forme de poudre et non sous forme d'un mélange d'herbes imprégnées. Très rapidement, l'Allemagne identifie ce même CS dans un Spice. Rapidement, deux autres CS sont identifiés, le JWH-398 et le JWH-250<sup>[187]</sup>.

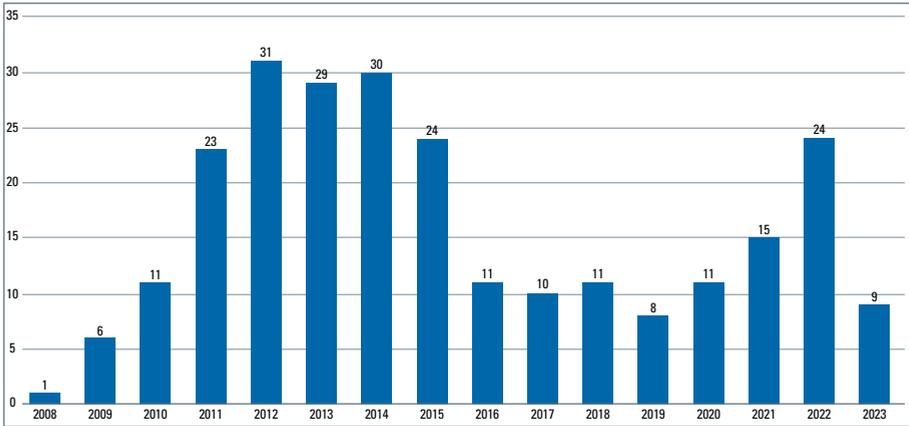
C'est ainsi que débute l'histoire des cannabinoïdes de synthèse.

Très vite, les formes ont évolué, les dénominations aussi.

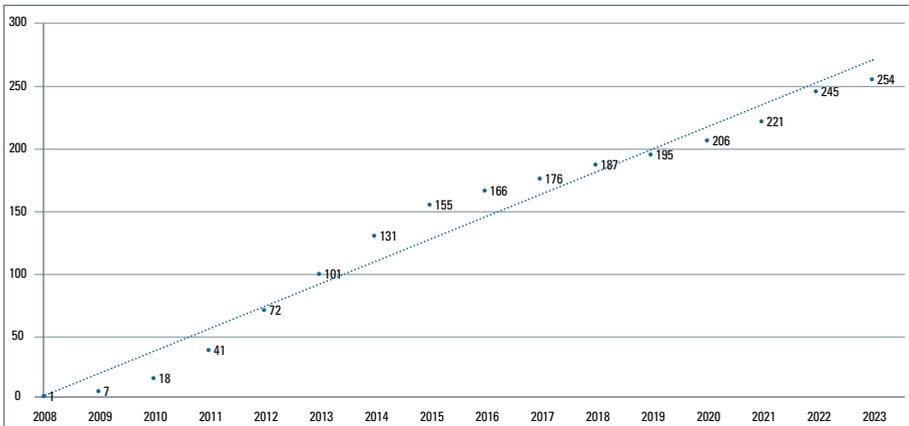
## C) Évolution et situation actuelle

### • MULTIPLICITÉ DES CS EXISTANTS

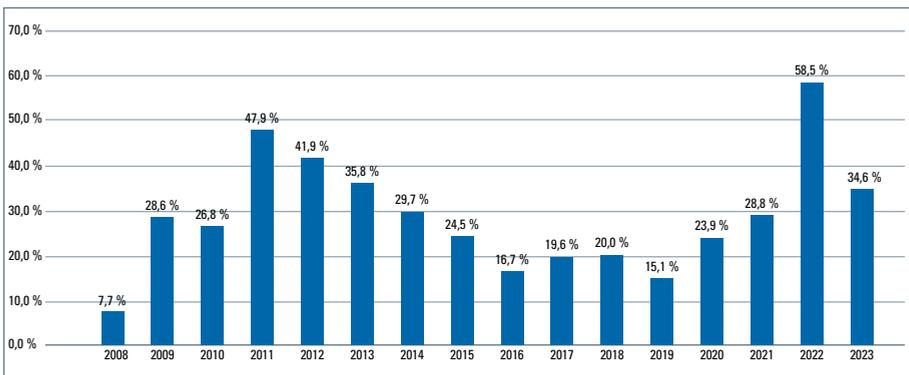
Depuis les premières identifications au sein des Spice en 2008-2009, le nombre de CS identifiés sur le marché européen a littéralement explosé. En figure 30, figure 31 et figure 32 sont fournis les chiffres de l'édition 2024 du rapport annuel de l'EUDA<sup>[6]</sup>. La figure 30 montre le nombre de **nouveaux CS** identifiés par année, de 2008 à 2023. La figure 31 montre les mêmes chiffres mais exprimés en cumul annuel. Ainsi, **fin 2023**, l'EUDA avait identifié et surveillait **plus de 250 CS** (254 précisément). La figure 32 représente la part occupée par les CS parmi les NPS nouvellement identifiées chaque année.



■ FIGURE 30 Nombre de nouveaux CS identifiés en Europe par an (EUDA, 2024)



■ FIGURE 31 Cumul des CS identifiés en Europe depuis 2008 (EUDA, 2024)



■ FIGURE 32 Part des CS dans les NPS identifiées en Europe depuis 2008 (EUDA, 2024)

## • PRÉSENTATIONS

Si les premiers produits ont été initialement vendus sous forme de Spice, à savoir des végétaux divers préalablement imprégnés, il est désormais possible de trouver des CS sous de nombreuses formes <sup>[188-191]</sup> :

- mélanges d'herbes à fumer/vaporiser : végétaux (hors cannabis) imprégnés de CS,
- formes inspirées de l'univers du cannabis, pauvres en THC, mais enrichies en CS :
  - fleurs de cannabis à fumer/vaporiser,
  - résine et concentrés à fumer/vaporiser,
  - liquides à vaporiser pour cigarettes électronique (e.g. PTC pour « pète ton crâne » ou « Buddha Blue »),
  - formes comestibles, notamment *gummies*,
- papiers ou textiles imprégnés,
- en poudre, plus ou moins pure.

## • NOMENCLATURE

Si les formules des premiers CS ont été « empruntées » au monde de la recherche, leurs interdictions successives par différentes autorités a rapidement incité les trafiquant·e·s à se tourner vers de nouvelles molécules. Les chimistes clandestin·e·s ont donc inventé de nouvelles molécules, de façon moins codifiée, en leur attribuant des désignations diverses sur la base de critères variables. Alors que certaines dénominations étaient obtenues par abréviation de la nomenclature officielle dite « IUPAC » (e.g. « APINACA », abréviation de *N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide*), d'autres faisaient références à des éléments de nature plus marketing (e.g. « AKB-48 » ou « XLR-11 » qui font respectivement référence à un groupe de musique japonais et un carburant pour fusée) <sup>[69]</sup>.

L'existence de ces dénominations hétérogènes compliquant la bonne appréhension du phénomène, des règles de nomenclatures plus homogènes (*cf. infra*) ont été ensuite proposées pour y voir plus clair.

## 3. Structure chimique

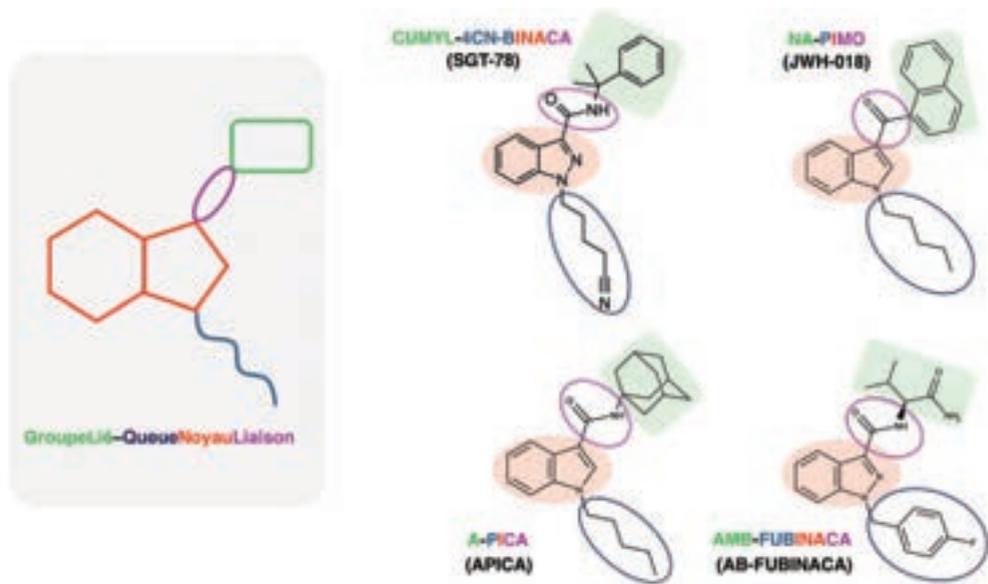
### A) Structure générale

Sur la base de travaux initiés en 2013, l'EUDA (ex-EMCDDA), organisme européen ayant suivi ce sujet de près, a publié en 2017 un document de synthèse proposant, entre autres, une analyse structurale générale de la classe des CS <sup>[192]</sup>.

Dans cette approche, il est avancé que la structure de la plupart des CS se décompose en quatre blocs :

- le noyau (*core*),
- la queue (*tail*),
- le groupe lié (*linked group*),
- et la liaison (*linker*).

Ces quatre blocs s'organisent de la façon suivante : le noyau central porte deux substituants principaux, une queue latérale et un groupe lié, attaché au noyau par l'intermédiaire du bloc appelé liaison. Cette structure générale peut être schématisée tel que le montre la partie gauche de la figure 33.



■ FIGURE 33 Structure générale des CS (gauche), exemples d'application de nomenclature systématique (droite)

La diversité des CS existants peut ainsi être décrite par des variations d'un ou plusieurs de ces blocs.

## B) Nomenclature systématique

Dans la lignée de ces travaux, l'EUDA a proposé en 2023 un cadre nomenclatural systématique visant à attribuer à chaque CS une **dénomination simplifiée** (par rapport aux règles traditionnelles de l'IUPAC) **mais suffisamment détaillée pour permettre d'en déduire la structure** <sup>(193)</sup>.

Il n'est ici pas possible de détailler l'ensemble des règles proposées, mais le principe général est d'attribuer à chaque bloc un code unique composé de lettres, et d'articuler la dénomination des molécules selon la syntaxe suivante :

### Groupe Lié – Queue Noyau Liaison

À titre d'exemple, nous avons appliqué ces règles nomenclaturales sur une sélection de quatre CS. Le résultat est fourni en partie droite de la figure 33. Pour chaque molécule, nous fournissons la dénomination issue de l'application des règles systématiques de l'EUDA et, entre parenthèses, une des dénominations antérieures (d'origine pharmaceutique, commerciale ou communautaire). Le tableau 13 fournit les détails ayant conduit à l'obtention de ces dénominations. Pour chaque bloc, le code lettres proposé par l'EUDA est indiqué entre parenthèses <sup>(193)</sup>. Pour rappel, le modèle de syntaxe impose un tiret entre les codes lettres du groupe lié et de la queue. Les dénominations obtenues sont cohérentes avec celles indiquées dans les fiches individuelles issues d'une base de données en ligne <sup>(194)</sup> (dont l'entité en charge de la rédaction n'a cependant pas pu être déterminée précisément).

	Groupe lié	Queue	Noyau	Liaison
SGT-78	Cumène (CUMYL)	4-cyano-butyl (4CN-B)	1H-indazole (INA)	carboxamide (CA)
JWH-018	1-naphtyl (NA)	pentyl (P)	1H-indole (I)	méthanone (MO)
APICA	Adamantyl (A)	pentyl (P)	1H-indole (I)	carboxamide (CA)
AB-FUBINACA	1-amino-3-méthyl-1-oxobutane (AMB)	4-fluorobenzyl (FUB)	1H-indazole (INA)	carboxamide (CA)

■ TABLEAU 13 Détail d'application sur les exemples proposés *supra*

Toutefois, il apparaît que quelques rares CS sont difficilement descriptibles avec cette nomenclature. C'est par exemple le cas du CP47,497 et de ses dérivés, du HU-210 ou de l'URB-754<sup>(195)</sup>.

### C) Classification

Au sein d'une publication de l'EUDA datée de 2015<sup>(196)</sup>, il était fait mention d'une classification des CS en sept groupes. Deux ans plus tard, dans un autre document<sup>(192)</sup>, l'EUDA évoquait 14 familles reconnaissables.

Les documents plus récents (e.g. *European Drug Report 2024*<sup>(6)</sup>) semblent ne plus évoquer le principe d'une classification, au bénéfice d'une description basée sur le modèle à quatre blocs et la terminologie systématique proposée en 2023.

## 4. Statut légal en France

Lorsque les premiers CS arrivent sur le marché, la France réagit initialement assez vite en interdisant six molécules dès 2009 : le JWH-018, le CP47,497 et ses analogues en C6, C8 et C9, ainsi que le HU-210<sup>(197)</sup>. Mais ces molécules sont très vite remplacées par d'autres.

En 2015, la France est alors contrainte de retravailler sa liste des stupéfiants et met en œuvre à cette occasion un classement générique (interdiction de familles entières de molécules et non de molécules unes par unes) pour la deuxième fois de son histoire (la première fois était en 2012 pour les cathinones de synthèse). Ainsi, l'arrêté de 2015 classe comme stupéfiants trois molécules spécifiques (le HU-210, le HU-243 et le XLR-11 ou 5F-UR-144) et huit familles entières de CS<sup>(198)</sup>.

Cela se reproduit en 2017 où, via un nouvel arrêté, la France interdit de nouveaux CS en réécrivant une partie de la liste des stupéfiants. Sont nommément désignées une dizaine de molécules spécifiques, ainsi que 13 familles entières de CS<sup>(199)</sup>.

Malgré ces actions, la question des cannabinoïdes de synthèse n'a pas été réglée.

Les derniers rebondissements concernent le HHC (hexahydrocannabinol, une forme hydrogénée du THC), les H2- et H4-CBD (dihydro- et tétrahydrocannabidiol, des formes hydrogénées du CBD) et le THCP (tétrahydrocannabiphorol, un équivalent du THC mais avec une queue en C7 et non en C5).

Le HHC est d'abord identifié aux États-Unis courant 2021 puis se diffuse rapidement. Le premier pays à notifier l'EUDA est le Danemark, en mai 2022. La molécule est identifiée en France quelques mois plus tard <sup>[189]</sup>. Elle se vend sous diverses présentations : fleurs de cannabis pauvres en THC (« chanvre ») sur lesquelles elle est pulvérisée, huiles orales et *edibles* divers (*gummies*, bonbons) et produits à vaporiser (*vapes*) <sup>[189]</sup>.

Par décision de l'ANSM, le HHC ainsi que deux dérivés (le HHC0, dérivé acétate, et le HHCP, dérivé à queue C7) sont interdits en juin 2023 <sup>[200]</sup>.

À la suite de cette décision, de nouveaux CS se montrent rapidement disponibles, dès 2023, notamment le H4-CBD et le THCP. Fin mai 2024 <sup>[201]</sup>, l'ANSM interdit le H2-CBD, le H4-CBD ainsi que le groupe des dérivés du benzo[c]chromène (noyau central des phytocannabinoïdes type THC, et donc d'une partie des CS dits « semi-synthétiques »), ce qui inclue le THCP mais aussi le CBN, la THCV (tétrahydrocannabivarine) et sa forme acide (THCVA). Prenant conscience de possibles complications industrielles, il sera précisé quelques jours plus tard que le CBN, la THCV et leurs formes acides respectives ne sont pas concernées, sauf à dépasser le seuil de 0,3 % <sup>[202]</sup>. À l'occasion de ce classement, l'ANSM interdit également huit autres CS spécifiques, comme la 5F-CUMYL-PEGACLONE, le 7APAICA ou le BZO-HEXOXIZID <sup>[201]</sup>.

Au moment où nous rédigeons ces lignes, l'histoire s'arrête ici. Néanmoins, les fabricant-e-s de CS ayant démontré une importante réactivité aux évolutions légales, il est fort probable que la fuite en avant perdure, du moins à moyen terme. Au moment où vous parcourez ces lignes, il est possible que d'autres étapes aient été franchies dans ce jeu du chat et de la souris entre autorités sanitaires et chimistes. Par conséquent, si le statut légal d'une molécule spécifique vous intéresse, nous vous invitons à consulter le site de l'ANSM pour obtenir les plus récentes informations.

## 5. Pharmacologie

Comme indiqué en introduction, les CS sont des **agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes** (*synthetic cannabinoid receptor agonists*, SCRA). Ils sont donc, par définition, développés pour agir sur ces récepteurs. Cependant, ils ne présentent pas tous des profils pharmacologiques comparables. Si certains ont effectivement des profils proches de celui du THC, d'autres peuvent se comporter différemment : sélectivité variable, puissance différente, cibles secondaires, etc.

C'est d'ailleurs le problème majeur posé par les CS, et les NPS en général. À l'exception de quelques molécules issues de la recherche académique ou industrielle, la plupart sont conçues dans le but d'offrir une alternative légale aux drogues conventionnelles et d'échapper aux réglementations du moment. Le plus souvent, ces molécules sont donc mises sur le marché très rapidement, sans aucune évaluation préalable : les fabricant-e-s ne s'embarrassent pas avec des études cliniques, ni même pré-cliniques, et la recherche académique ne se penche sur la question qu'*a posteriori*. Ces molécules sont ainsi distribuées sans que l'on ne connaisse leur éventuelle toxicité, ce qui place *de facto* les usager-ère-s en situation de cobaye. Il n'est ici pas possible de faire une revue pharmacologique exhaustive des CS existants. D'une part, parce que ces molécules se chiffrent par centaines et, d'autre part, car peu de données existent. Nous apporterons quelques éléments de réflexion, en commençant par les cibles attendues (*on-target*), à savoir les récepteurs cannabinoïdes, puis nous évoquerons quelques cibles secondaires possibles (*off-target*).

## A) Cibles attendues

Le fait que les CS agissent sur les récepteurs cannabinoïdes n'est pas surprenant, puisque c'est leur raison d'être, ils sont en effet développés pour servir d'alternative légale au THC. Cependant, il existe des différences pharmacologiques entre le THC et de nombreux CS.

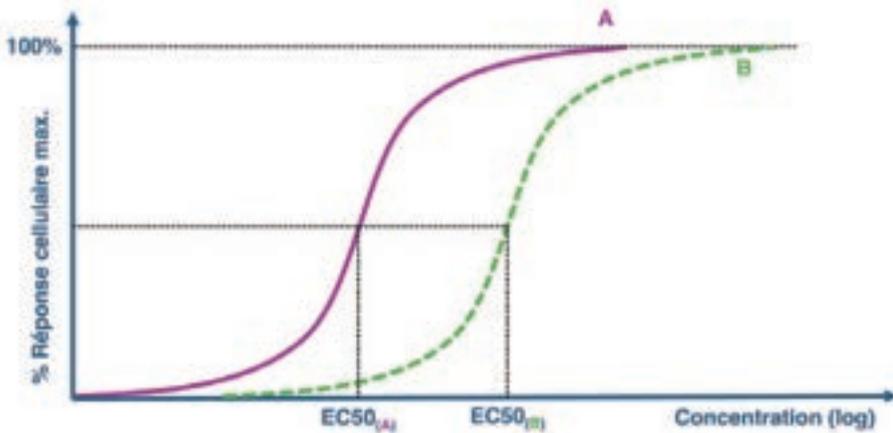
La base de comparaison étant le **THC**, il convient de préciser dès à présent que ce dernier est un agoniste partiel des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub><sup>(203-206)</sup> (cf. chapitre V.2.A.), ce qui signifie :

- qu'il active ces récepteurs (c'est un **agoniste**) ;
- qu'il le fait de façon partielle, c'est-à-dire qu'il est incapable de provoquer la réponse cellulaire maximale (c'est un agoniste **partiel**) ;
- qu'il cible les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> sans réelle spécificité, c'est-à-dire qu'il se fixe indifféremment sur l'un et/ou sur l'autre, avec une affinité comparable (c'est un agoniste partiel non spécifique).

### • RAPPEL SUR LA PUISSANCE ET L'EFFICACITÉ

Sur la figure 34, nous avons représenté la réponse cellulaire provoquée par la stimulation d'un récepteur (en pourcentage de la réponse maximale, en ordonnées) en fonction de la concentration en agoniste (échelle logarithmique, en abscisses).

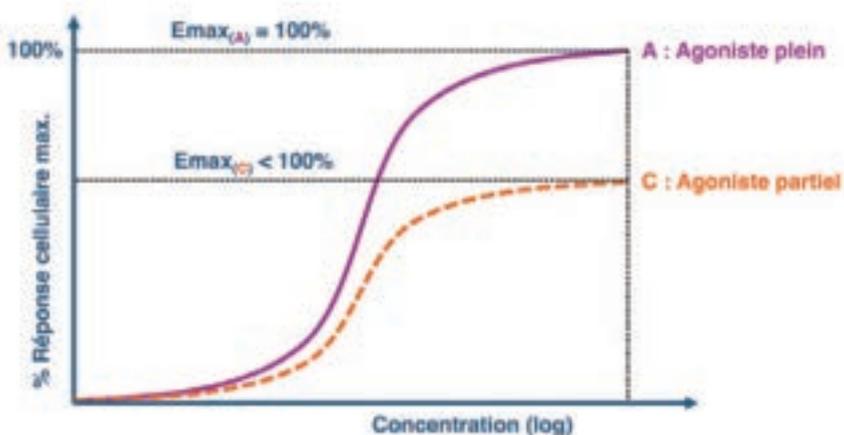
Les deux molécules A et B sont des agonistes pleins (car ils provoquent tous deux 100 % de la réponse cellulaire maximale), mais **la molécule A a une meilleure affinité que la molécule B pour le récepteur**. Cela se traduit par le fait que les doses nécessaires pour obtenir un effet donné sont plus faibles avec la molécule A qu'avec la molécule B. On dit que **A est plus « puissant » que B**.



■ FIGURE 34 Puissance/affinité d'un agoniste

Sur la figure 35, nous avons représenté la réponse cellulaire provoquée par la stimulation d'un récepteur (en pourcentage de la réponse maximale, en ordonnées) en fonction de la concentration en agoniste (échelle logarithmique, en abscisses). **La molécule A est un agoniste plein** : son effet maximal (Emax) correspond à 100 % de la réponse maximale possible. À l'inverse, **la molécule C est un agoniste partiel** : même en augmentant les doses, son effet maximal

plafonne à des valeurs inférieures à 100 %. On dit que **A est plus « efficace » que C** (on peut aussi dire que A a une meilleure activité intrinsèque).



■ FIGURE 35 Efficacité (ou activité intrinsèque) d'un agoniste

### • SPÉCIFICITÉS PHARMACOLOGIQUES DE QUELQUES CS

Les CS sont généralement des agonistes CB<sub>1</sub> et/ou CB<sub>2</sub>. Ils activent donc les mêmes récepteurs que le THC, mais peuvent le faire différemment, en étant plus efficaces et/ou plus puissants que ce dernier. Ils peuvent aussi être plus spécifiques envers l'un ou l'autre des récepteurs, contrairement au THC. Enfin, ils peuvent agir sur des récepteurs complémentaires, différents de ceux ciblés par le THC.

Parmi les exemples d'illustrations, on peut commencer par citer le **HU-210**. Comme le THC, le HU-210 n'est pas particulièrement sélectif entre les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. En revanche, il présente **une forte affinité** (sub-nanomolaire) pour ces récepteurs, bien supérieure à celle du THC : il est plus puissant que ce dernier. Le HU-210 est aussi un **agoniste plein**, il provoque une réponse cellulaire supérieure à celle que peut générer le THC, ce qui le rend également plus efficace que ce dernier<sup>[69,207-209]</sup>. Comme le HU-210, le **MDMB-CHMINACA** présente une forte affinité pour les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, sans sélectivité particulière envers l'un des deux<sup>[210]</sup>.

Dans la série des composés d'Huffman, on peut mentionner le cas du **JWH-030**, un agoniste **partiel** CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. Le **JWH-015**, lui, est un agoniste CB<sub>2</sub> (l'affinité pour CB<sub>2</sub> est 24 fois supérieure à celle pour CB<sub>1</sub>). Inversement, le composé **JWH-073** est modérément sélectif pour le récepteur CB<sub>1</sub> (affinité pour CB<sub>1</sub> 4 fois supérieure à celle pour CB<sub>2</sub>)<sup>[69,205,209,211,212]</sup>.

Enfin, mentionnons le cas intéressant du **MDMB-CHMCZCA**, qui se comporte comme agoniste plein vis-à-vis du récepteur CB<sub>1</sub> mais présente des propriétés antagonistes sur le récepteur CB<sub>2</sub><sup>[210]</sup>, combinaison que les auteurs de la découverte jugent unique, à date.

## B) Cibles secondaires

À côté des effets sur les deux principaux récepteurs du système endocannabinoïde, certaines molécules peuvent également agir sur des cibles secondaires.

Il a par exemple été suggéré que le **HU-210** pourrait augmenter la densité en récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> au niveau de l'hippocampe <sup>[213]</sup>. Ce même composé serait également capable de provoquer une modulation allostérique positive des récepteurs glycinergiques  $\alpha_1$  sensibles à la strychnine <sup>[214]</sup>.

Par ailleurs, le **WIN55,212-2** présenterait une activité sur les récepteurs PPAR $\alpha$  <sup>[215]</sup> et  $\gamma$  <sup>[216]</sup>. Ce même composé aurait également la capacité d'inhiber les monoamine oxydase (MAO) <sup>[217]</sup>. De plus, le WIN55,212-2 et le **JWH-015** inhiberaient tous deux l'activité du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>3</sub> de manière non compétitive (site allostérique) <sup>[218]</sup>.

Une molécule plus récente, l'**AMB-FUBINACA**, aurait une activité inhibitrice vis-à-vis des récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>, adrénergiques  $\alpha_{2B}$  et  $\alpha_{2C}$  et cholinergiques M<sub>3</sub> <sup>[212]</sup>. Le **MEPI-RAPIM** aurait, lui, une activité inhibitrice sur les canaux calciques Cav<sub>3</sub> <sup>[219]</sup>. De son côté, le **JWH-030** aurait tendance à inhiber les canaux hERG <sup>[220]</sup>.

Sans aller plus avant dans les illustrations arbitraires, nous soulignerons simplement que, bien que les CS restent, principalement, des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, ils peuvent avoir d'autres cibles, ce qui aboutit à des profils pharmacologiques variés. Ceci n'est pas un problème en soi : le **THC**, par exemple, possède lui aussi d'autres cibles pharmacologiques que les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> (cf. chapitre V.2.A.).

## 6. Effets

Parmi les effets des CS, on peut distinguer les effets attendus, de même nature que ceux du cannabis (mais éventuellement plus intenses ou fréquents) et les effets inattendus, spécifiques aux molécules concernées et habituellement non observés avec le cannabis <sup>[221]</sup>.

### A) Effets attendus

Il s'agit d'effets comparables à ceux observés avec le cannabis (cf. chapitre V.3.A.). Toutefois, les CS pouvant être plus **puissants** (meilleure affinité) et/ou plus **efficaces** (réponse cellulaire supérieure) que le THC, ces effets peuvent se manifester à plus faible dose et/ou de façon plus intense, ce qui génère des risques d'accident par surdose.

**Ainsi, les effets les plus couramment décrits incluent** <sup>[221-224]</sup> : euphorie, somnolence, vertiges, anxiété, paranoïa, attaques de panique, troubles de la perception, hallucinations, agitation, confusion, troubles psychotiques, altérations cognitives, nausées, vomissements, syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (cf. chapitre V.3.B.), convulsions, troubles de la mémoire à court-terme, tachycardie, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hyperhémie conjonctivale, mydriase, etc.

## B) Effets inattendus

### • RHABDOMYOLYSE

Des phénomènes de rhabdomyolyse (dégradation des cellules musculaires) ont été décrits suite à l'usage de CS <sup>[225,226]</sup>.

### • INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés après l'usage de certains CS <sup>[227]</sup>. Les molécules concernées seraient notamment l'UR-144 et le XLR-11 (ou 5F-UR-144) <sup>[228,229]</sup>.

### • PNEUMOPATHIE ASSOCIÉE AU VAPOTAGE (EVALI)

Selon plusieurs travaux, les CS de type « acétate » (THCO, HHCO, THCPO, etc.) génèreraient, lors de leur chauffage, la production de cétène <sup>[230,231]</sup>, un composé irritant fortement suspecté d'être responsable des pneumopathies de type EVALI (cf. chapitre V.3.). La vaporisation de ces molécules pourrait théoriquement s'accompagner d'une symptomatologie comparable <sup>[232]</sup>.

## C) Mortalité directe et indirecte

Plusieurs décès ont été associés à l'usage de différents CS.

**Dans certains cas**, les investigations médico-légales ont directement relié le décès à la toxicité du CS. Parmi les cas rapportés, on peut citer des décès consécutifs à l'usage de XLR-11 <sup>[233]</sup> ou de 5F-AMB <sup>[234]</sup>.

**Dans d'autres cas**, les légistes ont estimé que le décès était lié aux complications psychiatriques de l'exposition au CS. À titre d'illustration, on peut citer le cas d'une blessure mortelle auto-infligée lors d'un probable épisode psychotique consécutif à l'usage d'AM-2201 <sup>[235]</sup> ou celui d'un adolescent polonais s'étant défenestré au cours d'un trouble psychotique induit par l'UR-144 <sup>[236]</sup>.



### CE QU'IL FAUT FAIRE !

Aux urgences, devant tout trouble non expliqué de type **psychiatrique, neurologique, cardiologique** (mais aussi respiratoire, digestif, ophtalmologique, ORL, musculaire ou néphrologique), ayez trois réflexes <sup>[224]</sup> :

- 1 traitement symptomatique non spécifique ;
- 2 récupération d'un échantillon du produit consommé (si possible) et prélèvements toxicologiques (sang, urines) ;
- 3 prévenir l'équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) et le centre d'addictovigilance (CEIP-A).

## RÉSUMÉ Chapitre IV

On appelle « **cannabinoides de synthèse** » (CS) des **cannabinoides**, c'est-à-dire des molécules agissant sur le système endocannabinoïde, mais n'existant pas à l'état naturel, autrement dit **créés artificiellement** par des chimistes. On peut aussi, plus rarement, les retrouver sous d'autres noms tels que « agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes » (SCRA) ou « néocannabinoides ».

Si les premières molécules furent initialement développées à des fins de recherche par des laboratoires pharmaceutiques, certaines personnes ont pris l'initiative de les commercialiser au public comme substituts de cannabis. Cela dans le but d'approvisionner le marché récréatif avec des substances mimant les effets du cannabis, tout en s'affranchissant des contraintes réglementaires applicables au THC.

Les premiers produits commercialisés à cette fin ont été identifiés en Europe au milieu des années 2000. Il s'agissait alors de mélanges de diverses plantes légales, imprégnées d'une solution de cannabinoides de synthèse. Rapidement interdites, ces molécules ont été remplacées par d'autres, elles-mêmes interdites par la suite, et donc à nouveau remplacées elles-aussi. Dans cette fuite en avant, les autorités de santé tentent d'interdire ces nouvelles substances au gré des identifications et les fabricant-e-s en produisent de nouvelles au fur et à mesure des interdictions. Parallèlement, les présentations ont évolué : mélanges de plantes, produits de type cannabis (fleurs et résines de cannabis CBD imprégnées de CS), poudres, e-liquides pour cigarettes électroniques, etc.

Désormais inventées dans l'urgence, hors de tout cadre académique ou industriel, les CS se trouvent ainsi affublées de dénominations complexes, établies plus ou moins rigoureusement. Parfois, ces appellations dérivent d'une nomenclature conventionnelle, parfois elles sont purement fantaisistes. Une même molécule pouvant occasionnellement être retrouvée sous différentes appellations. L'*European Union Drugs Agency* (EUDA), agence européenne qui surveille le phénomène de près depuis les premières identifications, propose désormais une nomenclature codifiée, à la fois (relativement) simple et informative sur le plan structurel. En termes de veille, **l'EUDA avait identifié et surveillait plus de 250 CS différents fin 2023.**

Contrairement au cannabis, dont les effets sont documentés par plusieurs décennies de littérature scientifique, **les effets pharmacologiques et cliniques des CS sont mal connus.** Ces molécules étant conçues sur demande, à la seule fin de contourner les réglementations en vigueur, elles ne font pas l'objet de tests toxicologiques, ni d'essais pré-cliniques et encore moins cliniques. Ainsi, ce sont les usager-ère-s qui font office de cobayes.

D'un point de vue pharmacologique, les CS ont pour vocation de mimer les effets du THC, il n'est donc pas surprenant que, comme lui, ils agissent comme des agonistes des récepteurs cannabinoïdes et partagent nombre de ses effets. Toutefois, ils peuvent aussi présenter des différences d'action en termes d'affinité, de sélectivité, de puissance ou d'efficacité vis-à-vis des récepteurs cannabinoïdes. De plus, les CS peuvent aussi présenter des cibles secondaires différentes de celles du THC. Ainsi, si certains de leurs effets se rapprochent de ceux du THC, ils peuvent se manifester à des doses plus faibles, de façon plus importante ou plus fréquente. Par ailleurs, ils peuvent aussi présenter des effets spécifiques, traditionnellement non observés avec le cannabis, comme par exemple des cas d'insuffisance rénale aiguë. Plusieurs décès ont été rapportés. ●



# Pharmacologie fondamentale et clinique



**C**omme nous l'avons vu au chapitre III, le cannabis est une plante riche en actifs variés et dont le profil chimique varie d'un cultivar à l'autre. Par conséquent, il est impossible de produire des éléments de pharmacologie fondamentale et/ou clinique qui soient universels pour tous les types de cannabis.

C'est pourquoi, dans ce chapitre, nous nous limiterons à décrire les effets des cannabinoïdes les plus connus, à savoir le THC et le CBD, principalement. Comme évoqué plus haut, nous entendons par « cannabinoïde » toute molécule interagissant avec le système endocannabinoïde (SEC) qui sera décrit dans la première partie. Dans un second temps, nous évoquerons des données de pharmacologie fondamentale (pharmacodynamique et pharmacocinétique) relatives au THC et au CBD essentiellement, avec de possibles digressions occasionnelles. Enfin, nous aborderons un aspect plus clinique avec les effets, somatiques et psychiques, produits à l'échelle de l'organisme.

## 1. Le système endocannabinoïde

### A) Approche historique

Les cannabinoïdes ont des effets sur le corps humain car nos cellules possèdent des récepteurs pour ces molécules. Il n'y avait pourtant aucune raison objective pour que nous possédions des récepteurs réagissant à des molécules exogènes issues de plantes, sauf à posséder également, dans notre organisme, des ligands endogènes qui les ciblent eux-aussi. Dans l'histoire de la pharmacologie, il est d'ailleurs assez courant que l'étude des effets d'une molécule exogène conduise à la découverte de ligands endogènes.

Dans le cas qui nous intéresse, à savoir celui des cannabinoïdes, le premier récepteur pour ces molécules a été identifié dans le cerveau d'un rat par Devane *et al.* en **1988**<sup>[27]</sup>. Il a ensuite été cloné par Matsuda *et al.* en **1990**<sup>[237]</sup>, toujours à partir d'un cerveau de rat.

Puis, en **1992**, Devane *et al.* découvrent la N-arachidonylethanolamide (ou AEA, figure 36), dans un extrait de cerveau de porc<sup>[28]</sup>. À ce stade, c'est le premier ligand endogène connu pour le seul récepteur cannabinoïde jusque-là découvert. L'équipe de Devane décide d'appeler cette molécule « anandamide », à partir du mot *ananda* qui signifie « béatitude » en sanskrit et du suffixe « amide » se rapportant à la fonction chimique portée par le ligand.

En **1993**, Munro *et al.* clonent un second récepteur cannabinoïde à partir de cellules leucémiques humaines HL60 <sup>[29]</sup>. En fin de publication, il est proposé de renommer « CB<sub>1</sub> » le récepteur précédemment identifié par Devane et « CB<sub>2</sub> » celui qui vient d'être découvert.

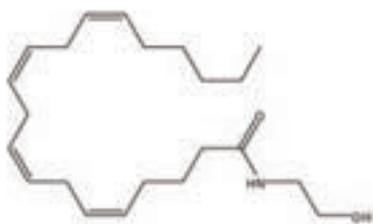
Rapidement, en **1995**, un second ligand endogène sera découvert par Mechoulam *et al.* à partir d'un intestin de chien <sup>[30]</sup>. Dénommé 2-arachidonyleglycérol (ou 2-AG, figure 37), c'est le second ligand endogène qui a été identifié.



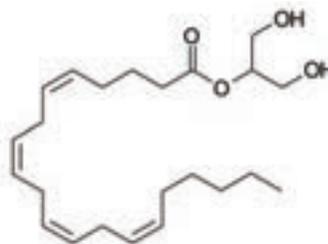
Ces récepteurs ont été nommés « récepteurs cannabinoïdes » mais certain-e-s auteur-ric-e-s estiment qu'il aurait mieux valu parler de « récepteurs du THC », dans la mesure où d'autres cannabinoïdes ne les activent pas efficacement.

De même, les ligands endogènes de ces récepteurs ont initialement été désignés sous le terme de « cannabinoïdes endogènes », alors qu'à l'époque la notion de cannabinoïdes se rapportait à des métabolites secondaires du cannabis.

C'est pour clarifier ce dernier point que ces molécules auraient alors été renommées « endocannabinoïdes <sup>[65]</sup> ».



■ FIGURE 36 N-arachidonyléthanolamide (AEA)



■ FIGURE 37 2-arachidonyleglycérol (2-AG)

Plus tard, la recherche identifiera les premières enzymes impliquées dans les voies métaboliques (anaboliques et cataboliques) des endocannabinoïdes (eCB). Elles sont présentées en tableau 14.

	AEA (anandamide)	2-AG
Synthèse (anabolisme)	N-acyl phosphatidyléthanolamine phospholipase D (NAPE-PLD)	Diacylglycerol lipase $\alpha$ et $\beta$ (DAGL $\alpha$ et $\beta$ )
Dégradation (catabolisme)	Fatty-acid amide hydrolase (FAAH)	Monoacylglycerol lipase (MAGL)

■ TABLEAU 14 Premières enzymes identifiées dans le métabolisme des eCB

Ainsi, **au début des années 2000**, un système de neurotransmission appelé « **système endocannabinoïde** » a été défini comme l'association des neuf éléments suivants<sup>[238]</sup> :

- **deux récepteurs cannabinoïdes** : CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>,
- **deux endocannabinoïdes**, ligands endogènes de ces récepteurs : AEA et 2-AG,
- **cinq enzymes** impliquées dans le métabolisme de ces endocannabinoïdes : la NAPE-PLD, la FAAH, les DAGL  $\alpha$  et  $\beta$  et la MAGL.

## B) Approche contemporaine : l'endocannabinoïdome

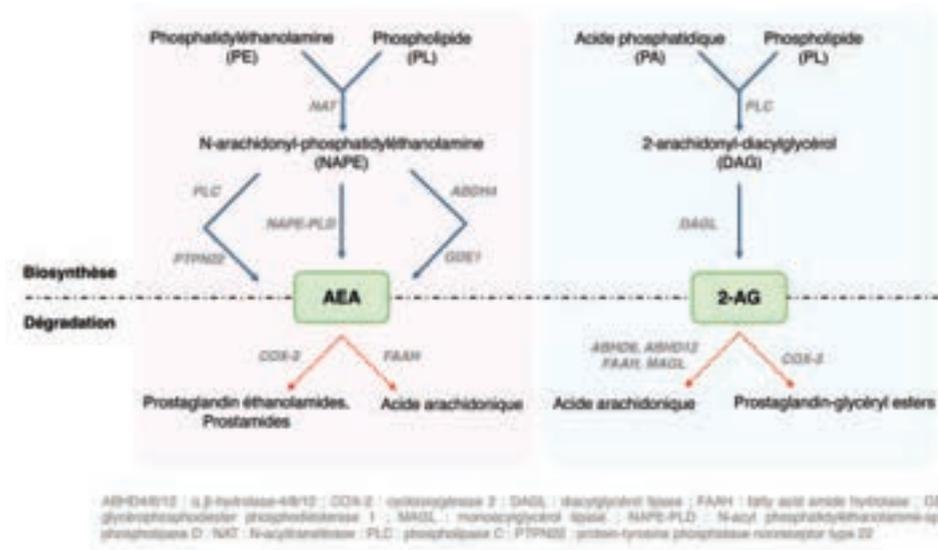
Depuis, il a été découvert que de nombreux autres éléments moléculaires étaient également impliqués dans ce système<sup>[65,238,239]</sup> :

- **d'autres récepteurs** : GPR18, GPR55, GPR110, GPR119, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , Cav3... ;
- **d'autres ligands endocannabinoïdes apparentés (*endocannabinoid-like*)** : N-acyléthanolamines, N-acylglycines, N-acyldopamines, N-acylsérotonines, monoacylglycérols... ;
- **d'autres enzymes métaboliques** :  $\alpha,\beta$ -hydrolase-4 (ABHD4),  $\alpha,\beta$ -hydrolase-6 (ABHD6),  $\alpha,\beta$ -hydrolase-12 (ABHD12), cyclooxygénase 2 (COX-2), fatty acid amide hydrolase 1 et 2 (FAAH-1, FAAH-2), glycérophosphodiester phosphodiesterase 1 (GDE1), phospholipase A1 (PLA1), phospholipase A2 (PLA2), phospholipase C (PLC), phospholipase D (PLD), protein tyrosine phosphatase non receptor type 22 (PTPN22)...

Ainsi, de façon plus contemporaine, on définit le « système cannabinoïde élargi », ou « **endocannabinoïdome** » (eCBome), composé<sup>[65,238,239]</sup> :

- **des deux endocannabinoïdes vrais** : AEA et 2-AG ;
- **des endocannabinoïdes apparentés**, définis comme des médiateurs lipidiques appartenant à la même classe que les eCB vrais (amides ou esters d'acide gras à longue chaîne), partageant souvent (mais pas systématiquement) les voies métaboliques de ces derniers, et n'agissant pas nécessairement sur les mêmes récepteurs qu'eux (CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>) ;
- **des récepteurs cannabinoïdes** plus ou moins spécifiquement ciblés par les eCB vrais et apparentés ;
- **de la machinerie enzymatique** impliquée dans le métabolisme des eCB vrais et apparentés.

La figure 38 propose une illustration simplifiée des voies métaboliques (biosynthèse et dégradation) des deux principaux endocannabinoïdes<sup>[239-242]</sup>.



■ FIGURE 38 Aperçu simplifié des voies métaboliques des deux principaux eCB



L'être humain n'est pas le seul animal à disposer d'un SEC. Ce système est en effet retrouvé chez tous les mammifères, et même chez quelques invertébrés. On le retrouve par exemple chez les oiseaux, les reptiles et les poissons. Les insectes, en revanche, en sont dépourvus <sup>[243]</sup>.

## C) Fonctions du système endocannabinoïde

### (i) DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS CB<sub>1</sub> ET CB<sub>2</sub>

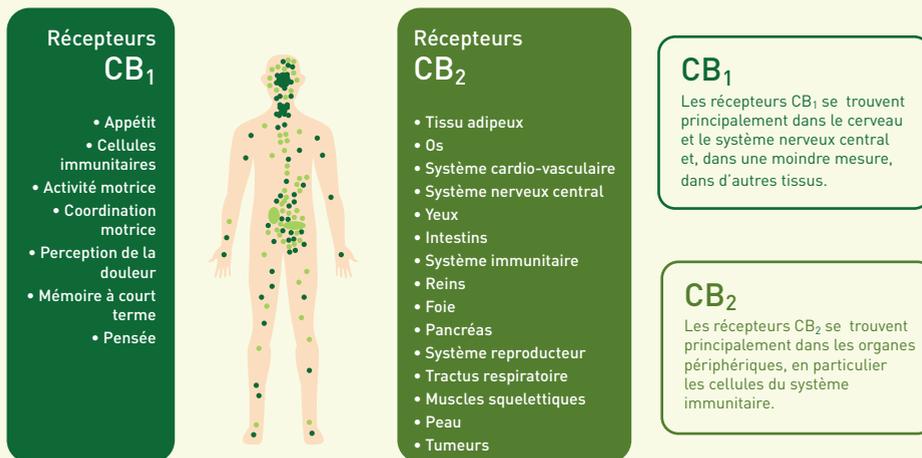
**De façon très schématique**, les deux principaux récepteurs du SEC se distribuent de la manière suivante : **les CB<sub>1</sub> prédominent au niveau central**, où ils affectent les fonctions médiées par le système nerveux central (SNC), tandis que **les récepteurs CB<sub>2</sub> prédominent au niveau périphérique**, avec notamment une présence très marquée dans le système immunitaire <sup>[242]</sup> (cf. figure 39).

Plus précisément :

- le **récepteur CB<sub>1</sub>** est majoritairement exprimé dans le cerveau, essentiellement sur les neurones mais également sur certaines cellules gliales (astrocytes). Il est très présent dans le cortex, l'hippocampe, les noyaux de la base, ainsi que dans le cervelet. Il peut être également retrouvé au niveau périphérique, mais plus faiblement que dans le SNC. Il est notamment exprimé sur des cellules immunitaires circulantes et dans certains tissus comme le foie, le pancréas, les tissus adipeux, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, la prostate, l'utérus, les ovaires, les testicules, la moelle osseuse, le thymus et les amygdales <sup>[242,244]</sup> ;

- le **récepteur CB<sub>2</sub>** est abondamment exprimé dans les organes périphériques ayant une fonction immunitaire, notamment les macrophages, la rate, les amygdales, le thymus et les leucocytes, ainsi que dans les poumons et les testicules<sup>[244]</sup>. Il pourrait également être retrouvé, de façon mineure, dans le cerveau, en particulier au niveau du circuit de la récompense<sup>[242]</sup>.

## SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE HUMAIN



© About time / Adobe Stock

■ FIGURE 39 Localisation des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>

### (ii) FONCTIONS GÉNÉRALES



**De nombreux-euses auteur-riche-s s'accordent sur le fait que le SEC a pour fonction principale la régulation de l'homéostasie de l'organisme**<sup>[15,66,72,239,241-243]</sup>. S'il n'y avait qu'une chose à retenir de ce chapitre, ce serait bien celle-ci !

Dans l'ouvrage collectif de Ziegler *et al.*<sup>[72]</sup>, Herdegen propose de distinguer les fonctions modulatrices du SEC sur le système nerveux (via CB<sub>1</sub>) et le système immunitaire (via CB<sub>2</sub>)<sup>[72]</sup>. Cette approche nous apparaît relativement pertinente en termes de vulgarisation, nous la repreneons donc ici.

#### • RÉGULATION DU SYSTÈME NERVEUX (CB<sub>1</sub>)

Dans l'ouvrage cité immédiatement ci-avant, Herdegen poursuit<sup>[72]</sup> : « Dit simplement, le SEC fonctionne comme un système de relaxation ou de récupération neuro-végétative et sert à maintenir notre homéostasie psycho-végétative. Dans le système nerveux, bien que CB<sub>1</sub> soit le récepteur cannabinoïde prédominant, d'autres sites de liaison sont également pertinents, comme CB<sub>2</sub>, TRPV ou GPR55. »

Dans ce modèle de régulation, plusieurs fonctions/systemes sont concernés<sup>[72]</sup> :

- modulation de la transmission neuronale par rétrocontrôle inhibiteur (*cf. infra*),
- plasticité synaptique,
- gestion du stress et de l'anxiété,
- gestion des émotions et de l'humeur,
- cognition (notamment apprentissage et mémorisation),
- appétit, apport alimentaire, nausées/vomissements,
- régulation de la douleur,
- sommeil,
- système de la récompense,
- système cardiovasculaire (vasopression, fréquence cardiaque).



Les effets enivrants du cannabis et la possible addiction sont médiés par le récepteur CB<sub>1</sub>.

### • RÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE (CB<sub>2</sub>)

Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont exprimés sur de nombreuses cellules immunitaires, permettant une implication dans l'immunité innée et acquise. Leur stimulation est principalement associée à des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs<sup>[72]</sup>.

### (iii) APARTÉ SUR LE RÉTROCONTRÔLE INHIBITEUR

Le récepteur CB<sub>1</sub> est, entre autres, capable d'assurer une régulation fine de la neurotransmission via la mise en œuvre d'un rétrocontrôle inhibiteur.

### • FONCTIONNEMENT D'UNE TRANSMISSION CLASSIQUE (ANTÉROGRADE)

Dans les neurones, le signal circule sous forme de potentiel d'action (signal électrique).

Pour passer d'un neurone à un autre, ce signal électrique doit être converti en signal chimique au niveau d'une synapse (point de rencontre entre deux neurones). En effet, il n'y a généralement pas de contact physique entre deux neurones, ce qui empêche la transmission de l'influx directement sous forme électrique. Ce dernier est donc converti sous forme chimique pour franchir l'espace entre les deux neurones (fente synaptique).

En figure 40, le trajet en pointillés verts schématise, de façon simplifiée, le fonctionnement classique d'une synapse.

L'influx nerveux arrive par le **neurone pré-synaptique**, sous forme de potentiel d'action. À l'extrémité de ce neurone, l'arrivée du potentiel d'action (flèche 1) entraîne l'exocytose de vésicules cellulaires (flèche 2) contenant un neuromédiateur X (NM, triangles violets), ce qui aboutit à la libération dudit NM dans la fente synaptique. Le signal électrique est ainsi converti en signal chimique. Le NM traverse la fente synaptique et se fixe sur ses récepteurs spécifiques (flèche 3), à la surface du neurone **post-synaptique**. Par une cascade d'événements pouvant varier, et dont la description ici serait sans intérêt, la liaison du NM à son récepteur permet de reconverter l'information sous la forme d'un signal électrique dans le neurone post-synaptique (flèche 4).

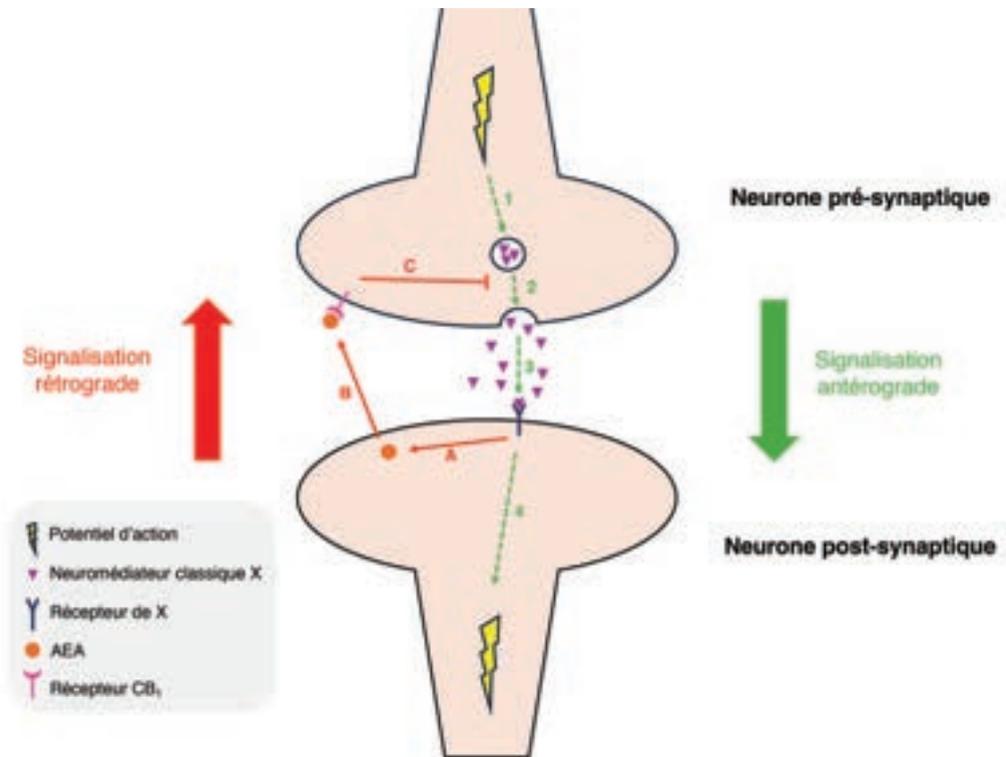
Dans ce mode de neurotransmission classique, le signal est dirigé du neurone pré-synaptique vers le neurone post-synaptique. On parle de **transmission antérograde**.

### • RÉTROCONTRÔLE INHIBITEUR PAR TRANSMISSION RÉTROGRADE <sup>[241,242]</sup>

Le système endocannabinoïde fonctionne différemment : son signal chimique (ici l'AEA, symbolisé par un rond orange) est émis par le neurone post-synaptique en direction du neurone pré-synaptique. On parle de **transmission rétrograde**. Elle est symbolisée par les flèches pleines rouges.

Le signal transmis via le neuromédiateur X peut donc être finement modulé par les eCB. Lorsque le NM X se fixe sur son récepteur, il déclenche une cascade d'évènements permettant de reconvertir son signal sous forme électrique. Mais cette liaison entre X et son récepteur peut aussi permettre **la production d'endocannabinoïdes** (ici AEA) **à la demande**, au sein du neurone post-synaptique, à partir de phospholipides membranaires (flèche A). Libérée dans la fente synaptique, l'AEA peut, à son tour, se fixer sur ses propres récepteurs, en l'occurrence CB<sub>1</sub> (flèche B), au niveau du neurone pré-synaptique. Une des conséquences de cette liaison entre l'AEA et le récepteur CB<sub>1</sub> est l'inhibition de la libération du neuromédiateur X (flèche C).

Présenté autrement, la libération de l'AEA par le neurone du bas témoigne du fait que le signal véhiculé par X est bien arrivé à destination. L'AEA fait alors le chemin inverse pour en « informer » le neurone du haut et stopper (ou diminuer) la libération de X. Ce **rétrocontrôle négatif** est assimilable à un « frein chimique <sup>[72]</sup> ».



■ FIGURE 40 Schéma simplifié d'une synapse, la transmission antérograde suit les flèches en pointillés verts. Les flèches pleines rouges symbolisent la transmission rétrograde.



L'activation du récepteur CB<sub>1</sub> induit une inhibition de la neurotransmission associée (neuromédiateur X).  
**Mais attention** à ne pas en conclure que cela se traduit systématiquement par une baisse d'activité du neurone en aval.

En effet :

- si X est un NM excitateur (e.g. glutamate), alors l'activation de CB<sub>1</sub> réduit la libération d'une molécule excitatrice, réduisant donc l'excitation du neurone post-synaptique ;
- si X est un NM inhibiteur (e.g. GABA), alors l'activation de CB<sub>1</sub> réduit la libération d'une molécule inhibitrice, augmentant ainsi l'excitation du neurone post synaptique (par inhibition d'une inhibition).

#### (iv) EFFETS DES ENDOCANNABINOÏDES

Le tableau 15 <sup>(72,241,242)</sup> résume les effets des principaux eCB sur différents récepteurs du SEC et récepteurs additionnels.

	AEA	2-AG	Fonctions attribuées
<i>Principaux récepteurs cannabinoïdes (RCPG)</i>			
CB <sub>1</sub>	Agoniste partiel	Agoniste	Régulation de l'humeur, cognition, mémoire, peur, apports alimentaires, développement visuel, locomotion. Rétrocontrôle inhibiteur.
CB <sub>2</sub>	Agoniste partiel	Agoniste	Immuno-modulation, anti-inflammation.
<i>Transient potential receptors (TRP, canaux ioniques)</i>			
TRPV1	Agoniste	Agoniste	Nociception, vasodilatation, hyper-algésie thermique.
TRPV2	Agoniste	Agoniste	Inflammation, douleur chronique.
TRPV4	Agoniste	Agoniste	Régulation de la pression osmotique cérébrale, rôle dans la fonction vasculaire, barrière cutanée, nociception.
TRPM8	Antagoniste	- n/a -	Senseur thermique, rôle dans le cancer.
<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (récepteurs nucléaires)</i>			
PPAR $\alpha$	Agoniste ?	Agoniste (produits d'oxydation du 2-AG)	Anti-inflammation, neuroprotection, senseur des apports alimentaires gras, prolifération des peroxisomes.
PPAR $\gamma$	Agoniste	Agoniste (produits d'oxydation du 2-AG)	Métabolisme des acides gras, anti-inflammation.

.../...

	AEA	2-AG	Fonctions attribuées
<i>RCPG ex- « orphelins » (RCPG)</i>			
GPR18	Agoniste	Agoniste	Régulation des troubles métaboliques, anti-nociception et anti-inflammation.
GPR55	Agoniste	Agoniste	Balance entre effets pro- et anti-inflammatoires, douleur chronique.
GPR119	Agoniste	- n/a -	Senseur des graisses, balance énergétique.
<i>Récepteurs additionnels (canaux ioniques)</i>			
GABA <sub>A</sub>	- n/a -	Modulateur allostérique positif	Locomotion, sédation.
Cav3.2	Antagoniste	n/a	Analgésie, excitabilité neuronale et cardiaque. Rôle dans la douleur, l'épilepsie, le Parkinson et plusieurs cancers.

■ **TABLEAU 15** Activité des eCB vrais sur plusieurs cibles moléculaires et fonctions attribuées (RCPG : récepteurs couplés aux protéines G)

Enfin, pour compléter, nous ajouterons que l'AEA et le 2-AG présentent des comportements différents vis-à-vis des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub><sup>[242]</sup> :

- **l'AEA** est un agoniste **partiel et sélectif** du récepteur **CB<sub>1</sub>**, ce qui veut dire, d'une part, que son efficacité pharmacologique (ou activité intrinsèque) est incomplète et, d'autre part, que son affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> est bien supérieure à celle pour le récepteur CB<sub>2</sub> ;
- **le 2-AG** est un agoniste **plein et non sélectif**, ce qui signifie, d'une part, que son activité intrinsèque est pleine par rapport à ce qui est attendu et, d'autre part, que son affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> est du même ordre que celle pour le récepteur CB<sub>2</sub> (tout en restant moyenne, donc plus faible que celle de l'AEA pour CB<sub>1</sub>).

Nous avons résumé ces propriétés dans le tableau 16.

	AEA	2-AG
Sélectivité	CB <sub>1</sub> >>> CB <sub>2</sub>	CB <sub>1</sub> ~ CB <sub>2</sub>
Affinité	Forte (pour CB <sub>1</sub> )	Moyenne (pour les 2)
Efficacité	Partielle	Pleine

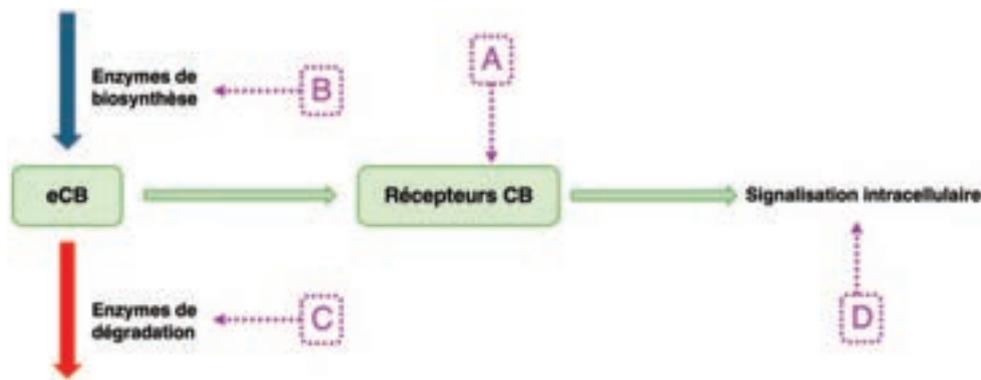
■ **TABLEAU 16** Spécificités pharmacodynamiques de l'AEA et du 2-AG

## D) Stratégies de modulation de la transmission cannabinoïdérique

Des travaux ont postulé que des dysfonctionnements du système endocannabinoïde pourraient être impliqués dans différentes pathologies ou situations cliniques. Seraient notamment concernées des pathologies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, sclé-

rose latérale amyotrophique), neurologiques (épilepsies, syndrome de Gilles de la Tourette), psychiatriques (troubles anxieux, dépression, stress post-traumatique, schizophrénie), métaboliques (obésité, vomissements), les douleurs chroniques ou les addictions <sup>[72,239,245,246]</sup>.

La modulation du système endocannabinoïde fait donc partie des hypothèses qui occupent de nombreuses équipes de recherche à travers le monde. Ce qui suscite des espoirs mais génère aussi parfois des déconvenues. Pour intervenir sur la transmission cannabinoïdérique, il existe cependant plusieurs méthodes théoriquement envisageables (cf. figure 41).



■ FIGURE 41 Stratégies de modulation de la transmission cannabinoïdérique

#### • ACTION DIRECTE SUR LES RÉCEPTEURS DU SEC (figure 41, flèche A)

L'option la plus frontale serait d'intervenir directement sur les récepteurs du SEC. En fonction de la molécule choisie, l'action sur les récepteurs peut varier.

Contrairement aux **antagonistes**, qui se fixent sur le récepteur sans produire d'effets (à part éventuellement ceux provoqués en délogeant un autre ligand), les **agonistes** s'y fixent et déclenchent une réponse cellulaire. Parmi ces derniers, on peut distinguer les **agonistes entiers** (ou pleins), capables de provoquer l'effet maximal attendu par la stimulation du récepteur, les **agonistes partiels**, qui ne provoquent qu'une fraction de l'effet maximal attendu et les **agonistes inverses**, qui provoquent un effet opposé à celui attendu. Il existe également des **modulateurs allostériques** qui, eux, se fixent sur le récepteur mais au niveau d'un site de liaison (site allostérique) qui n'est pas le site principal (site orthostérique). Ce faisant, ils peuvent modifier le comportement du récepteur vis-à-vis d'autres ligands.

Parmi les molécules actuellement utilisées en thérapeutique, on peut citer le dronabinol (THC) et la nabilone, agonistes partiels du récepteurs CB<sub>1</sub>. Vis-à-vis de ce même récepteur, le CBD se comporte comme un modulateur allostérique négatif (il diminue l'efficacité des ligands orthostériques). Parfois présenté comme un antagoniste CB<sub>1</sub>, le rimonabant se comporterait plutôt comme un agoniste inverse <sup>[247]</sup>. Cette molécule, brièvement commercialisée dans les années 2000, a rapidement été retirée du marché car elle provoquait de graves effets indésirables psychiatriques (dépression, pensées suicidaires).

- **ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES eCB** (figure 41, flèches B et C)

Une option moins directe serait d'intervenir en amont des récepteurs, sur les enzymes de synthèse ou de dégradation des eCB, afin d'augmenter ou de diminuer le « tonus endocannabinoïdérique ».

Une piste qui a fait l'objet de nombreux travaux est notamment celle de l'inhibition du catabolisme des eCB. Si aucun médicament employant cette stratégie n'est actuellement commercialisé, on peut toutefois mentionner la tragédie survenue lors d'un essai clinique à Rennes, en 2016. Un composé nommé BIA 10-2474, développé pour inhiber la FAAH (et donc augmenter le tonus endocannabinoïdérique via l'AEA), avait provoqué de graves effets indésirables dont un décès. Des travaux ultérieurs ont cependant avancé que la neurotoxicité de cette molécule serait indépendante de l'inhibition de la FAAH et possiblement liée à des cibles secondaires non désirées <sup>[248]</sup>.

- **ACTION SUR LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE** (figure 41, flèche D)

Enfin, une troisième option pourrait être d'intervenir en aval du récepteur, pour modifier la réponse cellulaire consécutive à l'activation de celui-ci.

Cette stratégie n'est utilisée par aucun médicament commercialisé à ce jour, mais elle fait l'objet d'essais cliniques en ce sens <sup>[249]</sup>.



Le **paracétamol**, l'antalgique le plus vendu dans le monde, agit par l'intermédiaire du système endocannabinoïde. Plus précisément, il est d'abord désacétylé en 4-aminophénol au niveau du foie, puis ce métabolite est converti en N-arachidonylphénolamine (ou AM404) par un mécanisme impliquant la FAAH. L'effet analgésique serait consécutif d'une interaction du composé AM404 avec les récepteurs TRPV1 <sup>[250]</sup>.

## 2. Pharmacologie fondamentale

### A) Cannabinoïdes

Comme nous l'avons vu, les cannabinoïdes sont trop nombreux pour en faire une revue complète ici. Les plus étudiés et les mieux connus sont le THC et le CBD, sur lesquels nous nous concentrerons dans ce chapitre.

#### (i) PHARMACOCINÉTIQUE

Les données de pharmacocinétique proposées ici sont issues de plusieurs sources : Grotenhermen <sup>[151]</sup> (2003), Huestis <sup>[251]</sup> (2007), Lucas *et al.* <sup>[252]</sup> (2018) et Ziegler *et al.* <sup>[72]</sup> (2024). Les paramètres pharmacocinétiques **approximatifs** sont résumés dans le tableau 17.

- **ABSORPTION**

Par voie inhalée, THC et CBD sont rapidement absorbés, leurs pics plasmatiques sont atteints en 3–10 min (T<sub>max</sub>). La biodisponibilité (F) du THC inhalé se situe autour de 10–35 %. Celle du

CBD inhalé se situerait autour de 31 %. Les paramètres d'absorption par voie inhalée font l'objet d'une forte variabilité (inter- et intra-individuelle) en fonction de nombreux facteurs : profondeur, volume, durée de l'inhalation, intervalle entre les inhalations, temps de rétention pulmonaire, etc. Fait intéressant, le THC présenterait une meilleure biodisponibilité chez les usager·ère·s régulier·ère·s que chez les usager·ère·s occasionnel·le·s.

Par voie orale, l'absorption du THC et du CBD est nécessairement plus longue : le pic plasmatique est atteint en 60–120 min, voire parfois plus. Les deux cannabinoïdes ont une biodisponibilité orale assez mauvaise, autour de 6 %. Celle-ci est notamment impactée par un effet de premier passage hépatique (EPPH) important (*cf.* figure 42), qui sera traité dans la partie relative à la métabolisation.

### • DISTRIBUTION

Les deux cannabinoïdes sont rapidement distribués dans les organes fortement vascularisés (*e.g.* poumons, cœur, cerveau, foie). Ils présentent un volume de distribution (Vd) comparable d'environ 32 L/kg. En usage chronique, ils ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux, et pourraient être relargués ultérieurement, notamment en cas de fonte rapide des graisses (*e.g.* perte de poids).

### • MÉTABOLISATION

#### Généralités

THC et CBD sont essentiellement métabolisés au niveau hépatique via les cytochromes P450. Une métabolisation minoritaire extra-hépatique peut également intervenir aux niveaux cérébral, pulmonaire et intestinal.

Le THC est majoritairement métabolisé par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4, ce qui génère deux principaux métabolites : le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC ou THC-OH), actif, et le 11-carboxy-THC (11-COOH-THC ou THC-COOH), inactif.

Le CBD est principalement métabolisé par les isoenzymes 2C19 et 3A4 (et, minoritairement, 1A1, 1A2, 2C9 et 2D6), ce qui produit un métabolite principal : le 7-hydroxy-CBD (7-OH-CBD).

Ces métabolites de phase I subissent ensuite une réaction de phase II de type glucurono-conjugaison.

#### Effets de premier passage hépatique

- **Par voie orale**, les cannabinoïdes sont absorbés au niveau intestinal et se retrouvent dans la veine porte qui les conduit au foie. Ils y subissent une première métabolisation **avant** d'être conduits dans la circulation générale, puis distribués dans les différents organes. Cette métabolisation pré-systémique porte le nom d'effet de premier passage hépatique (EPPH) et diminue, par définition, la biodisponibilité.
- **Par voie inhalée**, l'absorption des cannabinoïdes se fait au niveau pulmonaire. Ces derniers rejoignent donc directement la circulation générale, sans traverser le foie en amont de celle-ci. La voie inhalée permet donc d'éviter l'EPPH.

### • ÉLIMINATION

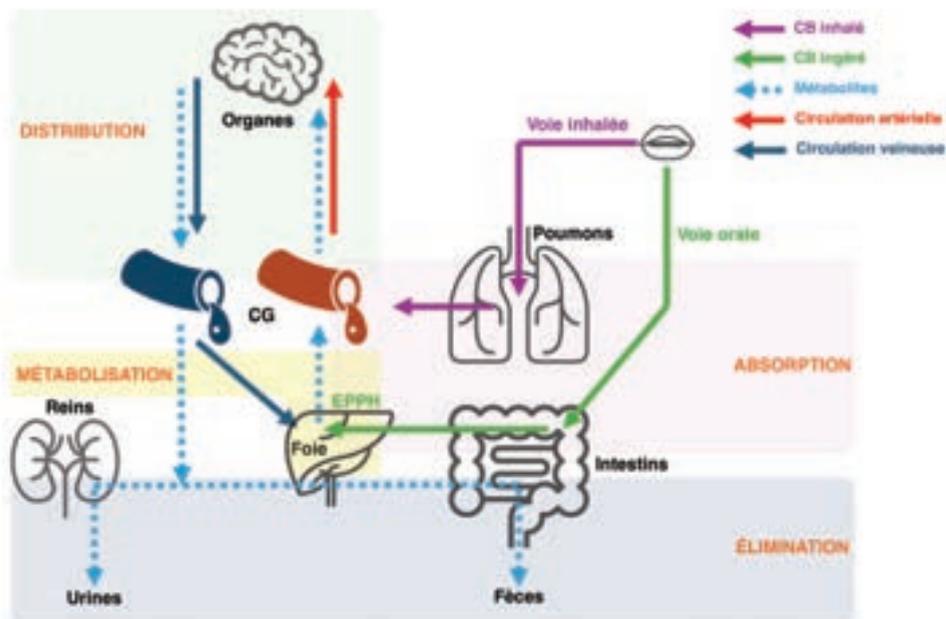
Le THC est éliminé lentement, avec une demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) aux alentours de 20–30 h. Ces valeurs pourraient être augmentées chez les usager·ère·s chroniques. La rediffusion progressive à partir des stocks adipeux pourrait expliquer cette lenteur d'élimination. Les métabolites 11-OH-THC et THC-COOH présentent des demi-vies d'élimination respectives d'environ 12–36 h et 25–55 h.

L'excrétion se fait principalement par voie fécale (65-80 %), puis urinaire (20-35 %). Dans les fèces, on retrouve essentiellement des métabolites (11-OH-THC notamment) sous forme non conjuguée. Dans l'urine, on retrouve principalement du THC-COOH glucurono-conjugué.

Le CBD présente une demi-vie d'élimination **approximativement** comparable à celle du THC.

	THC		CBD	
Absorption	Voie inhalée	Voie orale	Voie inhalée	Voie orale
Tmax	3-10 min <sup>(151)</sup>	2-3 h <sup>(72)</sup>	3-10 min <sup>(252)</sup>	2-3 h <sup>(72)</sup>
F	10-35 % <sup>(151)</sup>	6 % <sup>(151)</sup>	31 % <sup>(252)</sup>	6 % <sup>(252)</sup>
Distribution	32 L/kg <sup>(72)</sup>		32 L/kg <sup>(72)</sup>	
Métabolisation	2C9, 2C19, 3A4 <sup>(252)</sup>		2C19, 3A4 <sup>(252)</sup>	
Élimination	Aigu	Chronique	Aigu	Chronique
t1/2	20-30 h <sup>(151)</sup>	4-13 jours <sup>(151,251)</sup>	20-30 h <sup>(252)</sup>	2-5 jours <sup>(252)</sup>

■ TABLEAU 17 Principaux paramètres pharmacocinétiques du THC et du CBD (Tmax : temps pour atteindre le pic plasmatique ; F : biodisponibilité ; Vd : volume de distribution ; CYP : cytochromes P450 ; t1/2 : demi-vie d'élimination)



■ FIGURE 42 Parcours pharmacocinétique des cannabinoïdes par voie inhalée et orale (CB : cannabinoïde ; CG : circulation générale ; EPPH : effet de premier passage hépatique)

## • DÉCALAGE DES EFFETS PERÇUS

Dans sa publication, Grotenhermen mentionne l'existence d'un phénomène d'*hystéresis* (soit un décalage temporel) entre les concentrations plasmatiques de THC et les effets enivrants perçus par les usager·ère·s. En effet, ces effets ressentis dépendent de la concentration en THC dans le compartiment cérébral, or cette dernière atteindrait son pic alors que les concentrations plasmatiques sont déjà décroissantes<sup>(151)</sup>.

Les délais relatifs à l'apparition des premiers effets et des effets maximaux, ainsi que la durée totale des effets ressentis selon cette même publication sont détaillés dans le tableau 18.

	Voie inhalée	Voie orale
Apparition des effets	quelques secondes – 5 min	30 min – 90 min
Effet maximal	15 – 30 min	2 – 3 h
Durée des effets	2 – 3 h	4 – 12 h

■ TABLEAU 18 Cinétique des effets perçus par les voies inhalée et orale (Grotenhermen, 2003)

## • AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

Les voies orale et inhalée sont les voies d'administration les plus courantes pour les cannabinoïdes. Cependant, il est tout à fait envisageable d'en imaginer d'autres.

### Voie sublinguale (ou oromuqueuse)

La voie sublinguale est réputée s'affranchir de l'EPPH et produire des effets plus rapides que la voie orale<sup>(151,251)</sup>. En pratique, il semblerait que le profil cinétique de la voie sublinguale soit effectivement un peu plus rapide<sup>(107,253)</sup>, mais pas dans des proportions considérables. Par ailleurs, il se peut qu'une partie de la dose administrée par voie sublinguale soit en fait avalée, et donc absorbée par voie orale<sup>(254)</sup>. Le Sativex® (cf. chapitre VI.5) est un médicament destiné à la voie sublinguale.

### Voie rectale

La voie rectale présente un intérêt chez l'enfant ainsi que les personnes atteintes de vomissements ou de difficultés de déglutition. Elle permet également de réduire l'EPPH (seule une des 3 veines rectales se jette dans le système porte, conduisant au foie). En pratique, le profil cinétique est dépendant de la formulation des suppositoires<sup>(151,251)</sup>.

### Voies cutanée et transcutanée

Il convient de faire la distinction entre les applications cutanées à visée locale (voie cutanée) et celles à visée générale (voie transcutanée) :

- **la voie cutanée** (locale) présente un intérêt dans un certain nombre de pathologies dermatologiques, notamment inflammatoires. Si plusieurs cannabinoïdes présentent des propriétés anti-inflammatoires, la recherche s'est principalement orientée vers l'acide ajulémique, le CBD et la N-palmitoylethanolamide (PEA)<sup>(255)</sup> ;
- **la voie transcutanée** (générale) nécessite que les actifs appliqués sur la peau traversent cette dernière pour atteindre la circulation générale. Le caractère très lipophile des cannabinoïdes rend cette pénétration très difficile. L'exploitation de cette voie d'administration implique donc de devoir développer des formulations spécifiques pour améliorer l'absorption (e.g. nano-encapsulation)<sup>(256)</sup>.

## (ii) PHARMACODYNAMIQUE

### • THC

Vis-à-vis des récepteurs **CB<sub>1</sub>** et **CB<sub>2</sub>**, le THC exhibe un comportement d'**agoniste partiel**. Il possède une affinité comparable pour les deux récepteurs, de l'ordre de la dizaine de nanomolaires, soit proche de celle de l'affinité de l'AEA pour CB<sub>1</sub>, mais avec une efficacité inférieure à cette dernière (THC et AEA sont des agonistes CB<sub>1</sub> partiels mais le THC est encore plus partiel que l'AEA). Comme le 2-AG, il se lie sans distinction aux récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, mais avec une efficacité bien inférieure (le 2-AG étant un agoniste plein)<sup>[203]</sup>.

Au-delà des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, il a été montré que le THC présentait une activité sur d'autres récepteurs. Parmi ces derniers, on peut citer les récepteurs GPR55 et GPR18 dont le THC est un agoniste<sup>[257,258]</sup> ou les récepteurs à la glycine sur lesquels le THC possède une activité de modulateur allostérique positif<sup>[203,259]</sup>. Le THC est également un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ <sup>[209,258,260]</sup>, TRPA1, TRPV2<sup>[258]</sup>. En revanche, il est antagoniste des récepteurs TRPM8 et récepteurs 5-HT<sub>3A</sub><sup>[258]</sup>. Il inhibe également les canaux calciques Cav3<sup>[261,262]</sup>.

Bien que connu pour ses propriétés d'agoniste partiel CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, le THC agit donc sur d'autres cibles (cf. tableau 19). La signification clinique de ces actions est néanmoins incertaine<sup>[72]</sup>.

Le THC est le principal cannabinoïde enivrant du cannabis.

### • CBD

Le CBD est un **modulateur allostérique négatif** du récepteur CB<sub>1</sub><sup>[263]</sup>, il se lie à ce dernier mais sur un site de liaison différent du site principal (orthostérique) où se fixent les agonistes et antagonistes. Ce faisant, il modifie la réponse du récepteur vis-à-vis des autres ligands, en l'occurrence à la baisse. Autrement dit, la fixation du CBD sur le site allostérique du récepteur CB<sub>1</sub> rend la fixation des agonistes sur le site orthostérique moins efficace. Vis-à-vis du récepteur CB<sub>2</sub>, le CBD se comporte en **agoniste partiel**.

Au-delà de son action sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, il a été montré que le CBD pouvait inhiber la recapture de l'AEA et sa dégradation par la FAAH<sup>[264,265]</sup>, mais à des concentrations relativement importantes (de l'ordre de la dizaine de micromolaires). Le CBD est également un antagoniste des récepteurs GPR55<sup>[72,209,257]</sup> et TRPM8<sup>[209,258]</sup>. En revanche, c'est un agoniste des récepteurs TRPA1, TRPV1 et TRPV2<sup>[258,264,265]</sup>. Par ailleurs, le CBD agit sur les récepteurs sérotoninergiques, il est notamment agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3A</sub><sup>[72,258]</sup>. Enfin, le CBD est inhibiteur des canaux calciques de la famille Cav3<sup>[262]</sup>.

Comme le THC, le CBD présente une activité pharmacologique qui dépasse le cadre des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> (cf. tableau 19). Ici aussi, les implications cliniques réelles restent à clarifier.

Le CBD est dépourvu de propriétés enivrantes.

	THC	CBD
<i>Principaux récepteurs cannabinoïdes (RCPG)</i>		
CB <sub>1</sub> <sup>[72,203,258,263]</sup>	Agoniste partiel	Modulateur allostérique négatif
CB <sub>2</sub> <sup>[72,266]</sup>	Agoniste partiel	Agoniste partiel
<i>RCPG ex- « orphelins »</i>		
GPR18 <sup>[258]</sup>	Agoniste	-
GPR55 <sup>[72,209,257]</sup>	Agoniste	Antagoniste
<i>Transient Potential Receptors</i>		
TRPA1 <sup>[258]</sup>	Agoniste	Agoniste
TRPV1 <sup>[264,265]</sup>	-	Agoniste
TRPV2 <sup>[258]</sup>	Agoniste	Agoniste
TRPM8 <sup>[209,258]</sup>	Antagoniste	Antagoniste
<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>		
PPAR $\gamma$ <sup>[209,258,260]</sup>	Agoniste	Agoniste
<i>Récepteurs additionnels et autres cibles</i>		
Ca <sub>v</sub> 3 <sup>[261,262]</sup>	Inhibiteur	Inhibiteur
5-HT <sub>1A</sub> <sup>[72,258]</sup>	-	Agoniste
5-HT <sub>3A</sub> <sup>[72,258]</sup>	Antagoniste	Antagoniste
Récepteurs à la glycine <sup>[258,259]</sup>	Modulateur allostérique positif	Modulateur allostérique positif
FAAH <sup>[264,265]</sup>	-	Inhibiteur
Recapture de l'AEA <sup>[264,265]</sup>	-	Inhibiteur

■ TABLEAU 19 Cibles moléculaires du THC et du CBD

## • AUTRES CANNABINOÏDES

- **CBG** : le CBG est un cannabinoïde non enivrant possédant une faible activité d'agoniste partiel sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. C'est également un agoniste puissant des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  et un antagoniste modéré des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>. Par ailleurs, il inhibe la recapture de l'AEA, les canaux TRPM8 et active les canaux TRPA1 et TRPV1-4. Il serait essentiellement analgésique <sup>[58,81,267]</sup>.
- **CBC** : le CBC est également un cannabinoïde non enivrant. Son affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> est assez mauvaise, contrairement au récepteur CB<sub>2</sub> qu'il active. Le CBC pourrait inhiber la MAGL (c'est-à-dire la dégradation du 2-AG). Il est aussi agoniste des récepteurs TRPA1 et TRPV1-4. Il présente des propriétés anti-inflammatoires <sup>[58,81,268]</sup>.

- **CBN** : le CBN, produit d'oxydation non enzymatique du THC, est généralement décrit comme un cannabinoïde faiblement enivrant, en raison d'un possible effet sédatif modéré. C'est un agoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> avec des affinités environ 4 à 10 fois inférieures à celles du THC. C'est également un agoniste des récepteurs TRPA1 et TRPV1-4, ainsi qu'un antagoniste TRPM8. Il aurait des propriétés anti-inflammatoires<sup>[81,269]</sup>.

## B) Terpénoïdes et flavonoïdes

Les propriétés pharmacologiques des terpénoïdes et flavonoïdes ont fait l'objet de plusieurs recherches, notamment dans le cadre de la popularité croissante de la théorie de l'effet d'entourage (chapitre III.2.D.). Cependant, ces travaux ont, pour la plupart, été menés *in vitro* ou chez l'animal, ce qui limite la portée de leur interprétation.

### (i) TERPÉNOÏDES

Nous donnerons ici quelques éléments généraux. Les personnes intéressées par un développement plus détaillé sont invitées à consulter Russo<sup>[82]</sup> (2011), Russo & Marcu<sup>[81]</sup> (2017) et Baron<sup>[58]</sup> (2018).

#### • MYRCÈNE

Le myrcène est un terpénoïde abondant dans de nombreux cultivars de cannabis. On lui prête des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques<sup>[58,270]</sup>. Ses propriétés anti-inflammatoires pourraient passer par les prostaglandines E2<sup>[271]</sup>, l'interleukine-4 (IL-4) et l'interféron- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )<sup>[272]</sup>. Chez la souris, ses propriétés analgésiques seraient prévenues par la naloxone (antagoniste opioïde) et la yohimbine (antagoniste adrénergique  $\alpha$ 2), ce qui suggère un mécanisme antinociceptif impliquant la libération d'opioïdes endogènes via la stimulation des récepteurs  $\alpha$ 2<sup>[273]</sup>. Des propriétés anxiolytiques et sédatives seraient suggérées par des expérimentations animales<sup>[274]</sup> et humaines<sup>[275]</sup>. Sur la base d'une hypothèse de Russo, le myrcène serait responsable, lorsqu'il est associé au THC, de l'effet dit *couch-lock* (littéralement « scotché au canapé »), décrivant une forte sédation parfois observée suite à la consommation de cannabis<sup>[82]</sup>.

#### • $\beta$ -CARYOPHYLLÈNE

Le  $\beta$ -caryophyllène (ou BCP) est un terpénoïde majeur du cannabis. Il est considéré comme analgésique, anti-inflammatoire, anxiolytique voire antidépresseur<sup>[58]</sup>. En 2008, il a été identifié comme un agoniste CB<sub>2</sub><sup>[276]</sup>. Chez la souris, ses propriétés analgésiques sont prévenues par la naloxone (antagoniste opioïde) et l'AM630 (antagoniste cannabinoïde), suggérant l'implication des deux systèmes dans le mécanisme antinociceptif<sup>[277]</sup>. De plus, le BCP réduirait la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1), l'interféron- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) et le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )<sup>[277]</sup>. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs présumés seraient liés à l'agonisme CB<sub>2</sub><sup>[277]</sup>. Enfin, le BCP pourrait également réguler le métabolisme des glucides et des lipides, via l'augmentation de la sécrétion d'insuline et l'activation des récepteurs PPAR $\alpha$  et  $\gamma$ <sup>[278]</sup>.

#### • LINALOL

Le linalol est considéré comme anxiolytique, sédatif, analgésique et anticonvulsivant<sup>[81]</sup>. Une étude chez la souris a estimé que le linalol était un des terpénoïdes les plus sédatifs parmi les dizaines testées<sup>[279]</sup>. Ses propriétés anxiolytiques, sédatives et anti-convulsivantes seraient

potentiellement en lien avec une modulation des transmissions glutamatergique et GABAer-  
gique<sup>[280]</sup>. Les propriétés analgésiques feraient intervenir le récepteur A2a de l'adénosine ainsi  
que les propriétés anti-glutamatergiques<sup>[82]</sup>.

#### • LIMONÈNE

Le limonène est réputé être anti-inflammatoire, analgésique et anxiolytique. De plus, une étude  
clinique (certes de faible ampleur) lui a attribué de possibles effets antidépresseurs et immu-  
nostimulants<sup>[281]</sup>. Ses propriétés anti-inflammatoires impliqueraient le facteur de transcription  
NF- $\kappa$ B<sup>[282]</sup>. L'effet analgésique serait possiblement lié aux propriétés anti-inflammatoires ainsi  
qu'à un effet anti-hyperalgique<sup>[283]</sup>. Les propriétés anxiolytiques pourraient intervenir via un  
mécanisme sérotoninergique<sup>[284]</sup>. Enfin, il a été récemment montré que le limonène réduisait  
les effets anxiogènes du THC<sup>[102]</sup>.

#### • $\alpha$ -PINÈNE

Ce terpénoïde est très répandu dans la nature. On lui prête des propriétés anti-inflammatoires  
et bronchodilatatrices<sup>[58]</sup>. Ses effets anti-inflammatoires seraient en lien avec la prostaglandine  
E1<sup>[81]</sup>. Quelques travaux lui ont également attribué des propriétés inhibitrices de l'acétylcho-  
linestérase<sup>[285]</sup>, particularité que Russo a librement interprété comme une possible solution  
pour contrebalancer les pertes de mémoire associées au THC<sup>[82]</sup>.

#### • HUMULÈNE

L'humulène (ou  $\alpha$ -caryophyllène) est un isomère du  $\beta$ -caryophyllène. Il aurait des propriétés  
anti-inflammatoires et analgésiques<sup>[58]</sup>. Dans un modèle murin d'allergie inflammatoire  
pulmonaire, il réduirait le recrutement des éosinophiles, ainsi que des mécanismes pro-  
inflammatoires liés au facteur NF- $\kappa$ B, à l'interleukine-5 et au leucotriène B4<sup>[286]</sup>.

### (ii) FLAVONOÏDES

#### • APIGÉNINE

L'apigénine est un flavonoïde courant chez les végétaux auquel on attribue des propriétés anti-  
inflammatoires et anxiolytiques modérées. Ses propriétés anti-inflammatoires seraient liées,  
entres autres, à l'inhibition de la production de cytokines inflammatoires comme l'interleu-  
kine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) ou le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Ses propriétés anxi-  
olytiques pourraient faire intervenir le récepteur GABA<sub>A</sub>, selon un mécanisme incertain, ainsi  
qu'une inhibition des monoamines oxydases (MAO)<sup>[287]</sup>.

#### • LUTÉOLINE

La lutéoline, molécule également commune, est considérée comme un flavonoïde anti-inflam-  
matoire, selon des mécanismes qui impliqueraient l'inhibition de la production d'IL-1 au niveau  
des mastocytes ou d'IL-6 au niveau de la microglie<sup>[288]</sup>.

#### • CANNFLAVINES

Les cannflavines sont présentées comme dotées de propriétés anti-inflammatoires. Cet effet  
passerait par une inhibition de la synthèse de prostaglandines E2<sup>[289]</sup>. Par ailleurs, des données  
*in vitro* récentes attribuent à la cannflavine A des propriétés cytotoxiques sur des lignées de  
cellules de cancer de la vessie, propriétés qui feraient l'objet d'une synergie avec certains can-  
nabinoïdes<sup>[290]</sup>.

### (iii) HYPOTHÈSES MÉCANISTIQUES DE L'EFFET D'ENTOURAGE

Nous avons soutenu, dans le chapitre III.2.D. que les publications s'intéressant à l'effet d'entourage présentaient des résultats inconsistants. Toutefois, cela n'empêche pas un certain nombre de scientifiques de s'intéresser aux hypothèses mécanistiques qui pourraient le sous-tendre. Une des grandes questions est de déterminer si les actifs supposément impliqués (au-delà des cannabinoïdes) agissent de façon autonome, sur des cibles moléculaires différentes, ou peuvent également cibler les récepteurs CB<sub>1</sub> et/ou CB<sub>2</sub>.

En 2008, Gertsch *et al.* ont démontré que le  $\beta$ -caryophyllène avait des propriétés agonistes du récepteur CB<sub>2</sub>, ce qui les a amenés à qualifier cette molécule de cannabinoïde, en accord avec la définition pharmacologique des cannabinoïdes.

Plus récemment, deux études ont conclu que l'effet d'entourage, s'il existait, ne passait pas par une interaction des terpénoïdes avec les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>.

**Dans la première** <sup>[291]</sup>, six terpénoïdes ont été testés *in vitro* : l' $\alpha$ -pinène, le  $\beta$ -pinène, le  $\beta$ -caryophyllène, le linalol, le limonène et le  $\beta$ -myrcène. Elle a conclu qu'aucun des terpénoïdes étudiés n'avait montré d'effet sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, que ce soit en les activant eux-mêmes ou en modifiant l'activation de ces récepteurs par des agonistes reconnus. Ce constat concerne aussi le  $\beta$ -caryophyllène, précédemment présenté comme un agoniste CB<sub>2</sub>.

**La seconde** <sup>[292]</sup> s'est intéressée à cinq terpénoïdes *in vitro* : le myrcène, l' $\alpha$ -pinène, le  $\beta$ -pinène, le  $\beta$ -caryophyllène et le limonène. Elle a conclu qu'aucun des terpénoïdes concernés n'avait montré d'effet sur CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, que ce soit seul ou en combinaison avec un agoniste, à l'exception du  $\beta$ -caryophyllène qui aurait exhibé une faible liaison avec le récepteur CB<sub>2</sub>.

Inversement, deux autres études récentes ont produit des conclusions opposées.

**La première** <sup>[293]</sup> a testé l' $\alpha$ -humulène, le  $\beta$ -pinène, le linalol, le géraniol et le  $\beta$ -caryophyllène chez la souris et *in vitro*. L'objectif était de déterminer si ces terpènes modulaient l'activité cannabinoïdérique. La série d'expériences *in vivo* avait pour but de rechercher la tétrade comportementale considérée comme caractéristique des agonistes CB<sub>1</sub> chez la souris <sup>[177]</sup> (pour mémoire : analgésie, immobilité, catalepsie, hypothermie). La série d'expériences *in vitro* cherchait à savoir si les terpénoïdes concernés activaient réellement les récepteurs CB<sub>1</sub>. Les chercheurs ont observé que l' $\alpha$ -humulène, le géraniol, le linalol et  $\beta$ -pinène provoquaient la tétrade caractéristique, que cet effet était additif avec un agoniste CB<sub>1</sub> et que certains comportements pouvaient être prévenus par l'administration d'antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> ou des récepteurs de l'adénosine A<sub>2a</sub> (suggérant un mécanisme d'action mixte). Par ailleurs, les terpénoïdes activaient tous le récepteur CB<sub>1</sub> (y compris le  $\beta$ -caryophyllène), et certains d'entre eux activaient également d'autres cibles (récepteur A<sub>2a</sub> notamment).

