



©Stock_LPETTET

Résumé

- « Cannabis », un seul nom pour une multitude d'usages. Une dénomination appropriée à chaque utilisation permettrait d'éviter les confusions et amalgames, qui conduisent souvent à une mauvaise appréciation des propriétés de la plante.
- Les effets du cannabis sur la santé, notamment les effets positifs, font l'objet de débats dans la communauté scientifique. Des méta-analyses de la littérature sont nécessaires pour conclure sur le niveau de preuve associé à chaque effet, mais les études manquent, en nombre comme en qualité.
- Le cannabis est intéressant pour le soulagement de symptômes, telles que les douleurs, mais, dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas de vertu curative, notamment pas les propriétés anticancéreuses qu'on lui prête parfois à tort.
- La consommation de cannabis chez les jeunes est source d'inquiétude car les risques sanitaires sont réels alors que sa consommation s'est singulièrement développée en France.

Mme Huguette Tiegna, Députée, Vice-présidente de l'Office

La plante *Cannabis sativa* possède, selon la variété, de nombreuses propriétés, de ses fibres utilisées pour le papier ou les cordages jusqu'aux molécules ayant des effets biologiques, notamment psychoactifs, ce qui lui a valu son classement en tant que stupéfiant par la convention unique sur les stupéfiants de 1961¹.

Tandis que beaucoup de pays, dont la France, ont autorisé des médicaments à base de composés du cannabis, un nombre plus restreint a mis en place un accès réglementé au cannabis (brut ou transformé) à des fins médicales² et quelques pays en ont légalisé tous les usages³. Dans ce paysage, la France apparaît assez conservatrice, alors que les Français sont les premiers consommateurs de cannabis en Europe⁴.

Devant cette évolution à l'étranger⁵ s'accompagnant, en France, d'une demande des patients et des professionnels de santé⁶, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a mis en place un comité scientifique spécifique temporaire pour évaluer la pertinence et la faisabilité d'une mise à disposition de cannabis à usage médical⁷. L'avis positif de ce comité a récemment mené à la constitution d'un second groupe de travail, sur la mise en œuvre de cette expérimentation, prévue début 2020.

L'objectif de la présente note est de faire le point, sur la base des acquis scientifiques, sur les bénéfices et les risques du cannabis pour la santé.

■ Usages et modes de consommation

- Une plante aux nombreux modes de consommation ...

Une seule espèce de chanvre *Cannabis sativa*, dépourvue de la molécule psychotrope THC⁸, est aujourd'hui cultivée en France⁹. Elle est dénommée « chanvre industriel » car les fibres issues de la tige de la plante servent à des applications de cette nature ; elle peut aussi être consommée, sous la forme d'huile, de farine ou de graines¹⁰.

S'agissant des variétés de la plante comprenant du THC, le cannabis est, en France et malgré son interdiction, fumé en mélange avec du tabac, sous forme de résine¹¹ (*haschich*) ou de sommités florales (*herbe*). Les fleurs peuvent également être consommées sous forme de tisane et la résine peut être incorporée à des préparations alimentaires¹².

- ... et aux différents usages

L'usage du cannabis, à la fois médicinal et rituel ou religieux, pour ses propriétés psychotropes, est ancien, plus d'un millénaire avant notre ère¹³. En Europe, l'usage le plus courant est celui qualifié de récréatif ou festif pour ses propriétés euphorisantes, les effets « planants » et l'exaltation des sens que suscite sa consommation¹⁴. Cette consommation est pratiquée en groupe, par les jeunes, davantage par les

garçons que par les filles¹⁵. Les effets psychotropes sont liés au THC : la recherche de leur maximisation a d'ailleurs conduit à l'apparition de variétés de plus en plus concentrées en THC¹⁶.

Un usage médical du cannabis s'est développé à l'étranger, où les patients peuvent accéder à des fleurs brutes ou des préparations à base de cannabis en pharmacie. L'expérimentation à venir en France vise à autoriser cet usage et à l'encadrer.

Les termes « médical » et « récréatif » omettent d'autres usages : le cannabis « bien-être » correspond à des produits dépourvus de THC et riches en CBD (cannabidiol, un autre cannabinoïde). Les allégations de bien-être se basent notamment sur les propriétés myorelaxantes du CBD, non addictif¹⁷ et dont les effets psychoactifs sont moindres que ceux du THC¹⁸. Une autre utilisation, souvent qualifiée de récréative, correspond en réalité à un usage auto-thérapeutique : par exemple, pour réduire l'anxiété, le stress et favoriser l'endormissement.

■ Bases biologiques des effets du cannabis

- L'existence d'un système endogène réceptif aux cannabinoïdes

Les cannabinoïdes du cannabis – ou phytocannabinoïdes – ont un effet biologique car le corps humain possède des récepteurs aux cannabinoïdes ; la fixation du THC ou du CBD sur ces récepteurs entraîne des processus cellulaires menant à un effet biologique ou comportemental. Les récepteurs du THC, CB1 et CB2, ont été identifiés et décrits dans les années 1990¹⁹.