**La seconde** <sup>[294]</sup> a réalisé des expériences *in vitro* avec 16 terpénoïdes ( $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène,  $\beta$ -caryophyllène, bisabolol, bornéol, eucalyptol, géraniol, humulène, limonène, linalol, myrcène, nérolidol, ocimène, sabinène, terpinéol et terpinolène). Les chercheurs ont observé que ces terpènes activaient le récepteur CB<sub>1</sub>, à la fois isolément et en association avec le THC. Seuls, ils activaient CB<sub>1</sub> à hauteur de 10–50 % de l'activité produite par le THC seul. Associés au THC, ils augmentaient l'activation du récepteur par rapport au THC seul. Dans certains cas, l'association était de nature synergique (effet global plus important que la somme des effets individuels).



EN L'OCCURRENCE, PARMIS LES EFFETS MENTAUX POSSIBLES, ON PEUT CITER :

- une ivresse (le *high*), accompagnée d'une sensation de bien-être et/ou d'euphorie ;
- au contraire, en cas de *bad trip*, une sensation de mal-être intense, pouvant être accompagnée de paranoïa et d'anxiété sévère, y compris des attaques de panique ;
- une impression de détente ou, au contraire, de tension interne ;
- une altération des perceptions sensorielles, qui peut se manifester par une sensation d'enrichissement des stimuli (appréciation exacerbée de la musique, accentuation de la vivacité des couleurs, amplifications tactiles, etc.), voire, à plus forte doses, des hallucinations plus franches ;
- une distorsion de la perception du temps (généralement dans le sens d'une dilatation, mais parfois d'une compression) ;
- une impression de sociabilité augmentée ou, au contraire, un repli sur soi ;
- une désinhibition comportementale, avec tendance à la prolixité et à l'hilarité ;
- une altération de l'idéation, le cours de la pensée pouvant alors paraître plus facile à suivre (pensée créative, philosophique, etc.) ou, au contraire, plus difficile à suivre (tachypsychie : accélération du rythme de la pensée), avec un discours incohérent, passant du coq à l'âne ;
- un ralentissement psychomoteur, une fatigue, une somnolence ou, au contraire, une excitabilité mentale avec difficultés à trouver le sommeil ;
- des troubles de la mémoire à court-terme ;
- un état confusionnel ou un trouble psychotique induit par le cannabis (*cannabis-induced psychotic disorder*, CIPD).

## (ii) SUR LE PLAN SOMATIQUE

PARMI LES EFFETS SOMATIQUES POSSIBLES, ON PEUT CITER :

- une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges), avec ou sans mydriase (dilatation des pupilles) ;
- une augmentation de l'appétit (fringales) ;
- une xérostomie (sécheresse buccale) ;
- une tachycardie, un trouble du rythme cardiaque ;
- une hypertension ou, plus rarement, une hypotension ;
- un accident cardiovasculaire grave (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- une toux ;
- des céphalées (maux de tête) ;
- des vertiges ;
- un malaise vagal ;
- des nausées et/ou vomissements ;
- une incoordination motrice ;
- des convulsions (rare mais décrit<sup>[295,296]</sup>).



**Le cannabis peut provoquer des accidents cardio-vasculaires graves, dont des infarctus du myocarde, même après une consommation isolée<sup>[297]</sup>.**

### (iii) CAS DE LA CONDUITE DE VÉHICULES

Le cannabis impacte négativement la conduite automobile, en raison d'altérations sur les plans cognitif, attentionnel et réflexe. Selon Rozeberg, **la conduite sous influence de cannabis augmenterait le risque d'accidents routiers d'un facteur approximatif de 1,28**<sup>[298]</sup>. Si ce chiffre est incomparable avec celui de l'alcool (selon alcoolémie : risque d'accident augmenté d'un facteur 2 à 0,5 g/L, d'un facteur 4 à 0,8 g/L et presque d'un facteur 6 à 1 g/L<sup>[299]</sup>), il suscite néanmoins des interrogations légitimes en termes de sécurité routière.

Pour gérer cette problématique, deux approches sont possibles.

**La première approche** consiste à essayer d'estimer le niveau d'altération des capacités à conduire en fonction de paramètres mesurables. Ces derniers peuvent être de nature biologique (recherche de THC ou de métabolites dans la salive, le sang, l'urine, cf. chapitre IX.1) ou comportementale (test de sobriété sur le terrain, *field sobriety tests*, FST). En raison des propriétés pharmacocinétiques spécifiques du THC, le lien entre des valeurs biologiques mesurables et l'altération des capacités à conduire n'est pas aussi facile à modéliser que dans le cas de l'alcool. En effet, certains travaux ne retrouvent aucune corrélation entre les dépistages biologiques et les capacités à conduire<sup>[300]</sup>, ce qui soulève quelques questions. L'autre alternative, à savoir les tests comportementaux « de sobriété », ne sont pas non plus idéaux. En 2023, des chercheurs ont estimé leur sensibilité (probabilité qu'une personne ayant consommé du cannabis soit considérée positive) à 80 % et leur spécificité (probabilité qu'une personne n'ayant pas consommé de cannabis soit considérée négative) à 50 %<sup>[301]</sup>. Prises isolément, aucune des deux méthodes ne semble parfaite, raison pour laquelle certains auteurs ont proposé de les combiner<sup>[300]</sup>.

**La seconde approche** considère que, la consommation de cannabis étant illégale, il n'est pas légitime de présenter des marqueurs biologiques d'usage de cannabis au volant, que ceux-ci s'accompagnent ou non d'une altération des capacités à conduire. Cette approche est celle de la France. Ainsi, ce n'est pas tant la conduite sous influence qui est interdite, que la conduite après usage (conséquence directe de l'interdiction de l'usage). Autrement dit, en France, les tests de dépistage routier cherchent uniquement à savoir si les personnes concernées ont consommé du cannabis, pas si elles sont en état de conduire.

## B) Effets chroniques

### (i) PSYCHIQUES

#### • TROUBLES DE L'USAGE

Ce sujet est développé dans le chapitre VII.

#### • TROUBLES COGNITIFS

Comme l'usage aigu, l'usage chronique de cannabis altère plusieurs fonctions cognitives comme l'apprentissage verbal, la mémoire ou l'attention. Toutefois, la persistance de ces altérations après arrêt de l'usage n'est pas claire. Les travaux disponibles fournissent des résultats inconsistants<sup>[302-304]</sup>. Toutefois, les adolescents constituent clairement une population plus vulnérable, en raison d'une maturation cérébrale inachevée<sup>[305]</sup>.

## • SYNDROME AMOTIVATIONNEL

Dans les années 1960, l'entité nosologique du « syndrome amotivationnel » a été proposée par McGlothlin & West pour décrire le fait que l'usage chronique de cannabis participerait au développement d'une personnalité « passive, repliée sur elle-même, amotivationnelle », qui tendrait à rendre les usager·ère·s « improductif·ve·s<sup>[306]</sup> ». S'il y a bien quelques éléments qui tendent à souligner l'existence d'un tel tableau clinique<sup>[302,307]</sup>, le sens d'une éventuelle association (cause, conséquence, co-occurrence) n'a pas été clairement établi<sup>[302]</sup>.

## • TROUBLES PSYCHOTIQUES

Il convient de distinguer le trouble psychotique induit par le cannabis (*cannabis-induced psychotic disorder*, CIPD), un trouble psychotique aigu survenant en contexte de consommation récente de cannabis, considéré comme une manifestation de l'intoxication et cessant à l'arrêt<sup>[308-310]</sup>, et les troubles psychotiques chroniques, installés dans la durée, comme la schizophrénie.

Si, pour le premier, le lien avec le cannabis est évident [par construction sémiologique], celui entre l'usage de cannabis et le développement de psychoses chroniques a fait l'objet de nombreux débats. À l'heure actuelle, l'association entre l'usage de cannabis et l'**augmentation du risque** de psychoses chroniques semble incontestable<sup>[302,309]</sup>. Mais la nature de cette association n'est pas clairement établie. Elle pourrait s'expliquer par une causalité directe, des interactions gène-environnement, une étiologie partagée ou une causalité inverse<sup>[302]</sup>.

Aujourd'hui, ce débat n'est pas encore définitivement tranché. En revanche, on peut toutefois affirmer que l'usage de cannabis n'est **ni nécessaire, ni suffisant** pour déclencher une schizophrénie (ou autre trouble psychotique), bien qu'il puisse augmenter le risque d'en développer une<sup>[302,310,311]</sup>. Ainsi, tous·tes les usager·ère·s de cannabis ne développeront pas des troubles psychotiques, mais le risque est difficile à chiffrer.

Une méta-analyse de 2021 a estimé que la consommation de cannabis **durant l'adolescence** augmentait le risque de développer ultérieurement une psychose d'un facteur 1,71 et en favorisait l'apparition plus précoce<sup>[312]</sup>. Une autre méta-analyse de 2016 a constaté une relation dose-effet, le risque de développer un trouble psychotique augmentant d'un facteur 3,90 pour les usages les plus intensifs<sup>[313]</sup>.

Par ailleurs, il apparaît que<sup>[314]</sup> :

- les troubles psychotiques sont plus fréquents chez les usager·ère·s de cannabis (par rapport aux non-usager·ère·s) ;
- l'apparition des troubles psychotiques est plus précoce chez les usager·ère·s de cannabis (par rapport aux non-usager·ère·s) ;
- l'usage de cannabis aggrave le pronostic des patient·e·s psychotiques (notamment concernant les rechutes, les hospitalisations et l'importance des symptômes positifs) ;
- l'arrêt du cannabis améliore le pronostic des patient·e·s psychotiques.

## • TROUBLES BIPOLAIRES

Il existe également un lien entre le cannabis et les troubles bipolaires. Selon une méta-analyse publiée en 2023, l'usage de cannabis augmenterait le risque de troubles bipolaires d'un facteur 2,63. L'article mentionne également des études qui suggèrent une relation dose-effet et l'abaissement de l'âge d'apparition des troubles bipolaires<sup>[315]</sup>. Par ailleurs, l'existence d'une comorbidité de type trouble de l'usage de cannabis semble être un facteur pronostic défavorable dans

les troubles bipolaires, retardant notamment la résolution des phases maniaques<sup>[316]</sup>. L'usage de cannabis favoriserait également les réhospitalisations<sup>[317]</sup>.

### • TROUBLES DÉPRESSIFS ET SUICIDALITÉ

Une méta-analyse de 2019<sup>[318]</sup> a estimé que la consommation de cannabis à l'adolescence augmentait le risque ultérieur de dépression d'un facteur 1,37, celui d'idéation suicidaire d'un facteur 1,5 et celui de tentative de suicide d'un facteur 3,46.

D'autres travaux<sup>[319]</sup> ont estimé que l'usage de cannabis (toutes catégories confondues) augmentait le risque d'idéation suicidaire d'un facteur 1,43 et celui de tentative de suicide d'un facteur 2,23. En ce qui concerne l'usage **important** (non précisément défini), il augmenterait le risque d'idéation suicidaire d'un facteur 2,53 et celui de tentative de suicide d'un facteur 3,20.

### • TROUBLES DU SOMMEIL

Si l'usage aigu du cannabis semble avoir des effets plutôt hypnotiques (cf. chapitre VI.2.B.iii), ces derniers disparaissent à moyen terme par instauration d'un phénomène de tolérance<sup>[320,321]</sup>. Certains paramètres du sommeil pourraient même empirer. Par ailleurs, les troubles du sommeil sont un effet indésirable majeur du sevrage de cannabis. Ils en constituent le symptôme le plus persistant (jusqu'à 45 jours après arrêt) et un facteur de risque important de rechute<sup>[322,323]</sup>.

## (ii) SOMATIQUES

### • EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Depuis quelques années, l'usage de cannabis est suspecté d'être associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires<sup>[324]</sup>. Les derniers travaux étudiant cette question ont montré que l'**usage quotidien** de cannabis était associé à un **surrisque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC)**, avec des odds ratio respectifs de 1,25 et 1,42. Cela signifie que les usager·ère·s quotidien·ne·s de cannabis présentent un risque d'IDM 25 % supérieur à celui des non-usager·ère·s, et un risque d'AVC 42 % supérieur.

Cette association est, d'une part, indépendante du facteur tabac et, d'autre part, sujette à une relation effet-dose (moins l'usage est important, moins le risque augmente)<sup>[325]</sup>. Toutefois, la survenue d'un événement cardiovasculaire pourrait se produire **dès la première prise**<sup>[297]</sup>.

Ainsi, selon la MILDECA, « tout syndrome coronarien aigu chez un sujet jeune sans antécédent cardiovasculaire particulier doit faire rechercher la prise de cannabinoïdes de synthèse et de cannabis<sup>[224]</sup> ».

### • EFFETS DIGESTIFS

Bien que certains cannabinoïdes soient parfois utilisés pour leur effet anti-émétique, il arrive que ceux-ci génèrent des nausées et/ou vomissements. Chez les usager·ère·s chroniques, il existe un tableau clinique appelé syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (*cannabinoid hyperemesis syndrome*, CHS).

Il s'agit d'un trouble fonctionnel caractérisé par des épisodes cycliques de nausées et vomissements dans un contexte d'usage régulier de cannabis. Les personnes atteintes rapportent souvent, mais pas systématiquement, que ces symptômes sont soulagés par la prise de

douches chaudes<sup>[326]</sup>. Bien que particulièrement évocateur, ce dernier point n'est pas pour autant systématique, ni indispensable au diagnostic selon les critères Rome IV (émis par la Fondation Rome, qui s'intéresse aux troubles de l'axe intestins-cerveau).

La prise en charge aiguë est symptomatique, bien que les antiémétiques conventionnels semblent peu efficaces. À long-terme, les récurrences ne peuvent être prévenues que par l'arrêt complet du cannabis<sup>[326]</sup>.

#### • PATHOLOGIES PULMONAIRES (risques liés à la combustion)

- **Bronchite chronique** : l'usage chronique de cannabis par voie fumée irrite les bronches et est associé aux symptômes de la bronchite chronique<sup>[327,328]</sup>.
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** : étonnamment, les études réalisées jusqu'à présent ne semblent pas mettre en évidence de lien entre la consommation chronique de cannabis par voie fumée et la BPCO<sup>[327,328]</sup>. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les joints sont le plus souvent confectionnés avec un mélange de cannabis et de tabac, ce dernier étant, lui, clairement impliqué dans la BPCO.
- **Asthme** : malgré un effet bronchodilatateur, l'usage de cannabis par voie fumée entraîne un mauvais contrôle voire une aggravation de l'asthme<sup>[328,329]</sup>.
- **Cancer pulmonaire** : bien qu'il existe quelques arguments contradictoires<sup>[327]</sup>, un nombre croissant d'études rapportent un lien direct entre cannabis fumé et cancer du poumon<sup>[328]</sup>.

Par ailleurs, nous rappelons ici que la fumée du cannabis contient de nombreux composés toxiques identiques à ceux retrouvés dans la fumée du tabac, parmi lesquels : du monoxyde de carbone, des aldéhydes, de l'acroléine, des phénols ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques<sup>[327]</sup>.

#### • PNEUMOPATHIE ASSOCIÉE AU VAPOTAGE (EVALI) (risques liés à des produits adultérés)

En 2019, les États-Unis ont constaté une « épidémie » de cas d'atteintes pulmonaires chez des personnes pratiquant le vapotage, notamment (mais pas exclusivement) de e-liquides contenant du THC. Dénommé syndrome de pneumopathie associée au vapotage, ou EVALI (*e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury*), le tableau clinique est peu spécifique, proche de celui d'une pneumopathie virale aiguë, avec hypoxémie et lésions alvéolaires diffuses<sup>[330]</sup>. De nombreux-euses patient-e-s ont dû être hospitalisé-e-s et recevoir des soins intensifs. Certains cas ont été fatals<sup>[331]</sup>.

Les analyses réalisées suggèrent fortement l'implication de l'acétate de vitamine E (*vitamin E acetate*, VAE) dans ces atteintes pulmonaires. Ce produit, utilisé comme additif dans la fabrication de e-liquides à base de THC au moment de l'épidémie, a été retrouvé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire chez de nombreux-euses patient-e-s<sup>[332]</sup>. Une des hypothèses mécanistiques serait que, lors du chauffage, le VAE se dégraderait en cétène, un irritant pulmonaire<sup>[332-334]</sup>. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'exclure avec certitude la responsabilité d'autres composés dans la physiopathologie de l'EVALI<sup>[331]</sup>.

Néanmoins, les données indiquent que ce risque ne semble pas tant lié au THC qu'aux additifs antérieurement utilisés dans la fabrication des e-liquides concernés.

À noter que si le mécanisme proposé (formation de cétène) venait à se confirmer, alors le risque d'EVALI pourrait s'étendre aux cannabinoïdes de synthèse qui comportent une fonction acétate (THCO, HHCO, THCPO, etc.), composés dont la vaporisation produirait également du cétène<sup>[230-232]</sup>.

## C) Interactions pharmacocinétiques

### (i) THC

Le THC est considéré comme un inhibiteur enzymatique des cytochromes 2C19, 2C9, et 1A2<sup>[335]</sup>, mais la pertinence clinique de cette propriété reste à définir.

### (ii) CBD

#### • EN TANT QUE SUBSTRAT

Le CBD est majoritairement substrat des cytochromes CYP2C19 et 3A4. Les concentrations plasmatiques de CBD sont donc susceptibles d'être modifiées par les molécules qui altèrent leur fonctionnement.

Les inhibiteurs 2C19 et 3A4 (e.g. antifongiques azolés, valproate, clobazam, jus de pamplemousse) augmentent les concentrations plasmatiques de CBD.

Les inducteurs enzymatiques de ces mêmes isoformes (e.g. rifampicine, carbamazépine, millepertuis) diminuent les concentrations plasmatiques de CBD.

#### • EN TANT QU'EFFECTEUR

Par ailleurs, le CBD est lui-même responsable d'une modulation complexe de nombreux cytochromes<sup>[335,336]</sup>. L'essentiel à retenir est qu'il a une action globalement inhibitrice sur plusieurs cytochromes, notamment les 2E1, 2C19, 2B6, 2D6, 3A4 et 2C9<sup>[335]</sup>, il est donc susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des molécules qui sont métabolisées par ces isoenzymes.

#### • INTERACTIONS BIDIRECTIONNELLES

Dans certains cas, l'association de certains médicaments avec le CBD provoque des interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles entre le CBD et le médicament coadministré. C'est notamment le cas avec le **clobazam**. La coadministration de CBD avec le clobazam provoque, d'une part, l'augmentation des concentrations plasmatiques en 7-OH-CBD, métabolite actif du CBD et, d'autre part, l'augmentation d'un facteur trois des concentrations plasmatiques en desméthylclobazam, métabolite actif du clobazam<sup>[336,337]</sup>. Dans le cas du **valproate**, il semble que l'association avec le CBD ne modifie pas l'exposition au valproate mais augmente néanmoins l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques<sup>[336,337]</sup>.

En tableau 20, nous présentons une synthèse des principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes P450 3A4/5, 2C9 et 2C19. Notez qu'il ne s'agit nullement d'une liste exhaustive. Des considérations plus approfondies sont disponibles chez Samer *et al.*<sup>[338]</sup>, Stout & Cimino<sup>[339]</sup>, Kocis & Vrana<sup>[336]</sup>, ainsi que dans le RCP de l'Epidyolex®<sup>[337]</sup> ou sur le site de la FDA<sup>[340]</sup>.

	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4/5	AD tricycliques AE : <b>clobazam</b> Antifongiques azolés ARV : Inhibiteurs de protéase Benzodiazépines AHT : Dihydropyridines Immunosuppresseurs Opioïdes Statines	AHT : diltiazem, vérapamil Amiodarone <b>Antifongiques azolés</b> Cobicistat Inhibiteurs de protéase Jus de pamplemousse Macrolides <b>CBD</b>	AE : <b>carbamazépine</b> , oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne ARV : Efavirenz, Névirapine <b>Millepertuis</b> Modafinil <b>Rifampicine</b>
2C9	AD : fluoxétine ADB : glibenclamide, gliclazide, glimépiride AE : phénobarbital, phénytoïne, <b>valproate</b> AINS : ibuprofène, naproxène, diclofénac, célécoxib AHT : sartans AVK Cyclophosphamide Fluvastatine Warfarine	AD : fluoxétine, fluvoxamine AE : <b>valproate</b> Amiodarone <b>Antifongiques azolés</b> Fluvastatine <b>CBD</b>	AE : <b>carbamazépine</b> , phénobarbital, phénytoïne <b>Rifampicine</b>
2C19	AD : amitriptyline, imipramine, citalopram, fluoxétine ADB : gliclazide AE : <b>clobazam</b> , diazépam IPP	AE : <b>clobazam</b> <b>Antifongiques azolés</b> IPP <b>CBD</b>	AE : phénobarbital, phénytoïne ARV : ritonavir <b>Rifampicine</b>

■ **TABLEAU 20** Principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs des CYP 3A4/5, 2C9 et 2C19 (AD : antidépresseurs, ADB : antidiabétiques, AE : antiépileptiques, AHT : antihypertenseurs, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ARV : anti-rétroviraux, AVK : anti-vitamine K, IPP : inhibiteurs de la pompe à proton)

Toutes les interactions pharmacocinétiques n'ont pas nécessairement de pertinence clinique. En effet, certaines sont purement théoriques, d'autres ont été confirmées mais avec de très fortes posologies de CBD. Il n'est pas établi que de plus faibles doses provoquent des interactions significatives sur le plan clinique. Néanmoins, la prudence sera de rigueur avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. Une liste des molécules concernées est proposée par Kocis & Vrana<sup>[336]</sup>, dont l'équipe a proposé par ailleurs une base de données en libre accès évaluant les possibles interactions entre CBD, THC et autres médicaments<sup>[341]</sup> (<https://cann-dir.psu.edu/>).

### (iii) CONSÉQUENCES EN TERMES D'EFFETS INDÉSIRABLES

L'Épidyolex® est une spécialité pharmaceutique à base de CBD (cf. chapitre VI.5.) indiquée dans le traitement de certaines épilepsies. Son RCP indique les effets indésirables suivants :

- **très fréquents (>1 personne sur 10)** : baisse de l'appétit, somnolence, diarrhée, vomissements, fièvre, fatigue ;
- **fréquents (de 1 personne sur 100 à 1 sur 10)** : pneumonie, infection des voies urinaires, irritabilité, agressivité, léthargie, crise d'épilepsie, toux, nausées, augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT), éruption cutanée, perte de poids.

Néanmoins, la grande majorité de ces effets indésirables a été mise en évidence lors d'essais cliniques dans l'épilepsie. Or ces essais portaient majoritairement sur des **enfants** qui étaient **traités à très hautes doses** (10 à 50 mg/kg/j) et prenaient, en parallèle, d'autres antiépileptiques. Ainsi, certains travaux ont estimé que la plupart de ces effets indésirables seraient liés à des interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments coadministrés.

Chesney *et al.* <sup>[342]</sup> estiment ainsi que, lorsqu'on analyse les données en excluant les essais dans les épilepsies infantiles, le seul effet indésirable du CBD qui reste significatif est la diarrhée, avec toutefois un odds ratio de 5 (cf. VI.1.B.).

Dos Santos *et al.* <sup>[343]</sup> concluent, pour leur part, que les effets indésirables hépatiques (élévation des enzymes hépatiques) sont liés à la coadministration avec le valproate, tandis que les effets indésirables neuropsychiatriques (somnolence, léthargie) et pulmonaires (pneumonie) relèvent d'une interaction avec le clobazam.

Des effets hépatiques sont cependant observés chez l'adulte dans le cadre d'études cliniques avec traitement par le CBD seul <sup>[344]</sup>.

## D) Interactions pharmacodynamiques

Le THC est un dépresseur du SNC, le rendant susceptible d'amplifier la sédation causée par d'autres dépresseurs du SNC (e.g. benzodiazépines, opioïdes, alcool). Par ailleurs, le THC peut augmenter la fréquence cardiaque, paramètre qu'il conviendrait donc de surveiller en cas de coadministration avec des molécules tachycardisantes (e.g. hormones thyroïdiennes, caféine, psychostimulants, sympathomimétiques). Les anticholinergiques sont doublement à risque d'interactions pharmacodynamiques, à la fois sur le plan cardiovasculaire (tachycardie) et neuropsychiatrique (sédation, confusion) <sup>[252]</sup>.

Le CBD est principalement impliqué dans des interactions pharmacocinétiques développées *supra*.

## E) Autres considérations

Des études ont montré que l'usage de cannabis pendant la grossesse était associé à un surrisque de retard de croissance *in utero*, d'accouchement prématuré, d'admission en soins intensifs néonataux et de troubles cognitifs et psychiatriques chez les enfants <sup>[345]</sup>.

Par ailleurs, l'usage de cannabis pendant l'allaitement conduit à la présence de THC dans le lait maternel <sup>[345]</sup>.

La consommation de cannabis n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante <sup>[346]</sup>.

## RÉSUMÉ Chapitre V

**D**ans une approche pharmacologique, les **cannabinoïdes** se définissent comme des molécules qui interagissent avec le **système endocannabinoïde** (SEC).

Découvert au cours des années 1990, ce système de neurotransmission se compose d'un ensemble de **récepteurs** (les plus connus se nomment CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>), de leurs **ligands endogènes** (les plus connus sont le 2-AG et l'AEA) et d'**enzymes** assurant le métabolisme de ces derniers (les plus connues sont la NAPE-PLD, la DAGL, la FAAH et la MAGL).

Bien que les approches contemporaines ne limitent plus les récepteurs endocannabinoïdes à CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, ces deux formes restent les mieux documentées et possèdent chacune leurs spécificités. Le récepteur **CB<sub>1</sub>** se localise majoritairement au niveau central (cerveau, cervelet) et se retrouve, moins densément, dans certains tissus périphériques (notamment foie, pancréas, tissu adipeux, cœur, poumon). À l'inverse, le récepteur **CB<sub>2</sub>** est essentiellement distribué au niveau périphérique, notamment dans les tissus ayant un rôle immunitaire (rate, amygdale, thymus, etc.) et ne se retrouve dans le système nerveux central que de façon minoritaire. En raison de sa découverte relativement récente, l'ensemble des fonctions du SEC n'est pas encore totalement élucidé. Toutefois, la plupart des scientifiques s'accordent sur l'idée que **ce système a pour fonction principale d'assurer le maintien de l'homéostasie de l'organisme**. Cette régulation est notamment illustrée par la signalisation rétrograde via CB<sub>1</sub> permettant d'exercer une forme de régulation fine d'autres types de neurotransmissions.

Les deux principaux phytocannabinoïdes, THC et CBD, présentent des **paramètres pharmacocinétiques** assez comparables. Ils sont le plus souvent administrés soit par voie inhalée, soit par voie orale. Par **voie inhalée**, ils agissent rapidement (de l'ordre de la minute) mais pendant un temps court (environ 2-3 heures). Par **voie orale**, leur délai d'action est supérieur (de l'ordre de l'heure) et les effets durent plus longtemps (aux alentours de 6 heures, parfois plus). Un effet de premier passage hépatique existe par voie orale, il est contourné par voie pulmonaire. D'un point de vue **pharmacodynamique**, THC et CBD possèdent des effets différents. Le THC est, principalement, un agoniste partiel des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> alors que le CBD est, principalement, un modulateur allostérique négatif du récepteur CB<sub>1</sub> et un agoniste partiel du récepteur CB<sub>2</sub>. Ceci se traduit par une différence clinique majeure : **le THC est enivrant alors que le CBD ne l'est pas**. Ainsi, **le THC**, et les préparations de cannabis qui en contiennent des quantités non négligeables, présentent divers effets aigus, à la fois mentaux (euphorie/anxiété, relaxation/stimulation, altération des perceptions, de la cognition, de l'idéation, etc.) mais aussi somatiques (yeux rouges, sécheresse buccale, tachycardie, nausées, vertiges, etc.). Bien que plus rares, des épisodes psychotiques aigus et des accidents cardio-vasculaires graves restent cependant possibles. En raison des altérations cognitives et attentionnelles qu'ils provoquent, **les produits riches**



**en THC ne sont donc pas compatibles avec la conduite automobile. L'usage chronique de THC** peut favoriser des problématiques psychiatriques multiples (addiction, troubles cognitifs, décompensation de troubles psychotiques, bipolaires ou dépressifs) ainsi que des conséquences somatiques (syndrome d'hyperhémèse, surrisque d'accidents cardio-vasculaires). Par ailleurs, l'usage de cannabis chez la femme enceinte est associé à diverses problématiques néonatales et le THC passe dans le lait maternel. **L'usage de cannabis pendant la grossesse et l'allaitement est donc déconseillé.**

**Le CBD, lui, n'altère pas l'état de conscience** mais agit également à la fois au niveau cérébral (expliquant ses effets antiépileptiques ou anxiolytiques) et somatiques (*e.g.* effets anti-inflammatoires, diarrhées). Les effets indésirables mentionnés ci-avant pour le THC n'ont pas été rapportés avec le CBD.

En termes d'**interactions médicamenteuses**, le THC est plutôt concerné par des interactions pharmacodynamiques à type de majoration de sédation (avec les dépresseurs du système nerveux central) et de tachycardie (avec les autres molécules tachycardisantes). Le CBD, lui, est plutôt concerné par des interactions pharmacocinétiques en lien avec ses propriétés de substrat et d'inhibiteur des nombreux cytochromes P450, en particulier les isoformes 3A4, 2C9 et 2C19. La pertinence clinique de ces interactions pharmacocinétiques n'est pas documentée de façon robuste, ce qui justifie une certaine précaution en cas de coadministration de cannabinoïdes avec des médicaments dont le métabolisme fait intervenir ces enzymes.

**Concernant les autres actifs du cannabis**, en l'occurrence les terpénoïdes et les flavonoïdes, leurs interactions avec le SEC a fait l'objet de plusieurs recherches débouchant sur des conclusions contradictoires. Par ailleurs, des travaux (essentiellement fondamentaux ou pré-cliniques) leur attribuent de possibles effets cliniques, mais la participation de ces molécules aux effets cliniques du cannabis n'est pas clairement établie. •



## 1. Contexte et rappels généraux

### A) Contexte

Parallèlement à l'amélioration des connaissances sur le système endocannabinoïde, découvert dans les années 1990, l'usage du cannabis à des fins médicales a connu un regain d'intérêt au cours de ces vingt dernières années.

Le premier État américain à légaliser le cannabis médical a été la Californie, en 1996. Les premiers pays à l'avoir fait sont le Canada et Israël, en 2001. De nombreux pays européens ont suivi le mouvement (cf. chapitre II). Sauf surprise, la France devrait en faire de même début 2025.

Comme nous l'avons mentionné dans un encart précédent, il convient de faire la différence entre les **spécialités pharmaceutiques** à base de cannabinoïdes (cf. chapitre VI.5) et le **cannabis médical** (cf. chapitre VI.1-4), qui répondent à des définitions différentes.

- **Les spécialités pharmaceutiques** sont des médicaments préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale (article L5111-2 CSP). Elles disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), laquelle est obtenue après avoir réalisé des essais cliniques et soumis un dossier de demande d'AMM aux autorités régulatrices. Les spécialités pharmaceutiques sont souvent composées d'une seule molécule active, ou parfois plusieurs mais en nombre restreint (deux ou trois, rarement plus).
- **Le cannabis médical** désigne un ensemble de préparations hétérogènes dérivant de la plante *Cannabis sativa*. Elles sont généralement composées d'un *totum* d'actifs relativement large, caractérisé par ses molécules majoritaires (le plus souvent THC et/ou CBD). Ces préparations peuvent avoir le statut de médicament ou non (selon les pays) et être soumises à un processus d'autorisation spécifique, différent de celui de l'AMM, reposant essentiellement sur des données de qualité et de sécurité (pas d'essais cliniques).

### B) Rappels généraux de lecture d'articles

Dans les paragraphes qui suivent, nous présentons des données bibliographiques pouvant faire mention d'un certain nombre de notions pour lesquelles nous proposons ici quelques rappels généraux.

#### • CRITÈRES DE JUGEMENT

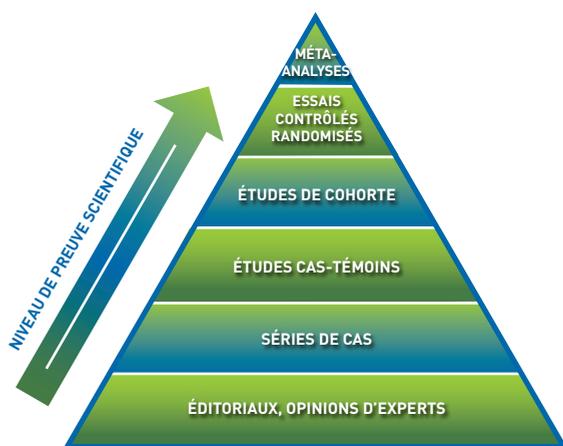
L'objectif d'une étude scientifique est de répondre à une question prédéfinie. Pour cela, on choisit un élément de réponse, le **critère de jugement principal** ou CJP (en anglais : *main outcome*

measure ou *primary endpoint*). À l'occasion de l'étude, on peut également recueillir des éléments complémentaires, les **critères de jugement secondaires** ou CJS.

Toute la méthodologie de l'étude est construite (en amont de sa réalisation) dans le but d'apporter une réponse interprétable sur le CJP. Les CJS n'ont pas vocation à répondre à la question posée mais servent à apporter un éclairage complémentaire, voire des pistes de travail pour de futures études. Par conséquent, **seuls les résultats obtenus sur le CJP permettent de répondre à la question posée** par l'étude. Les CJS, même s'ils font l'objet de résultats significatifs, ne permettent pas de conclure, car la méthodologie de l'étude n'a pas été prévue pour cela.

### • NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE

Dans la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*, EBM), tous les travaux n'ont pas le même niveau de preuve. Ces niveaux sont usuellement hiérarchisés tel que le présente la figure 44.



■ FIGURE 44  
Pyramide des niveaux de preuve scientifique

### • NIVEAUX DE QUALITÉ DE PREUVE

Lorsque des chercheurs font des synthèses de données (revues systématiques, méta-analyse), ils hiérarchisent les résultats obtenus en précisant leur niveau de confiance dans ces résultats. Pour cela, ils utilisent généralement l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), qui définit quatre niveaux de preuve (ou niveaux de qualité de preuve, niveaux de confiance, niveaux de certitude) (tableau 21).

Très faible	L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.
Faible	L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Modéré	Les auteur-riche-s pensent que l'effet réel est probablement proche de l'effet estimé.
Haut	Les auteur-riche-s sont très confiant-e-s dans le fait que l'effet réel est similaire à l'effet estimé.

■ TABLEAU 21 Niveaux de qualité de preuve selon l'approche GRADE

• **LE RISQUE RELATIF (RR)** est un paramètre statistique qui mesure le risque de survenue d'un événement E dans un groupe exposé à un facteur de risque, par rapport à un groupe non exposé. Il est égal au risque dans le groupe exposé, divisé par le risque dans le groupe non exposé. Si le RR est égal à 1, les deux groupes ont un risque identique. S'il est supérieur à 1 le groupe exposé a un risque supérieur de survenue de l'événement E par rapport au groupe non exposé. S'il est inférieur à 1, le groupe exposé à un risque inférieur à celui du groupe non exposé. Pour être interprétable, l'intervalle de confiance de ce paramètre ne doit donc pas contenir la valeur 1.

*Exemple (arbitraire)* : dire que le CBD est associé à un effet indésirable de type diarrhée avec un RR de 5 signifie que les gens prenant du CBD ont 5 fois plus de risques d'avoir de la diarrhée par rapport aux personnes qui ne prennent pas de CBD.

• **L'ODDS RATIO (OR)**, ou rapport de cotes, est un autre paramètre statistique qui sera ici traité comme une approximation du risque relatif. En effet, lorsque la probabilité de l'événement E est faible, l'OR est relativement proche du RR. Ce paramètre est utilisé lorsque la mesure du RR n'est pas possible. L'interprétation sera la même que pour le RR.

• **LE NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)** mesure le nombre théorique de patient-e-s qu'il serait nécessaire de traiter pour pouvoir espérer, statistiquement parlant, que l'effet étudié se manifeste chez un-e seul-e d'entre elleux. Il peut s'agir d'un effet bénéfique comme d'un effet indésirable. Dans le cas d'un effet bénéfique, l'idéal serait que le NNT se rapproche de 1, valeur qui signifierait que le médicament testé fonctionne chez tout le monde.

*Exemple (arbitraire)* : dire que le cannabis possède un NNT de 11 pour l'effet « diminution des douleurs de 30 % » signifie que, statistiquement, il faudrait traiter environ 11 patient-e-s pour espérer en voir un-e présenter cet effet.

#### • ANALYSE ITT / PP

Lors d'un essai clinique, il existe un protocole prédéfini par rapport auquel des déviations peuvent survenir (sortie d'étude, prise d'un médicament non autorisé, réception du mauvais traitement, etc.). Le cas échéant, deux solutions peuvent être mises en œuvre dans l'analyse statistique :

- considérer l'ensemble des patient-e-s qui ont été initialement inclus-es et randomisé-e-s : c'est l'analyse en **intention de traiter** (*intent to treat*, ITT) ;
- ne considérer que les patient-e-s qui sont allé-e-s au bout de l'étude, en excluant les déviations : c'est l'analyse **per protocol** (PP).

On estime traditionnellement que, si l'analyse en PP reflète l'effet du traitement en conditions optimales, l'analyse en ITT est plus fidèle vis-à-vis de l'effet qu'aurait le traitement en conditions réelles. En effet, la « vraie vie » n'est pas idéale : dans la pratique, il y a des patient-e-s qui arrêtent le traitement, diminuent les doses, consomment d'autres produits, etc., situations qui s'apparentent à des déviations de protocole.

#### • ABRÉVIATIONS SPÉCIFIQUES

Dans les paragraphes suivants, nous utiliserons quelques abréviations supplémentaires pour les termes suivants : échelle numérique (EN), échelle visuelle analogique (EVA), points de pourcentage (pp).

## 2. État de la science

Les données scientifiquement validées sont en constante évolution. Elles restent cependant encore assez limitées. Si les travaux originaux sont relativement nombreux, ils sont également très hétérogènes. En effet, selon les études, de nombreux critères varient : nature des produits, compositions, posologies, voies d'administration, etc. Cette hétérogénéité rend particulièrement complexe l'agrégation de ces études dans des méta-analyses.

Par exemple, certaines études portent sur des molécules purifiées (THC, CBD, mélange égal des deux, lequel porte la DCI « nabiximols ») alors que d'autres portent sur du cannabis sous forme végétale, ce dernier pouvant présenter des compositions moléculaires variées et être administré de plusieurs façons (cf. chapitre III.2-3). D'une étude à l'autre, les posologies peuvent également varier considérablement.

Dans les paragraphes suivants, nous vous proposons des données issues de la bibliographie. Nous avons privilégié les essais cliniques contrôlés randomisés (*randomized controlled trials*, RCT) et les méta-analyses. À titre de digression, on pourrait toutefois s'interroger sur le sens de la notion d'aveugle pour les essais impliquant des produits enivrants (THC). Sauf mention contraire, les résultats présentés ci-après sont tous significatifs. Lorsque cela est possible, nous les fournissons avec une estimation de la taille d'effet.

La présente section ne prétend pas constituer une revue exhaustive de la littérature scientifique.

### A) Indications les plus consensuelles

#### (i) DOULEURS

Les douleurs constituent une indication « paradoxale » du cannabis médical : cette indication est celle dans laquelle le cannabis médical est le plus souvent utilisé<sup>(347-350)</sup>, mais aussi une de celles que les travaux les plus robustes n'arrivent pas toujours à valider (cf. *infra*).

En termes de douleur, il convient premièrement de distinguer la douleur aiguë de la douleur chronique. Les études montrent que le cannabis a peu d'intérêt dans la douleur aiguë et cet aspect ne sera pas développé ici.

Dans les douleurs chroniques, il est possible d'avoir une approche par pathologie (douleurs cancéreuses et non cancéreuses) ou par mécanisme (douleurs nociceptives, neuropathiques, mixtes, dysfonctionnelles).

Concernant le cannabis dans la douleur chronique, il existe deux **revues Cochrane** (méta-analyses particulièrement rigoureuses sur le plan méthodologique).

**La première** (Mücke *et al.*) s'intéresse au cannabis dans les **douleurs neuropathiques**<sup>(351)</sup>. Les auteur·rice·s estiment que le cannabis est légèrement supérieur au placebo sur plusieurs critères. Il augmenterait la proportion (cannabis vs placebo : 21 % vs 17 %) de personnes soulagées d'au moins 50 % de leurs douleurs (CJP) avec un NNT de 20. Un des CJS considère le seuil, plus répandu dans la littérature, de 30 % minimum de réduction des douleurs. Sur ce critère secondaire, les proportions (cannabis vs placebo : 39 % vs 33 %) de patient·e·s soulagé·e·s sont naturellement plus élevées et le NNT descend à 11. Cependant, en considé-

rant également les effets indésirables, les auteur·rice·s estiment que la balance bénéfices/risques est globalement défavorable, et qu'assez peu de patient·e·s concerné·e·s pourraient tirer un bénéfice net du cannabis médical.

**La seconde** (Häuser *et al.*) s'intéresse au cannabis dans les **douleurs cancéreuses** <sup>[352]</sup>. Celle-ci est négative sur tous les critères considérés. D'après cette méta-analyse, les nabiximols sont inefficaces pour soulager les douleurs cancéreuses réfractaires aux opioïdes, la nabilone est inefficace pour soulager les douleurs associées à la radio-/chimio-thérapie, les analogues du THC ne sont pas supérieurs à la morphine et le CBD seul n'a pas de valeur ajoutée dans la prise en charge palliative de la douleur cancéreuse.

Par ailleurs, **d'autres méta-analyses** concluent à une efficacité des cannabinoïdes dans la douleur chronique. Mettons immédiatement de côté celle de Whiting, qui formule des conclusions alors que son analyse principale n'est pas significative <sup>[353]</sup>. Les autres méta-analyses se prononcent, elles, sur la base de résultats significatifs. Allan *et al.* estiment que les cannabinoïdes sont associés à une réduction (> 30 %) des douleurs contre placebo avec un RR de 1,37 et un niveau de confiance très faible <sup>[354]</sup>. Bilbao & Spanagel estiment que le dronabinol (THC) et les nabiximols (THC/CBD) ont un niveau de preuve modéré dans la réduction de la douleur chronique <sup>[355]</sup>. Sainsbury *et al.* font le même constat mais estiment que le niveau de preuve est modéré à faible <sup>[356]</sup>. Nugent *et al.* estiment qu'il existe des preuves de faible niveau dans les douleurs neuropathiques exclusivement (RR 1,43) et préférentiellement pour les préparations de cannabis contenant des ratios THC:CBD précis (1:1 à 2:1) <sup>[357]</sup>. L'Académie américaine des sciences, de l'ingénierie et de la médecine (NASEM) conclut qu'il existe des preuves « substantielles » que le cannabis est un traitement efficace de la douleur chronique chez l'adulte <sup>[358]</sup>. Par ailleurs, dans une revue ombrelle (c'est-à-dire une sorte de « méta-méta-analyse »), Solmi *et al.* concluent à l'efficacité du cannabis pour réduire la douleur chronique (au moins 30 %) avec un OR de 0,59 et un degré de confiance haut <sup>[359]</sup>.

Enfin, mentionnons une méta-analyse de 2018 (De Vita *et al.*) qui propose une approche intéressante en suggérant que le cannabis n'agirait pas tant sur l'intensité de la douleur elle-même que sur la composante affective et la tolérance vis-à-vis de la douleur <sup>[360]</sup>. Cela serait de nature à converger avec les témoignages de certain·e·s patient·e·s qui affirment que « la douleur ne disparaît pas, mais elle devient supportable » (communications personnelles).

## (ii) SPASTICITÉ

La notion de spasticité peut se définir comme l'association d'une **hyperactivité musculaire involontaire** (hypertonie) et d'une **perte partielle de l'activité musculaire volontaire** (parésie) <sup>[361]</sup>. Le tableau clinique est donc marqué par des contractions musculaires indésirables et douloureuses, avec possible retentissement fonctionnel <sup>[15]</sup>. La spasticité est un symptôme retrouvé dans diverses pathologies neurologiques comme la sclérose en plaques (SEP) ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA), mais peut également être la conséquence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou autres traumatismes cérébraux (trauma, tumeur, hypoxie, etc.) <sup>[361]</sup>.

Il existe une spécialité pharmaceutique développée dans l'indication de la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques. Par conséquent, plusieurs essais cliniques ont été menés en vue de sa commercialisation ou à la suite de celle-ci.

La spécialité se nomme Sativex® et se présente sous la forme la forme d'un spray pour pulvérisation buccale. C'est une association de 2 principes actifs : le THC et le CBD en quantités quasiment égales. Chaque pulvérisation contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. La dénomination commune internationale (DCI) de cette association est « nabiximols ». La spécialité n'est pas commercialisée en France.

**Parmi les publications originales s'intéressant à la spasticité de la SEP**, on peut citer l'étude CAMS de Zajicek *et al.* qui échoue à démontrer un effet sur le CJP, à savoir les scores de spasticité sur l'échelle d'Ashworth, mais suggère une amélioration de la spasticité via une échelle catégorielle utilisée en CJS<sup>[362]</sup>. Dans l'étude de Wade *et al.*, c'est aussi un échec sur le CJP, à savoir qu'aucun effet significatif n'est démontré sur le « symptôme primaire » (chaque patient-e devait choisir son symptôme le plus gênant parmi une liste de cinq). Mais en stratifiant l'analyse sur les patient-e-s ayant choisi la spasticité comme symptôme primaire, un effet positif est suggéré sur la spasticité<sup>[363]</sup>. De leur côté, Collin *et al.* choisissent comme CJP une EN 0-10 de spasticité et montrent un effet significatif<sup>[364]</sup> (nabiximols vs placebo : - 0,52 points). Dans une seconde étude nommée MUSEC, Zajicek *et al.* concluent à un effet favorable (CJP : amélioration cliniquement pertinente, définie comme un score de 0 à 3 sur une EN catégorielle d'amélioration 0-10) : les nabiximols sont associés à une amélioration cliniquement pertinente avec un OR de 2,26<sup>[365]</sup>. Trois autres essais ont été réalisés avec des designs en 2 phases : une phase A de sélection des patient-e-s répondeur-euse-s aux nabiximols (critères variables), puis une phase B d'évaluation des nabiximols contre placebo chez les répondeur-euse-s uniquement. En procédant ainsi, Novotna *et al.* concluent à une efficacité significative<sup>[366]</sup> (nabiximols vs placebo : - 0,84 points sur EN 0-10), tout comme Langford *et al.*<sup>[367]</sup> (mesure de l'échec du traitement, nabiximols vs placebo : 24 vs 57 %) et Markovà *et al.*<sup>[368]</sup> (amélioration > 30 %, nabiximols vs placebo : 74,4 vs 32,1 %, OR 7). Les résultats obtenus sur ce type de design suggèrent que certains profils de patient-e-s seraient plus répondeurs que d'autres.

**Concernant la spasticité non liée à la SEP**, il existe quelques références qui suggèrent une efficacité des nabiximols dans la spasticité liée à la SLA<sup>[369]</sup> ou de la nabilone dans la spasticité consécutive aux traumatismes médullaires<sup>[370]</sup>.

Hors essais cliniques, l'efficacité des nabiximols dans la spasticité (principalement celle liée à la SEP) est confirmée par des données de vie réelle<sup>[371]</sup> et des **méta-analyses** ou travaux assimilés (Wade *et al.* : RR 1,62 ; NASEM : preuves substantielles ; Bilbao & Spanagel : preuves modérées ; Solmi *et al.* : preuves modérées)<sup>[355,358,359,372]</sup>, y compris la dernière revue Cochrane sur le sujet<sup>[373]</sup> (niveau de preuve modéré).

### (iii) ÉPILEPSIE

Comme pour la spasticité, les indications en épiléptologie sont visées par une spécialité pharmaceutique, ce qui implique que des essais cliniques de relativement bon niveau ont été publiés en amont de la demande d'AMM.

La spécialité concernée est l' Epidyolax®, une huile orale à base de CBD. Elle est indiquée dans 3 syndromes épileptiques spécifiques : le syndrome de Dravet (SD), le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) et la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)<sup>[337]</sup>. Ces trois pathologies apparaissent généralement dans la jeune enfance et sont associées à des symptômes neurocognitifs relativement lourds<sup>[374-376]</sup>.

À travers différents essais cliniques contre placebo, il a été montré que le CBD réduisait la fréquence médiane des crises épileptiques dans le SD<sup>[377]</sup> (différence CBD vs placebo : - 22,8 pp), la fréquence médiane des *drop seizures* (crises avec perte du tonus musculaire entraînant une chute) dans le SLG<sup>[378,379]</sup> (différence CBD vs placebo : - 17,2 à - 21,6 pp) et les crises épileptiques dans la STB<sup>[380]</sup> (différence CBD vs placebo : - 28,5 à - 30,1 %).

Concernant les méta-analyses, Stockings *et al.* estimaient en 2018 que le CBD, à 20 mg/kg/j, était associé à une réduction d'au moins 50 % des crises épileptiques avec RR de 1,74 et un NNT de 8<sup>[381]</sup>. Bilbao & Spanagel ont, pour leur part, conclu que le CBD avait une efficacité dans l'épilepsie avec un haut niveau de preuve<sup>[355]</sup>. Solmi *et al.* tirent la même conclusion mais en estimant que le niveau de preuve est modéré<sup>[359]</sup>.

Par ailleurs, certaines données ont laissé entendre que les extraits de cannabis riches en CBD (CBD dit « spectre complet ») pourraient être plus efficaces et mieux tolérés que le CBD seul<sup>[100]</sup>.

À ce jour, les preuves cliniques robustes sont limitées au CBD. Au-delà de celui-ci, d'autres cannabinoïdes pourraient présenter des propriétés antiépileptiques, notamment le THC, la THCV et la CBDV, mais ces données sont essentiellement pré-cliniques<sup>[382]</sup> et ne permettent pas d'extrapolation clinique.

#### (iv) SOINS DE SUPPORT ET SOINS PALLIATIFS

La logique des **soins de support** n'est pas de soigner mais d'améliorer la qualité de vie des patient-e-s, via une prise en charge des symptômes qu'ils présentent (que ces symptômes soient liés à la maladie ou à ses traitements). Les **soins palliatifs** désignent les soins de support qui s'appliquent aux patient-e-s atteint-e-s de pathologies incurables, évolutives et généralement mortelles. Cela concerne souvent les pathologies cancéreuses mais pas uniquement (*e.g.* VIH, SEP, SLA).

Dans ce contexte, les symptômes les plus concernés sont les suivants :

- douleurs,
- nausées/vomissements,
- perte d'appétit/cachexie,
- anxiété,
- troubles du sommeil.

Nous ne détaillerons pas ici l'efficacité du cannabis médical sur ces symptômes car ils sont chacun traités dans une sous-partie dédiée, vers laquelle nous vous renvoyons donc.

#### (v) NAUSÉES/VOMISSEMENTS

Les nausées et vomissements sont traités conjointement en raison d'une valeur sémiologique comparable. Les études qui s'intéressent à l'effet antiémétisant des cannabinoïdes peuvent être divisées en deux groupes. D'une part, celles qui portent sur les nausées/vomissements (N/V) dans le cadre du VIH, de l'autre, celles qui traitent des N/V dans le cadre du cancer.

Concernant les **N/V liés au VIH** (ou aux traitement antirétroviraux), les études sont peu nombreuses et traitent souvent la question comme un CJS, avec des résultats discordants. Ainsi,

une étude a souligné que le THC réduisait significativement les N/V contre placebo (CJS) <sup>[383]</sup>. Une autre n'a relevé aucun effet significatif du THC sur les N/V en contexte VIH <sup>[384]</sup>.

Les études portant sur les **N/V induits par la chimiothérapie** sont clairement plus nombreuses, mais inconsistantes. Certaines concluent à l'absence d'effet du THC ou d'extraits de cannabis THC:CBD 1:1 contre placebo <sup>[105]</sup> ou à l'absence d'effet spécifique du THC contre comparateur actif (THC = ondansétron) <sup>[385]</sup>. D'autres concluent à un effet antiémétique du THC <sup>[386]</sup> ou d'extraits de cannabis THC:CBD 1:1 <sup>[387]</sup>.

**En termes de méta-analyses**, deux portant sur les N/V liés au cancer ont été identifiées. Dans la première, Machado Rocha *et al.* concluent à l'absence d'effet antiémétique du THC contre placebo, mais pas contre les neuroleptiques (RR 0,67 ; NNT 3,4) <sup>[388]</sup>. Dans la seconde, Allan *et al.* estiment, avec un niveau de confiance modéré, que les cannabinoïdes permettent une réduction des N/V contre placebo (RR 3,60). Pour leur part, Mücke *et al.* considèrent que les cannabinoïdes ne diffèrent pas du placebo dans la prise en charge des N/V, que ces symptômes soient liés au cancer ou au VIH <sup>[389]</sup>.

#### (vi) PERTE D'APPÉTIT/CACHEXIE

De même que pour les N/V, les études qui s'intéressent à l'effet orexigène des cannabinoïdes peuvent être divisées en deux groupes. D'une part, celles qui portent sur la cachexie associée à l'infection par le VIH, de l'autre, celles qui traitent de la cachexie dans les pathologies cancéreuses.

**Concernant le VIH**, les études disponibles sont discordantes. Une étude contre placebo a montré que le THC augmentait l'appétit, mais sans que cela ne se traduise par une augmentation de poids significative <sup>[383]</sup>. Une autre a souligné que le THC augmentait le pourcentage de graisses corporelles mais, ici aussi, sans effet significatif sur le poids <sup>[390]</sup>. Deux autres essais se sont intéressés à la question de la prise de poids, mais en tant que CJS. Le premier, contre placebo, a montré une prise de poids significative avec le cannabis et le THC <sup>[391]</sup>. Le second, contre comparateur actif, en l'occurrence le mégestrol, n'a pas mis en évidence d'effet notable du THC seul, ni d'effet additif lorsque le THC était associé au mégestrol <sup>[384]</sup>.

Une comparaison entre THC et mégestrol a également été réalisée **dans le cas du cancer**, avec des résultats relativement proches. En l'occurrence, au regard de la prise de poids, le mégestrol s'est montré supérieur au THC, et l'association des deux n'a apporté aucun effet supplémentaire par rapport au mégestrol seul <sup>[392]</sup>. Un autre essai, testant le THC seul et un extrait THC:CBD 25:10 contre placebo, n'a pas mis en évidence d'effet significatif sur l'appétit en contexte oncologique <sup>[105]</sup>. Enfin, une troisième étude portant sur la nabilone n'a pas mis en évidence d'effet sur l'appétit (CJP) mais a souligné un effet significatif sur l'apport en glucides (CJS) <sup>[393]</sup>.

**En termes de méta-analyses**, Hammond *et al.* n'identifient aucun effet significatif sur l'appétit, la prise de poids ou la qualité de vie <sup>[393]</sup>. Simon *et al.* concluent que les données suggèrent l'absence d'efficacité des cannabinoïdes sur ces trois mêmes critères <sup>[395]</sup>. La NASEM considère les preuves limitées dans le cas du VIH et insuffisantes dans le cas du cancer <sup>[358]</sup>. Mücke *et al.* concluent que, dans la cachexie associée au cancer, les cannabinoïdes ne sont pas supérieurs au placebo concernant l'appétit et l'apport calorique, mais que, dans la cachexie liée au VIH, les cannabinoïdes sont supérieurs au placebo sur l'appétit et la prise de poids <sup>[389]</sup>. Enfin, Bilbao

& Spanagel estiment que l'effet stimulant du THC sur l'appétit est soutenu par des preuves de qualité modérée<sup>[355]</sup>. On notera que ces mêmes auteur-riche-s avaient précédemment conclu, dans une méta-analyse antérieure, que le CBD diminuait l'appétit avec un OR de 2,46 et que le THC ne l'affectait pas<sup>[396]</sup>.

## B) Indications à plus faible niveau de preuve

### (i) MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

Les MICI (en anglais *inflammatory bowel disease*, IBD) regroupent deux pathologies principales : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

**Les effets des cannabinoïdes dans ces pathologies** ont essentiellement été investigués par l'équipe de Naftali *et al.* Parmi leurs publications, quatre essais cliniques d'intérêt ont été identifiés. Le premier, cherchant à savoir si du cannabis fumé (23 % THC) pouvait provoquer une rémission complète de la MC, n'a pas fourni de résultats significatifs (mais une tendance encourageante)<sup>[397]</sup>. Le second portait sur du CBD, par voie orale et à faible dose, dans la MC ; il n'y a pas eu d'effet clinique significatif<sup>[398]</sup>. Le troisième s'intéressait cette fois à du cannabis fumé (16 % THC) dans la RCH. Le CJP reposait sur la baisse d'un score clinique, cet objectif a été atteint, malgré l'absence de résultats endoscopiques significatifs (CJS)<sup>[399]</sup>. Enfin, le quatrième essai s'intéressait à une huile de cannabis avec un ratio THC:CBD 1:4 dans la MC. Le CJP était la réduction d'un autre score clinique. L'équipe a obtenu des résultats significatifs, toujours en l'absence d'effet sur le plan endoscopique<sup>[400]</sup>. Par ailleurs, une autre équipe de recherche a réalisé un essai clinique dans la RCH. L'intervention reposait sur un extrait botanique riche en CBD et le CJP était l'obtention d'une rémission sur un score endoscopique. Alors que les analyse en ITT (initialement prévues) n'ont pas fourni de résultat significatif, les auteur-riche-s ont argumenté un passage en PP, analyse sous laquelle des résultats significatifs favorables à l'intervention ont été obtenus<sup>[401]</sup>.

**Parmi les méta-analyses** : Doeve *et al.* estiment qu'au niveau clinique et inflammatoire, aucun effet n'est établi concernant les cannabinoïdes dans les MICI<sup>[402]</sup>. Vinci *et al.* concluent que la supplémentation en cannabinoïdes pourrait (*may*) augmenter les chances de succès à l'instauration du traitement conventionnel dans la MC, mais ne se prononcent pas sur la maintenance et déconseillent l'usage dans la RCH<sup>[403]</sup>. Kumar *et al.* ne s'intéressent, eux, qu'à la RCH et estiment que les cannabinoïdes pourraient (*might*) présenter une efficacité sur le plan clinique, mais pas endoscopique<sup>[180]</sup>. Nduma *et al.* estiment les données insuffisantes pour conclure<sup>[404]</sup>. Solmi *et al.* considèrent que les cannabinoïdes sont associés à une amélioration de la qualité de vie dans la maladie de Crohn (OR 0,34) avec un niveau de confiance élevé<sup>[359]</sup>.

### (ii) PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

#### • MALADIE D'ALZHEIMER

Dans la maladie d'Alzheimer, nous avons identifié trois essais cliniques d'intérêt.

Les deux premiers s'intéressaient aux effets du THC sur les symptômes neuropsychiatriques (score au *neuropsychiatric inventory*) et n'ont mis en évidence aucune différence avec le placebo<sup>[405,406]</sup>. Le troisième essai portait sur l'effet de la nabilone sur l'agitation et a mis en évidence un résultat en faveur de la nabilone<sup>[407]</sup>.

La question générale de l'usage des cannabinoïdes dans les démences a fait l'objet de plusieurs **méta-analyses** (incluant une revue Cochrane) dont les conclusions varient, mais qui tendent globalement à considérer que les preuves sont insuffisantes ou faibles<sup>[355,359,408-411]</sup>.

#### • MALADIE DE PARKINSON

Dans la maladie de Parkinson, nous avons identifié six essais cliniques d'intérêt.

Le premier cherchait à savoir si la nabilone permettait de réduire les dyskinésies induites par la lévodopa et a conclu par l'affirmative<sup>[412]</sup>. Le second s'intéressait à l'efficacité d'un extrait de cannabis THC:CBD 2:1 dans le même but (réduction des dyskinésies lévodopa-induites) mais n'a pas mis en évidence d'effet significatif<sup>[413]</sup>. Le troisième a tenté la méthode inverse en administrant un antagoniste cannabinoïde (le rimonabant) pour voir si cela aggravait les dyskinésies, sans résultat<sup>[414]</sup>. Le quatrième s'intéressait aux effets du CBD et n'a pas noté d'effets via le questionnaire sur les symptômes, en suggérant toutefois une amélioration de la qualité de vie via un autre questionnaire<sup>[415]</sup>. Le cinquième portait également sur le CBD et s'intéressait à l'anxiété induite par l'intermédiaire d'un test de simulation de prise de parole en public. Il a été constaté qu'une dose de 300 mg était anxiolytique chez les patient-e-s atteint-e-s de Parkinson<sup>[416]</sup>. Enfin, le sixième essai s'intéressait aux effets de la nabilone sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson et a conclu à un effet positif (aggravation significativement supérieure avec le placebo)<sup>[417]</sup>.

Une **méta-analyse** jugeant de l'intérêt potentiel des cannabinoïdes sur les symptômes moteurs du Parkinson estime que les données sont insuffisantes<sup>[418]</sup>. La NASEM tire la même conclusion<sup>[358]</sup>. Une troisième juge favorable l'effet du CBD sur les symptômes du Parkinson, avec un degré de confiance modéré<sup>[355]</sup>.

#### • CHORÉE DE HUNTINGTON

Peu d'essais cliniques se sont intéressés aux effets des cannabinoïdes dans la chorée de Huntington. Nous en avons identifié trois.

Le premier concernait le CBD, il n'a pas montré d'efficacité<sup>[419]</sup>. Dans le second, qui portait sur la nabilone, les auteur-ric-e-s n'ont pas mis en évidence d'effet significatif sur le CJP et ont conclu sur la base des CJS<sup>[420]</sup>. Le troisième s'intéressait aux **nabiximols** et n'a pas montré d'effet significatif<sup>[421]</sup>. Par conséquent, il apparaît prématuré d'espérer en tirer la moindre conclusion.

### (iii) TROUBLES PSYCHIATRIQUES

#### • TROUBLES ANXIEUX

Les troubles anxieux sont multiples et possèdent chacun leurs spécificités. Sauf mention contraire, nous traiterons ici de l'anxiété de manière générale.

Le CBD est le cannabinoïde considéré comme présentant le meilleur potentiel anxiolytique. Ses propriétés anxiolytiques ont été testées dans plusieurs études cliniques, notamment via le modèle d'anxiété induite par le test de simulation de prise de parole en public (*simulated public speaking test*, SPST)<sup>[422]</sup>. Dans ces conditions, il a été suggéré à plusieurs reprises que le CBD était susceptible de présenter des propriétés anxiolytiques : à 300 mg chez les volontaires sain-e-s<sup>[423]</sup>, à 600 mg chez des personnes atteintes d'anxiété sociale<sup>[424]</sup> et à 300 mg chez des patient-e-s atteint-e-s de Parkinson<sup>[416]</sup>. C'est aussi avec ce protocole, ou un autre approchant (prise de parole en public en conditions réelles), qu'il a été suggéré que les effets anxio-

lytiques du CBD suivraient une **courbe en cloche**, centrée aux alentours de 300 mg <sup>[425,426]</sup>. D'après la revue de Narayan *et al.*, cette théorie, basée sur des essais en populations saines, ne s'appliquerait pas nécessairement en populations pathologiques <sup>[427]</sup>. Une autre revue estime, elle, qu'il n'existe pas de données fiables attestant d'effets anxiolytiques en dessous de 300–400 mg <sup>[428]</sup>. Selon des essais pré-cliniques (souris), Gallily *et al.* estiment que la courbe en cloche observée pour le CBD seul pourrait être surmontée par l'utilisation d'extraits de CBD à spectre complet <sup>[99]</sup>.

Concernant le THC, les données sont moins claires. Celui-ci a parfois été décrit comme un composé anxiogène, parfois comme un composé anxiolytique. Plusieurs auteur·rice·s s'accordent à penser que les effets du THC seraient en réalité biphasiques : anxiolytiques à faible dose et anxiogènes à forte dose <sup>[429-431]</sup>. Cependant, l'exposition à ce composé étant associée à une augmentation des risques de psychoses et de dépressions, il apparaît délicat d'envisager son usage médical en populations déjà fragilisées sur le plan psychiatrique.

Au sujet des associations d'actifs, les effets ne sont pas non plus explicites. L'association la plus étudiée est celle du THC et du CBD. Certains travaux ont conclu que le CBD diminuait les effets anxiogènes du THC <sup>[94,98]</sup>, d'autres n'ont pas retrouvé cet effet <sup>[107,110]</sup>. De leur côté, Solowij *et al.* ont estimé que la modulation des effets du THC par le CBD dépendait des doses de ce dernier <sup>[101]</sup> (potentialisation à faible dose, antagonisme à forte dose). Spindle *et al.* ont testé une autre combinaison : en associant THC et limonène, ils ont montré que le limonène diminuerait les effets anxiogènes du THC, mais avec des doses de limonène supérieures à celles rencontrées dans la plante <sup>[102]</sup>.

**Concernant les méta-analyses**, Black *et al.* considèrent que les nabiximols sont associés à un effet anxiolytique supérieur au placebo avec un niveau de confiance très bas <sup>[432]</sup>.

### • TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (TSPT)

Dans le trouble de stress post-traumatique (*post-traumatic stress disorder*, PTSD), les recherches impliquant des cannabinoïdes sont rares et de qualité perfectible. Les quelques publications identifiées semblent rapporter des améliorations symptomatiques, principalement ciblées sur les troubles du sommeil en lien avec le TSPT <sup>[433-436]</sup> (*cf. infra*).

### • TROUBLES PSYCHOTIQUES

Concernant les troubles psychotiques, il n'est pas question d'administrer du THC, qui risquerait de les aggraver. En revanche, certains travaux ont suggéré que le CBD pourrait avoir un intérêt dans cette indication. Une étude préliminaire a ainsi montré une réduction des symptômes positifs chez des patient·e·s schizophrènes <sup>[437]</sup>. Inversement, d'autres essais ont échoué à montrer un effet du CBD sur les symptômes de la schizophrénie, que ce soit contre placebo <sup>[438,439]</sup> ou contre comparateur actif <sup>[440]</sup>. Il est donc nécessaire d'attendre des éléments complémentaires pour se prononcer.

### • SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Quelques données préliminaires ayant suggéré un effet du THC dans le syndrome de Gilles de la Tourette, deux essais cliniques ont été menés. Le premier a montré une réduction des tics et des comportements obsessionnels-compulsifs par une dose unique de THC <sup>[441]</sup>. Le second a montré une réduction des tics par l'administration quotidienne de THC sur quelques semaines <sup>[442]</sup>. On notera toutefois que ces essais portaient sur de très faibles effectifs (respectivement 12 et 24 patient·e·s).

Par ailleurs, un essai clinique a testé l'efficacité des nabiximols dans la réduction des tics, sans parvenir à démontrer de supériorité contre placebo <sup>[443]</sup>.

Enfin, deux essais cliniques ont étudié l'efficacité d'un inhibiteur de la MAGL (enzyme responsable de la dégradation du 2-AG), avec des résultats inconsistants<sup>[444,445]</sup>.

**La méta-analyse** de Black *et al.* conclut à l'absence de preuves<sup>[432]</sup>, celle de Whiting considère l'existence de preuves de faible niveau<sup>[353]</sup>, celle de Bilbao & Spanagel estime les preuves de niveau modéré<sup>[355]</sup> et la NASEM les juge limitées<sup>[358]</sup>. Les recommandations européennes relatives au traitement du syndrome de la Tourette considèrent que les médicaments à base de cannabis peuvent constituer une option thérapeutique, mais uniquement en dernière ligne de traitement<sup>[446,447]</sup>.

### • TROUBLES DU SOMMEIL

En exposition aiguë, le THC possède des propriétés hypnotiques. Il réduirait le délai d'endormissement, les réveils nocturnes, le sommeil paradoxal, et augmenterait le temps de sommeil total ainsi que le sommeil profond<sup>[320,321]</sup>. En exposition chronique, une tolérance s'installe et les effets auraient tendance à s'inverser : le délai d'endormissement et les réveils nocturnes seraient augmentés, le temps de sommeil total et le sommeil profond seraient réduits<sup>[320,321]</sup>. Plusieurs études se sont intéressées à l'effet du cannabis, ou de certains cannabinoïdes, sur plusieurs pathologies du sommeil, mais les données ne sont pas suffisantes pour en tirer des conclusions cliniques. Les meilleurs niveaux de preuve (qui restent néanmoins faibles) concernent des agonistes CB<sub>1</sub> (THC, ainsi qu'un analogue synthétique appelé nabilone) dans deux situations cliniques<sup>[448]</sup> : les cauchemars associés au trouble de stress post-traumatique<sup>[433-436]</sup> (TSTP) et le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil<sup>[449,450]</sup> (SAHOS). Ces éléments bibliographiques sont discutés plus amplement dans d'autres publications<sup>[451,452]</sup>.

Concernant le CBD, son effet sur le sommeil n'est pas clairement établi. Il existe des publications suggérant des effets favorables<sup>[453]</sup>, des effets défavorables<sup>[454]</sup>, voire une absence d'effets<sup>[455]</sup>.

Certaines associations de THC et de CBD auraient démontré un effet dans l'insomnie, estimé (entre autres) par la diminution des scores sur l'index de sévérité de l'insomnie (ISI). La première est une association de THC:CBN:CBD en ratio 20:2:1 incluant également des terpènes (non précisés)<sup>[456]</sup>. La seconde est une association THC:CBD en ratio 10:15 incluant également d'autres cannabinoïdes et des terpènes (non précisés)<sup>[457]</sup>.

**En termes de méta-analyses**, Spanagel & Bilbao estimaient en 2021 que ni le THC ni le CBD n'avaient d'effet significatifs sur le sommeil<sup>[396]</sup>. Dans des travaux ultérieurs, la même équipe estime qu'il existe un effet global sur le sommeil favorisant les cannabinoïdes, mais que celui-ci est essentiellement porté par les sous-groupes nabiximols et nabilone vs placebo. Les preuves concernant les nabiximols sont ainsi jugées comme étant de qualité modérée<sup>[355]</sup>. Solmi *et al.* rapportent, avec une confiance modérée, un effet favorable des cannabinoïdes sur le sommeil, dans le cas du cancer uniquement<sup>[359]</sup>.

### • TROUBLE DE L'USAGE DU CANNABIS

Le trouble de l'usage du cannabis (*cannabis use disorder*, CUD) est une entité nosologique unique qui combine les anciennes notions d'abus et de dépendance. Selon la même logique que celle justifiant la prescription de nicotine aux fumeur·euse·s ou de méthadone aux personnes dépendantes aux opioïdes, il a été proposé d'utiliser des agonistes cannabinoïdes chez les patient·e·s atteint·e·s de CUD. L'utilisation du CBD a aussi été discutée.

Ces considérations sont abordées dans le chapitre VII, relatif au CUD.

#### (iv) GLAUCOME

Le glaucome est une indication historique du cannabis médical<sup>(15)</sup>. Les premiers éléments cliniques ont été publiés au début des années 1970<sup>(458)</sup> (voie inhalée), puis rapidement confirmés<sup>(459,460)</sup> (voies orale et inhalée). Depuis, le sujet du glaucome continue d'être cité comme une indication potentielle du cannabis médical.

Il s'avère en effet que le THC est capable de réduire la pression intra-oculaire, mais cet effet se limite à quelques heures seulement<sup>(461)</sup>. Par ailleurs, il est également soumis à un phénomène de tolérance, avec perte d'efficacité au bout de quelques mois<sup>(462)</sup>, ce qui limite donc fortement son intérêt.

### 3. Titration

#### A) Principe général

La notion de titration désigne le protocole d'instauration du cannabis médical à faible dose suivie d'une augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre l'efficacité clinique.

La règle générale est habituellement résumée par l'expression anglaise suivante :

« **Start low, Go slow, Stay low** »

Ce qui signifie : « commencer bas, augmenter lentement, rester bas ». Autrement dit, introduire à faible dose, augmenter la posologie très progressivement et arrêter les augmentations de posologies dès la **dose minimale efficace** (DME).

Cela étant dit, ce principe est plus ou moins celui qui s'applique à tous les médicaments, et apporte peu d'éléments concrets aux clinicien·ne·s. Nous proposons donc quelques exemples pratiques ci-après.

#### B) Protocole de l'ANSM

Dans le cadre de l'expérimentation française du cannabis médical (*cf. infra*), l'ANSM a conçu une formation à destination des professionnel·le·s de santé<sup>(463)</sup>, laquelle proposait d'instaurer le traitement par une forme dominante en CBD selon le protocole suivant (tableau 22).

Jours	Dose matin (mg)	Dose soir (mg)
1-2	0	10
3-4	0	20
5-6	10	20
7-8	20	20
9-10	20	30
11-12	30	30
(...)	Maximum 60 mg 2 fois/jour	

■ TABLEAU 22 Protocole ANSM de titration en cannabis CBD dominant

À partir de la dose de 40 mg de CBD par jour, il était proposé d'évaluer l'efficacité. En cas d'efficacité partielle du CBD, l'ANSM recommandait de poursuivre l'augmentation progressive des doses, dans le cas contraire elle préconisait de passer sur une forme contenant du THC (forme équilibrée ou THC-dominante).

Pour le ratio équilibré (ratio THC:CBD 1:1), le protocole était le suivant (tableau 23).

Jours	Dose matin (mg) (THC + CBD)	Dose soir (mg) (THC + CBD)
1-2	0	2,5 + 2,5
3-4	0	5 + 5
5-6	2,5 + 2,5	5 + 5
7-8	5 + 5	5 + 5
9-10	5 + 5	7,5 + 7,5
11-12	7,5 + 7,5	7,5 + 7,5
(...)	Maximum 20 + 20 mg 2 fois/jour	

■ TABLEAU 23 Protocole ANSM de titration en cannabis équilibré THC:CBD

### C) Protocole de Bhaskar *et al.*

En 2021, Bhaskar *et al.* ont publié des « recommandations de consensus » sur la titration des traitements à base de cannabis médical. Cette publication (dont il faut mentionner, à titre de transparence, qu'elle a été financée par une entreprise du secteur) propose trois protocoles : une version standard, une version prudente et une version rapide <sup>[464]</sup>.

**Dans la version standard**, la titration se déroule de la façon suivante :

- démarrage avec du CBD, à la dose de **5 mg deux fois par jour** ;
- augmentation de la dose de CBD de **10 mg/jour** tous les deux à trois jours ;
- si la dose de 40 mg/jour de CBD est atteinte et qu'il n'y a pas d'amélioration clinique, alors il est proposé d'introduire du THC à la dose de **2,5 mg/jour** ;
- le THC peut ensuite être augmenté de **2,5 mg**, tous les 2 à 7 jours, jusqu'à obtention de la dose minimale efficace, sans dépasser 40 mg/jour.

**La version prudente** ressemble beaucoup à la précédente, avec les différences suivantes :

- introduction du CBD à la dose de 5 mg **une à deux** fois par jour,
- augmentation du CBD par paliers de **5 à 10 mg/jour**,
- introduction du THC à la dose de **1 mg/jour** (même condition d'introduction),
- augmentation du THC de **1 mg** tous les 2 à 7 jours (même condition d'arrêt).

**La version rapide** propose, elle, de démarrer directement par une forme équilibrée (c'est-à-dire contenant à la fois du CBD et du THC) :

- introduire le THC et le CBD à la dose de **2,5 à 5 mg** (de chaque cannabinoïde) **une à deux fois par jour** ;
- augmenter la dose de **2,5 à 5 mg** (de chaque cannabinoïde), tous les 2 à 3 jours, jusqu'à obtention de la dose minimale efficace, sans dépasser 40 mg de THC par jour.

Ce protocole est notamment repris par l'association des pharmaciens en établissements de santé (APES) du Québec <sup>[465]</sup>, résumé sous la forme du tableau 24.

Cannabinoïde	Posologie
<b>Protocole standard</b>	
CBD	- Démarrer à 5 mg, 2 fois par jour - Augmenter de 10 mg/jour tous les 2 ou 3 jours
THC	- Introduire si CBD $\geq$ 40 mg/jour sans amélioration - Commencer par 2,5 mg/jour - Augmenter de 2,5 mg tous les 2 à 7 jours (max 40 mg/jour)
<b>Protocole prudent</b>	
CBD	- Démarrer à 5 mg, 1 à 2 fois par jour - Augmenter de 5 à 10 mg/jour tous les 2 ou 3 jours
THC	- Introduire si CBD $\geq$ 40 mg/jour sans amélioration - Commencer par 1 mg/jour - Augmenter de 1 mg tous les 7 jours (max 40 mg/jour)
<b>Protocole rapide</b>	
CBD+THC	- Démarrer de 2,5 à 5 mg (de chaque), 1 à 2 fois par jour - Augmenter de 2,5 à 5 mg (de chaque) tous les 2 ou 3 jours (max. 40 mg/j de THC)

■ TABLEAU 24 Synthèse du protocole Bhaskar par l'APES

## 4. En France

### A) Chronologie

#### (i) LES PRÉMICES : 2013-2020

**Avant 2013**, la législation française interdisait toute forme d'opération portant sur le cannabis ou ses dérivés, à l'exception des recherches académiques préalablement autorisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Même la commercialisation de spécialités pharmaceutiques dérivant du cannabis n'était pas permise.

**En juin 2013**, Marisol Touraine, ministre de la santé, signe un décret <sup>(466)</sup> qui autorise les laboratoires pharmaceutiques à commercialiser de tels médicaments, sous réserve d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). À l'époque, le décret visait à autoriser le dépôt d'une demande d'AMM pour la spécialité Sativex®. Cette autorisation sera obtenue en 2014 mais, 10 ans plus tard, la spécialité n'a toujours pas été commercialisée faute d'accord sur le prix entre le fabricant et les autorités françaises.

**En 2018**, Agnès Buzyn, ministre de la santé, annonce vouloir ouvrir la porte au cannabis thérapeutique et avoir sollicité ses services sur cette question <sup>(467)</sup>. Dès septembre, l'ANSM nomme un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) chargé d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition de cannabis thérapeutique en France <sup>(468)</sup>. Fin 2018, le CSST rend un avis favorable, à savoir qu'il considère la mise à disposition de cannabis thérapeutique pertinente dans certaines situations cliniques. L'agence souscrit à ces conclusions et acte le principe d'une expérimentation <sup>(469)</sup>.

**En 2019**, l'ANSM nomme un second comité scientifique temporaire (CST) <sup>(470)</sup> chargé de proposer des modalités de mise en œuvre de l'expérimentation, et notamment de rédiger les cahiers

des charges relatifs aux médicaments et à la formation des professionnel·le·s de santé. Le principe de l'expérimentation est inscrit dans la loi en décembre 2019, à l'occasion du vote de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020<sup>[471]</sup>. Le dispositif y est intégré à l'article 43 par le biais d'un amendement proposé par le député Olivier Véran.

Il est alors prévu que l'expérimentation démarre dès **2020** mais la survenue de la pandémie de COVID-19 mobilise légitimement les autorités de santé, ce qui retarde la publication des textes réglementaires visant à encadrer l'expérimentation. Ces derniers, un décret<sup>[472]</sup> et un arrêté<sup>[473]</sup>, sont publiés en octobre 2020, ce qui repousse le démarrage de l'expérimentation à **2021**.

En pratique, elle démarre officiellement le **26 mars 2021**.

## (ii) L'EXPÉRIMENTATION : 2021-2024

### • FONDEMENTS

Selon l'ANSM<sup>[474]</sup>, la mise en place de l'expérimentation du cannabis médical était justifiée par trois facteurs :

- des **données scientifiques convergentes** soutenant l'intérêt du cannabis dans certaines situations cliniques ;
- une **demande grandissante** de la part des patient·e·s et des professionnel·le·s de santé ;
- une **tendance internationale** dans laquelle un nombre croissant de pays autorise l'accès au cannabis médical.

### • OBJECTIFS

L'expérimentation du cannabis médical était une **expérimentation de politique publique** répondant à deux objectifs<sup>[474]</sup> :

- l'**objectif primaire** était d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients ;
- l'**objectif secondaire** était de recueillir des données d'efficacité et de sécurité.

Il ne s'agissait donc pas d'un essai clinique mais bien d'une expérimentation de politique publique, ce qui rend caduques les critiques, un temps véhiculées, concernant l'absence de groupe contrôle.

### • INDICATIONS AUTORISÉES

Cinq situations cliniques ont été retenues par l'ANSM dans le cadre de l'expérimentation. Les libellés officiels étaient<sup>[474]</sup> :

- les **douleurs neuropathiques réfractaires** aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non),
- **certaines formes d'épilepsie** sévères et pharmaco-résistantes,
- **certaines symptômes rebelles en oncologie** liés au cancer ou à ses traitements,
- **les situations palliatives**,
- **la spasticité douloureuse** de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

## • CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications étaient les suivantes <sup>(463)</sup> :

- antécédents personnels de **troubles psychotiques**,
- **insuffisance hépatique sévère** ou atteinte biologique prédictive : bilirubine > 2N (*i.e.* 2 fois la valeur normale) + transaminases > 3N,
- maladies ou antécédents de **troubles cardio- ou cérébrovasculaires sévères** (IDM, AVC),
- **grossesse, allaitement** (recommandation de la mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer),
- **insuffisance rénale sévère**,
- **traitement médicamenteux anticancéreux en cours** (sauf exceptions).

Sur le dernier point, il y a eu une évolution sur la base d'un rapport rendu par le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO) sur demande de l'ANSM fin 2021 <sup>(475)</sup>. Ainsi, **certains** traitements anticancéreux, en l'occurrence les traitements par hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein (tamoxifène, anastrozole, létrozole, exémestane) ou de la prostate (abiratéron, cyprotérone, darolutamide, enzalutamide, apalutamide, analogues Gn-RH et dégarelix) sont désormais exclus des contre-indications. Une prescription de cannabis médical est donc possible en parallèle de ces traitements, à la discrétion de l'oncologue <sup>(474)</sup>.

## • CONDITIONS

L'expérimentation était assortie d'un ensemble de conditions <sup>(474)</sup> :

- file active limitée à **3 000 patient-e-s**,
- prescription possible **uniquement en dernière ligne de traitement** dans les cinq indications retenues (*cf. supra*),
- stricte **interdiction de conduire** pour les patient-e-s inclus-es,
- **prescription initiale réservée aux médecins volontaires exerçant dans des structures hospitalières de référence**,
- **formation obligatoire des professionnel-le-s de santé** intervenant dans la prescription (médecins) ou la dispensation (pharmacien-ne-s) de cannabis médical, via une formation spécifiquement développée par l'ANSM,
- tenue et remplissage d'un **registre de suivi** des patient-e-s inclus-es.

## • MÉDICAMENTS DISPONIBLES

Pour l'expérimentation, deux formes de médicaments à base de cannabis ont reçu des autorisations : des fleurs séchées pour inhalation par vaporisation et des solutions huileuses pour administration orale, les deux étant de qualité pharmaceutique. Pour rappel (*cf. chapitre V*), les deux voies d'administration possèdent des propriétés pharmacocinétiques différentes et sont donc complémentaires.

En tableau 25 sont présentées les formes disponibles durant la troisième année de l'expérimentation <sup>(476)</sup>.

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration	Conditionnement	Dispositif d'administration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
Solution orale (huile)	LOF CLASSIC 100	CBD Dominant	25mg/ml CBD - 1mg/ml THC - 0.01% THC m/v	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0.01ml en 0.01ml	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml - 2.5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0.01ml en 0.01ml	PANAXIA	Neuraspharm France
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C0	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD - 2.5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0.01ml en 0.01ml	PANAXIA	Neuraspharm France
Fleurs séchées	AURORA 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm
Fleurs séchées	AURORA 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm
Fleurs séchées	AURORA 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm

■ TABLEAU 25 Médicaments à base de cannabis disponibles durant la troisième année de l'expérimentation (ANSM, 2023)

Les fleurs sont destinées à être vaporisées par l'intermédiaire d'un vaporisateur fourni dans le cadre de l'expérimentation, mais en aucun cas fumées.

## • DURÉE

L'expérimentation française du cannabis médical **début le 26 mars 2021**, par une prescription du Pr Nicolas Authier (président des comités scientifiques de l'ANSM), en présence d'Olivier Véran, devenu entre-temps ministre de la santé.

Initialement prévu pour une **durée de deux ans**, le dispositif était censé prendre fin en mars 2023. Toutefois, au second semestre 2022, le ministre de la santé François Braun décide de prolonger l'expérimentation pour une durée d'un an, ce qui sera acté par l'article 57 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2023<sup>[477]</sup>. La fin du dispositif est donc repoussée à mars 2024. En coulisses, la gestion de l'expérimentation pour sa troisième année est transférée de l'ANSM à la Direction générale de la santé (DGS).

Au second semestre 2023, deux versions de travail du projet de LFSS (PLFSS) pour 2024 fuient dans la presse spécialisée, lesquelles ne contiennent aucune disposition relative à l'expérimentation. Les architectes du dispositif, les acteur-ric-e-s économiques et les patient-e-s s'inquiètent, publient des tribunes et font circuler des notes. Face à la mobilisation, le gouvernement proposera finalement de traiter la question de l'expérimentation via un amendement spécifique et engagera sa responsabilité sur le PLFSS. La LFSS 2024 sera donc adoptée par le recours à l'article 49, alinéa 3, de la Constitution. Les dispositions relatives au cannabis médical y sont traitées au sein de l'article 78<sup>[478]</sup>.

L'expérimentation a donc **duré trois ans et pris fin le 26 mars 2024**.

### (iii) LA TRANSITION (2024) ET LA GÉNÉRALISATION (2025)

Les grandes lignes relatives à « l'après-expérimentation » ont été prévues au sein de l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2024<sup>[478]</sup>.

#### Cet article introduit trois points essentiels :

- la **définition** des médicaments à base de cannabis (insérée au 4° de l'article L5121-1 CSP) sur la base d'un statut *ad hoc*,
- le **principe de l'autorisation** de ces médicaments par l'ANSM, par périodes de cinq ans renouvelables (inséré au L5121-15 CSP),
- l'instauration d'une **période de transition** entre la fin de l'expérimentation et l'entrée en droit commun (par modification de l'article 43 de la LFSS 2020).

L'entrée en droit commun (ou « généralisation ») devrait intervenir par la commercialisation effective d'un premier médicament à base de cannabis autorisé dans les conditions du L5121-15 CSP.

Ainsi, entre le 26 mars 2024 (fin de l'expérimentation) et le 1<sup>er</sup> janvier 2025 (entrée en droit commun), une période de transition est instaurée *de facto*. Celle-ci correspond à une prolongation de l'expérimentation (mêmes conditions générales) mais avec gel des inclusions. Autrement dit, les patient-e-s inclus-es à la date du 26 mars 2024 peuvent continuer à se faire prescrire et délivrer les médicaments autorisés dans l'expérimentation, mais aucun-e nouveau-elle patient-e ne peut être inclus-e durant cette période transitoire.

#### Concernant les médicaments à base de cannabis :

- les **spécifications techniques** auxquelles ils devront répondre seront détaillées dans un arrêté du ministre de la santé, sur proposition de l'ANSM ;
- bien que la LFSS 2024 ne les interdise pas formellement, il a été explicitement annoncé que la forme « **fleurs brutes pour inhalation** » serait exclue du droit commun. En conséquence, le laboratoire qui les fournissait dans le cadre de l'expérimentation a cessé son approvisionnement, ce qui a rendu ces médicaments indisponibles dès la période de transition. On précisera tout de même que cette exclusion ne vise pas l'ensemble des formes à inhaler, mais simplement les fleurs brutes, c'est-à-dire présentées sous forme non sécurisée.

## B) Rapport d'évaluation

En pratique, la mise en œuvre d'une expérimentation de politique publique nécessite trois conditions : la définition d'une hypothèse et d'un objectif, un caractère temporaire et la réalisation d'une évaluation dont les conclusions doivent éclairer la décision publique<sup>[474]</sup>.

Les objectifs et la durée ont déjà été abordés précédemment.

Concernant l'évaluation, un rapport a été rendu par le gouvernement à la rentrée 2022. Il contient l'analyse du gouvernement sur la base de trois rapports d'évaluation : un rapport d'évaluation général réalisé par l'institut IQVIA, un rapport de pharmaco- et d'addictovigilance réalisé par l'ANSM et une enquête patient-e-s réalisée par l'institut ViaVoice.

Bien que ces documents n'aient pas été rendus publics, ils ont largement fuité dans les milieux intéressés. Nous en présentons ci-dessous quelques points.

#### • RAPPORT IQVIA <sup>(350)</sup>

Le rapport IQVIA s'appuie sur une extraction des données réalisée le 31 mars 2022. À cette date, 1 450 personnes avaient été incluses dans l'expérimentation : 51 % sur l'indication douleurs, 19 % sur l'indication spasticité (SEP, 15 %, et autres pathologies, 4 %), 13 % sur l'indication épilepsies, 10 % sur l'indication palliative et 7 % sur l'indication oncologique. L'âge moyen était de 53 ans, avec 56 % des patient·e·s situé·e·s dans la tranche 35-64 ans. Les femmes étaient légèrement majoritaires (53 %). Comme cela était recommandé par l'ANSM, l'initiation était le plus souvent faite avec des formes orales dominantes en CBD (84 %). On notait cependant que 15 % des initiations étaient réalisées avec des formes orales équilibrés et 1 % avec des formes orales dominantes en THC. Le délai moyen entre la prise de rendez-vous et la consultation d'inclusion était de 33 jours, avec toutefois 48 % des inclusions en moins de 15 jours, 29 % en 15-31 jours, 18 % en 32-90 jours et 5 % en plus de 91 jours. Seuls 7 % des patient·e·s ont bénéficié d'une prescription de fleurs. Le relais de l'hôpital vers la médecine de ville a pu être réalisé pour 9 % des patient·e·s avec un délai moyen de 93 jours entre la primo-prescription hospitalière et la première prescription en ville. Le relais des pharmacies à usage intérieur (PUI) vers les officines de ville était plus fréquent : 41 % des pharmacienn·e·s participant·e·s exerçaient en officine, contre 59 % en PUI. Toutefois, seuls 12 % des patient·e·s s'approvisionnaient en officine, contre 88 % en PUI.

Le rapport étant très détaillé (160 pages), il n'est pas possible de le résumer complètement ici. Sa conclusion est la suivante (conclusion principale mise en gras par nos soins).

« Les résultats issus des données du registre et les informations qualitatives obtenues grâce aux entretiens avec les acteurs de terrain ont permis de valider la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical pour la majorité des étapes.

Plus précisément, l'opérationnalité du parcours du patient tel que défini dans le cadre de l'expérimentation est confirmée pour les étapes d'inclusion, de consultations de suivi (fréquence entre deux consultations), et de réalisation de la titration (durée moyenne pour la titration) au sein des centres de référence volontaires. De plus, les conclusions relatives au circuit logistique du produit sont également satisfaisantes en ce qui concerne la gestion des commandes, les délais d'approvisionnement et les modalités de stockage en pharmacie.

En revanche, les résultats obtenus pour certaines étapes du circuit ne permettent pas aujourd'hui de conclure concernant leur faisabilité. Cela est le cas pour le relais de la prise en charge en ville (pour la prescription et la dispensation en officine) encore trop peu développé à ce jour et du délai de dispensation du traitement par la pharmacie au patient, en partie lié aux modalités de gestion des stocks intrinsèques à l'expérimentation.