Des chercheurs ont découvert qu'existaient des molécules endogènes capables de s'y fixer, il s'agit des endocannabinoïdes (eCB)²⁰. Les récepteurs CB1 et CB2²¹, leurs ligands naturels – les eCB, et les enzymes qui permettent la synthèse et la dégradation de ces derniers²² forment le système endocannabinoïde.

CB1 est majoritairement présent dans le système nerveux central²³, mais aussi périphérique²⁴, tandis que CB2 est essentiellement présent dans les cellules du système immunitaire²⁵. La quantité de CB1 est plus importante dans le cerveau en développement (de l'embryon à 25 ans environ) que dans le cerveau arrivé à maturité.

- Fonctions du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est essentiel au niveau local, les eCB assurant une modulation de l'activité synaptique²⁶ mais aussi à des échelles plus grandes, comme dans la croissance des axones, ces prolongements des neurones qui permettent la communication inter-neuronale²⁷. L'instauration de connexions entre groupes de neurones, parfois éloignés dans le cerveau, est nécessaire à

l'augmentation de la connectivité cérébrale, un des processus de maturation cérébrale²⁸.

Des dérèglements du système endocannabinoïde ont été mis en évidence dans des troubles psychiatriques comme la dépression, l'autisme, la schizophrénie, l'addiction, le stress et l'anxiété. Alors que des projets de thérapie à base de molécules interagissant avec CB1, tels que le Rimonabant, ont dû être arrêtés à cause d'effets indésirables graves, les stratégies actuellement en développement consistent à moduler la dégradation ou la synthèse des eCB en inhibant les enzymes du système eCB²⁹. Le système eCB intervient aussi dans la gestion de la douleur³⁰.

- Interaction entre cannabis et système eCB

Les phytocannabinoïdes pouvant interagir avec les récepteurs aux cannabinoïdes, les effets suscités par une consommation de cannabis découlent de cette interaction. Dans le cerveau, THC et CBD ont des effets antagonistes : le THC active CB1, entraînant des effets psychotropes, qui sont en partie diminués par le CBD, sans que ce mécanisme soit compris³¹.

Même s'ils ont la même cible biologique, les phytocannabinoïdes n'agissent pas comme les eCB : leur action est beaucoup plus longue dans le temps³² et est globale, quand les eCB agissent localement. Ces différences de temporalité et de degré de stimulation perturbent le rôle neuromodulateur du système eCB.

■ Effets positifs sur la santé

De très nombreuses études scientifiques visent à évaluer les bénéfices et les risques du cannabis pour la santé. Cependant, le manque d'essais cliniques de qualité suffisante chez l'homme empêche parfois de conclure sur la justesse d'une allégation³³.

- Des effets positifs scientifiquement reconnus

Des revues de la littérature comme celle effectuée par les Académies américaines des sciences, d'ingénierie et de médecine³⁴ permettent d'associer un niveau de preuve à chaque effet suspecté. Il s'en dégage des effets positifs du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter les douleurs chroniques chez l'adulte³⁵, les nausées et les vomissements chez des sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse³⁶ ou atteints du Sida, l'anorexie chez des patients en fin de vie, la spasticité³⁷ musculaire douloureuse dans la sclérose en plaques ou encore des épilepsies rares. Ils apparaissent également potentiellement intéressants pour améliorer les symptômes associés à des affections psychiatriques : anxiété, troubles de stress post-traumatique et syndrome de Gilles de La Tourette³⁸. La consommation de cannabis aurait aussi une action anti-inflammatoire.

- Des médicaments à base de phytocannabinoïdes au cannabis à usage médical

La réglementation a évolué en France en 2013 afin d'ouvrir la possibilité de traitements utilisant des dérivés du cannabis³⁹. Deux médicaments à base de phytocannabinoïdes disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le Sativex® a été autorisé en 2014 comme traitement de la spasticité musculaire liée à la sclérose en plaques⁴⁰. L'Epidyolex® a obtenu une AMM en 2019 pour une utilisation dans le traitement de cas d'épilepsies rares et graves⁴¹.

L'ANSM prévoit d'engager pour deux ans la mise à disposition expérimentale de cannabis à usage médical, pour 3 000 patients⁴². Les indications, en accord avec les connaissances scientifiques précitées sont les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles, des épilepsies rares⁴³, comme soin de support en oncologie (nausées, douleurs associées à la chimiothérapie), les soins palliatifs et la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques⁴⁴. L'expérimentation consistera à fournir du cannabis brut ou légèrement transformé⁴⁵ aux patients ; l'usage fumé sera proscrit. La mise en place du traitement sera faite par un médecin volontaire exerçant dans une structure hospitalière spécialisée⁴⁶, ayant suivi une formation spécifique⁴⁷. Un suivi des patients permettra d'évaluer le circuit de prescription et de délivrance mis en place et de suivre la tolérance et l'efficacité du traitement⁴⁸. Un rapport sera remis au Parlement à la fin de l'expérimentation pour examen du dispositif avant pérennisation.