Les limites identifiées actuellement s'expliquent principalement par la mise en place d'une nouvelle thérapeutique et sa nécessaire appropriation par les professionnels ainsi que par les conditions liées à l'expérimentation (formation obligatoire, registre).

Au regard de ces conclusions, **l'évaluation réalisée ici permet de répondre à l'objectif principal de l'expérimentation à savoir que le circuit de mise à disposition du cannabis médical pour les patients français est réalisable et opérationnel** dans les conditions définies et mises en place en pratique. »

## • RAPPORT ANSM <sup>(479)</sup>

Le rapport de pharmaco- et d'addictovigilance de l'ANSM porte sur la période allant du 26 mars 2021 au 15 mai 2022, au cours de laquelle 1626 patient-e-s avaient été inclus-es.

L'analyse de **pharmacovigilance** a porté sur un total de 461 cas, pour lesquels l'âge moyen était de 52 ans. La majorité (57 %) des effets indésirables (EI) sont survenus durant la phase de titration pour une dose médiane de 30 mg/j de CBD et 5 mg/j de THC. La plupart des EI étaient neurologiques (38 % ; sédation essentiellement), digestifs (16 % ; nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et psychiatriques (12 % ; troubles anxieux, du sommeil, de l'humeur et psychotiques). Les **EI graves** étaient au nombre de 30, dont un décès par mort subite (patient épileptique), une aggravation d'épilepsie, une tentative de suicide avec coma (imputabilité douteuse), deux cas d'idéation suicidaire, deux syndromes coronariens et un AVC ischémique. Pour mémoire, un EI est qualifié de « grave » s'il est « létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (article R5121-152 CSP). Le rapport précise que les éléments recueillis sont insuffisants pour permettre une évaluation précise de l'imputabilité de ces EI graves au cannabis médical.

L'analyse d'**addictovigilance** a porté sur quatre cas réels, dont un grave. Il s'agissait de quatre femmes de 36, 41, 60 et 74 ans. Deux cas concernaient des patientes sous CBD (60 et 120 mg/j) : l'une ayant présenté un syndrome de sevrage sur rupture brusque de traitement, l'autre ayant manifesté une tolérance au CBD (pour ce dernier cas, l'ANSM précise qu'il semblerait que ce cas relève plutôt d'un problème de titration que d'une réelle tolérance pharmacologique). Les deux autres cas étaient des patientes sous CBD + THC : la première (120 mg CBD + 6 mg THC par jour via l'expérimentation, ainsi que 5 mg supplémentaires de THC sous forme de Marinol®) a développé une tolérance au traitement huit mois après l'initiation, la seconde (20 mg CBD + 20 mg THC) a présenté des EI ayant nécessité l'arrêt du traitement, au cours duquel elle a manifesté un syndrome de sevrage.

L'ANSM conclue son rapport de la manière suivante (conclusion principale mise en gras par nos soins).

« Les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'expérimentation du cannabis médical montrent un profil de sécurité conforme à ses caractéristiques pharmacologiques et aux données disponibles (informations présentes dans les RCP de l'EPIDYOLEX®, du SATIVEX® et du MARINOL® et données sur l'usage récréatif du cannabis).

**Ainsi, la survenue de troubles neurologiques, psychiatriques et digestifs est majoritairement observée. Peu d'EI graves ont été signalés. Plus de la moitié des EI surviennent en début de traitement.**

Parmi les effets/événements d'intérêts à suivre figurent les troubles neurologiques (sédation, aggravation d'épilepsie, troubles cognitifs), les troubles psychiatriques (dépression, idée/comportement suicidaire), les troubles cardiovasculaires et le risque d'interactions médicamenteuses.

**Sur la période étudiée, aucun cas d'abus et de dépendance avec le cannabis médical n'est rapporté dans l'expérimentation française.** Cependant, les données d'addictovigilance sont très limitées et les antécédents addictologiques des patients, notamment les consommations de cannabis récréatif et de CBD non médical, sont très peu renseignées.

.../...

Ces informations ne sont pas recueillies dans le registre RECANN afin de répondre aux exigences réglementaires de la CNIL qui avait en effet estimé que cette donnée était trop sensible et ne devait pas figurer dans le registre RECANN, le cannabis étant une substance illicite dont la consommation est interdite en France. Concernant le risque en cas d'intoxication, un travail avec le réseau des centres antipoison français a été mis en place. »

#### • RAPPORT VIAVOICE<sup>[480]</sup>

L'enquête ViaVoice a porté, pour sa partie quantitative, sur 725 retours de questionnaires (sur 1 630 envoyés, soit 44 % de retours) et, pour sa partie qualitative, sur 13 entretiens téléphoniques.

Pour l'approche quantitative, 90 % des répondant-e-s étaient les patient-e-s elleux-mêmes, les 10 % restants étant les parent-e-s de patient-e-s (une indication visait des épilepsies plutôt infantiles), avec un âge moyen de 52 ans (6 % de moins de 18 ans, 2 % de 18-24 ans, 4 % de 25-34 ans, 26 % de 35-49 ans, 37 % de 50-64 ans, 25 % de plus de 65 ans). Deux tiers des répondant-e-s (66 %) étaient concerné-e-s par l'indication douleurs, 39 % par la spasticité (23 % SEP, 16 % autres pathologies), 13 % par l'épilepsie, 5 % par l'indication oncologique et 2 % sur la situation palliative (la somme dépasse les 100 % sans fournir d'hypothèse explicative).

Parmi les enseignements, l'enquête confirme le caractère perfectible du relais de l'hôpital vers la ville. Une forte majorité (77 %) des patient-e-s restait suivie en centre de référence. Toutefois, cette rétention hospitalière pouvait être choisie (40 % des répondant-e-s souhaitaient faire ainsi) ou subie (21 % disent ne pas avoir eu le choix, 17 % ne pas avoir trouvé de professionnel-le libéral-e formé-e, 13 % avoir été refusé-e-s par le-a libéral-e sollicité-e). Néanmoins, quelles que soient les modalités de suivi, les patient-e-s étaient globalement satisfait-e-s de leur prise en charge (86 à 93 % selon les indicateurs).

Par ailleurs, 68 % des répondant-e-s ont dit avoir perçu des effets bénéfiques sur leur qualité de vie, parmi elleux : 61 % sur l'état physique, 35 % sur l'état psychologique et 18 % sur la vie sociale. Quand on leur a demandé de noter leur satisfaction globale sur 10, le score moyen était de 8,2 (51 % des patient-e-s attribuent la note de 9 ou 10). Enfin, 93 % se sont dit favorables à la généralisation du cannabis médical.

#### • ANALYSE DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ

De ces trois documents, le ministère de la Santé a tiré une interprétation en demi-teinte, que certain-e-s ont perçu comme destinée à justifier *a posteriori* l'arbitrage politique consistant à prolonger l'expérimentation.

Bien qu'il reconnaisse que les données permettent « de valider la faisabilité et la sécurité du circuit de mise à disposition du cannabis médical » (objectif principal de l'expérimentation), le ministère a estimé que la non-réalisation de l'étude d'impact sur l'utilisation de thérapies concomitantes chez les patient-e-s inclus-es (qui n'a pas été réalisée car les services en charge d'extraire ces données avaient « d'autres priorités ministérielles »), la faiblesse du relais ville-hôpital et la non atteinte de la « cible » des 3 000 patient-e-s (chiffre qui était initialement présenté comme un effectif maximal et non une cible) plaident pour une prolongation de l'expérimentation. Ce qui explique que celle-ci se soit poursuivie sur une troisième année.

## 5. Spécialités existantes

Bien qu'il ne s'agisse pas de cannabis médical à proprement parler (cf. chapitre VI.1.), il existe actuellement quelques spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes. Les cannabinoïdes concernés sont au nombre de trois, disponibles au sein de quatre spécialités :

- le Marinol® : THC (ou dronabinol, cf. encart au chapitre III.2.A.ii) ;
- le Cesamet® : nabilone (un analogue du THC) ;
- l'Epidyolex® : CBD ;
- le Sativex® : nabiximols, un mélange THC:CBD dans un ratio proche de 1:1.

Des données générales sur ces spécialités sont résumées dans le tableau 26.

En France, seuls sont disponibles l'Epidyolex® (en droit commun) et le Marinol® (en accès dérogatoire). Le Sativex® a obtenu une autorisation de mise sur le marché mais, faute d'accord sur le prix entre le fabricant et les autorités, ce médicament n'a jamais été commercialisé sur le territoire. Le Cesamet® n'est pas disponible.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la documentation officielle des médicaments concernés.

	Principes actifs	Formes	Indications	Disponibilité en France
<b>Marinol®</b>	Dronabinol (THC), origine synthétique	Capsules molles (2,5, 5 et 10 mg)	<b>USA :</b> - cachexie associée au SIDA - N/V associés à la chimio-thérapie  <b>France :</b> - DLN réfractaires	Dérogatoire (AAC) pour le dosage 2,5 mg
<b>Cesame®</b>	Nabilone (analogue du THC), origine synthétique	Capsules molles (0,25, 0,5 et 1 mg)	N/V associés à la chimio-thérapie	NON
<b>Sativex®</b>	Nabiximols (THC + CBD) origine naturelle	Spray buccal (1 pulv. = 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	Spasticité réfractaire associée à la SEP	NON (AMM obtenue mais non commercialisé)
<b>Epidyolex®</b>	Cannabidiol (CBD), origine naturelle	Solution buvable, 100 g/ml	Crises d'épilepsie associées aux SD, SLG, STB (à partir de 2 ans)	OUI

■ **TABLEAU 26** Résumé des spécialités pharmaceutiques à base des cannabinoïdes (AAC : autorisation d'accès compassionnel ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; DLN : douleurs neuropathiques ; N/V : nausées/vomissements ; SD : syndrome de Dravet ; SEP : sclérose en plaques ; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise ; SLG : syndrome de Lennox-Gastaut ; STB : sclérose tubéreuse de Bourneville)

## RÉSUMÉ Chapitre VI

**E**n premier lieu, il convient de bien saisir la distinction entre les spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes et le cannabis médical.

**Les spécialités pharmaceutiques** sont une catégorie particulière de médicaments, préparés à l'avance, présentés sous un conditionnement particulier et caractérisés par une dénomination spéciale (ce sont les « médicaments » que chacun-e a l'habitude d'acheter en pharmacie). Ces spécialités font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par les autorités sanitaires après examen d'un dossier comprenant les résultats d'études cliniques réalisées par le laboratoire demandeur. En France, une seule spécialité pharmaceutique à base de cannabinoïdes est disponible de droit commun, il s'agit de l'Epidyolex®, qui se compose de CBD. Une spécialité à base de THC, le Marinol®, peut être obtenue sur un modèle dérogatoire compassionnel. Enfin, une spécialité à base d'un mélange de THC/CBD en proportions quasi-égales (mélange appelé « nabiximols », commercialisé sous le nom de Sativex®) a reçu une AMM mais n'a jamais été commercialisée sur le marché français, pour des raisons financières.

Le cannabis médical désigne des préparations à base de la plante *Cannabis sativa*, dont la composition est caractérisée par une ou des molécule(s) majoritaire(s) (le plus souvent THC et/ou CBD), mais qui contient aussi généralement l'ensemble des actifs de la plante (le *totum*). Selon les réglementations mises en place, ces préparations peuvent avoir le statut de médicament ou non, et être soumises à un processus d'autorisation spécifique, différent de celui de l'AMM. Les laboratoires qui déposent ces demandes ne réalisent généralement pas d'essais cliniques, mais se reposent sur les études préexistantes.

Les études cliniques existantes portant sur l'usage médical des cannabinoïdes sont très hétérogènes en termes de méthodologie, à la fois sur le type d'étude, le mode d'intervention (produit utilisé, composition, dosage, voie d'administration, etc.) et les critères de jugement. Pour simplifier, nous avons présenté des éléments bibliographiques relatifs, d'une part, aux indications considérées comme les plus consensuelles et, d'autres part, ceux se rapportant à des indications pour lesquelles le niveau de preuve est moins abouti.

**Parmi les indications les plus consensuelles**, il convient de citer les douleurs, en particulier les **douleurs chroniques neuropathiques**. Cette indication est une de celles qui motivent le plus fréquemment l'usage de cannabis à des fins médicales, bien que les données scientifiques ne soient pas excellentes. Dans cette première catégorie d'indications figurent aussi la **spasticité musculaire** (syndrome associant une hyperactivité musculaire involontaire et une perte partielle de l'activité musculaire volontaire), fréquemment observée dans le cadre de la sclérose en plaques ou d'autres affections neurologiques, ainsi que **certaines épilepsies réfractaires**, plutôt infantiles, comme celles survenant dans le syndrome de Dravet, le syndrome de Lennox-Gastaut ou la sclérose tubéreuse de Bourneville.



Enfin, s'y ajoutent les indications de types **nausées/vomissements** et **perte d'appétit**, notamment dans le cadre de **soins de support**, et plus spécifiquement chez des patient-e-s atteint-e-s de cancer ou d'infection par le VIH.

En parallèle, il existe des données pour d'autres indications mais leur **niveau de preuve est plus bas**. Dans ce groupe d'indications, on peut citer les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la chorée de Huntington, le syndrome de la Tourette, les troubles anxieux, les troubles du sommeil, le trouble de stress post-traumatique ou les troubles psychotiques.

Comme cela se pratique pour de nombreux médicaments, l'instauration d'un traitement par cannabinoïdes nécessite une **phase de titration**, consistant à commencer à faible dose, augmenter les posologies progressivement et s'en tenir à la dose minimale efficace. Ce principe est résumé par la locution anglo-saxonne « *Start low, go slow, stay low* », fréquemment mentionnée dans la littérature. De façon plus pragmatique, des protocoles chiffrés de façon plus précise ont été proposés.

**En France**, l'usage médical du cannabis ne fait pas partie du droit commun en 2024. La faisabilité de la mise à disposition de cannabis pour un tel usage par les patients a fait l'objet d'une expérimentation de politique publique entre mars 2021 et mars 2024. Au regard des critères prédéfinis, l'évaluation de cette expérimentation a fourni des conclusions positives, à savoir la validation de la faisabilité du dispositif. Ces conclusions ouvrent ainsi la porte au principe d'une généralisation prévue à partir de 2025. Les textes juridiques permettant cette entrée du cannabis médical dans le droit commun sont en attente de publication. •





# VII

# Trouble de l'usage du cannabis



## 1. Définition, prévalence et critères diagnostics

L'usage de cannabis peut parfois devenir « problématique », c'est-à-dire générer des conséquences sanitaires et/ou psychosociales chez les usager·ère·s et/ou devenir difficile à maîtriser par ceux-ci.

Traditionnellement, il était courant de faire la distinction entre :

- **l'usage simple** : usage maîtrisé, sans conséquences,
- **l'abus** : usage générant des conséquences notables,
- **la dépendance** : usage non maîtrisé.

Ces considérations ont évolué avec la sortie de la cinquième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, DSM). Cet ouvrage, publié et mis à jour par l'Association américaine de psychiatrie (*American Psychiatric Association*, APA), décrit et classe les troubles mentaux. Bien qu'il fasse l'objet d'un certain nombre de critiques, il reste une référence internationale dans le domaine de la psychiatrie.

Sorti en 2013, le DSM-5 définit les critères diagnostics relatifs à 3 états spécifiques en relation avec l'usage de cannabis<sup>[308]</sup> :

- **l'intoxication** (cf. encart 1),
- **le trouble de l'usage** (cf. encart 2),
- **le sevrage** (cf. encart 3).

**L'intoxication** correspond à l'ensemble des troubles dus à l'introduction, volontaire ou non, de cannabis dans l'organisme et **le sevrage** correspond au syndrome pouvant être observé suite à la réduction ou l'arrêt brutal chez certain·e·s usager·ère·s chroniques.

Ce qui nous intéresse dans ce chapitre est **le trouble de l'usage de cannabis**, ou CUD (*cannabis use disorder*). En première approche, on peut considérer qu'il correspond à l'usage dit problématique de cannabis, dans le sens où il regroupe les situations précédemment caractérisées d'abus et de dépendance dans les versions précédentes de l'ouvrage<sup>[308,481,482]</sup>.

Plutôt que d'utiliser une approche catégorielle (abus, dépendance), le DSM-5 a en effet choisi de créer une entité unique nommée « trouble de l'usage de substance », laquelle est pondérée par la notion d'intensité du trouble (léger/moyen/grave selon la traduction officielle, ou léger/modéré/sévère, selon les usages)<sup>[308]</sup>.

La prévalence de ce trouble parmi les usager·ère·s de cannabis est variable selon les estimations. Un chiffre qui a longtemps circulé est celui de 10 %<sup>[482]</sup>. Une méta-analyse de 2020, l'estime plutôt aux alentours des 22 %<sup>[483]</sup>. Dans les deux cas, ces estimations suggèrent un problème non majoritaire mais réel, qu'il convient de savoir repérer et accompagner.

#### ENCART 1

##### Critères diagnostiques de l'intoxication par le cannabis (DSM-5)

- A. Usage récent de cannabis.
- B. Changements comportementaux ou psychologiques problématiques, cliniquement significatifs (p. ex. altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développés pendant ou peu après l'usage du cannabis.
- C. Au moins deux des signes ou symptômes suivants, se développant dans les deux heures qui suivent l'usage du cannabis :
  1. Conjonctives injectées.
  2. Augmentation de l'appétit.
  3. Sécheresse de la bouche.
  4. Tachycardie.
- D. Les symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

#### ENCART 2

##### Critères diagnostiques du trouble de l'usage du cannabis (DSM-5)

- A. Mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, durant une période de 12 mois :
    1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
    2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage du cannabis.
    3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le cannabis, à utiliser le cannabis ou à récupérer des effets du cannabis.
    4. Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer du cannabis.
    5. Usage répété de cannabis conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.
    6. Usage de cannabis qui continue malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
    7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis.
    8. Usage répété du cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
    9. L'usage du cannabis est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
- .../...

## ENCART 2

10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de cannabis.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis (*cf.* les critères A et B du sevrage du cannabis).
  - b. Le cannabis (ou une substance très proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

→ **Léger** : 2-3 symptômes. **Moyen** : 4-5 symptômes. **Grave** : 6 symptômes ou plus.

## ENCART 3

### Critères diagnostiques du trouble du sevrage du cannabis (DSM-5)

- A.** Arrêt d'un usage du cannabis qui a été massif et prolongé (c.-à-d. consommation habituellement quotidienne ou presque durant une période d'au moins quelques mois).
- B.** Au moins trois des signes et symptômes suivants se développent dans un délai d'environ une semaine après le critère A :
  1. Irritabilité, colère, ou agressivité.
  2. Nervosité ou anxiété.
  3. Troubles du sommeil (p. ex. insomnie, rêves perturbants).
  4. Diminution de l'appétit ou perte de poids.
  5. Fébrilité.
  6. Thymie dépressive.
  7. Au moins un des symptômes physiques suivants cause de l'inconfort significatif : douleurs abdominales, instabilité/tremblements, sueurs, fièvre, frissons ou céphalées.
- C.** Les signes ou symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D.** Les signes ou symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication ou un sevrage d'une autre substance.

## 2. Repérage

Afin de pouvoir proposer une intervention chez les personnes présentant un CUD, il faut préalablement les identifier. Pour cela, il existe des outils de repérage.

**Le repérage n'équivaut pas à un diagnostic** <sup>[484]</sup>, c'est un *screening* rapide permettant de repérer d'éventuelles situations problématiques. Si le repérage s'avère positif, il convient ensuite d'évaluer la situation de manière plus approfondie avant de poser, ou non, un diagnostic formel. Selon Obradovic, les outils les mieux adaptés aux objectifs du repérage sont les questionnaires brefs, directs et non stigmatisants <sup>[484]</sup>.

Aujourd'hui, il en existe beaucoup. Selon les outils, certains se limitent au cannabis, d'autres sont plus généraux. Par ailleurs, certains s'adressent à la population générale alors que d'autres sont plus orientés à destination des adolescents.

**Parmi les outils existants, on peut citer :** le CAGE-cannabis (*Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener*), le PUM (*Problematic Use of Marijuana*), le MSI-X (*Marijuana Screening Inventory*), l'ASSIST (*Alcohol, Smoking, Substance Involvement Screening Test*), le POSIT (*Problem oriented screening instrument for teenagers*), le CRAFFT (*Car Relax Alone Forget Family of friends Trouble*) ou ADOSPA (Adolescents et substances psychoactives), le DEP-ADO (Dépistage de consommation problématique d'alcool et de drogue chez les adolescents), etc. Une revue de ces outils a été proposée par Obradovic en 2013 <sup>[484]</sup>.

Ici, nous souhaitons vous présenter deux des outils qui nous semblent les plus intéressants : le CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*) et le CUDIT-R (*Cannabis Use Disorder Identification Test – Revised*).

Ces deux questionnaires peuvent être directement remplis par les usager·ère·s elleux-mêmes (auto-questionnaires), y compris à des fins d'auto-évaluation régulière.

## A) CAST

Le *Cannabis Abuse Screening Test* (CAST) est un outil de repérage du **risque d'usage problématique** de cannabis<sup>[484]</sup>. Il a été développé par les équipes de l'OFDT dans les années 2000 et validé en population générale, clinique et adolescente<sup>[485-487]</sup>.

Le CAST se compose de six questions (figure 45), pour chacune d'elles il y a cinq niveaux de réponses possibles : « jamais » (cote 0), « rarement » (1), « de temps en temps » (2), « assez souvent » (3) et « très souvent » (4). La cotation globale s'étend donc de 0 à 24 points.

**Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis ?**

Non

Oui

Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule réponse par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seule ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

■ FIGURE 45 Cannabis Abuse Screening Test (CAST)

Selon le score au CAST, on définit les usages par rapport au niveau de **risque d'usage problématique ou de dépendance**<sup>[488]</sup> :

- **score < 3** : usage sans risque (d'usage problématique ou de dépendance),
- **score compris entre 3 et 6** : usage à risque modéré,
- **score ≥ 7** : usage à risque sévère.

## B) CUDIT-R

Le *Cannabis Use Disorder Identification Test – Revised* (CUDIT-R) est un outil de repérage des **troubles liés à l'usage actuel de cannabis** <sup>(484)</sup>. Le CUDIT-R <sup>(489)</sup> est la version révisée du CUDIT <sup>(490)</sup>, lui-même inspiré d'un outil de repérage des troubles liés à l'usage d'alcool, l'AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*). La version française a été validée par Luquiens *et al.* en 2021 <sup>(491)</sup>.

À la différence du CAST, le CUDIT-R :

- s'intéresse aux consommations récentes des 6 derniers mois (CAST : 12 mois) ;
- est validé sur la base des critères DSM-5 (CAST : DSM-IV) ;
- s'inscrit dans une approche plus motivationnelle (*cf.* chapitre VII.4.D.) ;
- recueille des éléments relatifs à la fréquence d'usage ;
- est un peu moins sensible mais plus spécifique que le CAST <sup>(491)</sup>.

Le CUDIT-R se compose de huit questions (figure 46, figure 47), chacune d'elle pouvant coter entre 0 et 4, soit une cotation globale sur 32 points.

Le **score** à partir duquel le repérage est considéré comme positif vis-à-vis du trouble de l'usage de cannabis est de 11 points.

## 3. Après le repérage

Lorsqu'une situation de possible CUD est repérée, il convient de réaliser une évaluation approfondie afin de pouvoir poser, si nécessaire, un diagnostic.

La conduite à tenir va donc dépendre de la personne ayant effectué le repérage :

- en cas de questionnaire auto-complété, l'usager·ère pourrait choisir, dans un premier temps, de s'orienter vers un·e médecin généraliste ;
- un·e professionnel·le non spécialisé·e dans la prise en charge addictologique (*e.g.* infirmier·ère, médecin généraliste) pourrait, s'il se sent compétent·e pour cela, réaliser une première évaluation, ou orienter directement le·a patient·e concerné·e vers un dispositif spécialisé (consultations jeunes consommateurs, CSAPA, addictologue, psychiatre, etc.).

## CANNABIS USE DISORDER IDENTIFICATION TEST - REVISED - version française [CUDIT-R-Fr]

**Avez-vous consommé du cannabis au cours des 6 derniers mois ?**

**OUI**

**NON**

Si OUI, répondre aux questions suivantes relatives à votre consommation de cannabis en entourant la réponse qui correspond le plus à votre consommation **au cours des 6 derniers mois**. Veuillez répondre à toutes les questions.

Points

**1. À quelle fréquence consommez-vous du cannabis ?**

Jamais	< 1 fois/mois	2 à 4 fois/mois	2 à 3 fois/semaine	> 4 fois/semaine
0	1	2	3	4

**2. Combien d'heures êtes-vous « défoncé » un jour typique où vous consommez du cannabis ?**

< 1 heure	1 ou 2 heures	3 ou 4 heures	5 ou 6 heures	7 heures ou plus
0	1	2	3	4

**3. Au cours des 6 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de fumer du cannabis une fois que vous aviez commencé ?**

Jamais	< 1 fois/mois	Environ 1 fois/mois	Environ 1 fois/semaine	Tous les jours ou presque
0	1	2	3	4

**4. Au cours des 6 derniers mois, combien de fois votre consommation de cannabis vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?**

Jamais	< 1 fois/mois	Environ 1 fois/mois	Environ 1 fois/semaine	Tous les jours ou presque
0	1	2	3	4

**SCORE TOTAL : 0/20**

■ FIGURE 46 CUDIT-R-Fr, partie 1

					Points
<b>1</b> Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous passé une grande partie de votre temps à chercher à vous procurer ou à consommer du cannabis, ou à vous remettre des effets du cannabis ?					
Jamais	< 1 fois/mois	Environ 1 fois/mois	Environ 1 fois/semaine	Tous les jours ou presque	
0	1	2	3	4	...
<b>2</b> Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous éprouvé des problèmes de mémoire ou de concentration après avoir fumé du cannabis ?					
Jamais	< 1 fois/mois	Environ 1 fois/mois	Environ 1 fois/semaine	Tous les jours ou presque	
0	1	2	3	4	...
<b>3</b> À quelle fréquence consommez-vous du cannabis dans des situations qui pourraient entraîner un danger, par exemple conduire un véhicule, utiliser une machine, ou s'occuper d'enfants ?					
Jamais	< 1 fois/mois	Environ 1 fois/mois	Environ 1 fois/semaine	Tous les jours ou presque	
0	1	2	3	4	...
<b>4</b> Avez-vous déjà envisagé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis ?					
Jamais	Oui, mais pas au cours des 6 derniers mois			Oui, au cours des 6 derniers mois	
0	2			4	...
<small>Validation du CUDIT-R en français: Lajouin A, Borge-Steiger A, Lorrain A, Antiquay S, Fassin C, Adamson S, Lapointe V, Béland B. Validation of the French version of the Cannabis Use Disorder Identification Test Revised and comparison with the Cannabis Abuse Screening Test for screening cannabis use disorder in a psychiatric sample. Drug Alcohol Rev. 2014 Apr; 33(1):114-120.</small>					<small>Score total sur 16</small> ...
<small>Validation du CUDIT-R en anglais: Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Loxton TJ, Thomas L, Kelly BJ, Dalman JO. An Improved Brief Measure of Cannabis Misuse: The Cannabis Use Disorders Identification Test - Revised (CUDIT-R). Drug Alcohol Depend. 2010;108:107-10.</small>					<small>Score total sur 16</small> ...
<b>Total des points des 4 questions:</b>					<b>ST1 + ST2 =</b> ...
<b>Vos réponses au questionnaire CUDIT-R-Fr</b>					
De 8 à 10 points	Votre consommation de cannabis peut être problématique. N'hésitez pas à demander conseil au professionnel de votre choix.				
Au-delà de 10 points	Il est possible que vous présentiez un trouble important de l'usage de cannabis. Cela-ci peut être psychologique si vous ressentez un besoin de consommer malgré les inconvénients de cette consommation et/ou physique si la diminution ou l'arrêt de votre consommation entraîne des signes de "manque". N'hésitez pas à faire appel à un professionnel de santé ou consultez les ressources ci-dessous.				
Dragées info service : 0 800 23 12 12 - De 9h à 2h, 7 jours sur 7. Ecoute cannabis : 0 990 990 948 - De 9h à 2h, 7 jours sur 7. Appels anonymes et gratuits depuis un poste fixe. <a href="http://www.dragees-info-service.fr">www.dragees-info-service.fr</a>					
Retrouvez ce questionnaire en ligne sur <a href="http://www.nspaid.org">www.nspaid.org</a>					

EDH/MSO - Bernard Anjal Gaspard - Octobre 2013

■ FIGURE 47 CUDIT-R-Fr, partie 2

## 4. Prise en charge

### A) Généralités

Les troubles de l'usage de substances (*substance use disorder*, SUD), dont fait partie le CUD, sont fréquemment associés à une ou plusieurs comorbidités psychiatriques. Cette situation est généralement désignée sous le terme de « **pathologies duelles** » [*dual diagnosis*].

Certain·e·s chercheur·euse·s avancent que jusqu'à 75 % des patient·e·s atteint·e·s d'un trouble psychiatrique grave pourraient présenter un SUD et, inversement, que 60 % des adultes atteint·e·s de SUD pourraient présenter un trouble psychiatrique grave<sup>[492,493]</sup>.

À titre d'illustration, dans une enquête australienne publiée en 2000, les deux tiers des personnes qui avaient un SUD présentaient également un autre diagnostic psychiatrique<sup>[494]</sup>. Avec un niveau de preuve supérieur, on peut citer une méta-analyse de 2012 qui a conclu que 23 % des personnes présentant un SUD seraient également éligibles au diagnostic de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)<sup>[495]</sup>. Pour en revenir à la question spécifique du cannabis, on peut mentionner une enquête menée aux USA, dans laquelle les individus ayant présenté un CUD dans les 12 derniers mois avaient sur surrisque vis-à-vis de plusieurs comorbidités psychiatriques : troubles de l'humeur (OR 3,8), troubles anxieux (OR 2,8), TSPT (OR 4,3) et troubles de la personnalité (OR 4,8)<sup>[496]</sup>.

#### Cette situation mérite deux commentaires :

- lorsqu'un diagnostic de SUD est posé, y compris pour le cannabis (CUD), il est important de penser à **chercher d'éventuelles comorbidités psychiatriques associées**. Il convient toutefois de garder à l'esprit que l'existence d'une consommation active de substances peut compliquer le diagnostic d'autres troubles psychiatriques ;
- en cas de double diagnostic, bien que chaque situation soit particulière, **il est généralement préférable de traiter les deux troubles de façon simultanée** plutôt que séquentielle<sup>[497-499]</sup>.

**En outre**, au-delà des troubles psychiatriques comorbides, l'usage concomitant de cannabis et de tabac est fréquent<sup>[500-502]</sup>. Chez les personnes qui consomment du cannabis sous forme de joints, une problématique addictive au tabac peut facilement être masquée par le non-usage de « simples » cigarettes, alors que chaque joint est généralement confectionné avec du tabac. Chez des usager·ère·s présentant ce profil et qui sollicitent une aide sur la question du cannabis, le sujet d'un accompagnement concomitant sur la question du tabac devra se poser. Ainsi, il apparaît raisonnable de systématiser la prescription d'une substitution nicotinique adaptée chez ces personnes. Par ailleurs, certains éléments bibliographiques suggèrent qu'une substitution nicotinique pourrait réduire les affects négatifs liés au sevrage en THC, même chez les non-fumeur·euse·s<sup>[503]</sup>.

### B) Objectifs de la prise en charge addictologique

Les personnes qui présentent une problématique addictive et qui sollicitent une aide extérieure n'ont pas toutes la même objectif. Certaines souhaitent s'orienter vers un objectif d'**abstinence**, d'autres s'inscrivent plutôt dans une volonté de **mieux gérer ou de réduire leurs consommations**,

ou simplement de réduire les risques associés. Ces objectifs doivent être discutés entre les patient·e·s et les professionnel·le·s qui les accompagnent.

### CONCERNANT LE TROUBLE DE L'USAGE DU CANNABIS (CUD)

- Dans tous les cas, les interventions psychosociales ont démontré leur efficacité.
- **Si l'objectif est l'arrêt**, l'étape de l'**induction** de l'abstinence peut être accompagnée, si nécessaire, par des traitements médicamenteux visant à limiter les éventuels symptômes liés au sevrage. Pour le **maintien** de l'abstinence, les options pharmacologiques spécifiques semblent plus limitées (sans remettre en cause la pertinence du traitement des possibles comorbidités).
- **Si l'objectif est différent** (maîtrise ou réduction des consommations, réduction des risques associés), la situation se discute au cas par cas.

## C) Pharmacothérapies

Le **sevrage** du cannabis peut occasionner, entre autres : un *craving* (besoin irrésistible de consommer), des troubles de l'humeur, de l'anxiété, une perte d'appétit ou des troubles du sommeil<sup>[308,504]</sup>. Parmi les différents symptômes de sevrage, les troubles du sommeil seraient un des plus durables (jusqu'à 45 jours après arrêt) et particulièrement prédictifs du risque de rechute<sup>[323]</sup>. Il est possible de proposer une intervention médicamenteuse pour soulager certains de ces symptômes. Mais il s'agit d'une prise en charge symptomatique, non spécifique du CUD. Mentionnons également qu'il existe un risque d'addiction avec certaines molécules telles que les benzodiazépines, dont l'usage devra donc être limité, si possible.

À l'heure actuelle, **il n'existe pas de pharmacothérapie spécifique validée** du trouble de l'usage de cannabis. Néanmoins, plusieurs médicaments ont été proposés dans cette indication, avec des résultats inégaux. Parmi les molécules évoquées, on peut citer la N-acétylcystéine<sup>[505]</sup> (résultats plutôt favorables), la gabapentine<sup>[506]</sup> (résultats plutôt favorables) ou le topiramate<sup>[507]</sup> (résultats plutôt mitigés, très mauvaise tolérance). Une étude très préliminaire suggère également que la mirtazapine pourrait soulager les troubles du sommeil dans le sevrage du cannabis, mais sans avoir d'impact sur les taux de rechute<sup>[508]</sup>. Les différentes options proposées ont fait l'objet d'une revue de la littérature par Brezing & Levin en 2018<sup>[504]</sup> et d'une revue Cochrane en 2019<sup>[509]</sup>.

La question d'une éventuelle substitution par des **agonistes cannabinoïdes** s'est également posée, comme cela se fait avec la nicotine ou les opioïdes. Il a ainsi été montré que les nabiximols<sup>[510,511]</sup> et la nabilone<sup>[512]</sup> réduisaient le syndrome de sevrage du cannabis et les consommations de cannabis durant le traitement. Cependant, aucune recommandation ne peut être faite à ce stade.

Par ailleurs, le sujet du CBD a également été évoqué, avec des résultats mitigés : un essai clinique a suggéré que le CBD réduisait les consommations de cannabis<sup>[513]</sup>, tandis qu'un autre ne retrouve pas cet effet<sup>[108]</sup>. Un autre essai clinique est actuellement en cours<sup>[514]</sup>.

Enfin, il convient de mentionner qu'un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la signalisation cellulaire des récepteurs CB<sub>1</sub> (*CB<sub>1</sub> signaling-specific inhibitor*, CB<sub>1</sub>-SSI) est en

cours de développement dans le traitement du CUD <sup>[249]</sup>. Les résultats n'ont pas encore été publiés mais, en septembre 2024, le laboratoire a informé ses investisseurs de résultats décevants dans un essai clinique de phase 2b <sup>[515]</sup>.

## D) Interventions psychosociales

Parmi les interventions psychosociales les mieux évaluées dans les prises en charge addictives, et plus spécifiquement dans le cadre du CUD, figurent les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et l'entretien motivationnel (EM).

Une revue Cochrane sur ce sujet estime que des preuves consistantes soutiennent l'intérêt des TCC, de l'EM, et plus particulièrement de la combinaison des deux, dans la prise en charge du CUD, notamment pour réduire la fréquence d'usage de cannabis au cours du suivi à court-terme. Les auteur·rice·s se montrent néanmoins plus réservé·e·s sur le long-terme. Selon ces travaux, les TCC et l'EM auraient une efficacité équivalente, toutefois inférieure à l'association des deux techniques <sup>[516]</sup>.

### (i) THÉRAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES (TCC)

Issues d'un rapprochement entre les courants cognitivistes et comportementalistes dans les années 1980, puis complétées par les approches émotionnelles dites « de la troisième vague », les **thérapies cognitivo-comportementales** ou TCC (*cognitive behavioral therapies*, CBT) explorent les relations entre les comportements, la cognition et les émotions. Ce sont des thérapies pratiques, centrées sur un objectif. Elles visent à identifier les schémas cognitifs dysfonctionnels associés à des comportements inadaptés et une souffrance émotionnelle, dans le but de favoriser des patterns cognitifs plus fonctionnels, associés à des améliorations comportementales et émotionnelles <sup>[517,518]</sup>.

Les TCC font partie des interventions psychosociales les mieux éprouvées sur le plan scientifique, avec des preuves d'efficacité dans plusieurs troubles psychiatriques.

### (ii) ENTRETIEN MOTIVATIONNEL (EM)

L'**entretien motivationnel** (EM) est une approche de la relation d'aide, conceptualisée dans les années 1980 par les psychologues Miller & Rollnick.

Selon les mots de ses inventeurs, l'entretien motivationnel « est un style de conversation collaboratif permettant de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers le changement » [deuxième édition française <sup>[519]</sup>]. Ou encore, une « façon particulière d'échanger avec les gens à propos du changement et du développement afin de renforcer leur motivation personnelle et leur engagement » [troisième édition française <sup>[520]</sup>]. L'entretien motivationnel est particulièrement indiqué en addictologie. Les grands principes de l'EM sont résumés dans l'encart 4.

**Les quatre principes cardinaux de l'esprit de l'EM selon Miller & Rollnick** <sup>[519,520]</sup>**Le partenariat**

La relation d'aide ne se conçoit pas de façon verticale, d'un-e soignant-e expert-e vers un-e patient-e passif-ve. Elle se construit de façon horizontale, d'égal-e à égal-e, entre deux expert-e-s : l'un-e de l'accompagnement, l'autre de sa propre vie. Cela nécessite que la personne accompagnée se sente bienvenue et respectée.

**Le non-jugement ou acceptation**

Le non-jugement consiste à accepter sans réserve ce que le-a bénéficiaire apporte. Il ne s'agit pas d'approuver ses actions, mais simplement de ne pas porter de jugement à leur sujet. Ce qui implique, d'une part, de reconnaître la valeur inconditionnelle de l'autre dans son individualité ; d'autre part, d'essayer de comprendre son point de vue (empathie) ; troisièmement, de soutenir son autonomie ; et, enfin, de valoriser ses capacités et ses efforts.

**L'altruisme**

Dans le contexte de l'EM, l'altruisme correspond au fait de donner la priorité absolue à la santé et au bien-être de la personne que l'on sert.

**L'évocation ou promotion de l'autonomie**

La promotion de l'autonomie consiste à considérer que les ressources existent chez le-a bénéficiaire et que le rôle de l'accompagnant-e est de l'aider à les puiser en ellui. Le-a professionnel-le n'a pas pour rôle de fournir une solution, mais d'aider la personne à exprimer ses propres ressources pour y trouver une solution.

## RÉSUMÉ Chapitre VII

L'usage chronique de cannabis peut, dans certains cas, conduire à des phénomènes addictifs désormais regroupés sous la terminologie de « trouble de l'usage de cannabis » (*cannabis use disorder*, CUD). Cette situation concernerait approximativement entre 10 et 20 % des usager·ère·s de cannabis.

**Pour l'établissement formel du diagnostic**, des critères diagnostiques ont été proposés par plusieurs sociétés savantes. Par exemple, l'Association américaine de psychiatrie propose les siens dans son ouvrage de référence, le DSM-5. Toutefois, ces listes de critères ne sont que des outils, seule une évaluation complète par un·e professionnel·le spécialisé·e et expérimenté·e permet d'établir un diagnostic pertinent. Le trouble de l'usage de cannabis, et les troubles d'usage de substances de manière générale, sont fréquemment associés à des comorbidités psychiatriques diverses qu'il conviendrait également de rechercher à cette occasion.

**Pour le repérage en soins primaires** et l'autoévaluation, d'autres types d'outils ont été proposés. Il convient cependant d'insister sur le fait que **le repérage n'équivaut pas à un diagnostic**. C'est un outil de *screening* qui, s'il fournit un résultat positif, doit inciter à la réalisation d'une évaluation plus poussée de la situation (si la personne concernée le souhaite, naturellement). Parmi les outils de repérage qui ont été proposés, deux questionnaires validés en français nous semblent particulièrement intéressants. Il s'agit du CAST et du CUDIT-R. Les questions, cotations et seuils sont détaillés dans le texte.

**Concernant la prise en charge**, les objectifs thérapeutiques (abstinence, réduction des consommations) s'établissent au cas par cas dans le cadre de l'alliance thérapeutique entre le·a professionnel·le et le·a bénéficiaire. En 2024, il n'existe **aucun traitement médicamenteux spécifique validé dans le CUD**. Certaines molécules ont été évoquées mais les résultats ne sont, à ce jour, pas suffisants pour émettre des recommandations générales. Toutefois, la survenue d'un syndrome de sevrage peut être accompagnée par certains traitements symptomatiques non spécifiques. Il pourrait également sembler pertinent d'envisager la substitution nicotinique de manière plus systématique. **En termes d'interventions psychosociales**, les approches les plus efficaces sont les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et l'entretien motivationnel (EM), qui seraient isolément d'efficacité comparable, mais inférieure à celle de l'association des deux techniques. •







# Réduction des risques



## 1. Principe et définitions

La **réduction des risques** (RDR) est une politique pragmatique de santé publique proposant de réduire les dommages sanitaires et sociaux liés à l'usage de drogues<sup>[521]</sup>. Cela implique de hiérarchiser les risques et dommages, afin de promouvoir les comportements qui soient à la fois les moins délétères possibles et les mieux acceptés par les usager·ère·s.

Cette démarche présuppose d'admettre<sup>[521-523]</sup> :

- qu'il n'existe pas de sociétés sans drogues et qu'il est illusoire de croire que leur éradication est possible ;
- que les usager·ère·s sont des personnes responsables capables de modifier leurs comportements quand on leur en donne les moyens ;
- que les réponses doivent être adaptées aux besoins des usager·ère·s et qu'il est donc nécessaire de les intégrer dans le processus d'élaboration de ces réponses.

Née dans les années 1980, la RDR visait à répondre à l'urgence sanitaire de l'épidémie de SIDA, qui décimait alors les usager·ère·s de drogues par voie injectable. Initialement, la RDR était donc particulièrement centrée sur les risques infectieux à transmission parentérale, ce qui explique la nature des premières mesures mise en place : la vente libre des seringues (1987), les programmes d'échanges de seringues (à partir de 1989), la généralisation du kit d'injection Stéribox® en pharmacie (1994), les traitements de substitution (expérimentation limitée à partir de 1973, en droit commun à partir de 1995-1996). Progressivement, cette politique s'étend à des populations non injectrices en développant de nouveaux outils (« roule ta paille », pipes à crack, etc.), jusqu'à s'adresser à l'ensemble des usager·ère·s de drogues, y compris les consommateur·rice·s de cannabis.

## 2. RDR et cannabis

Comme pour toute drogue, la consommation de cannabis expose à certains risques. **La seule façon d'éviter tout risque est de ne pas en consommer.**

Dans les cas où l'abstinence n'est pas possible ou souhaitée, les risques peuvent être réduits par la mise en œuvre de conseils pratiques adaptés à la situation et aux objectifs de chaque usager·ère.

L'objectif ici n'est pas d'inciter à la consommation du cannabis mais de proposer aux personnes qui font ce choix des conseils pour réduire les risques associés.

## A) Principes généraux

### • CHOIX DE LA CONSOMMATION

- Si possible, évitez de consommer du cannabis.
- Dans le cas contraire, la première consommation devrait être retardée au maximum. L'idéal serait de ne pas consommer de cannabis avant l'âge de 25 ans (fin de maturation cérébrale).
- Évitez de consommer du cannabis en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, addictifs ou cardiovasculaires.
- Si vous suivez un traitement médical, il est possible que l'usage de cannabis génère des interactions avec celui-ci et perturbe son efficacité.

### • CHOIX DU PRODUIT

- Privilégiez les produits les moins dosés en THC et ceux contenant également du CBD.
- Évitez les formes très concentrées type *dab* (BHO, *rosin*, *live resin*, *wax*, etc.).
- En cas de doute sur un produit, vous pouvez le faire analyser par un dispositif d'analyse de drogues.
- Évitez autant que possible les cannabinoïdes de synthèse dont la toxicité est mal connue.
- Si vous consommez des cannabinoïdes de synthèse, évitez de fumer ou vaporiser les versions « acétates » (molécules dont le nom finit souvent par O : THCO, HHCO, HHCP0, etc.) en raison d'une possible toxicité pulmonaire.

### • CHOIX DU MODE DE CONSOMMATION

- Dans la mesure du possible, évitez de consommer par voie fumée, en privilégiant des modes de consommation alternatifs : vaporisation (effets rapides) ou ingestion (effets lents).
- **En cas de consommation par voie fumée**, évitez de mélanger le cannabis à du tabac, utilisez des filtres à base de charbon actif ou, à défaut, des filtres de cigarettes, plutôt que des filtres en carton, évitez de retenir la fumée dans vos poumons trop longtemps.
- **En cas de consommation par voie orale**, les délais d'apparition des effets sont longs. Patientez au moins deux heures avant de reprendre une nouvelle dose.
- Évitez les mélanges de produits (alcool, autres drogues, etc.).
- Évitez de consommer seul, entourez-vous si possible de personnes de confiance.
- Évitez de consommer sur la voie publique (risque d'accidents, de crises d'angoisses ou d'arrestation).

### • CHOIX DE LA DOSE ET DE LA FRÉQUENCE

- Règle générale : « *start low, go slow, stay low* » (commencez à faible dose, augmentez progressivement).
- Essayez de ne pas consommer du cannabis tous les jours, par exemple en planifiant des périodes de non-consommation, ou en quantités très importantes.
- Une tolérance s'installe en cas de consommation régulière mais elle diminue rapidement lors des périodes de non-consommation. En cas de reprise des consommations après une pause, ne reprenez pas à la dose précédant l'arrêt.

### • SITUATIONS PARTICULIÈRES

- Évitez au maximum de prendre le volant après avoir consommé, privilégiez toute autre option

disponible : rentrer à pied, prendre les transports en commun, se faire ramener, prendre un taxi, dormir sur place, etc.

- Évitez de consommer du cannabis en cas de grossesse ou d'allaitement.
- Si vous pensez avoir des difficultés à gérer vos consommations, n'hésitez pas à solliciter une aide extérieure : consultations jeunes consommateurs, addictologue, psychiatre, psychologue, médecin généraliste, pharmacien, infirmier, association d'aide aux usager·ère·s, parent, proche, enseignant, etc.

#### • URGENCES

- En cas d'urgence (crise d'angoisse, pensées suicidaires, douleurs thoraciques, accident, blessure, etc.) : contactez les urgences au 15 (France) ou au 112 (Europe).

• **DES CAMPAGNES DE PRÉVENTION** existent, par exemple celles réalisées par Santé Publique France<sup>[524]</sup>.

#### • DES RESSOURCES UTILES PEUVENT ÊTRE OBTENUES VIA LES SERVICES SUIVANTS :

- Drogues Info Service : 0800 23 13 13 ; [www.drogues-info-service.fr](http://www.drogues-info-service.fr) ;
- Écoute Cannabis : 0 980 980 940 ;
- Addict'Aide : <https://www.addictaide.fr/> ;
- Centre Anti Poison de votre région : <https://centres-antipoison.net/> ;
- Centre d'Addictovigilance de votre région : <https://addictovigilance.fr/centres/> ;
- Communautés d'usager·ère·s :
  - **Cannabis** :
    - Principes Actifs : <https://www.principesactifs.org/> ;
    - NORML : <https://www.norml.fr/> ;
  - **Toutes drogues** :
    - Psychoactif : <https://www.psychoactif.org/> ;
    - Techno+ : <https://technoplus.org/>.

## B) Éléments de dosage

### (i) CANNABIS À INHALER

Les formes à inhaler, notamment les fleurs, peuvent être définies comme relativement difficiles à doser de façon précise, en raison de nombreux facteurs de variabilité : taux de THC variable d'un produit à l'autre, voire entre deux échantillons d'un même produit, teneur pas toujours indiquée ou de façon approximative, quantité préparée sans pesée, dose absorbée variable en fonction du mode de consommation (combustion vs vaporisation), de la température, de la profondeur d'inhalation, du temps de rétention pulmonaire, des particularités de chacun·e, etc. Ainsi, même en connaissant la teneur en THC du produit et la quantité utilisée, il est extrêmement difficile de prédire à quelle dose de THC l'usager·ère s'expose réellement.

Cependant, l'inhalation possède l'avantage de provoquer des effets rapides, ce qui permet aux usager·ère·s de « doser » les quantités inhalées en fonction des premiers effets ressentis à la suite des inhalations précédentes.

Bien que peu utile dans les faits, précisons ici, à titre d'information, que le pourcentage de THC doit s'entendre comme un pourcentage massique. Si l'on souhaite transformer un taux de THC exprimé en pourcentages vers des milligrammes de THC par gramme de produit, il faut multiplier la valeur en pourcents par un facteur 10.

Par exemple : une fleur à 18 % de THC contient 180 mg (18 x 10) de THC pour 1 g de fleurs.

#### DÉMONSTRATION

« X % THC m/m » signifie X g de THC pour 100 g de fleurs,

soit  $\left(\frac{X}{100}\right)$  g de THC pour 1 g de fleurs,

soit  $\left(\frac{X}{100}\right) \times 1000 = 10 X$  mg de THC pour 1 g de fleurs.

#### • EN PRATIQUE, ET A FORTIORI SI VOUS N'AVEZ PAS L'HABITUDE

- Si vous avez accès à la teneur en THC, **privilégiez les produits les moins concentrés** (par exemple inférieurs à 10 % de THC).
- **Utilisez de petites quantités**, d'autant plus faibles que la teneur est élevée. Il est plus facile de compléter une dose trop faible que de gérer une surdose (« *start low* »).
- **Consommez à votre rythme**, sans vous presser (« *go slow* »). Une fois obtenus les effets attendus, vous pouvez cesser de consommer. **Il n'y a aucune obligation à terminer un joint** (ou la quantité chargée dans un vaporisateur).

#### (ii) CANNABIS À INGÉRER

L'administration de cannabis par voie orale séduit de plus en plus d'usager·ère·s (cf. chapitre III.3.B.ii.). En l'état actuel, les formes à ingérer présentent l'avantage d'épargner l'arbre pulmonaire et, généralement, d'afficher les quantités de THC qu'elles contiennent (ce qui est rarement le cas des formes à inhaler). Toutefois, en l'absence de cadre réglementaire clair, il n'est pas garanti que les dosages indiqués sur les produits soient exacts.

#### • LA VOIE ORALE POSSÈDE CEPENDANT DES DIFFÉRENCES IMPORTANTES AVEC L'INHALATION

- **Les effets sont plus longs à arriver**, le délai peut prendre jusqu'à deux heures. Par conséquent, **ne reprenez pas une seconde dose sans avoir attendu au moins deux heures après la première**. Dans le cas contraire, vous pourriez expérimenter une surdose, par ailleurs bien plus longue que par voie inhalée.
- **Les effets durent plus longtemps**. En première approximation, **considérez que vous serez impacté·e pendant au moins 6 heures**, mais peut-être plus. Tenez en compte au regard de vos activités ou obligations.
- **Certains considèrent que les effets sont « plus forts »**, car cette voie d'administration occasionne la formation dans l'organisme de quantités importantes d'un métabolite actif plus sédatif que le THC lui-même.

• **EN PRATIQUE, ET A FORTIORI SI VOUS N'AVEZ PAS L'HABITUDE**

- Si vous n'avez pas l'habitude du THC, que vous consommez peu ou que n'avez pas consommé depuis plusieurs semaines, considérez que votre tolérance est faible. Privilégiez de faibles doses et attendez deux heures pour aviser.
- **Pour les produits comestibles solides** : faites attention à la composition des produits disponibles sur le marché. **Certaines boutiques fournissent des edibles hautement dosés qui sont destinés à des usager·ère·s particulièrement tolérant·e·s**, et donc probablement trop dosés pour la plupart des consommateur·rice·s.
- **Pour les huiles** :
  - **Si l'huile indique une quantité de THC par goutte**, cette valeur ne s'applique qu'au compte-goutte qui est fourni avec l'huile (le volume d'une goutte diffère d'un compte-goutte à l'autre).
  - **Si l'huile indique une quantité de THC par millilitre**, utilisez l'outil le plus précis que vous avez à disposition (pipette fournie, seringue, etc.)
  - **Si l'huile indique une concentration en pourcents** : en supposant qu'il s'agisse d'un pourcentage massique (% m/m), ce qui n'est pas systématique, et au prix d'une double approximation, on peut estimer que la quantité de THC en milligrammes par millilitre d'huile peut être approximée en multipliant le pourcentage par 10. Par exemple : si l'huile affiche 5 % m/m de THC, alors elle contient environ 50 mg de THC par ml (en réalité, légèrement moins).

**DÉMONSTRATION**

Soit la concentration massique de l'huile en THC :

$$C_m = \frac{\text{masse (THC)}}{\text{masse (Huile)}}$$

Exprimée en pourcents, elle prend la valeur **X** (« X % m/m ») :

$$C_m = \frac{X}{100}$$

..... On en déduit que  $\text{masse (THC)} = \frac{X \cdot \text{masse (Huile)}}{100}$

Soit la masse volumique de l'huile :  $\rho_H = \frac{\text{masse (Huile)}}{\text{Volume (Huile)}}$

..... On en déduit que  $\text{masse (Huile)} = \rho_H \cdot \text{Volume (Huile)}$

Soit enfin la densité de l'huile :  $d_H = \frac{\rho_H}{\rho_{\text{eau}}}$

..... On en déduit que :  $\rho_H = d_H \cdot \rho_{\text{eau}}$

En remplaçant les termes :

$$\text{masse (THC)} = \frac{X \cdot \text{masse (Huile)}}{100} = \frac{X \cdot \rho_H \cdot \text{Volume (Huile)}}{100} = \frac{X \cdot d_H \cdot \rho_{\text{eau}} \cdot \text{Volume (Huile)}}{100}$$

La masse volumique de l'eau est approximée à 1 000 mg/ml (en réalité 997)

La densité de l'huile est approximée à 1 (dépend de l'huile, environ 0,92)

Ce qui nous donne

$$\text{masse (THC)} = \frac{X \cdot d_H \cdot \rho_{\text{eau}} \cdot \text{Volume (Huile)}}{100} \approx \frac{X \cdot 1 \cdot 1000 \cdot \text{Volume (Huile)}}{100}$$

La concentration volumique de l'huile en THC étant définie comme :  $C_V = \frac{\text{masse (THC)}}{\text{Volume (Huile)}}$

On peut donc l'approximer à  $C_V \approx \frac{10 \cdot X \cdot \text{Volume (Huile)}}{\text{Volume (Huile)}} \approx 10 X$

## C) Gestion de la tolérance

Si vous constatez l'installation d'une tolérance, c'est-à-dire la baisse d'efficacité d'une dose donnée ou le besoin d'augmenter les doses pour ressentir un effet auparavant obtenu avec des doses plus faibles, vous pourriez trouver un intérêt dans l'instauration de périodes de non-consommation.

Si vous le souhaitez, vous trouverez ci-après (figure 48) un outil d'intervention de « resensibilisation » au THC développé par le Centre d'expertise et de collaboration en troubles concomitants (CECTC, Canada). Il vise à réduire la tolérance au THC dans le but de diminuer les quantités de THC nécessaires à l'obtention d'un effet donné, et ainsi réduire les risques associés à l'usage de volumes importants.

## D) Visuels RDR

Vous trouverez ci-après (figure 49 à figure 54) plusieurs visuels d'origines diverses proposant des conseils en matière de réduction des risques liés au cannabis.

### Étapes du protocole : Abstinence (2 jours) • reprise de consommation (3 jours) • phase finale (1 jour)

Noter la consommation au jour 1 versé avant de démarrer la période d'abstinence afin de comparer la quantité actuelle à celle qui sera identifiée au jour 6. Concevoir la période d'abstinence comme une manière de se revitaliser et de viser un confort maximal pour un risque minimal.

#### Adresses et procédures pour entamer l'abstinence

- 1 Lors de la dernière séance de consommation pré-abstinence, savourer l'expérience en prenant le temps d'en ressentir pleinement les effets.
- 2 Ranger le matériel de consommation et la source de cannabis s'il en reste.
- 3 Entrer l'heure de début de la courte période d'abstinence, la date de début, l'heure et la date de fin dans le journal d'inhalation versé.
- 4 Boire de l'eau et rester hydraté en tout temps.

#### Procédure d'inhalation lors de la reprise de la consommation

- 1 Établir l'inventaire interne de départ avant de démarrer la séance de consommation et écrire le résultat sur la feuille : établir un score de 1-10 (1 = très mauvais, 10 = excellent).

**Respiration** : quelle facilité et aisance à respirer ?

**Corps** : confort et calme à l'intérieur du corps ? Est-ce facile de demeurer immobile et confortable ?

**Esprit** : est-ce facile de sentir un sentiment de satisfaction et d'appréciation ? Facilité à sourire en ce moment ?
- 2 Prendre 1 inhalation (vaporisation, pipe, joint) ;

Attendre 5 minutes ;

Évaluer l'inventaire interne post-inhalation et noter les scores dans le journal au jour approprié.
- 3 Si y a augmentation de 1 des 3 scores suite à l'inhalation ou tout autre effet perceptible, cesser ici. Si n'y a aucun effet perceptible et/ou aucune augmentation dans les scores de l'inventaire, répéter l'étape 2.

**IMPORTANT** : il faut écouter son corps et ne pas dépasser la dose minimale qui procure un effet. Moins de cannabis = plus d'effet. Respecter l'incrément minimal de 1 INHALATION.

#### JOUR 1 - Abstinence

Quantité de cannabis par séance actuellement ? \_\_\_\_\_

Quantité de cannabis par jour actuellement ? \_\_\_\_\_

Quantité de cannabis par semaine actuellement ? \_\_\_\_\_

Heure de départ de la période d'abstinence : \_\_\_\_\_

Date de fin de la période d'abstinence (4 jours) : \_\_\_\_\_

Heure de fin de la période d'abstinence : \_\_\_\_\_

Retour aux activités et intérêts de l'individu de manière autodirigée et à son rythme et à son rythme.

#### JOUR 2 - Abstinence

Il ne s'agit que d'un abstinence ! Pour faciliter la bonne continuation du processus, se procurer d'autres sensations par certains des éléments listed ci-dessous qui peuvent aider à faciliter l'abstinence.

Neurones	Régulateurs	Activités
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méditation</li> <li>• Yoga</li> <li>• Marche de gratitude</li> <li>• Journaling, journal</li> <li>• Exercices de respiration</li> <li>• Tai Chi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Exercices de gratitude</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Pratiques de gratitude</li> <li>• Pratiques de gratitude</li> </ul>

#### JOUR 3 - Reprise de la consommation

**Objectif de la journée** : ressentir l'effet minimal du cannabis.

**Instructions internes** : évaluer les effets respiratoires, corps, esprit de 1 à 10 avant de commencer à inhaler.

Respiration	Corps	Esprit
<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>

Prendre 1 inhalation, attendre 5 minutes, vérifier l'inventaire interne, répéter si aucun des trois scores ne augmente. Si un score augmente cesser la séance. Cesser dès qu'il y a le moindre effet perceptible.

#### JOUR 4 - Diminution de la tolérance

**Objectif de la journée** : ressentir l'effet minimal du cannabis.

**Instructions internes** : évaluer les effets respiratoires, corps, esprit de 1 à 10 avant de commencer à inhaler.

Respiration	Corps	Esprit
<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>

Prendre 1 inhalation, attendre 5 minutes, vérifier l'inventaire interne, répéter si aucun des trois scores ne augmente. Si un score augmente cesser la séance. Cesser dès qu'il y a le moindre effet perceptible.

#### JOUR 5 - Augmentation des récepteurs

**Objectif de la journée** : continuer vers récepteurs à cannabis élevés.

**Instructions internes** : évaluer les effets respiratoires, corps, esprit de 1 à 10 avant de commencer à inhaler.

Respiration	Corps	Esprit
<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>

Prendre 1 inhalation, attendre 5 minutes, vérifier l'inventaire interne, répéter si aucun des trois scores ne augmente. Si un score augmente cesser la séance. Cesser dès qu'il y a le moindre effet perceptible.

#### JOUR 6 - Quantité optimale

**Objectif de la journée** : trouver la plus faible dose pour un effet optimal.

**Instructions internes** : évaluer les effets respiratoires, corps, esprit de 1 à 10 avant de commencer à inhaler.

Respiration	Corps	Esprit
<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>	<p>Pré-inhalation</p> <p>Post-inhalation</p> <p>Score (1-10)</p>

Prendre la plus faible dose possible, vérifier l'inventaire interne, cesser dès que tout effet est obtenu sans diminution de scores. Lancer les trois domaines de l'inventaire. Noter la quantité totale consommée.

■ FIGURE 48 Protocole de resensibilisation au THC (CECTC)

## Conseils pour diminuer sa consommation de cannabis



### PLANIFIER

Si certaines personnes ou certains endroits vous incitent à consommer plus de cannabis que vous ne le souhaitez, évitez-les. Si vous avez de la difficulté à ne pas consommer chez vous, ne gardez pas de cannabis à la maison. Lorsqu'une envie de consommer vous prend, dites-vous qu'elle finira par passer. N'oubliez pas les raisons pour lesquelles vous voulez diminuer votre consommation et concentrez-vous sur des façons plus saines de passer votre temps.



### S'AMUSER

Participez à une activité qui n'implique aucune consommation de cannabis. Occupez votre temps libre avec des passe-temps, des amis et des membres de votre famille qui vous font du bien. Si vous consommez pour gérer votre stress ou être à l'aise en société, trouvez d'autres techniques et stratégies, comme des exercices de respiration, la méditation, le yoga ou remplacer une pensée négative par une pensée positive.



### PRENDRE SON TEMPS

Si vous consommez une journée, évitez de le faire à nouveau pendant au moins un jour. Pour réduire votre consommation, il est important de rompre l'habitude quotidienne. La fiche personnelle de suivi (page 20) est un outil pratique pour surveiller et gérer cet aspect.

■ FIGURE 49 Visuel RDR cannabis (RESPADD)

## Conseils pour diminuer les risques

Si réduire votre consommation de cannabis n'est pas dans vos plans, vous avez d'autres moyens de limiter les risques pour votre santé.



### ÉVITER LES MÉLANGES

Essayez de ne pas consommer de cannabis avec de l'alcool ou d'autres drogues. Les interactions avec d'autres substances peuvent avoir des effets secondaires indésirables. Mieux vaut aussi éviter le cannabis si vous prenez certains médicaments en vente libre ou sur ordonnance.

Pour en savoir plus, consultez les ressources *Le cannabis et les autres substances* et *Le cannabis et les médicaments* sur le site [ccidus.ca/cannabis](http://ccidus.ca/cannabis).

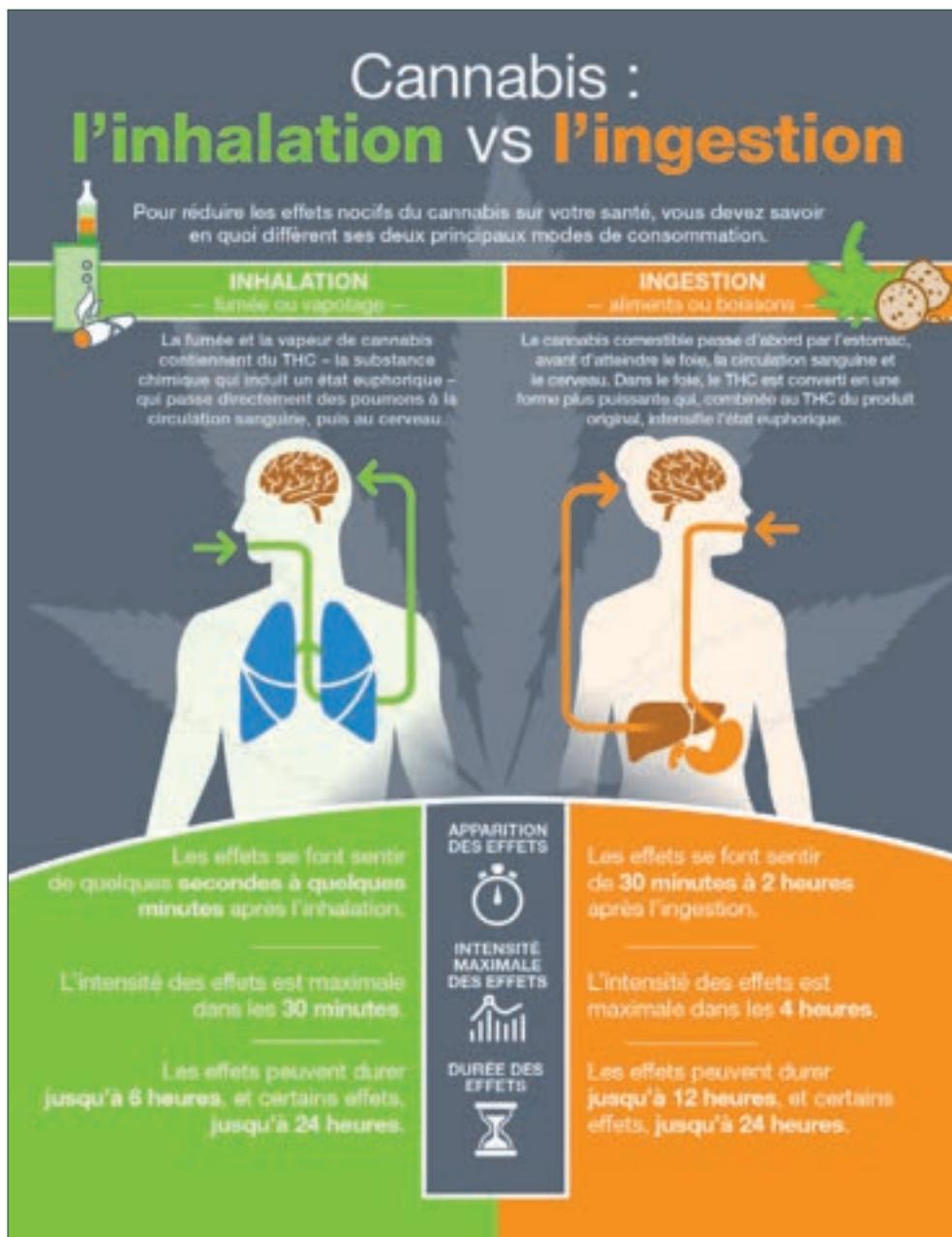


### ÉVITER DE CONDUIRE

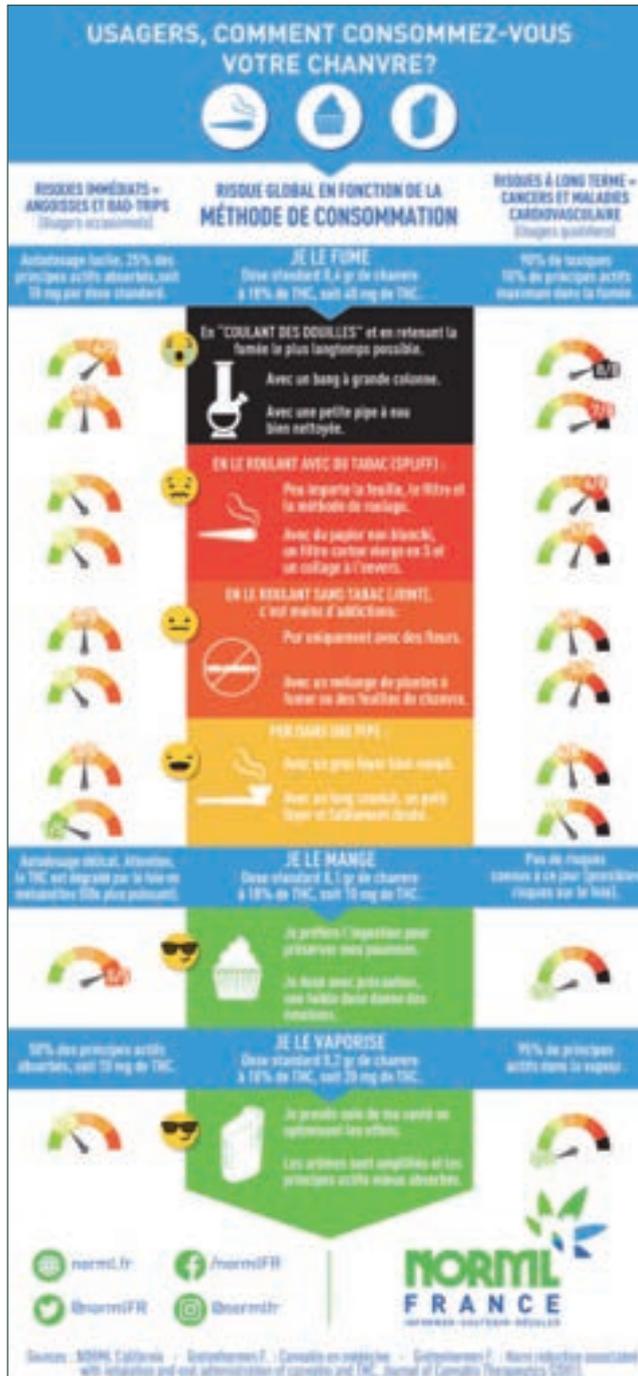
Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas d'équipement lourd après avoir consommé du cannabis. Comme ce dernier altère la pensée et la motricité, il rend la conduite plus difficile. Le cannabis fait doubler le risque de collision, qui augmente d'autant plus avec une consommation d'alcool supplémentaire.



■ FIGURE 50 Visuel RDR cannabis (RESPADD)



■ FIGURE 51 Visuel RDR cannabis (Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances), version redessinée par le RESPADD.



■ FIGURE 52 Visuel RDR cannabis (Norml France)

# Le Cannabis et Votre Santé

## 10 façons de réduire les risques lors de la consommation

La consommation de cannabis est maintenant légale pour les adultes, mais elle comporte des risques pour la santé. Si vous ne le consommez pas pour des raisons médicales, vous pouvez faire des choix éclairés pour une consommation plus sûre.

Retardez la consommation de cannabis jusqu'au plus tard possible dans la vie et ce, idéalement, après que vous aurez atteint l'âge adulte.



Évitez la consommation si vous êtes enceinte ou si vous ou des membres de votre famille avez des antécédents de psychose ou de problèmes liés à l'utilisation de substances.

Choisissez des produits de faible puissance, c.-à-d. ceux à faible teneur en THC ou qui contiennent une proportion plus élevée de CBD par rapport au THC.



Adoptez des modes de consommation sans fumer du cannabis en choisissant ceux qui comportent moins de risques, tels que le vapotage ou l'ingestion.

Évitez les produits de cannabis synthétiques tels que K2 ou Spice.

Si vous fumez du cannabis, évitez de l'inhaler profondément ou de retenir votre respiration.

La consommation occasionnelle, par exemple pendant une journée ou moins par semaine, est meilleure pour vous que la consommation régulière.



Les effets s'accumulent. Plus vous prenez de risques, plus vous êtes susceptible de nuire à votre santé.

Ne conduisez pas de véhicule ou ne faites fonctionner des machines lorsque vous avez les facultés affaiblies par le cannabis. Attendez au moins 6 heures après la consommation. N'oubliez pas que la combinaison d'alcool et de cannabis affaiblit davantage vos facultés.

Ne pas consommer de cannabis demeure la meilleure façon de protéger votre santé (à moins que la consommation soit recommandée sur le plan médical).

Lorsque vous consommez de cannabis, veuillez respecter les préoccupations liées à la santé et à la sécurité de votre entourage. N'hésitez pas à obtenir l'appui d'un professionnel de la santé si vous avez besoin d'aide pour limiter votre consommation de cannabis, si vous avez des symptômes de sevrage ou si votre consommation a des répercussions sur votre vie.



Agence de la santé  
publique du Canada

Public Health  
Agency of Canada

camh



Conseil canadien de contrôle du  
cannabis

Tous droits réservés. © 2018 Centre de ressources de santé mentale. Recommandations adaptées pour l'usage du cannabis à l'usage récréatif (CC-BY).

■ FIGURE 53 Visuel RDR cannabis (Santé Canada)

# CANNABIS

Comment réduire les risques ?

- ### MÉFIE-TOI DES PRODUITS DU MARCHÉ NOIR
- ### DOSE FAIBLEMENT SI TU NE CONNAIS PAS LE PRODUIT OU LE MODE DE CONSOMMATION
- ### REGARDE SI UNE DOSE DE THC PLUS FAIBLE TE CONVIENT
- ### ESSAIE DES MODES DE CONSOMMATION SANS COMBUSTION

  - « Vaporisateur »**  
 Remplacement idéal des produits fumés car sans combustion. Permet de contrôler la dose.
  - « Vaporisateur à eau »**  
 Remplacement idéal des produits fumés car sans combustion. Permet de contrôler la dose.
  - « Produits végétaux (pastilles) »**  
 Plus de modes possibles (succion, gélules, etc.) pour contrôler la dose.

En Suisse, même si le cannabis est la substance illégale la plus consommée, seule une petite minorité de la population en fait usage (moins d'une personne sur dix). C'est fait partie de ce groupe, quel que soit son mode de consommation, les risques pour la santé.

Evaluation du projet [www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home](https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home) Fiche d'information

- ### ÉVITE DE MÉLANGER LE CANNABIS AVEC L'ALCOOL OU D'AUTRES SUBSTANCES
- ### NE CONDUIS PAS ET ÉVITE LES ACTIVITÉS DEMANDANT TES PLEINES FACULTÉS

  - « Conduite »**  
 Peut généralement altérer des fonctions essentielles pour la conduite (perception spatiale, temps de réaction, temps de traitement des informations, etc.). Il est recommandé d'attendre 2 à 4 heures, voire 6 à 8 heures, si on ressent un effet que ça dure plus longtemps.
  - « Travail »**  
 Peut nuire à une réalisation des fonctions pendant 6 à 10 heures. Il est recommandé d'attendre que ça dure plus longtemps.
- ### PROTÈGE TON ENFANT
- ### EN CAS DE TROUBLE DE SANTÉ MENTALE, ÉVITE DE CONSOMMER ET CONSULTE
- ### QUESTIONNE-TOI RÉGULIÈREMENT SUR TA CONSOMMATION

**EN CAS DE BESOIN**  
 - Appeler le 112  
 - Appeler le 147  
 - Appeler le 116 111

**EN CAS DE DOUTE**  
 - Appeler le 116 111  
 - Appeler le 147  
 - Appeler le 112

■ FIGURE 54 Visuel RDR (Addiction Suisse)

## RÉSUMÉ Chapitre VIII

**L**a **réduction des risques** (RDR) est une politique de santé publique qui vise à réduire les risques et dommages sanitaires et sociaux liés à l'usage de drogues. Pour cela, les risques doivent être connus et hiérarchisés, ce qui permet de promouvoir les comportements les moins délétères possibles et les mieux acceptés par les usager-ère-s.

Née dans les années 1980 en réponse à l'épidémie de VIH, cette politique s'adressait initialement aux usager-ère-s de drogues par voie injectable, puis a étendu son champ d'action à tous types d'usages, et donc de également de produits.

**Dans le cas du cannabis**, plusieurs messages de RDR ont été développés dans le texte. Les principaux pourraient être résumés ainsi :

- si possible, évitez de consommer du cannabis ;
- sinon, évitez de consommer avant l'âge de 25 ans (fin de maturation cérébrale) ;
- évitez de consommer en cas d'antécédents psychiatriques, addictologiques ou cardiovasculaires ;
- évitez, autant que possible, les cannabinoïdes de synthèse ;
- privilégiez les produits les moins dosés en THC ainsi que ceux contenant également du CBD ;
- commencez à faible dose et adaptez progressivement ;
- essayez de ne pas consommer tous les jours, planifiez des périodes de pause ;
- si vous sentez que vous perdez le contrôle de vos consommations, n'hésitez pas à solliciter une aide extérieure ;
- si vous consommez par voie inhalée, privilégiez la vaporisation ;
- si vous consommez par voie orale, ne reprenez pas de seconde dose avant au minimum deux heures après la première ;
- évitez de consommer en cas de grossesse ou d'allaitement ;
- ne pas prenez pas le volant, privilégiez toute alternative existante ;
- en cas d'urgence, n'hésitez pas à prévenir les secours. •



# Techniques analytiques



**L**es techniques analytiques, au sens où nous l'entendons ici, intègrent les techniques utilisées pour la détection des consommations de drogues et celles utilisées pour les analyses de drogues.

## 1. Analyses sur prélèvements biologiques

Afin de détecter les consommations de cannabis, il est possible de réaliser des analyses sur plusieurs matrices biologiques. Les plus courantes sont **le sang, l'urine et la salive**. Il est également possible d'utiliser les cheveux, la sueur ou l'air exhalé, méthodes qui sont moins employées en routine. Les différentes matrices fournissent des informations différentes sur la temporalité et l'importance de l'usage.

Ces analyses sont le plus souvent réalisées dans le contexte du dépistage routier, mais aussi parfois dans le cadre professionnel.

Habituellement, deux tests sont réalisés <sup>(525)</sup> :

- **un test de dépistage** visant à détecter l'analyte recherché dans le prélèvement. Généralement, le dépistage est réalisé via des méthodes immunologiques type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technique*), ou par CCM (chromatographie sur couche mince) ;
- **un test de confirmation** visant à confirmer le résultat du dépistage. La confirmation est réalisée par mise en œuvre d'analyses plus poussées impliquant des méthodes chromatographiques élaborées.

En fonction des techniques utilisées et des matrices choisies, plusieurs analytes peuvent être dosés. Cependant, ils ne présentent pas tous un intérêt.

De plus, **il n'existe aucun marqueur établi de l'altération cognitive induite par le cannabis** <sup>(525)</sup>. À la différence de ce qu'il se passe avec d'autres drogues, comme par exemple l'alcool, la présence de THC dans le sang n'implique pas nécessairement que l'usager-ère soit encore significativement impacté-e par le produit.

Néanmoins, en France, ce n'est pas la conduite **sous influence** de stupéfiants qui est interdite mais simplement la conduite **après usage** de stupéfiants. Par conséquent, la question de l'altération des capacités à conduire n'entre pas en jeu, du point de vue légal.



Le **CBD** n'est ni enivrant, ni stupéfiant.  
Il n'est donc pas recherché lors des tests de dépistage routier.  
Néanmoins, les **produits CBD** contiennent parfois de faibles traces  
de **THC**, pouvant conduire à un dépistage positif, notamment  
en cas d'utilisation régulière <sup>(526)</sup>.

## A) Dans le sang

Le sang est une matrice exigeante : son recueil est invasif et nécessite l'intervention d'un-e professionnel-le formé-e au prélèvement.

Après usage de cannabis par voie inhalée (cf. pharmacocinétique, chapitre V.2.A.i.), le THC est détectable dans le sang en quelques secondes/minutes. Il est ensuite métabolisé en THC-OH (ou 11-OH-THC), métabolite actif, et en THC-COOH (ou 11-carboxy-THC), métabolite inactif. Les analyses toxicologiques sanguines dosent habituellement ces trois analytes.

Le THC-COOH sanguin n'a pas d'intérêt pour estimer les consommations récentes, il serait en effet détectable pendant plusieurs semaines après le dernier usage de cannabis <sup>(15)</sup>. Le THC-OH présenterait, par comparaison avec les taux de THC, un intérêt pour estimer le moment de la consommation <sup>(525)</sup> ; à condition toutefois de connaître le mode de consommation, car les taux de THC-OH sont supérieurs en cas d'usage par voie orale <sup>(151)</sup>.

C'est finalement le **THC** qui constitue le réel analyte d'intérêt dans le sang. Il est considéré comme le meilleur proxy disponible pour estimer les consommations récentes. On notera cependant que les effets enivrants du THC sont liés à ses concentrations cérébrales et non sanguines, les deux paramètres pouvant être légèrement décalés sur le plan temporel (phénomène que Grotenhermen qualifie d'*hystéresis*) <sup>(151)</sup>.

Chez les usager-ère-s occasionnel-le-s, les taux sanguins de THC restent usuellement détectables pendant quelques heures, tandis que chez les usager-ère-s régulier-ère-s, le THC pourrait rester détectable plus d'une semaine dans le sang <sup>(527)</sup>.

## B) Dans l'urine

L'urine est une matrice facile à recueillir bien que, dans un cadre médico-légal souhaitant superviser le recueil, un arbitrage puisse s'avérer nécessaire au regard des considérations de respect de l'intimité de l'usager-ère <sup>(525)</sup>.

L'urine contient peu de THC et de THC-OH, mais contient du **THC-COOH**, sous formes libre et conjuguée. Ce n'est en revanche pas un bon marqueur de l'exposition récente au cannabis dans la mesure où il pourrait y persister de trois jours (usager-ère-s occasionnel-le-s) à cinq à six semaines (usager-ère-s régulier-ère-s) après la dernière consommation <sup>(15)</sup>.

## C) Dans la salive

La salive est également une matrice facile à recueillir. S'il existe des méthodes analytiques permettant d'y détecter des métabolites, c'est avant tout le **THC** qui y présente un intérêt.

Il a été suggéré que la présence de THC dans la salive serait principalement liée à une contamination orale directe (lors de l'inhalation ou, plus faiblement, de l'ingestion), plutôt que par transfert depuis le sang<sup>[528]</sup>. Ainsi, la concentration salivaire en THC n'est pas corrélée à la concentration sanguine en ce même analyte<sup>[525]</sup>.

On considère généralement que la présence de THC dans la salive est un indicateur de consommation récente. Toutefois, en fonction de seuils appliqués, le THC pourrait y rester présent jusqu'à 26 (usager-ère-s occasionnel-le-s) voire 78 (usager-ère-s régulier-ère-s) heures après la dernière prise<sup>[525,529]</sup>.

Une synthèse des informations relatives à ces trois principales matrices est proposée dans le tableau 27.

	Salive	Sang	Urine
Analytes d'intérêt	THC	THC	THC-COOH
Avantages	Recueil facile à effectuer et à superviser	Meilleur proxy disponible	Recueil facile à effectuer
Inconvénients	La bouche sèche est un EI fréquent du cannabis	Recueil invasif Coût	Intimité du recueil, Intérêt moyen
Durée de positivité	UO : jusqu'à 26 h UR : jusqu'à 78 h	UO : quelques heures UR : > 7 jours	UO : 3 jours UR : 5-6 semaines
Reflet des effets	Non	Non	Non

■ **TABLEAU 27** Principales matrices de détection des usages de cannabis (EI : effet indésirable ; UO : usager-ère-s occasionnel-le-s ; UR : usager-ère-s régulier-ère-s)

Nous ne détaillerons pas ici les autres matrices possibles, sauf à préciser que **les cheveux constituent une matrice médico-légale d'intérêt croissant**. En effet, les xénobiotiques (dont le THC) sont absorbés par les cellules en croissance du follicule pileux, par simple diffusion passive à partir du sang. Ils se retrouvent donc piégés dans le réseau de kératine des cheveux, sans possibilité de métabolisation ultérieure, ce qui ouvre une fenêtre de détectabilité analytique de plusieurs mois (proportionnelle à la longueur des cheveux). Dans les cas où l'on souhaite explorer les expositions anciennes (e.g. soumission chimique, dopage), les analyses capillaires peuvent se révéler d'une aide précieuse<sup>[525]</sup>.

## 2. Analyse de drogues

### A) Définition et principes

L'analyse de drogues est un outil de **réduction des risques** visant à offrir aux usager·ère·s de drogues des informations sur la composition des produits qu'ils possèdent. Ils disposent ainsi de davantage d'éléments pour prendre une décision finale éclairée concernant la consommation éventuelle de ces produits (consommer, ne pas consommer, consommer différemment).

De plus, le dispositif requiert que les échantillons soient collectés au cours d'un entretien avec l'usager·ère, entretien au cours duquel des informations complémentaires sont recueillies et où les questions d'usage à moindre risques sont abordées.

Ce service permet également à ses opérateur·rice·s d'améliorer leurs connaissances des produits en circulation et, le cas échéant, de repérer précocement de potentiels signaux d'alarme qui mériteraient d'être remontés.

L'analyse de drogues est donc un outil qui favorise l'amélioration mutuelle des connaissances (usager·ère·s et opérateur·rice·s), l'autonomisation des individus et œuvre en faveur d'une amélioration de la santé, tant sur le plan individuel que collectif.

L'analyse de drogues est autorisée par la loi, notamment par l'article L3411-8 CSP<sup>(530)</sup> (encart 5, mise en gras par nos soins).

#### ENCART 5

##### Art. L3411-8 CSP

- I. – La politique de réduction des risques et des dommages en direction des usagers de drogue vise à prévenir les dommages sanitaires, psychologiques et sociaux, la transmission des infections et la mortalité par surdose liés à la consommation de substances psychoactives ou classées comme stupéfiants.
- II. – Sa mise en œuvre comprend et permet les actions visant à :
  - 1° Délivrer des informations sur les risques et les dommages associés à la consommation de substances psychoactives ou classées comme stupéfiants ;
  - 2° Orienter les usagers de drogue vers les services sociaux et les services de soins généraux ou de soins spécialisés, afin de mettre en œuvre un parcours de santé adapté à leur situation spécifique et d'améliorer leur état de santé physique et psychique et leur insertion sociale ;
  - 3° Promouvoir et distribuer des matériels et produits de santé destinés à la réduction des risques ;
  - 4° Promouvoir et superviser les comportements, les gestes et les procédures de prévention des risques. La supervision consiste à mettre en garde les usagers contre les pratiques à risques, à les accompagner et à leur prodiguer des conseils relatifs aux modalités de consommation des substances mentionnées au I afin de prévenir ou de réduire les risques de transmission des infections et les autres complications sanitaires. Elle ne comporte aucune participation active aux gestes de consommation ;

**5° Participer à l'analyse, à la veille et à l'information, à destination des pouvoirs publics et des usagers, sur la composition, sur les usages en matière de transformation et de consommation et sur la dangerosité des substances consommées.**

- III. – L'intervenant agissant conformément à sa mission de réduction des risques et des dommages bénéficie, à ce titre, de la protection mentionnée à l'article 122-4 du code pénal.
- IV. – La politique de réduction des risques et des dommages s'applique également aux personnes détenues, selon des modalités adaptées au milieu carcéral.

## B) Cas de l'analyse du cannabis et des cannabinoïdes

Le cannabis est un produit difficile à analyser, en raison du grand nombre de molécules qui le composent. De plus, les produits à base de cannabis peuvent se présenter sous des formes très diverses (fleurs, huiles, concentrés, produits comestibles, etc., cf. chapitre III.3.B.). Par ailleurs, le développement de produits à base cannabinoïdes de synthèse a pris une ampleur considérable, et ces produits sont parfois, au premier abord, indiscernables de ceux dérivant du cannabis conventionnel.

Pour répondre aux objectifs de l'analyse de drogues dans le contexte particulier des cannabinoïdes, il faut donc pouvoir séparer les différentes molécules (analytes) composant les échantillons, puis identifier ces analytes.

Pour séparer les analytes avec une bonne résolution, les techniques de chromatographie sont particulièrement indiquées. Les deux principales sont la chromatographie gazeuse (GC) et la chromatographie liquide (LC).

- **LA CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE** est une technique rapide et relativement peu onéreuse. Elle nécessite toutefois la vaporisation de l'échantillon à analyser, donc son chauffage. Ce qui implique nécessairement la décarboxylation des formes acides, qui ne peuvent donc pas être dosées par cette technique. Sauf à mettre en place une « dérivation », mais cela complexifie inutilement la méthode.

- **LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE** est une technique moins rapide et un peu plus coûteuse. Mais elle ne possède pas l'inconvénient de dénaturer les analytes et permet donc « nativement » le dosage des cannabinoïdes sous forme acide. De plus, des améliorations matérielles permettent désormais de réaliser la chromatographie liquide sous haute pression, ce qui améliore la vitesse et la résolution. Cette amélioration porte le nom de chromatographie liquide haute performance (*high performance liquid chromatography*, HPLC).

L'identification des analytes pourrait être réalisée directement par une technique chromatographique mais cette option nécessiterait d'une part, un allongement conséquent de la durée de l'opération (pour séparer les molécules dont les temps de rétention sont proches) et, d'autre part, de disposer d'étalons de référence pour l'ensemble des molécules que l'on souhaite identifier (ce qui n'est pas possible en raison de la dynamique d'apparition des CS et qui, de toute façon, représenterait un coût exorbitant).

Il est donc intéressant de réaliser l'identification par des dispositifs annexes, par exemple un spectromètre, dont il existe plusieurs types. L'identification peut alors être faite en comparant les données spectrométriques obtenues avec celles disponibles dans une base de données. Mais cette base de données doit avoir été construite en amont. C'est notamment un des objectifs du projet Cannabinoscope.

## C) Cannabinoscope : focus analytique

**Le volet analytique du projet Cannabinoscope** vise à développer un service analytique mobile (déployable sur site) permettant de réaliser, à la demande des usager·ère·s, l'analyse des cannabinoïdes, naturels ou synthétiques, présents dans les drogues qu'ils possèdent.

Les échantillons concernés pourront être de nature variée : matière végétale, résine, poudre, liquide, etc. La quantité d'échantillon requise sera faible, de l'ordre de la dizaine de milligrammes.

Afin de pouvoir acquérir un haut niveau d'information sur les drogues analysées, le choix de la technique s'est porté sur la **chromatographie liquide haute performance** (HPLC) couplée à un **détecteur UV-visible** et à un **spectromètre de masse** (MS), le tout étant désigné sous le sigle « HPLC-UV-MS ». La méthode développée combine ainsi les excellentes capacités séparatrices de l'HPLC avec une double détection UV-MS, ce qui en fait une méthode hautement sensible et spécifique.

Lors du travail de développement de la méthode, les étalons de référence de nombreux cannabinoïdes, naturels et synthétiques, ont été analysés pour générer une large base de données analytiques. Une des grandes forces du projet est d'avoir conçu, en complément de cette base de données, un **algorithme prédictif** pour émettre des hypothèses structurales sur les molécules qui ne s'y trouvent pas.

En pratique, les données recueillies pour chaque analyte (spectre d'absorption UV-visible, rapport masse/charge) peuvent, via un modèle mathématique complexe, être rapprochées de structures connues pour prédire la structure globale avec un bon degré de précision.

**Concernant les principaux cannabinoïdes naturels** (phytocannabinoïdes), l'analyse est à la fois qualitative (identification) et quantitative (dosage). **Pour les cannabinoïdes de synthèse** (CS), elle est qualitative.

Le projet Cannabinoscope a pour objectif initial de permettre l'analyse des cannabinoïdes naturels et synthétiques, mais la méthode pourrait facilement être étendue à de nombreuses familles de drogues. Le panel des drogues analysables par ce dispositif pourrait être élargi sans trop de difficultés.

Le dispositif développé au sein du projet Cannabinoscope apporte plusieurs innovations. Premièrement, ce type d'instrumentation n'a encore jamais été déployé de façon mobile dans le cadre de l'analyse de drogues en France. Deuxièmement, il propose d'identifier des cannabinoïdes de synthèse n'ayant encore jamais été détectés auparavant. Troisièmement, les limites analytiques du spectromètre de masse sont repoussées afin d'obtenir les informations les plus précises possibles, dans le but d'augmenter la justesse de l'identification. Enfin, le délai de rendu de résultat est particulièrement court (de l'ordre de 30 minutes après mise à disposition de l'échantillon).