La culture du cannabis à usage médical nécessite un soin particulier et des conditions (température, hygrométrie, ensoleillement, etc.) stables et contrôlables, de façon à ce que les taux de cannabinoïdes des plants soient homogènes. Des pesticides ne peuvent être utilisés. La culture se fait donc *indoor*. Une surface relativement faible serait nécessaire si l'usage médical était pérennisé en France : moins de 100 ha couvriraient les besoins de 300 000 personnes.

- Le statut du cannabis à usage médical

Le cannabis à usage médical répond à une demande forte des patients qui en perçoivent un réel soulagement – au regard de quoi, il ne paraît pas éthique de ne pas leur accorder, comme l'a conclu le Comité éthique et cancer. De plus, les médicaments à base de cannabis ne seront accessibles que pour les indications très restreintes pour lesquelles ils ont obtenu une AMM. Cependant, contrairement aux médicaments passés par le processus d'AMM, le cannabis à usage médical n'a pas démontré son efficacité par les voies habituelles (démonstration

contre placebo en essai randomisé), ni une efficacité supérieure aux thérapies existantes ; ce qui constituera un problème si la question de son remboursement par la sécurité sociale se posait, en cas de pérennisation de l'expérimentation⁴⁹.

Bien que des propriétés curatives de la plante soient actuellement à l'étude, notamment dans le traitement des addictions⁵⁰ et des tumeurs pancréatiques⁵¹, l'état des connaissances ne justifie pas, à ce jour, de telles utilisations du cannabis.

- Les composés mineurs du cannabis

Le cannabis contient plus de 100 cannabinoïdes et plus de 200 terpénoïdes⁵² mais leurs effets sur la santé ne sont que peu étudiés. Quelques chercheurs soutiennent l'hypothèse que ces composés mineurs agiraient en synergie avec le THC et/ou le CBD, d'où une meilleure efficacité du cannabis (extrait complet) par rapport à un médicament (molécule purifiée) : c'est l'effet *entourage*⁵³, qui demeure un sujet débattu.

■ Effets négatifs sur la santé

Les risques pour la santé liés à la consommation de cannabis résultent des effets psychoactifs du THC et de la perturbation du fonctionnement du système endocannabinoïde, en particulier pendant les phases de développement du cerveau ; ils dépendent de la quantité consommée et de la voie de consommation.

- Effets négatifs scientifiquement reconnus

Dans un contexte non médical, la consommation de cannabis est notamment associée à un type de cancer testiculaire⁵⁴, des accidents cardiovasculaires, des bronchites chroniques, des décès d'enfants par intoxication, des complications dans la grossesse ou encore un faible poids de naissance du nouveau-né. La conduite sous l'emprise de cannabis est également dangereuse car la vigilance est diminuée pendant plusieurs heures⁵⁵.

Si les effets psychoactifs du CBD sont moins importants que ceux du THC, la molécule n'est pas anodine : elle inhibe notamment une enzyme hépatique qui dégrade les médicaments, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses⁵⁶.

- Addiction et cannabis

Le THC peut entraîner une addiction au cannabis, avec un risque de développer une dépendance cependant plus faible qu'avec d'autres substances⁵⁷. Des travaux récents suggèrent qu'une susceptibilité à l'addiction peut être héritée par voie épigénétique lorsque les parents en consomment⁵⁸.

Plus le cannabis est concentré en THC, plus il risque d'entraîner une dépendance, cet effet étant limité par l'action antagoniste du CBD. Cependant, les variétés développées à but récréatif présentent des taux de

plus en plus élevés en THC sans que le taux de CBD augmente, elles sont donc plus dangereuses.

- Effets cognitifs et psychiatriques du cannabis

Dans le cerveau en développement, l'exposition au cannabis induit des changements structuraux et perturbe le système eCB⁵⁹. L'exposition d'un jeune rat au THC entraîne des perturbations des fonctions cognitives supérieures qui subsistent chez le rat adulte, même après arrêt de l'exposition⁶⁰.

Sur le plan clinique, la consommation de cannabis est associée à des problèmes cognitifs (diminution des capacités de mémoire, d'attention, d'apprentissage) et psychiatriques (anxiété⁶¹, augmentation des symptômes maniaques dans les troubles bipolaires, augmentation du risque suicidaire, etc.)⁶².