Quelques limites sont toutefois à prendre en compte. Il est possible, pour une méthode de séparation donnée, que deux composés ne soient pas suffisamment séparés. Un biais serait alors introduit lors de l'identification des analytes en raison de la superposition de leurs signaux respectifs. D'autre part, la quantification ne portera que sur les cannabinoïdes naturels. Enfin, la limite de détection de ce type d'instrumentation est intrinsèquement plus élevée que celle des instruments de quantification usuels de laboratoire (de type triple quadripôle).

Le système d'analyse du projet Cannabinoscope a l'ambition d'apporter des réponses rapides et fiables aux usager·ère·s, tant pour des cannabinoïdes connus que pour des cannabinoïdes nouveaux, et ce via une instrumentation choisie dans le cadre d'un compromis idéal entre performance, robustesse et facilité d'utilisation.

## D) Cannabinoscope : focus observationnel

Sur le terrain, une analyse de drogues s'effectue en plusieurs étapes : collecte de l'échantillon, analyse proprement dite (préparation de l'échantillon, *run* analytique, traitement des résultats) et rendu de résultats.

La collecte de l'échantillon s'opère lors d'un entretien avec l'usager·ère. Cet entretien a pour but de fournir, entre autres, des informations complémentaires sur le produit confié et les raisons qui motivent la demande d'analyse, ainsi que d'offrir à l'usager·ère un temps d'échange privilégié au cours duquel différentes questions peuvent être abordées.

**Le volet observationnel du projet Cannabinoscope** a pour objet de définir les meilleures conditions de réalisation de cet entretien, d'en concevoir les outils support (check-list, questionnaire de collecte, etc.) et d'étudier les données fournies par la mise en œuvre de ces outils. Par exemple, une des nombreuses questions est de savoir quelles sont les raisons qui peuvent inciter un·e usager·ère à solliciter une analyse de produit. L'objectif est de mieux comprendre les motivations, les pratiques et les habitudes des usager·ère·s de cannabis, et ce dans une optique à la fois descriptive et opérationnelle. Cette activité, qui combine un travail académique de recherche et une implémentation opérationnelle se définit comme une « recherche-action ». Elle fait l'objet d'un travail de thèse et a vocation à éclairer les futures orientations de la politique de RDR à destination des consommateur·rice·s de cannabis.

À titre d'exemple, nous vous proposons en figure 55 un exemple de fiche de collecte. Il ne s'agit pas de celle développée dans le cadre du projet Cannabinoscope mais de la version utilisée par l'association Bus 31/32, à Marseille.



**FORMULAIRE DE COLLECTE POUR ANALYSE  
PAR HPLC  
et/ou CCM**






**n° de kit :** \_\_\_\_\_

(Format AAAA-AAAA - code unique généré sur druglab.fr)

**Nom de l'intervenant.e :** \_\_\_\_\_

**QUALIFICATION DE L'INTERVENANT**

Site de collecte: \_\_\_\_\_

Prénom: \_\_\_\_\_ Nom de famille: \_\_\_\_\_

Adresse de collecte: \_\_\_\_\_

Responsable d'analyse  
 Responsable  
 Responsable  
 Autre

**CARACTÉRISTIQUES**

Présent à l'analyse: \_\_\_\_\_

Matériau: \_\_\_\_\_

Poudre  Pâte  Solide  Comprimé  Gélule  Capsule  Soluble  Bouteille  Capsule

Contenu: \_\_\_\_\_

Oui  Non

Oui  Non

Oui  Non

**INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

Autre que ci-dessus: \_\_\_\_\_

**CONFIRMATION**

Oui  Non

Oui  Non

Oui  Non

Oui  Non

**TROUBLES**

Oui  Non

Oui  Non

**REMARQUES**

\_\_\_\_\_

**RÉSULTAT ANALYSE**

\_\_\_\_\_

**L'analyse de drogue, comme outil de réduction des risques, est un dispositif encadré par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.**

**• Art. L. 3612 B.3. La politique de réduction des risques et des dommages en direction des usagers de drogue vise à prévenir les dommages sanitaires, psychologiques et sociaux, la transmission des infections et la mortalité qui survient liés à la consommation de substances psychoactives ou viciées comme stupéfiants.**

**• 3° - Sa mise en œuvre comprend et permet les actions ci-après :**

**11° - 1°) Participer à l'analyse, à la vente et à l'information, à destruction des produits publics et des usagers, sur la composition, sur les usages en matière de transformation et de consommation et sur la dangerosité des substances consommées.**

**• 16° - C'ensemble agissant conformément à sa mission de réduction des risques et des dommages sanitaires, à la fois, de la prévention individuelle à l'article 122 d du Code Pénal.**

■ FIGURE 55 Exemple de fiche de collecte : version Bus 31/32 (Marseille)

## RÉSUMÉ Chapitre IX

Dans ce chapitre, nous abordons les techniques analytiques relatives aux cannabinoïdes dans deux contextes différents : celui du dépistage des consommations (par exemple lors des contrôles routiers), réalisé sur des prélèvements biologiques, et celui de l'analyse de drogues, est réalisé sur le produit lui-même.

**Concernant les analyses sur prélèvements biologiques**, les trois analytes le plus souvent recherchés sont le THC, le THC-OH (métabolite actif) et le THC-COOH (métabolite inactif).

**Dans le sang**, c'est le THC qui constitue l'analyte le plus intéressant pour déterminer les consommations récentes. Chez les usager·ère·s régulier·ère·s, il peut toutefois être détectable plusieurs jours après l'arrêt des consommations. **Dans l'urine**, c'est le THC-COOH qui est le plus présent. Cependant, il s'élimine lentement et ne permet pas de détecter le caractère récent de l'usage. **Dans la salive**, c'est le THC qui présente un intérêt. Néanmoins, les concentrations salivaires ne seraient pas corrélées aux concentrations sanguines et pourraient persister quelques jours après la dernière prise.

Ainsi, ces méthodes permettent d'établir une consommation de cannabis mais pas de la dater précisément, et donc ne permettent pas d'affirmer avec certitude qu'une personne dépistée positive est encore sous l'emprise du cannabis. Toutefois, rappelons que ce n'est pas l'objectif. En effet, en France, la consommation de cannabis étant illégale, la mise en évidence d'une consommation, peu importe le moment, suffit à constituer l'infraction. De même, l'interdit routier ne concerne pas la conduite « sous l'emprise » de cannabis mais bien la conduite « après usage » de cannabis. Tant que la consommation est détectable, l'infraction est punissable.

**Concernant l'analyse de drogues**, elle peut être mise en œuvre à des fins légales (e.g. douanes) ou de veille sanitaire (e.g. OFDT), mais aussi proposée aux usager·ère·s en tant que dispositif de réduction des risques. En fournissant à ces dernier·ère·s de l'information sur la composition des produits qu'ils possèdent, on favorise des comportements de consommation moins risqués. C'est dans ce cadre que s'intègre le projet **Cannabinoscope**, composé de trois volets.

**Le premier volet** est la rédaction du présent vademécum.

**Le deuxième volet** est le développement d'une méthode analytique mobile afin de pouvoir proposer aux usager·ère·s de cannabis la possibilité de faire analyser leurs produits sur site. Pour cela, la méthode développée consiste d'abord à séparer les analytes par chromatographie liquide haute-performance (HPLC), puis à les détecter à la fois par spectrométrie en ultraviolet (UV) et spectrométrie de masse (MS), d'où le sigle HPLC-UV-MS. Plusieurs centaines de cannabinoïdes, naturels et synthétiques, ont été analysés, ce qui a permis la création d'un algorithme prédictif d'identification structurale. Ce dernier permet ainsi d'émettre des hypothèses fiables sur la nature des cannabinoïdes présents dans l'échantillon, y compris s'ils ne se trouvent pas dans la base de données initiale.

**Le troisième volet** est la mise en œuvre d'une recherche observationnelle portant sur les usager·ère·s de cannabis et de cannabinoïdes, grâce à des questionnaires et des entretiens semi-directifs, l'objectif étant d'apporter des connaissances supplémentaires sur l'usage de cannabis. •







# Bibliographie



1. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Drogues et addictions, chiffres clés. Published online May 2022. Accessed May 30, 2024. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/drogues-et-addictions-chiffres-cles-9eme-edition-2022/>
2. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Les usages de substances psychoactives chez les collégiens et lycéens - Résultats EnCLASS 2022. Published online January 2024. Accessed May 31, 2024. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/resultats/les-usages-de-substances-psychoactives-chez-les-collégiens-et-lycéens-resultats-enclass-2022/>
3. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Les drogues à 17 ans - Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022. *Tendances*. 2023;(155). Accessed May 30, 2024. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2022-tendances-155-mars-2022/>
4. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT), Santé Publique France (SpF). Les usages de cannabis en population adulte en 2021. *Tendances*. 2022;(153). Accessed May 30, 2024. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-usages-de-cannabis-en-population-adulte-en-2021-tendances-n-153-decembre-2022/>
5. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2023. *Tendances*. 2024;(164). Accessed June 27, 2024. <https://www.ofdt.fr/publication/2024/les-niveaux-d-usage-des-drogues-illicites-en-france-en-2023-2122>
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drug Report 2024: Trends and Developments*. Publications Office; 2024. Accessed June 12, 2024. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_en)
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical Bulletin 2024—methods and definitions for prevalence of drug use statistics. 2024. Accessed September 16, 2024. [https://www.euda.europa.eu/data/stats2024/methods/gps\\_en](https://www.euda.europa.eu/data/stats2024/methods/gps_en)
8. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2024 - Key Findings*; 2024. Accessed July 12, 2024. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>
9. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2023 - Special Points of Interests*; 2023. Accessed June 12, 2024. [https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023\\_Special\\_Points.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023_Special_Points.html)
10. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). *Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2022 National Survey on Drug Use and Health*; :2023-11. Accessed June 12, 2024. <https://www.samhsa.gov/data/report/2022-nsduh-annual-national-report>
11. Santé Canada. *Enquête canadienne sur le cannabis de 2023*; 2024. Accessed June 3, 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/recherches-donnees/enquete-canadienne-cannabis-2023-sommaire.html>
12. Marques GV de L, Oliveira RB de. From ancient Asian relics to contemporaneity: A review of historical and chemical aspects of Cannabis. *European Journal of Chemistry*. 2023;14(3):393-400. doi:10.5155/eurjchem.14.3.393-400.2442
13. Russo EB. The Pharmacological History of Cannabis. In: Pertwee R, ed. *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press; 2014:0. doi:10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0002
14. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. 2006;28:153-157. doi:10.1590/S1516-44462006000200015
15. Authier N, Julia V, Obradovic I, Jauffret-Roustide M, Maciuk A. *Le Cannabis pour les Nuls*. Illustrated édition. Pour les nuls; 2024.

16. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah (Cannabis Indica) Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* 1843;5(123):363-369.
17. Beauchesne L. *Les drogues : Les coûts cachés de la prohibition.* Michel Brulé; 2004.
18. Rosenzweig M. *Drogues et civilisations - Une alliance ancestrale : De la guerre à la pacification.* 2e édition. DE BOECK SUP; 2008.
19. Organisation des Nations Unies (ONU). *Convention unique sur les stupéfiants.*; 1961. Accessed June 11, 2024. <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html>
20. *Loi N°70-1320 Du 31 Décembre 1970 Relative Aux Mesures Sanitaires de Lutte Contre La Toxicomanie, et à La Répression Du Trafic et de l'usage Illicite de Substances Vénéneuses.*; 1970. Accessed September 7, 2023. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000321402/>
21. World Health Organization (WHO). *WHO Expert Committee on Drug Dependence: Forty-First Report.* World Health Organization; 2019. Accessed June 11, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/325073>
22. World Health Organization (WHO). UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses. Accessed June 11, 2024. <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses>
23. Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J Am Chem Soc.* 1940;62(1):196-200. doi:10.1021/ja01858a058
24. Mechoulam R, Shvo Y, Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19(12):2073-2078. doi:10.1016/0040-4020(63)85022-x
25. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86(8):1646-1647. doi:10.1021/ja01062a046
26. Weissman A. On the Definition of Cannabinoids: Botanical? Chemical? Pharmacological? *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1981;21(S1):159S-165S. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb02591.x
27. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34(5):605-613.
28. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, et al. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946-1949. doi:10.1126/science.1470919
29. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61-65. doi:10.1038/365061a0
30. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology.* 1995;50(1):83-90. doi:10.1016/0006-2952(95)00109-D
31. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol.* 1998;353(1):23-31. doi:10.1016/s0014-2999(98)00392-6
32. Congressional Research Service. The Federal Status of Marijuana and the Policy Gap with States. *In Focus.* 2024;(12270). <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF12270>
33. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.*; 2018:56.
34. Spitzer-Rimon B, Duchin S, Bernstein N, Kamenetsky R. Architecture and Florogenesis in Female Cannabis sativa Plants. *Front Plant Sci.* 2019;10:350. doi:10.3389/fpls.2019.00350
35. Leme FM, Schönenberger J, Staedler YM, Teixeira SP. Comparative floral development reveals novel aspects of structure and diversity of flowers in Cannabaceae. *Botanical Journal of the Linnean Society.* 2020;193(1):64-83. doi:10.1093/botlinnean/boaa004
36. Melzer R, McCabe PF, Schilling S. Evolution, genetics and biochemistry of plant cannabinoid synthesis: a challenge for biotechnology in the years ahead. *Current Opinion in Biotechnology.* 2022;75:102684. doi:10.1016/j.copbio.2022.102684
37. Riboulet-Zemouli K. "Cannabis" ontologies I: Conceptual issues with Cannabis and cannabinoids terminology. *Drug Science, Policy and Law.* 2020;(Vol.6):37 p.; doi : 10.1177/2050324520945797. doi:10.1177/2050324520945797

38. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: An Example of Taxonomic Neglect. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*. 1974;23(9):337-367.
39. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):203-212. doi:10.1089/can.2018.0039
40. McPartland JM, Guy GW. Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names. *The Botanical Review*. 2017;4(83):327-381. doi:10.1007/s12229-017-9187-0
41. Small E, Cronquist A. A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis. *TAXON*. 1976;25(4):405-435. doi:10.2307/1220524
42. McPartland JM, Small E. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys*. 2020;144:81-112. doi:10.3897/phytokeys.144.46700
43. Zhang Q, Chen X, Guo H, et al. Latitudinal Adaptation and Genetic Insights Into the Origins of Cannabis sativa L. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9. Accessed October 6, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2018.01876>
44. Barcaccia G, Palumbo F, Scariolo F, Vannozi A, Borin M, Bona S. Potentials and Challenges of Genomics for Breeding Cannabis Cultivars. *Frontiers in Plant Science*. 2020;11. Accessed July 24, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2020.573299>
45. Ren G, Zhang X, Li Y, et al. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa. *Science Advances*. 2021;7(29):eabg2286. doi:10.1126/sciadv.abg2286
46. Small E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *Bot Rev*. 2015;81(3):189-294. doi:10.1007/s12229-015-9157-3
47. Fetterman PS, Keith ES, Waller CW, Guerrero O, Doorenbos NJ, Quimby MW. Mississippi-Grown Cannabis sativa L.: Preliminary Observation on Chemical Definition of Phenotype and Variations in Tetrahydrocannabinol Content versus Age, Sex, and Plant Part. *JPharmSci*. 1971;60(8):1246-1249. doi:10.1002/jps.2600600832
48. Small E, Beckstead HD. Letter: Cannabinoid phenotypes in Cannabis sativa. *Nature*. 1973;245(5421):147-148. doi:10.1038/245147a0
49. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). European Pharmacopoeia: Cannabis flower monograph. Published online 2023. <https://www.edqm.eu/documents/52006/275868/Monograph+-+Cannabis+flower.pdf/f34af7bd-c4ec-9c05-1120-9a20cb2182e3?t=1696424478952>
50. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Compilation of terms and definitions for Cannabis-derived medicinal products. Published online September 21, 2021. [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/compilation\\_of\\_cannabis\\_related\\_terms\\_definitions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/compilation_of_cannabis_related_terms_definitions_en.pdf)
51. Fournier G, Richez-Dumanois C, Duvezin J, Mathieu JP, Paris M. Identification of a new chemotype in Cannabis sativa: cannabigerol-dominant plants, biogenetic and agronomic prospects. *Planta Med*. 1987;53(3):277-280. doi:10.1055/s-2006-962705
52. Mandolino G, Carboni A. Potential of marker-assisted selection in hemp genetic improvement. *Euphytica*. 2004;140:107-120. doi:10.1007/s10681-004-4759-6
53. Hazekamp A, Fishedick JT. Cannabis - from cultivar to chemovar. *Drug Test Anal*. 2012;4(7-8):660-667. doi:10.1002/dta.407
54. Hazekamp A, Tejkalová K, Papadimitriou S. Cannabis: From Cultivar to Chemovar II—A Metabolomics Approach to Cannabis Classification. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016;1(1):202-215. doi:10.1089/can.2016.0017
55. Fishedick JT. Identification of Terpenoid Chemotypes Among High (-)-trans-9- Tetrahydrocannabinol-Producing Cannabis sativa L. Cultivars. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):34-47. doi:10.1089/can.2016.0040
56. McPartland J. Cannabis sativa and Cannabis indica versus "Sativa" and "Indica." In: *Cannabis Sativa L. - Botany and Biotechnology*. ; 2017:101-121. doi:10.1007/978-3-319-54564-6\_4
57. Piomelli D, Russo EB. The Cannabis sativa Versus Cannabis indica Debate: An Interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):44-46. doi:10.1089/can.2015.29003.ebr
58. Baron EP. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache*. 2018;58(7):1139-1186. doi:10.1111/head.13345

59. Backes M. *Cannabis Pharmacy: The Practical Guide to Medical Marijuana - Revised and Updated*. Black Dog & Leventhal; 2017.
60. Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschr Chem Org Naturst*. 1967;25:175-213. doi:10.1007/978-3-7091-8164-5\_6
61. Mechoulam R. Chapter 1: Cannabinoid Chemistry. In: Mechoulam R, ed. *Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects*. Academic Press; 1973.
62. Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist? *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):523-529. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00745.x
63. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7:19. doi:10.3389/fpls.2016.00019
64. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science*. 2020;25(10):985-1004. doi:10.1016/j.tplants.2020.05.005
65. Di Marzo V, De Petrocellis L. Fifty years of 'cannabinoid research' and the need for a new nomenclature. In: *Cannabinoids*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014:261-289. doi:10.1002/9781118451281.ch8
66. Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37(7):594-605. doi:10.1016/j.tips.2016.04.005
67. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. In: Nader MA, Hurd YL, eds. *Substance Use Disorders: From Etiology to Treatment*. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer International Publishing; 2020:323-353. doi:10.1007/164\_2019\_298
68. Douek P. *Le cannabis médical, une nouvelle chance. Pourquoi ? Pour qui ? Comment ?* Solar; 2020.
69. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. 2020;50(5):359-382. doi:10.1080/10408444.2020.1762539
70. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatalata-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-1392. doi:10.1039/C6NP00074F
71. Lipson Feder C, Cohen O, Shapira A, et al. Fertilization Following Pollination Predominantly Decreases Phytocannabinoids Accumulation and Alters the Accumulation of Terpenoids in Cannabis Inflorescences. *Front Plant Sci*. 2021;12. doi:10.3389/fpls.2021.753847
72. Ziegler AS, Böhmer P, Bonnet U, et al. *Cannabis: A Handbook for Science and Practice*. 1er édition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2024.
73. Riboulet-Zemouli K. There is Dronabinol in your Cannabis. Published online October 13, 2021. Accessed May 23, 2024. <https://www.linkedin.com/pulse/dronabinol-your-cannabis-kenzi-riboulet-zemouli/>
74. Moreno T, Dyer P, Tallon S. Cannabinoid Decarboxylation: A Comparative Kinetic Study. *Ind Eng Chem Res*. 2020;59(46):20307-20315. doi:10.1021/acs.iecr.0c03791
75. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(10):515-527. doi:10.1016/j.tips.2009.07.006
76. Marcu JP. Chapter 62 - An Overview of Major and Minor Phytocannabinoids. In: Preedy VR, ed. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Academic Press; 2016:672-678. doi:10.1016/B978-0-12-800213-1.00062-6
77. Arif Y, Singh P, Bajguz A, Hayat S. Phytocannabinoids Biosynthesis in Angiosperms, Fungi, and Liverworts and Their Versatile Role. *Plants (Basel)*. 2021;10(7):1307. doi:10.3390/plants10071307
78. Moss GP, Smith P a. S, Tavernier D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry*. 1995;67(8-9):1307-1375. doi:10.1351/pac199567081307
79. Lowe H, Steele B, Bryant J, Toyang N, Ngwa W. Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential. *Plants (Basel)*. 2021;10(2):400. doi:10.3390/plants10020400
80. Gershenzon J, Dudareva N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat Chem Biol*. 2007;3(7):408-414. doi:10.1038/nchembio.2007.5
81. Russo EB, Marcu J. Chapter Three - Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. In: Kendall D, Alexander SPH, eds. *Advances in Pharmacology*. Vol 80. Cannabinoid Pharmacology. Academic Press; 2017:67-134. doi:10.1016/bs.apha.2017.03.004

82. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344-1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x
83. Oswald IWH, Paryani TR, Sosa ME, et al. Minor, Nonterpenoid Volatile Compounds Drive the Aroma Differences of Exotic Cannabis. *ACS Omega*. 2023;8(42):39203-39216. doi:10.1021/acsomega.3c04496
84. Frank A, Groll M. The Methylerythritol Phosphate Pathway to Isoprenoids. *Chem Rev*. 2017;117(8):5675-5703. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00537
85. Chen S, Wang X, Cheng Y, Gao H, Chen X. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules*. 2023;28(13):4982. doi:10.3390/molecules28134982
86. Rea KA, Casaretto JA, Al-Abdul-Wahid MS, et al. Biosynthesis of cannflavins A and B from Cannabis sativa L. *Phytochemistry*. 2019;164:162-171. doi:10.1016/j.phytochem.2019.05.009
87. McPartland JM, Pruitt PL. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med*. 1999;5(4):57-62.
88. 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(2):131-143. doi:10.1039/A703973E
89. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and Cannabis Extracts. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(3-4):103-132. doi:10.1300/J175v01n03\_08
90. Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;165(4):431-432; author reply 433-434. doi:10.1007/s00213-002-1348-z
91. Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973;33(1):53-70. doi:10.1007/BF00428793
92. Carlini EA, Karniol IG, Renault PF, Schuster CR. Effects of Marijuana in Laboratory Animals and in Man. *British Journal of Pharmacology*. 1974;50(2):299-309. doi:10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x
93. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in man. *European Journal of Pharmacology*. 1974;28(1):172-177. doi:10.1016/0014-2999(74)90129-0
94. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-250. doi:10.1007/BF00432554
95. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite Effects of  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):764-774. doi:10.1038/npp.2009.184
96. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-179. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
97. Morgan CJA, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(9):1879-1885. doi:10.1038/npp.2010.58
98. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. 2013;27(1):19-27. doi:10.1177/0269881112460109
99. Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš LO. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacology & Pharmacy*. 2015;6(2):75-85. doi:10.4236/pp.2015.62010
100. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol*. 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00759
101. Solowij N, Broyd S, Greenwood LM, et al. A randomised controlled trial of vaporised  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):17-35. doi:10.1007/s00406-019-00978-2
102. Spindle TR, Zamarripa CA, Russo E, et al. Vaporized D-limonene selectively mitigates the acute anxiogenic effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in healthy adults who intermittently use cannabis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2024;257:111267. doi:10.1016/j.drugaldep.2024.111267

103. Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(4):331-339. doi:10.1007/s00213-002-1033-2
104. Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;164(4):407-415. doi:10.1007/s00213-002-1231-y
105. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-3400. doi:10.1200/JCO.2005.05.1847
106. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545-554. doi:10.1097/QAI.0b013e31811ed205
107. Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, et al. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):400-407. doi:10.1038/clpt.2010.318
108. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(8):1974-1982. doi:10.1038/npp.2015.367
109. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):181. doi:10.1038/s41398-018-0191-x
110. Englund A, Oliver D, Chesney E, et al. Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, double-blind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios. *Neuropsychopharmacol*. Published online November 16, 2022:1-8. doi:10.1038/s41386-022-01478-z
111. Causat P, Nicot M, Schall S. *Chanvre et cannabis : Tous les savoirs, toutes les histoires, tous les pouvoirs, tous les espoirs*. Illustrated édition. TERRE VIVANTE; 2023.
112. *Arrêté Du 30 Décembre 2021 Portant Application de l'article R. 5132-86 Du Code de La Santé Publique*. Accessed June 3, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000044793213/2024-06-03/>
113. Gérard A. Cannabis : c'est la ruée sur les coffee-shops. *Le Parisien*. <https://www.leparisien.fr/societe/cannabis-c-est-la-ruée-sur-les-coffee-shops-10-06-2018-7764405.php>. June 10, 2018. Accessed June 3, 2024.
114. Bouchet-Petersen J. Cannabis CBD : la loi n'était donc pas si claire. *Libération*. [https://www.liberation.fr/france/2018/06/18/cannabis-cbd-la-loi-n-etait-donc-pas-si-claire\\_1659872/](https://www.liberation.fr/france/2018/06/18/cannabis-cbd-la-loi-n-etait-donc-pas-si-claire_1659872/). June 18, 2018. Accessed June 3, 2024.
115. *Arrêté Du 22 Août 1990 Portant Application de l'article R. 5181 Pour Le Cannabis*.
116. Reda R, Moreau JB, Janvier C, Mendès L. *Rapport d'information Par La Mission d'information Commune Relative à La Réglementation et à l'impact Des Différents Usages Du Cannabis*. Assemblée Nationale; 2021:471. <https://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/349566/3439035/version/1/file/Rapport+Cannabis+FINAL+v4.pdf>
117. Santé Publique France (SPF). Niveaux de consommation du CBD et du protoxyde d'azote en population adulte en France métropolitaine en 2022. Accessed September 9, 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites/documents/enquetes-etudes/niveaux-de-consommation-du-cbd-et-du-protoxyde-d-azote-en-population-adulte-en-france-metropolitaine-en-2022>
118. Condé K. Hijacking 0.3. Published online July 13, 2023. Accessed June 12, 2024. [https://www.linkedin.com/posts/kevin-cond%C3%A9-575276b4\\_hijacking-03-activity-7085230082427899904-l4zh](https://www.linkedin.com/posts/kevin-cond%C3%A9-575276b4_hijacking-03-activity-7085230082427899904-l4zh)
119. Radenne V. Dans les boutiques de CBD, gare au « very bad trip » : des cannabinoïdes légaux peuvent produire de puissants effets indésirables. *Le Monde*. [https://www.lemonde.fr/article-offer/pkfkttfncfep-6218324/drogues-de-synthese-legales-gare-au-very-bad-trip?lmd\\_medium=al&lmd\\_campaign=envoye-par-appli&lmd\\_creation=ios&lmd\\_source=default&random=1822684427](https://www.lemonde.fr/article-offer/pkfkttfncfep-6218324/drogues-de-synthese-legales-gare-au-very-bad-trip?lmd_medium=al&lmd_campaign=envoye-par-appli&lmd_creation=ios&lmd_source=default&random=1822684427). February 24, 2024.
120. Turna J, Balodis I, Munn C, Van Ameringen M, Busse J, MacKillop J. Overlapping patterns of recreational and medical cannabis use in a large community sample of cannabis users. *Comprehensive Psychiatry*. 2020;102:152188. doi:10.1016/j.comppsy.2020.152188
121. Authier N, Jauffret-Roustide M. Cannabis « médical » contre cannabis « récréatif » : une vision trop simpliste. *The Conversation*. Published online January 22, 2020. Accessed June 7, 2024. <http://theconversation.com/cannabis-medical-contre-cannabis-recreatif-une-vision-trop-simpliste-129090>

122. Roter mann M, Pagé MM. Prevalence and correlates of non-medical only compared to self-defined medical and non-medical cannabis use, Canada, 2015. *Health Rep.* 2018;29(7):3-13.
123. Lapham GT, Matson TE, Carrell DS, et al. Comparison of Medical Cannabis Use Reported on a Confidential Survey vs Documented in the Electronic Health Record Among Primary Care Patients. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2211677. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.11677
124. Gelberg L, Beck D, Koerber J, et al. Cannabis Use Reported by Patients Receiving Primary Care in a Large Health System. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2414809. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.14809
125. Sexton M, Cuttler C, Mischley LK. A Survey of Cannabis Acute Effects and Withdrawal Symptoms: Differential Responses Across User Types and Age. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2019;25(3):326-335. doi:10.1089/acm.2018.0319
126. Giano Z, Becnel J, Williams A, Martinez D. Medical, Recreational, and Mixed Marijuana Users: An Examination of Physical and Mental Health Correlates. *Journal of Human Sciences and Extension.* 2020;8(3). doi:10.54718/AUBJ3403
127. Simons J, Correia CJ, Carey KB, Borsari BE. Validating a five-factor marijuana motives measure: Relations with use, problems, and alcohol motives. *Journal of Counseling Psychology.* 1998;45(3):265-273. doi:10.1037/0022-0167.45.3.265
128. Ouellette MJ, Rowa K, Cameron DH, et al. Why Use Cannabis? Examining Motives for Cannabis Use in Individuals with Anxiety Disorders. *Behaviour Change.* 2023;40(3):223-239. doi:10.1017/bec.2022.21
129. Ministère de l'Intérieur et des Outre-Mer. Dossier de Presse : Bilan 2022 Lutte contre les Drogues. Published online March 1, 2023. <https://www.interieur.gouv.fr/archives/actualites/dossiers-de-presse/bilan-2022-de-lutte-contre-drogues>
130. Orens A, Light M, Rowberry J, Matsen J, Lewandowski B. *Marijuana Equivalency in Portion and Dosage. An Assessment of Physical and Pharmacokinetic Relationships in Marijuana Production and Consumption in Colorado.* Colorado Department of Revenue; 2015. doi:10.13140/RG.2.2.30577.28004
131. Raber JC, Elzinga S, Kaplan C. Understanding dabs: contamination concerns of cannabis concentrates and cannabinoid transfer during the act of dabbing. *The Journal of Toxicological Sciences.* 2015;40(6):797-803. doi:10.2131/jts.40.797
132. Daniulaityte R, Lamy FR, Barratt M, et al. Characterizing marijuana concentrate users: A web-based survey. *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:399-407. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.05.034
133. Santé Canada. *Au sujet du cannabis.*; 2018. Accessed June 7, 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/sujet.html>
134. Lamy FR, Daniulaityte R, Zathred M, et al. "You got to love rosin: Solventless dabs, pure, clean, natural medicine." Exploring Twitter data on emerging trends in Rosin Tech marijuana concentrates. *Drug Alcohol Depend.* 2018;183:248-252. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.10.039
135. Al-Zouabi I, Stogner JM, Miller BL, Lane ES. Butane hash oil and dabbing: insights into use, amateur production techniques, and potential harm mitigation. *SAR.* 2018;9:91-101. doi:10.2147/SAR.S135252
136. Spindle TR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration. *Current Opinion in Psychology.* 2019;30:98-102. doi:10.1016/j.copsyc.2019.04.002
137. Matheson J, Le Foll B. Cannabis Legalization and Acute Harm From High Potency Cannabis Products: A Narrative Review and Recommendations for Public Health. *Front Psychiatry.* 2020;11. doi:10.3389/fpsy.2020.591979
138. Goodman S, Hammond D. Does Unit-Dose Packaging Influence Understanding of Serving Size Information for Cannabis Edibles? *J Stud Alcohol Drugs.* 2020;81(2):173-179.
139. Davenport S. Price and product variation in Washington's recreational cannabis market. *Int J Drug Policy.* 2021;91:102547. doi:10.1016/j.drugpo.2019.08.004
140. Hammond D, Goodman S, Wadsworth E, et al. Trends in the use of cannabis products in Canada and the USA, 2018 - 2020: Findings from the International Cannabis Policy Study. *Int J Drug Policy.* 2022;105:103716. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103716
141. Peralta A, Ke P, Castaneto MS. Impact of cannabis-infused edibles on public safety and regulation. *Journal of Forensic Sciences.* 2022;67(6):2387-2393. doi:10.1111/1556-4029.15135
142. Tassone F, Di Ciano P, Liu Y, Rueda S. On offer to Ontario consumers three years after legalization: A profile of cannabis products, cannabinoid content, plant type, and prices. *Front Psychiatry.* 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1111330

143. Rossheim ME, Tillett KK, Vasilev V, et al. Types and Brands of Derived Psychoactive Cannabis Products: An Online Retail Assessment, 2023. *Cannabis Cannabinoid Res.* Published online January 19, 2024. doi:10.1089/can.2023.0266
144. Loflin M, Earleywine M. A new method of cannabis ingestion: the dangers of dabs? *Addict Behav.* 2014;39(10):1430-1433. doi:10.1016/j.addbeh.2014.05.013
145. Departement of Cannabis Control. Medicinal and Adulte-Use Commercial Cannabis Regulation. California Code of Regulations Title 4 Division 19. Published online March 2024. [https://cannabis.ca.gov/wp-content/uploads/sites/2/2023/12/dcc\\_commercial\\_cannabis\\_regulations.pdf](https://cannabis.ca.gov/wp-content/uploads/sites/2/2023/12/dcc_commercial_cannabis_regulations.pdf)
146. Agriculture Improvement Act (Farm Bill) of 2018. Published online December 20, 2018. Accessed June 9, 2024. <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/2>
147. Barrus DG, Capogrossi KL, Cates SC, et al. Tasty THC: Promises and Challenges of Cannabis Edibles. *Methods Rep RTI Press.* 2016;2016. doi:10.3768/rtipress.2016.op.0035.1611
148. Cao D, Srisuma S, Bronstein AC, Hoyte CO. Characterization of edible marijuana product exposures reported to United States poison centers. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(9):840-846. doi:10.1080/15563650.2016.1209761
149. Pomahacova B, Van der Kooy F, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate III: The cannabinoid content of vaporized Cannabis sativa. *Inhalation Toxicology.* 2009;21(13):1108-1112. doi:10.3109/08958370902748559
150. Perez-Reyes M. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. *NIDA Res Monogr.* 1990;99:42-62.
151. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-360. doi:10.2165/00003088-200342040-00003
152. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151-165. doi:10.1007/978-3-030-21737-2\_8
153. Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, et al. Acute Pharmacokinetic Profile of Smoked and Vaporized Cannabis in Human Blood and Oral Fluid. *J Anal Toxicol.* 2019;43(4):233-258. doi:10.1093/jat/bky104
154. Lunn S, Diaz P, O'Hearn S, et al. Human Pharmacokinetic Parameters of Orally Administered  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol Capsules Are Altered by Fed Versus Fasted Conditions and Sex Differences. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019;4(4):255-264. doi:10.1089/can.2019.0037
155. Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B, Miller C, Bonn-Miller MO. Cannabinoid Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products. *JAMA.* 2015;313(24):2491-2493. doi:10.1001/jama.2015.6613
156. Schlienz NJ, Spindle TR, Cone EJ, et al. Pharmacodynamic dose effects of oral cannabis ingestion in healthy adults who infrequently use cannabis. *Drug Alcohol Depend.* 2020;211:107969. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.107969
157. *Arrêté Du 22 Février 1990 Fixant La Liste Des Substances Classées Comme Stupéfiants.* Accessed May 30, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000533085>
158. *Article L3421-1 Du Code de La Santé Publique.* Accessed June 12, 2024. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043343299](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299)
159. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA). Ce que dit la loi : en matière de stupéfiants. Accessed June 12, 2024. <https://www.drogues.gouv.fr/en-matiere-de-stupefiants>
160. Article R5132-86 du Code de la santé publique. Accessed June 12, 2024. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045186766](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045186766)
161. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Cannabis Laws in Europe: Questions and Answers for Policymaking.* Publications Office; 2023. Accessed June 13, 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/151113>
162. Obradovic I. Note N° 2016-01 : Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. Published online March 15, 2016. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiow3.pdf>
163. Government of the Netherlands. Toleration policy regarding soft drugs and coffee shops - Drugs - Government.nl. November 28, 2013. Accessed June 13, 2024. <https://www.government.nl/topics/drugs/toleration-policy-regarding-soft-drugs-and-coffee-shops>
164. Knottnerus JA, Blom T, van Eerden S, et al. Cannabis policy in The Netherlands: Rationale and design of an experiment with a controlled legal ('closed') cannabis supply chain. *Health Policy.* 2023;129:104699. doi:10.1016/j.healthpol.2022.12.007

165. Moury C, Escada M. Understanding successful policy innovation: The case of Portuguese drug policy. *Addiction*. 2023;118(5):967-978. doi:10.1111/add.16099
166. Manthey J, Rehm J, Verthein U. Germany's cannabis act: a catalyst for European drug policy reform? *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024;42. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100929
167. Decorte T, Pardal M, Queirolo R, Boidi MF, Sánchez Avilés C, Parés Franquero Ó. Regulating Cannabis Social Clubs: A comparative analysis of legal and self-regulatory practices in Spain, Belgium and Uruguay. *Int J Drug Policy*. 2017;43:44-56. doi:10.1016/j.drugpo.2016.12.020
168. Spetz J, Chapman SA, Bates T, Jura M, Schmidt LA. Social and Political Factors Associated With State-Level Legalization of Cannabis in the United States. *Contemporary Drug Problems*. 2019;46(2):165-179. doi:10.1177/0091450919827605
169. Council of State Governments (CSG). State Approaches to Marijuana Policy. Published online February 13, 2023. Accessed June 14, 2024. <https://www.csg.org/2023/02/13/state-approaches-to-marijuana-policy/>
170. Roberts C. Hemp-derived THC producers wary of changes to US Farm Bill. *MJBizDaily*. <https://mjbizdaily.com/hemp-derived-thc-producers-wary-of-us-farm-bill/>. April 3, 2024. Accessed June 14, 2024.
171. Department of Justice (DOJ). Office of Public Affairs Press Release: Justice Department Submits Proposed Regulation to Reschedule Marijuana. Published online May 16, 2024. Accessed June 14, 2024. <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-submits-proposed-regulation-reschedule-marijuana>
172. Government of Canada, Department of Justice. Cannabis Legalization and Regulation. June 20, 2018. Accessed June 14, 2024. <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/Cannabis/>
173. Hall W, Stjepanović D, Dawson D, Leung J. The implementation and public health impacts of cannabis legalization in Canada: a systematic review. *Addiction*. 2023;118(11):2062-2072. doi:10.1111/add.16274
174. Pardal M, Queirolo R, Álvarez E, Repetto L. Uruguayan Cannabis Social Clubs: From activism to dispensaries? *Int J Drug Policy*. 2019;73:49-57. doi:10.1016/j.drugpo.2019.06.022
175. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids. Accessed June 16, 2024. [https://www.emcdda.europa.eu/topics/synthetic-cannabinoids\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/topics/synthetic-cannabinoids_en)
176. Citti C, Linciano P, Russo F, et al. A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ9-tetrahydrocannabinol: Δ9-Tetrahydrocannabiphorol. *Sci Rep*. 2019;9(1):20335. doi:10.1038/s41598-019-56785-1
177. Martin BR, Compton DR, Thomas BF, et al. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(3):471-478. doi:10.1016/0091-3057(91)90349-7
178. Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(1):201-209.
179. Cavalli J, Dutra RC. A closer look at cannabimimetic terpenes, polyphenols, and flavonoids: a promising road forward. *Neural Regen Res*. 2020;16(7):1433-1435. doi:10.4103/1673-5374.301011
180. Kumar A, Premoli M, Aria F, et al. Cannabimimetic plants: are they new cannabinoidergic modulators? *Planta*. 2019;249(6):1681-1694. doi:10.1007/s00425-019-03138-x
181. Gonçalves ECD, Baldasso GM, Bicca MA, Paes RS, Capasso R, Dutra RC. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules*. 2020;25(7):1567. doi:10.3390/molecules25071567
182. Condé K. Cannabinoïdes, nature et synthèse : proposition sémantique et commentaire politique. Published online January 6, 2024. Accessed May 28, 2024. <https://www.linkedin.com/pulse/cannabino%C3%AFdes-nature-et-synth%C3%A8se-proposition-s%C3%A9mantique-kevin-cond%C3%A9-ijnje/>
183. Rossheim ME, LoParco CR, Henry D, Trangenstein PJ, Walters ST. Delta-8, Delta-10, HHC, THC-O, THCP, and THCV: What Should We Call These Products? *J Stud Alcohol Drugs*. 2023;84(3):357-360. doi:10.15288/jsad.23-00008
184. Caprari C, Ferri E, Vandelli MA, Citti C, Cannazza G. An emerging trend in Novel Psychoactive Substances (NPSs): designer THC. *Journal of Cannabis Research*. 2024;6(1):21. doi:10.1186/s42238-024-00226-y
185. Kacinko SL, Papsun DM. The Evolving Landscape of Designer Drugs. *Methods Mol Biol*. 2019;1872:129-135. doi:10.1007/978-1-4939-8823-5\_13
186. Potts AJ, Cano C, Thomas SHL, Hill SL. Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. *Clinical Toxicology*. 2020;58(2):82-98. doi:10.1080/15563650.2019.1661425

187. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Understanding the 'Spice' Phenomenon*. Publications Office of the European Union; 2009. Accessed February 25, 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/27063>
188. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Synthetic Cannabinoids in Europe: A Review*. Publications Office; 2021. Accessed June 17, 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/911833>
189. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Hexahydrocannabinol (HHC) and Related Substances: Technical Report*. Publications Office; 2023. Accessed May 30, 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/852912>
190. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Note : Point SINTES N°9. Published online December 2023.
191. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT). Note : Point SINTES N°8. Published online September 2022.
192. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids in Europe (Perspectives on drugs). Published online June 6, 2017. Accessed June 18, 2024. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids_en)
193. Pulver B, Fischmann S, Gallegos A, Christie R. EMCDDA framework and practical guidance for naming synthetic cannabinoids. *Drug Testing and Analysis*. 2023;15(3):255-276. doi:10.1002/dta.3403
194. Isomer Design: PIHKAL-info. Accessed June 19, 2024. <https://isomerdesign.com/pihkal/home>
195. Andrews R, Jorge R, Christie R, Gallegos A. From JWH-018 to OXIZIDS: Structural evolution of synthetic cannabinoids in the European Union from 2008 to present day. *Drug Testing and Analysis*. 2023;15(4):378-387. doi:10.1002/dta.3422
196. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids and "Spice" drug profile. January 8, 2015. Accessed June 17, 2024. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profile/synthetic-cannabinoids-drug-profile\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profile/synthetic-cannabinoids-drug-profile_en)
197. *Arrêté Du 24 Février 2009 Modifiant l'arrêté Du 22 Février 1990 Fixant La Liste Des Substances Classées Comme Stupéfiants*. Accessed May 30, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000020882931/2009-02-28/>
198. *Arrêté Du 19 Mai 2015 Modifiant l'arrêté Du 22 Février 1990 Fixant La Liste Des Substances Classées Comme Stupéfiants*. Accessed May 30, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000030637094/#JORFARTI000030637097>
199. *Arrêté Du 31 Mars 2017 Modifiant l'arrêté Du 22 Février 1990 Fixant La Liste Des Substances Classées Comme Stupéfiants*. Accessed May 30, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034372039/#JORFARTI000034372042>
200. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Décision du 12 juin 2023 portant modification de la liste des substances classées comme stupéfiants*. Accessed May 30, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-12-06-2023-portant-modification-de-la-liste-des-substances-classees-comme-stupefiants>
201. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Décision du 22 mai 2024 portant modification de la liste des substances classées comme stupéfiants*. Accessed May 30, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-22-05-2024-portant-modification-de-la-liste-des-substances-classees-comme-stupefiants>
202. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Décision du 03 juin 2024 portant modification de la liste des substances classées comme stupéfiants*. Accessed June 19, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-03-06-2024-portant-modification-de-la-liste-des-substances-classees-comme-stupefiants>
203. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442
204. Thomas BF, Wiley JL, Pollard GT, Grabenauer M. Cannabinoid Designer Drugs: Effects and Forensics. In: Pertwee R, ed. *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press; 2014:0. doi:10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0040
205. Aung MM, Griffin G, Huffman JW, et al. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence*. 2000;60(2):133-140. doi:10.1016/S0376-8716(99)00152-0

206. Bow EW, Rimoldi JM. The Structure–Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation. *Perspect Medicin Chem*. 2016;8:PMC.S32171. doi:10.4137/PMC.S32171
207. Farinha-Ferreira M, Rei N, Fonseca-Gomes J, et al. Unexpected short- and long-term effects of chronic adolescent HU-210 exposure on emotional behavior. *Neuropharmacology*. 2022;214:109155. doi:10.1016/j.neuropharm.2022.109155
208. Stern E, Lambert DM. Medicinal Chemistry Endeavors around the Phytocannabinoids. *Chemistry & Biodiversity*. 2007;4(8):1707-1728. doi:10.1002/cbdv.200790149
209. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202. doi:10.1124/pr.54.2.161
210. Schoeder CT, Hess C, Madea B, Meiler J, Müller CE. Pharmacological evaluation of new constituents of “Spice”: synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicol*. 2018;36(2):385-403. doi:10.1007/s11419-018-0415-z
211. Howlett AC, Thomas BF, Huffman JW. The Spicy Story of Cannabimimetic Indoles. *Molecules*. 2021;26(20):6190. doi:10.3390/molecules26206190
212. Kevin RC, Cairns EA, Boyd R, et al. Off-target pharmacological profiling of synthetic cannabinoid receptor agonists including AMB-FUBINACA, CUMYL-PINACA, PB-22, and XLR-11. *Front Psychiatry*. 2022;13. doi:10.3389/fpsy.2022.1048836
213. Zavitsanou K, Wang H, Dalton VS, Nguyen V. Cannabinoid administration increases 5HT1A receptor binding and mRNA expression in the hippocampus of adult but not adolescent rats. *Neuroscience*. 2010;169(1):315-324. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.04.005
214. Demir R, Leuwer M, de la Roche J, et al. Modulation of Glycine Receptor Function by the Synthetic Cannabinoid HU210. *Pharmacology*. 2009;83(5):270-274. doi:10.1159/000209291
215. Downer EJ, Clifford E, Amu S, Fallon PG, Moynagh PN. The Synthetic Cannabinoid R(+)-WIN55,212-2 Augments Interferon- Expression via Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\alpha$ . *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(30):25440-25453. doi:10.1074/jbc.M112.371757
216. Giuliano M, Pellerito O, Portanova P, et al. Apoptosis induced in HepG2 cells by the synthetic cannabinoid WIN: involvement of the transcription factor PPARgamma. *Biochimie*. 2009;91(4):457-465. doi:10.1016/j.biochi.2008.11.003
217. Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381(6):563-572. doi:10.1007/s00210-010-0517-6
218. Barann M, Molderings G, Brüß M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *British Journal of Pharmacology*. 2002;137(5):589-596. doi:10.1038/sj.bjp.0704829
219. Kevin RC, Mirlolhi S, Manning JJ, et al. Putative Synthetic Cannabinoids MEPIRAPIM, 5F-BEPIRAPIM (NNL-2), and Their Analogues Are T-Type Calcium Channel (CaV3) Inhibitors. *ACS Chem Neurosci*. 2022;13(9):1395-1409. doi:10.1021/acchemneuro.1c00822
220. Yun J, Yoon KS, Lee TH, et al. Synthetic cannabinoid, JWH-030, induces QT prolongation through hERG channel inhibition. *Toxicology Research*. 2016;5(6):1663-1671. doi:10.1039/c6tx00259e
221. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. 2013;108(3):534-544. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x
222. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:12-41. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
223. Karila L, Benyamina A, Blecha L, Cottencin O, Billieux J. The Synthetic Cannabinoids Phenomenon. *Curr Pharm Des*. 2016;22(42):6420-6425. doi:10.2174/1381612822666160919093450
224. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), Karila L. NPS Psychoactifs. Guide : Nouvelles substances psychoactives, Nouveaux produits de synthèse, Nouvelles utilisations. Published online 2024.
225. Durand D, Delgado LL, de la Parra-Pellot DM, Nichols-Vinueza D. Psychosis and severe rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use: A case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2015;8(4):205-208. doi:10.3371/CSRP.DUDE.031513

226. Adedinsewo DA, Odewole O, Todd T. Acute Rhabdomyolysis Following Synthetic Cannabinoid Ingestion. *N Am J Med Sci*. 2016;8(6):256-258. doi:10.4103/1947-2714.185038
227. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI Associated with Synthetic Cannabinoids: A Case Series. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(4):523. doi:10.2215/CJN.05690612
228. Thornton SL, Wood C, Friesen MW, Gerona RR. Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clinical Toxicology*. 2013;51(3):189-190. doi:10.3109/15563650.2013.770870
229. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute Kidney Injury Associated with Synthetic Cannabinoid Use —Multiple States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(6):93-98.
230. Munger KR, Jensen RP, Strongin RM. Vaping Cannabinoid Acetates Leads to Ketene Formation. *Chem Res Toxicol*. 2022;35(7):1202-1205. doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00170
231. Bone CC, Klein C, Munger K, et al. Reviewing the Risk of Ketene Formation in Dabbing and Vaping Tetrahydrocannabinol-O-Acetate. *Cannabis Cannabinoid Res*. Published online July 19, 2023. doi:10.1089/can.2023.0094
232. Benowitz NL, Havel C, Jacob P, O'Shea DF, Wu D, Fowles J. Vaping THC-O Acetate: Potential for Another EVALI Epidemic. *J Med Toxicol*. 2023;19(1):37-39. doi:10.1007/s13181-022-00921-3
233. Shanks KG, Winston D, Heidingsfelder J, Behonick G. Case reports of synthetic cannabinoid XLR-11 associated fatalities. *Forensic Sci Int*. 2015;252:e6-9. doi:10.1016/j.forsciint.2015.04.021
234. Shanks KG, Behonick GS. Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Sci Int*. 2016;262:e21-24. doi:10.1016/j.forsciint.2016.03.004
235. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, et al. K2 Toxicity: Fatal case of psychiatric complications following AM-2201 exposure. *Journal of forensic sciences*. 2013;58(6):1676. doi:10.1111/1556-4029.12216
236. Rojek S, Korczyńska-Albert M, Kulikowska J, Klys M. New challenges in toxicology of new psychoactive substances exemplified by fatal cases after UR-144 and UR-144 with pentedrone administration determined by LC-ESI-MS-MS in blood samples. *Arch Med Sąd Kryminol*. 2017;67(2):104-120. doi:10.5114/amsik.2017.71452
237. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-564. doi:10.1038/346561a0
238. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-698. doi:10.1007/s13311-015-0374-6
239. Di Marzo V. The endocannabinoidome as a substrate for noneuphoric phytocannabinoid action and gut microbiome dysfunction in neuropsychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):259-269. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/vdimarzo
240. Iannotti AF, Piscitelli F. Endocannabinoidome. In: *eLS*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018:1-10. doi:10.1002/9780470015902.a0028301
241. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):9-29. doi:10.1038/s41582-019-0284-z
242. Kilaru A, Chapman KD. The endocannabinoid system. *Essays Biochem*. 2020;64(3):485-499. doi:10.1042/EBC20190086
243. Silver RJ. The Endocannabinoid System of Animals. *Animals (Basel)*. 2019;9(9):686. doi:10.3390/ani9090686
244. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*. 2017;80:169-206. doi:10.1016/bs.apha.2017.03.007
245. Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;76:56-66. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.033
246. Wilkerson JL, Bilbrey JA, Felix JS, Makriyannis A, McMahon LR. Untapped endocannabinoid pharmacological targets: Pipe dream or pipeline? *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;206:173192. doi:10.1016/j.pbb.2021.173192
247. Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sci*. 2005;76(12):1307-1324. doi:10.1016/j.lfs.2004.10.025
248. van Esbroeck ACM, Janssen APA, Cognetta AB, et al. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science*. 2017;356(6342):1084-1087. doi:10.1126/science.aaf7497
249. Haney M, Vallée M, Fabre S, et al. Signaling-specific inhibition of the CB1 receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials. *Nat Med*. 2023;29(6):1487-1499. doi:10.1038/s41591-023-02381-w

250. Å Nilsson JL, Mallet C, Shionoya K, et al. Paracetamol analogues conjugated by FAAH induce TRPV1-mediated anti-nociception without causing acute liver toxicity. *Eur J Med Chem.* 2021;213:113042. doi:10.1016/j.ejmech.2020.113042
251. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity.* 2007;4(8):1770-1804. doi:https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152
252. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;84(11):2477-2482. doi:https://doi.org/10.1111/bcp.13710
253. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.01365
254. Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia.* 2004;59(5):440-452. doi:10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x
255. Sivesind TE, Maghfour J, Rietcheck H, Kamel K, Malik AS, Dellavalle RP. Cannabinoids for the Treatment of Dermatologic Conditions. *JID Innovations.* 2022;2(2). doi:10.1016/j.xjidi.2022.100095
256. Mahmoudinoozeh H, Telukutla SR, Bhangu SK, Bachari A, Cavalieri F, Mantri N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):438. doi:10.3390/pharmaceutics14020438
257. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007;152(7):1092-1101. doi:10.1038/sj.bjp.0707460
258. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:61-101. doi:10.1007/978-3-319-45541-9\_3
259. Hejazi N, Zhou C, Oz M, Sun H, Ye JH, Zhang L. Delta9-tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. *Mol Pharmacol.* 2006;69(3):991-997. doi:10.1124/mol.105.019174
260. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology.* 2016;173(12):1899-1910. doi:10.1111/bph.13497
261. Gadotti V de M, Antunes FTT, Zamponi GW. Analgesia by intrathecal delta-9-tetrahydrocannabinol is dependent on Cav3.2 calcium channels. *Molecular Brain.* 2023;16(1):47. doi:10.1186/s13041-023-01036-8
262. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of Recombinant Human T-type Calcium Channels by Δ9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol. *Journal of Biological Chemistry.* 2008;283(23):16124-16134. doi:10.1074/jbc.M707104200
263. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015;172(20):4790-4805. doi:10.1111/bph.13250
264. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):845-852. doi:10.1038/sj.bjp.0704327
265. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):73. doi:10.1007/s11910-018-0882-y
266. Shahbazi F, Grandi V, Banerjee A, Trant JF. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. *iScience.* 2020;23(7):101301. doi:10.1016/j.isci.2020.101301
267. Calapai F, Cardia L, Esposito E, et al. Pharmacological Aspects and Biological Effects of Cannabigerol and Its Synthetic Derivatives. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2022;2022(1):3336516. doi:10.1155/2022/3336516
268. Sepulveda DE, Vrana KE, Kellogg JJ, et al. The Potential of Cannabichromene (CBC) as a Therapeutic Agent. *J Pharmacol Exp Ther.* Published online January 1, 2024. doi:10.1124/jpet.124.002166
269. Maioli C, Mattoteia D, Amin HIM, Minassi A, Caprioglio D. Cannabinol: History, Syntheses, and Biological Profile of the Greatest "Minor" Cannabinoid. *Plants.* 2022;11(21):2896. doi:10.3390/plants11212896
270. Surendran S, Qassadi F, Surendran G, Lilley D, Heinrich M. Myrcene – What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? *Front Nutr.* 2021;8. doi:10.3389/fnut.2021.699666
271. Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(1):43-48. doi:10.1016/0378-8741(91)90187-i
272. Souza MC, Siani AC, Ramos MFS, Menezes-de-Lima OJ, Henriques MGMO. Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. *Pharmazie.* 2003;58(8):582-586.

273. Rao VS, Menezes AM, Viana GS. Effect of myrcene on nociception in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1990;42(12):877-878. doi:10.1111/j.2042-7158.1990.tb07046.x
274. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. *Phytomedicine*. 2002;9(8):709-714. doi:10.1078/094471102321621304
275. Gulluni N, Re T, Loiacono I, et al. Cannabis Essential Oil: A Preliminary Study for the Evaluation of the Brain Effects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018(1):1709182. doi:10.1155/2018/1709182
276. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(26):9099-9104. doi:10.1073/pnas.0803601105
277. Paula-Freire LIG, Andersen ML, Gama VS, Molska GR, Carlini ELA. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine*. 2014;21(3):356-362. doi:10.1016/j.phymed.2013.08.006
278. Hashieh HM, Meeran MFN, Sharma C, Sadek B, Kaabi JA, Ojha SK. Therapeutic Potential of  $\beta$ -Caryophyllene: A Dietary Cannabinoid in Diabetes and Associated Complications. *Nutrients*. 2020;12(10):2963. doi:10.3390/nu12102963
279. Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W, Plank C, Dietrich H. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J Pharm Sci*. 1993;82(6):660-664. doi:10.1002/jps.2600820623
280. Agatonovic-Kustrin S, Kustrin E, Gegechkori V, Morton DW. Anxiolytic Terpenoids and Aromatherapy for Anxiety and Depression. In: Guest PC, ed. *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders*. Springer International Publishing; 2020:283-296. doi:10.1007/978-3-030-42667-5\_11
281. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(3):174-180. doi:10.1159/000096889
282. Hirota R, Ngatu RN, Nakamura H, Song HS, Sawamura M, Suganuma N. Anti-inflammatory Effects of Limonene from Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Essential Oil on Eosinophils. *Journal of food science*. 2010;75:H87-92. doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01541.x
283. Piccinelli AC, Santos JA, Konkiewitz EC, et al. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, -phellandrene, and essential oil from *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. *Nutritional Neuroscience*. 2015;18(5):217-224. doi:10.1179/1476830514Y.0000000119
284. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav Brain Res*. 2006;172(2):240-249. doi:10.1016/j.bbr.2006.05.006
285. Perry NS, Houghton PJ, Theobald A, Jenner P, Perry EK. In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by salvia lavandulaefolia essential oil and constituent terpenes. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(7):895-902. doi:10.1211/0022357001774598
286. Rogerio AP, Andrade EL, Leite DFP, Figueiredo CP, Calixto JB. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene -humulene in experimental airways allergic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(4):1074-1087. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00177.x
287. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1305. doi:10.3390/ijms20061305
288. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, et al. Powerful anti-inflammatory action of luteolin: Potential increase with IL-38. *Biofactors*. 2021;47(2):165-169. doi:10.1002/biof.1718
289. Abdel-Kader MS, Radwan MM, Metwaly AM, Eissa IH, Hazekamp A, ElSohly MA. Chemistry and Biological Activities of Cannflavins of the Cannabis Plant. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2023;8(6):974-985. doi:10.1089/can.2023.0128
290. Tomko AM, Whynot EG, Dupré DJ. Anti-cancer properties of cannflavin A and potential synergistic effects with gemcitabine, cisplatin, and cannabinoids in bladder cancer. *Journal of Cannabis Research*. 2022;4(1):41. doi:10.1186/s42238-022-00151-y
291. Santiago M, Sachdev S, Arnold JC, McGregor IS, Connor M. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity of  $\Delta^9$ -THC at Human CB1 and CB2 Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4(3):165-176. doi:10.1089/can.2019.0016
292. Finlay DB, Sircombe KJ, Nimick M, Jones C, Glass M. Terpenoids From Cannabis Do Not Mediate an Entourage Effect by Acting at Cannabinoid Receptors. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.00359

293. LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, Streicher JM. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci Rep*. 2021;11(1):8232. doi:10.1038/s41598-021-87740-8
294. Raz N, Eyal AM, Berneman Zeitouni D, et al. Selected cannabis terpenes synergize with THC to produce increased CB1 receptor activation. *Biochemical Pharmacology*. Published online April 19, 2023;115548. doi:10.1016/j.bcp.2023.115548
295. Somanath S. Cannabis-induced Seizure: A Case Report. *SBV Journal of Basic, Clinical and Applied Health Science*. 2022;5(4):100-102. doi:10.5005/jp-journals-10082-03162
296. Kaczor EE, Greene K, Zacharia J, Tormoehlen L, Neavyn M, Carreiro S. The Potential Proconvulsant Effects of Cannabis: a Scoping Review. *J Med Toxicol*. 2022;18(3):223-234. doi:10.1007/s13181-022-00886-3
297. Banerjee A, Gandhi AB, Antony I, et al. Role of Cannabis in the Incidence of Myocardial Infarction: A Review. *Cureus*. 2020;12. doi:10.7759/cureus.11097
298. Rogeberg O. A meta-analysis of the crash risk of cannabis-positive drivers in culpability studies—Avoiding interpretational bias. *Accident Analysis & Prevention*. 2019;123:69-78. doi:10.1016/j.aap.2018.11.011
299. Compton R, Blomberg R, Moskowitz H, Burns M, Peck R, Fiorentino D. Crash Risk of Alcohol Impaired Driving (Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 117). Published online February 2015. [https://www.researchgate.net/profile/Richard-Compton-4/publication/240629941\\_Crash\\_Risk\\_of\\_Alcohol\\_Impaired\\_Driving/links/58f4cd6f458515ff23b54e01/Crash-Risk-of-Alcohol-Impaired-Driving.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Richard-Compton-4/publication/240629941_Crash_Risk_of_Alcohol_Impaired_Driving/links/58f4cd6f458515ff23b54e01/Crash-Risk-of-Alcohol-Impaired-Driving.pdf)
300. Fitzgerald RL, Umlauf A, Hubbard JA, et al. Driving Under the Influence of Cannabis: Impact of Combining Toxicology Testing with Field Sobriety Tests. *Clinical Chemistry*. 2023;69(7):724-733. doi:10.1093/clinchem/hvad054
301. Marcotte TD, Umlauf A, Grelotti DJ, et al. Evaluation of Field Sobriety Tests for Identifying Drivers Under the Influence of Cannabis. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(9):914-923. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.2345
302. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292-297. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3278
303. Bourque J, Potvin S. Cannabis and Cognitive Functioning: From Acute to Residual Effects, From Randomized Controlled Trials to Prospective Designs. *Front Psychiatry*. 2021;12. doi:10.3389/fpsy.2021.596601
304. Broyd SJ, Hell HH van, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biological Psychiatry*. 2016;79(7):557-567. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.002
305. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):286-293. doi:10.1016/S2215-0366(14)70307-4
306. McGlothlin WH, West LJ. The Marihuana Problem: An Overview. *AJP*. 1968;125(3):370-378. doi:10.1176/ajp.125.3.370
307. Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. *Prev Sci*. 2018;19(2):117-126. doi:10.1007/s11121-017-0811-3
308. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e édition. Elsevier Masson; 2015.
309. Pearson NT, Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4149. doi:10.3390/ijerph16214149
310. D'Souza DC. Cannabis, cannabinoids and psychosis: a balanced view. *World Psychiatry*. 2023;22(2):231-232. doi:10.1002/wps.21075
311. Ganesh S, D'Souza DC. Cannabis and Psychosis: Recent Epidemiological Findings Continuing the "Causality Debate." *AJP*. 2022;179(1):8-10. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21111126
312. Kiburi SK, Molebatsi K, Ntlantsana V, Lynskey MT. Cannabis use in adolescence and risk of psychosis: Are there factors that moderate this relationship? A systematic review and meta-analysis. *Subst Abuse*. 2021;42(4):527-542. doi:10.1080/08897077.2021.1876200
313. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016;42(5):1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003
314. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4):403-412. doi:10.1007/s00406-019-01068-z

315. Maggu G, Choudhary S, Jaishy R, Chaudhury S, Saldanha D, Borasi M. Cannabis use and its relationship with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Ind Psychiatry J.* 2023;32(2):202-214. doi:10.4103/ipj.ipj\_43\_23
316. Kumar S, Chaudhury S, Dixit V. Symptom resolution in acute mania with co-morbid cannabis dependence. *Saudi Journal for Health Sciences.* 2014;3(3):147. doi:10.4103/2278-0521.142322
317. Giménez-Palomo A, Andreu H, Olivier L, et al. Clinical, sociodemographic and environmental predicting factors for relapse in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2024;360:276-296. doi:10.1016/j.jad.2024.05.064
318. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(4):426-434. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.4500
319. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *Journal of Affective Disorders.* 2016;195:63-74. doi:10.1016/j.jad.2016.02.007
320. Kesner AJ, Lovinger DM. Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:125. doi:10.3389/fnmol.2020.00125
321. Kaul M, Zee PC, Sahni AS. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. *Neurotherapeutics.* Published online February 12, 2021. doi:lovin
322. Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev.* 2008;12(5):381-389. doi:10.1016/j.smrv.2007.12.004
323. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(4):23. doi:10.1007/s11920-017-0775-9
324. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000638. doi:10.1161/JAHA.113.000638
325. Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S. Association of Cannabis Use With Cardiovascular Outcomes Among US Adults. *Journal of the American Heart Association.* 2024;13(5):e030178. doi:10.1161/JAHA.123.030178
326. Periseti A, Gajendran M, Dasari CS, et al. Cannabis hyperemesis syndrome: an update on the pathophysiology and management. *Annals of Gastroenterology.* Published online November 28, 2020:571-571.
327. Tashkin DP, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45(6):596-609. doi:10.1080/00952990.2019.1627366
328. Khoj L, Zagà V, Amram DL, et al. Effects of cannabis smoking on the respiratory system: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2024;221:107494. doi:10.1016/j.rmed.2023.107494
329. Kaplan AG. Cannabis and Lung Health: Does the Bad Outweigh the Good? *Pulm Ther.* 2021;7(2):395-408. doi:10.1007/s41030-021-00171-8
330. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Critical Reviews in Toxicology.* 2022;52(3):188-220. doi:10.1080/10408444.2022.2082918
331. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1589-1598. doi:10.1056/NEJMoa1915314
332. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(8):697-705. doi:10.1056/NEJMoa1916433
333. Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(12):6349-6355. doi:10.1073/pnas.1920925117
334. Strongin RM. Toxic ketene gas forms on vaping vitamin E acetate prompting interest in its possible role in the EVALI outbreak. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(14):7553-7554. doi:10.1073/pnas.2003384117
335. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(12):1070-1080. doi:10.1124/dmd.121.000442
336. Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions. *MCA.* 2020;3(1):61-73. doi:10.1159/000507998

337. European Medicines Agency. Epidyolex : EPAR - Product Information. Published online June 24, 2019. Accessed September 22, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
338. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(3):165-184. doi:10.1007/s40291-013-0028-5
339. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014;46(1):86-95. doi:10.3109/03602532.2013.849268
340. Food and Drug Administration (FDA). FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems. FDA. June 24, 2024. Accessed July 3, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>
341. Kocis PT, Wadrose S, Wakefield RL, et al. CANNabinoid Drug Interaction Review (CANN-DIR™). *Medical Cannabis and Cannabinoids*. 2023;6(1):1-7. doi:10.1159/000528528
342. Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1799-1806. doi:10.1038/s41386-020-0667-2
343. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, et al. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(6):517-526. doi:10.1080/17425255.2020.1754793
344. Lachenmeier DW, Sproll C, Walch SG. Does Cannabidiol (CBD) in Food Supplements Pose a Serious Health Risk? Consequences of the European Food Safety Authority (EFSA) Clock Stop Regarding Novel Food Authorisation. *Psychoactives*. 2023;2(1):66-75. doi:10.3390/psychoactives2010005
345. Hayer S, Mandelbaum AD, Watch L, et al. Cannabis and Pregnancy: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2023;78(7):411. doi:10.1097/OGX.0000000000001159
346. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Cannabis et allaitement. June 28, 2022. Accessed September 3, 2024. <https://www.lecrat.fr/7142/>
347. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2013;45(3):199-210. doi:10.1080/02791072.2013.805976
348. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014;40(1):23-30. doi:10.3109/00952990.2013.821477
349. Leung J, Chan G, Stjepanovi D, Chung JYC, Hall W, Hammond D. Prevalence and self-reported reasons of cannabis use for medical purposes in USA and Canada. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1509-1519. doi:10.1007/s00213-021-06047-8
350. IQVIA. *Rapport Final : Évaluation de l'expérimentation Du Cannabis à Usage Médical*; 2022.
351. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3). doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
352. Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD014915. doi:10.1002/14651858.CD014915.pub2
353. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
354. Allan GM, Finley CR, Ton J, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*. 2018;64(2):e78-e94.
355. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*. 2022;20(1):259. doi:10.1186/s12916-022-02459-1
356. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH, Padilla M, Enciso R. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med*. 2021;21(6):479-506. doi:10.17245/jdapm.2021.21.6.479
357. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):319-331. doi:10.7326/M17-0155
358. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*; 2017. doi:10.17226/24625

359. Solmi M, Toffol MD, Kim JY, et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2023;382:e072348. doi:10.1136/bmj-2022-072348
360. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1118-1127. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2503
361. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018;265(4):856-862. doi:10.1007/s00415-018-8759-1
362. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-1526. doi:10.1016/S0140-6736(03)14738-1
363. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. 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(4):434-441. doi:10.1191/1352458504ms1082oa
364. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-296. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x
365. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1125-1132. doi:10.1136/jnnp-2012-302468
366. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-1131. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
367. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984-997. doi:10.1007/s00415-012-6739-4
368. Marková J, Essner U, Akmaz B, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019;129(2):119-128. doi:10.1080/00207454.2018.1481066
369. Riva N, Mora G, Sorarù G, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(2):155-164. doi:10.1016/S1474-4422(18)30406-X
370. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):703-707. doi:10.1016/j.apmr.2009.12.025
371. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2019;11:1179573519831997. doi:10.1177/1179573519831997
372. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(6):707-714. doi:10.1177/1352458510367462
373. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD013444. doi:10.1002/14651858.CD013444.pub2
374. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumathurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 11(6):e5006. doi:10.7759/cureus.5006
375. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(3):143-151. doi:10.1055/s-0037-1601324
376. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035. doi:10.1038/nrdp.2016.35
377. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618

378. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897. doi:10.1056/NEJMoa1714631
379. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
380. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285-292. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4607
381. Stockings E, Zagic D, Campbell G, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):741-753. doi:10.1136/jnnp-2017-317168
382. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):313-318. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.016
383. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(2):89-97. doi:10.1016/0885-3924(94)00117-4
384. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997;13(4):305-315. doi:10.1089/aid.1997.13.305
385. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):533-543. doi:10.1185/030079907x167525
386. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1975;293(16):795-797. doi:10.1056/NEJM197510162931603
387. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1553-1560. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.020
388. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431-443. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x
389. Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):220-234. doi:10.1002/jcsm.12273
390. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):827-831. doi:10.1177/106002809302700701
391. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):258-266. doi:10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00008
392. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567-573. doi:10.1200/JCO.2002.20.2.567
393. Turcott JG, Del Rocio Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-3038. doi:10.1007/s00520-018-4154-9
394. Hammond S, Erridge S, Mangal N, Pacchetti B, Sodergren MH. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(6):474-487. doi:10.1089/can.2021.0048
395. Simon L, Baldwin C, Kalea AZ, Slee A. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(1):23-41. doi:10.1002/jcsm.12861
396. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology*. 2021;196:108680. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108680

397. Naftali T, Schleider LBL, Dotan I, Lansky EP, Benjaminov FS, Konikoff FM. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(10):1276-1280.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.034
398. Naftali T, Mechulam R, Marri A, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1615-1620. doi:10.1007/s10620-017-4540-z
399. Naftali T, Schleider LBL, Benjaminov FS, Konikoff FM, Matalon ST, Ringel Y. Cannabis is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0246871. doi:10.1371/journal.pone.0246871
400. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM. Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1799-1806. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab069
401. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):714-724. doi:10.1093/ibd/izy002
402. Doeve BH, van de Meeberg MM, van Schaik FDM, Fidler HH. A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease: What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(9):798-809. doi:10.1097/MCG.0000000000001393
403. Vinci A, Ingravalle F, Bardhi D, et al. Cannabinoid Therapeutic Effects in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines*. 2022;10(10):2439. doi:10.3390/biomedicines10102439
404. Nduma BN, Mofor KA, Tatang J, Ekhatore C, Ambe S, Fonkem E. The Use of Cannabinoids in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(3):e36148. doi:10.7759/cureus.36148
405. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia. *Neurology*. 2015;84(23):2338-2346. doi:10.1212/WNL.0000000000001675
406. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Feuth T, Marck MA van der, Rikkert MGMO. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;23(12):1214-1224. doi:10.1016/j.jagp.2015.07.011
407. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(11):1161-1173. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002
408. Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Vieira D, Herrmann N. Natural and Synthetic Cannabinoids for Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2):18r12617. doi:10.4088/JCP.18r12617
409. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2020;65(6):365-376. doi:10.1177/0706743719892717
410. Charernboon T, Lerthattasilp T, Supasitthumrong T. Effectiveness of Cannabinoids for Treatment of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gerontologist*. 2021;44(1):16-24. doi:10.1080/07317115.2020.1742832
411. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD012820. doi:10.1002/14651858.CD012820.pub2
412. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001;57(11):2108-2111. doi:10.1212/wnl.57.11.2108
413. Carroll CB, Bain PG, Teare L, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004;63(7):1245-1250. doi:10.1212/01.wnl.0000140288.48796.8e
414. Mesnage V, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(3):108-110. doi:10.1097/00002826-200405000-00003
415. Chagas MHN, Zuairi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):1088-1098. doi:10.1177/0269881114550355
416. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2020;34(2):189-196. doi:10.1177/0269881119895536

417. Peball M, Krismer F, Knaus HG, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol*. 2020;88(4):712-722. doi:10.1002/ana.25864
418. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211018561. doi:10.1177/17562864211018561
419. Consroe P, Laguna J, Allender J, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40(3):701-708. doi:10.1016/0091-3057(91)90386-g
420. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2254-2259. doi:10.1002/mds.22809
421. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *J Neurol*. 2016;263(7):1390-1400. doi:10.1007/s00415-016-8145-9
422. Guimarães FS, Kohem CL, Gus G, et al. A simple simulated public speaking test for evaluating anxiolytic drugs. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(9):1083-1089.
423. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993;7(1 Suppl):82-88. doi:10.1177/026988119300700112
424. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219-1226. doi:10.1038/npp.2011.6
425. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*. 2017;8:259. doi:10.3389/fphar.2017.00259
426. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry*. 2019;41(1):9-14. doi:10.1590/1516-4446-2017-0015
427. Narayan AJ, Downey LA, Manning B, Hayley AC. Cannabinoid treatments for anxiety: A systematic review and consideration of the impact of sleep disturbance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;143:104941. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104941
428. Arnold JC, McCartney D, Suraev A, McGregor IS. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence. *Clin Transl Sci*. 2023;16(1):10-30. doi:10.1111/cts.13425
429. Rey AA, Purrio M, Viveros MP, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(12):2624-2634. doi:10.1038/npp.2012.123
430. Andrade AK, Renda B, Murray JE. Cannabinoids, interoception, and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;180:60-73. doi:10.1016/j.pbb.2019.03.006
431. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, de Manincor M, Sarris J. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *J Transl Med*. 2020;18(1):374. doi:10.1186/s12967-020-02518-2
432. Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010. doi:10.1016/S2215-0366(19)30401-8
433. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):84-88. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00071.x
434. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig*. 2014;34(8):587-591. doi:10.1007/s40261-014-0212-3
435. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):559-564. doi:10.1097/JCP.000000000000180
436. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:585-588. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.002

437. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225-231. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325
438. Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry*. 2010;32(1):56-61. doi:10.1590/s1516-44462010000100011
439. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1923-1932. doi:10.1007/s00213-018-4885-9
440. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e94. doi:10.1038/tp.2012.15
441. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2):57-61. doi:10.1055/s-2002-25028
442. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta 9-Tetrahydrocannabinol (THC) is Effective in the Treatment of Tics in Tourette Syndrome: a 6-Week Randomized Trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):4111. doi:10.4088/jcp.v64n0417
443. Müller-Vahl KR, Pisarenko A, Szejko N, et al. CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders - Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIIb superiority study. *Psychiatry Res*. 2023;323:115135. doi:10.1016/j.psychres.2023.115135
444. Müller-Vahl KR, Fremer C, Beals C, Ivkovic J, Loft H, Schindler C. Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A 12-Week, Randomized, Controlled Study. *Movement Disorders*. 2021;36(10):2413-2418. doi:10.1002/mds.28681
445. Müller-Vahl KR, Fremer C, Beals C, Ivkovic J, Loft H, Schindler C. Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(3):148-156. doi:10.1055/a-1675-3494
446. Roessner V, Eichele H, Stern JS, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-441. doi:10.1007/s00787-021-01899-z
447. Müller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):377-382. doi:10.1007/s00787-021-01832-4
448. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, et al. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev*. 2020;53:101339. doi:10.1016/j.smrv.2020.101339
449. Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of Concept Trial of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Front Psychiatry*. 2013;4. doi:10.3389/fpsy.2013.00001
450. Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2018;41(1). doi:10.1093/sleep/zsx184
451. Maddison KJ, Kosky C, Walsh JH. Is There a Place for Medicinal Cannabis in Treating Patients with Sleep Disorders? What We Know so Far. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:957-968. doi:10.2147/NSS.S340949
452. Amaral C, Carvalho C, Scaranelo A, Chapman K, Chatkin J, Ferreira I. Cannabis and sleep disorders: not ready for prime time? A qualitative scoping review. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(5):975-990. doi:10.5664/jcsm.10428
453. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(S1):417S-427S. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x
454. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(3):305-313. doi:10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f
455. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, et al. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Front Pharmacol*. 2018;9:315. doi:10.3389/fphar.2018.00315
456. Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, et al. Treating Insomnia Symptoms with Medicinal Cannabis: A Randomized, Cross-Over Trial of the Efficacy of a Cannabinoid Medicine Compared with Placebo. *Sleep*. 2021;(zsab149). doi:10.1093/sleep/zsab149

457. Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *J Sleep Res.* 2023;32(3):e13793. doi:10.1111/jsr.13793
458. Hepler RS, Frank IR. Marihuana smoking and intraocular pressure. *JAMA.* 1971;217(10):1392.
459. Hepler RS, Petrus RJ. Experiences with Administration of Marihuana to Glaucoma Patients. In: Cohen S, Stillman RC, eds. *The Therapeutic Potential Of Marihuana.* Springer US; 1976:63-75. doi:10.1007/978-1-4613-4286-1\_5
460. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of Marihuana on Intraocular and Blood Pressure in Glaucoma. *Ophthalmology.* 1980;87(3):222-228. doi:10.1016/S0161-6420(80)35258-5
461. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 2020;9(12):3978. doi:10.3390/jcm9123978
462. Flach AJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:215-222; discussion 222-224.
463. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Formation Cannabis Médical destinée aux professionnels de santé. Presented at: 2021.
464. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *Journal of Cannabis Research.* 2021;3(1):22. doi:10.1186/s42238-021-00073-1
465. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES). *Utilisation Du Cannabis à Des Fins Thérapeutiques : Outil Clinique.* 2022nd ed. APES [https://www.apesquebec.org/system/files/2023-12/20220708\\_RPESP\\_cannabis\\_therap\\_outil.pdf](https://www.apesquebec.org/system/files/2023-12/20220708_RPESP_cannabis_therap_outil.pdf)
466. *Décret N° 2013-473 Du 5 Juin 2013 Modifiant En Ce Qui Concerne Les Spécialités Pharmaceutiques Les Dispositions de l'article R. 5132-86 Du Code de La Santé Publique Relatives à l'interdiction d'opérations Portant Sur Le Cannabis Ou Ses Dérivés.* Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027513604>
467. Public Sénat. Santé : Agnès Buzyn ouvre la porte au cannabis thérapeutique. *Public Sénat.* <https://www.publicsenat.fr/actualites/non-classe/sante-agnes-buzyn-ouvre-la-porte-au-cannabis-therapeutique-86213>. May 24, 2018. Accessed June 2, 2024.
468. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Décision DG n° 2018-235 du 28 septembre 2018 - Nomination CSST Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France.* Accessed June 2, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-dg-ndeg-2018-235-du-28-09-2018-nomination-csst-evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-france>
469. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'ANSM souscrit aux premières conclusions du CSST sur la pertinence de l'usage du cannabis à visée thérapeutique. ANSM. Accessed June 2, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-souscrit-aux-premieres-conclusions-du-csst-sur-la-pertinence-de-lusage-du-cannabis-a-visee-therapeutique>
470. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Décision DG N° 2019-381 Du 15 Octobre 2019 - Nomination CST Mise En Oeuvre de l'expérimentation Du Cannabis Médical En France.* <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-usage-medical-en-france-creation-dun-comite-scientifique-pluridisciplinaire-pour-mettre-en-place-l experimentation>
471. *Loi N° 2019-1446 Du 24 Décembre 2019 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 2020.*; 2019. Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2019/12/24/CPAX1927098J/jo/texte>
472. *Décret N° 2020-1230 Du 7 Octobre 2020 Relatif à l'expérimentation de l'usage Médical Du Cannabis.*; 2020. Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2020/10/7/SSAP2021390D/jo/texte>
473. *Arrêté Du 16 Octobre 2020 Fixant Les Spécifications Des Médicaments à Base de Cannabis Utilisés Pendant l'expérimentation Prévue à l'article 43 de La Loi N° 2019-1446 Du 24 Décembre 2019 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 2020, Les Conditions de Leur Mise à Disposition Ainsi Que Les Indications Thérapeutiques Ou Situations Cliniques Dans Lesquelles Ils Seront Utilisés.* Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042434518/>
474. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cannabis à usage médical : dossier thématique. ANSM. Accessed June 2, 2024. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

475. Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO). *Evaluation Des Interactions Médicamenteuses Ou Autres Interactions Entre Le Cannabis à Usage Médical (CBD Seul, THC Seul et Association de CBD/THC) Avec Les Traitements Suivants Utilisés Dans Le Cancer*; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
476. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments à base de cannabis médical disponibles durant la 3ème année de l'expérimentation. Published online July 5, 2023. <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/07/05/20230626-dossier-cannabis-medicaments-disponibles-3eme-annee-experimentation.pdf>
477. *Loi N° 2022-1616 Du 23 Décembre 2022 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 2023*; 2022. Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2022/12/23/ECOX2225094L/jo/texte>
478. *Loi N° 2023-1250 Du 26 Décembre 2023 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 2024*; 2023. Accessed June 2, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2023/12/26/ECOX2320994L/jo/texte>
479. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Rapport d'enquête de Pharmacovigilance et Addictovigilance. Suivi de l'expérimentation de l'usage Médical Du Cannabis*. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM); 2022:73.
480. ViaVoice. *Enquête Sur l'expérimentation Du Cannabis Médical. Parcours et Perceptions Des Patients. Enquête Quantitative et Qualitative*; 2022.
481. American Psychiatric Association (APA). *Mini DSM-IV-TR: Critères diagnostiques*. 2e édition. Elsevier Masson; 2005.
482. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):16. doi:10.1038/s41572-021-00247-4
483. Leung J, Chan GCK, Hides L, Hall WD. What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? a systematic review and meta-analysis. *Addict Behav*. 2020;109:106479. doi:10.1016/j.addbeh.2020.106479
484. Obradovic I. *Usage Problématique de Cannabis*. *Revue de La Littérature Internationale*. OFDT / Fédération Addiction.; 2013. doi:10.13140/RG.2.1.3703.0563
485. Legleye S, Karila L, François B, Reynaud M. Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *J Subst Use*. 2009;12:233-242. doi:10.1080/14659890701476532
486. Legleye S, Piontek D, Kraus L. Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2011;113(2-3):229-235. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.08.011
487. Legleye S, Kraus L, Piontek D, Phan O, Jouanne C. Validation of the Cannabis Abuse Screening Test in a sample of cannabis inpatients. *Eur Addict Res*. 2012;18(4):193-200. doi:10.1159/000336553
488. Spilka S, Janssen É, Legleye S. Détection des usages problématiques de cannabis : le Cannabis Abuse Screening Test (CAST). Note OFDT n°2013-02. Published online September 3, 2013. [https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2023-11/field\\_media\\_document-4464-doc\\_num--explnum\\_id-17343-.pdf](https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2023-11/field_media_document-4464-doc_num--explnum_id-17343-.pdf)
489. Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, et al. An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *Drug Alcohol Depend*. 2010;110(1-2):137-143. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.02.017
490. Adamson SJ, Sellman JD. A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev*. 2003;22(3):309-315. doi:10.1080/0959523031000154454
491. Luquiens A, Berger-Viergat A, Larrieu A, et al. Validation of the French version of the Cannabis Use Disorder Identification Test-Revised and comparison with the Cannabis Abuse Screening Test for screening cannabis use disorder in a psychiatric sample. *Drug Alcohol Rev*. 2021;40(7):1334-1339. doi:10.1111/dar.13298
492. Alsuhaibani R, Smith DC, Lowrie R, Aljhani S, Paudyal V. Scope, quality and inclusivity of international clinical guidelines on mental health and substance abuse in relation to dual diagnosis, social and community outcomes: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):209. doi:10.1186/s12888-021-03188-0
493. Chetty A, Guse T, Malema M. Integrated vs non-integrated treatment outcomes in dual diagnosis disorders: A systematic review. *Health SA*. 2023;28:2094. doi:10.4102/hsag.v28i0.2094

494. Teesson M, Hall W, Lynskey M, Degenhardt L. Alcohol- and drug-use disorders in Australia: implications of the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(2):206-213. doi:10.1080/j.1440-1614.2000.00715.x
495. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2012;122(1-2):11-19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007
496. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, et al. Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):588-599. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15070907
497. National Institute of Mental Health (NIMH). Substance Use and Co-Occurring Mental Disorders. Accessed July 14, 2024. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/substance-use-and-mental-health>
498. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Coexisting severe mental illness (psychosis) and substance misuse: assessment and management in healthcare settings [clinical guideline 120]. March 23, 2011. Accessed July 14, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg120>
499. Dervaux A. Prise en charge des troubles de l'usage du cannabis. In: Lejoyeux M, ed. *Les Addictions*. Elsevier Masson; 2023:633-641. doi:10.1016/B978-2-294-77934-3.00073-1
500. Bélanger RE, Akre C, Kuntsche E, Gmel G, Suris JC. Adding Tobacco to Cannabis—Its Frequency and Likely Implications. *Nicotine & Tobacco Research*. 2011;13(8):746-750. doi:10.1093/ntr/ntr043
501. Gravely S, Driezen P, Smith DM, et al. International differences in patterns of cannabis use among adult cigarette smokers: Findings from the 2018 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. *Int J Drug Policy*. 2020;79:102754. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102754
502. Chu A, Chaiton M, Kaufman P, et al. Co-Use, Simultaneous Use, and Mixing of Cannabis and Tobacco: A Cross-National Comparison of Canada and the US by Cannabis Administration Type. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4206. doi:10.3390/ijerph20054206
503. Gilbert DG, Rabinovich NE, McDaniel JT. Nicotine patch for cannabis withdrawal symptom relief: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology*. 2020;237(5):1507-1519. doi:10.1007/s00213-020-05476-1
504. Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):173-194. doi:10.1038/npp.2017.212
505. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):805-812. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010055
506. Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1689-1698. doi:10.1038/npp.2012.14
507. Miranda Jr. R, Treloar H, Blanchard A, et al. Topiramate and motivational enhancement therapy for cannabis use among youth: a randomized placebo-controlled pilot study. *Addiction Biology*. 2017;22(3):779-790. doi:10.1111/adb.12350
508. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;211(2):233-244. doi:10.1007/s00213-010-1888-6
509. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1):CD008940. doi:10.1002/14651858.CD008940.pub3
510. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):281-291. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3947
511. Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L, et al. Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(9):1242-1253. doi:10.1001/jamainternmed.2019.1993
512. Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone Decreases Marijuana Withdrawal and a Laboratory Measure of Marijuana Relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(8):1557-1565. doi:10.1038/npp.2013.54
513. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):865-874. doi:10.1016/S2215-0366(20)30290-X

514. Bhardwaj AK, Mills L, Doyle M, et al. A phase III multisite randomised controlled trial to compare the efficacy of cannabidiol to placebo in the treatment of cannabis use disorder: the CBD-CUD study protocol. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):175. doi:10.1186/s12888-024-05616-3
515. Aelis Farma. Communiqué de presse : Aelis Farma annonce les résultats de son étude clinique de phase 2B avec AEF0117 chez des participants souffrant de troubles liés à l'usage excessif de cannabis (CUD). Published online September 4, 2024. Accessed September 9, 2024. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/aelis.investorsdocs/press/fr/FFFTCb9---AELIS\\_CP\\_AEF0117\\_Ph2B\\_FR\\_04-09-2024\\_final.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/aelis.investorsdocs/press/fr/FFFTCb9---AELIS_CP_AEF0117_Ph2B_FR_04-09-2024_final.pdf)
516. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD005336. doi:10.1002/14651858.CD005336.pub4
517. Cottraux J. *Les psychothérapies cognitives et comportementales*. 7e édition. Elsevier Masson; 2020.
518. Stallard P. Evidence-based practice in cognitive-behavioural therapy. *Arch Dis Child*. 2022;107(2):109-113. doi:10.1136/archdischild-2020-321249
519. Miller WR, Rollnick S. *L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager le changement*. 2e édition. InterEditions; 2013.
520. Miller WR, Rollnick S. *L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager et réaliser le changement*. 3e édition. InterEditions; 2024.
521. Jauffret-Roustide M. *Les drogues : approche sociologique, économique et politique*. La Documentation Française; 2004.
522. Coppel A. *Peut-on civiliser les drogues ? De la guerre à la drogue à la réduction des risques*. La Découverte; 2002.
523. Bello PY, Ben Lakhdar C, Carrieri M, et al. *Réduction Des Risques Chez Les Usagers de Drogués (Expertise Collective INSERM)*. Les éditions Inserm; 2010.
524. Santé Publique France (SPF). « Histoires de joints », une campagne pour mieux comprendre les dommages associés à la consommation de cannabis. December 2, 2021. Accessed September 11, 2024. <https://www.santepublique-france.fr/presse/2021/histoires-de-joints-une-campagne-pour-mieux-comprendre-les-dommages-associes-a-la-consommation-de-cannabis>
525. Antunes M, Barroso M, Gallardo E. Analysis of Cannabinoids in Biological Specimens: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2312. doi:10.3390/ijerph20032312
526. Meier U, Dussy F, Scheurer E, Mercer-Chalmers-Bender K, Hangartner S. Cannabinoid concentrations in blood and urine after smoking cannabidiol joints. *Forensic Science International*. 2018;291:62-67. doi:10.1016/j.forsciint.2018.08.009
527. Odell MS, Frei MY, Gerostamoulos D, Chu M, Lubman DI. Residual cannabis levels in blood, urine and oral fluid following heavy cannabis use. *Forensic Science International*. 2015;249:173-180. doi:10.1016/j.forsciint.2015.01.026
528. Desrosiers NA, Huestis MA. Oral Fluid Drug Testing: Analytical Approaches, Issues and Interpretation of Results. *J Anal Toxicol*. 2019;43(6):415-443. doi:10.1093/jat/bkz048
529. Nicolaou AG, Christodoulou MC, Stavrou IJ, Kapnissi-Christodoulou CP. Analysis of cannabinoids in conventional and alternative biological matrices by liquid chromatography: Applications and challenges. *Journal of Chromatography A*. 2021;1651:462277. doi:10.1016/j.chroma.2021.462277
530. *Article L3411-8 Du Code de La Santé Publique*. Accessed July 8, 2024. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031917375](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031917375)



## ÉQUIPE PROJET



## FINANCEURS



## PARTENAIRES



## AVEC LA PARTICIPATION



RESPADD

Réseau de prévention des addictions  
01 40 44 50 26 | [contact@respadd.org](mailto:contact@respadd.org)  
[www.respadd.org](http://www.respadd.org)

Projet marquage dos  
védémécum  
(e ± 9,5 mm)