Il existe un risque de développer des symptômes psychotiques, voire d'accélérer l'apparition d'une schizophrénie, en lien avec une consommation de cannabis. Il est plus grand si la personne présente une susceptibilité préexistante⁶³. De plus, certains facteurs génétiques semblent potentialiser l'influence du cannabis⁶⁴. Ces effets varient considérablement d'une personne à l'autre, mais la notion d'inégalité devant l'addiction et devant la maladie n'est pas bien intégrée par les adolescents⁶⁵.

Les problèmes cognitifs entraînés par le cannabis consommé dans l'adolescence ont des répercussions sur la vie de la personne : cette consommation est associée à de mauvais résultats scolaires⁶⁶, à un avenir professionnel sombre⁶⁷, à la perte de l'emploi⁶⁸. En France, la consommation a légèrement diminué mais l'usage problématique augmente⁶⁹.

- Dangers liés aux cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse ont des effets psychotropes qui sont plus importants que ceux du THC, car leur affinité pour le récepteur CB1 est plus grande. En 2017, ces molécules étaient déjà responsables de 43 décès par intoxication aigüe en Europe⁷⁰.

- Accès au cannabis à usage médical en France

De nombreux patients consomment déjà du cannabis en automédication, de façon illégale, soit en pratiquant l'auto-culture, soit en achetant le produit dans la rue. Cet usage est dangereux car sans contrôle médical ; des produits dont les taux de THC et de CBD ne sont pas bien connus sont consommés, quand ils ne sont pas « coupés » par les trafiquants avec des substances qui n'ont pas vocation à être consommées.

La question de l'influence d'une autorisation du cannabis médical, voire une légalisation globale, sur la consommation des populations à risque se pose. Les

États américains qui ont autorisé l'usage médical n'ont pas observé d'augmentation de la consommation des jeunes⁷¹. En revanche, celle des adultes a augmenté dans ceux qui ont autorisé tous les usages⁷².

■ Recommandations

- Il y a lieu d'encourager la recherche académique et industrielle à organiser des essais cliniques rigoureux, pour mieux établir la pertinence de l'utilisation médicale du cannabis en identifiant ses mécanismes d'action. Les conséquences biologiques et comportementales qui découlent d'un usage non médical doivent aussi être étudiées. Une première mesure pourrait consister à faciliter l'accès des chercheurs aux cannabinoïdes et à leur permettre de travailler sur des extraits à spectre complet, avec des taux de THC représentatifs de ceux des produits achetés dans la rue⁷³, pour une meilleure évaluation des effets sanitaires de cette consommation.

- Le bon déroulement de l'expérimentation du cannabis à usage médical prévue en France exige que l'ANSM veille à la qualité des produits fournis aux patients et assure une pharmacovigilance active. Une veille de la recherche permettrait de modifier les indications thérapeutiques retenues si l'évolution des connaissances le justifie.

- Dans le cas où l'expérimentation serait pérennisée, l'ANSM pourrait, en plus de ses fonctions actuelles, être chargée de contrôler le cannabis médical, de la culture de la plante à la transformation de la fleur, à la façon des « agences du cannabis » créées à l'étranger, notamment en Allemagne.

- De façon concomitante à cette expérimentation, la prévention auprès des femmes enceintes et des jeunes doit être intensifiée et repensée pour contrer le phénomène de normalisation de cette consommation. La prévention doit être précoce⁷⁴ et expliquer les risques que le cannabis non médical présente pour la santé. L'enseignement de biologie et l'introduction au fonctionnement du cerveau en constituerait le support idéal.

- Une meilleure information des jeunes quant aux risques psychiatriques (en général) leur permettrait de mieux identifier des troubles refoulés auxquels la consommation de cannabis est une mauvaise réponse.

Site Internet de l'OPECST :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecest-index.asp>
<http://www.senat.fr/opecest/>

Effets sur la santé	Niveau de preuve de l'effet
Positifs	
1) En traitement des symptômes d'une pathologie	
* symptômes biologiques	
douleurs chroniques	cannabis
spasticité (sclérose en plaques), évaluée par le patient	cannabinoïdes
spasticité (sclérose en plaques), évaluée par le clinicien	cannabinoïdes
spasticité (paralysie, lésions de la moelle épinière)	cannabinoïdes
nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie	cannabinoïdes
appétit et perte de poids (VIH Sida)	cannabis et cannabinoïdes
cancers	cannabinoïdes
anorexie et cachexie (cancer)	cannabinoïdes
épilepsie	cannabinoïdes ⌘
syndrome de l'intestin irritable	cannabinoïdes (THC)
pression intraoculaire (glaucome)	cannabinoïdes
sclérose latérale amyotrophique	cannabinoïdes
symptômes moteurs (maladie de Parkinson)	cannabinoïdes
dystonie (contractions musculaires involontaires)	cannabinoïdes (THC)
* symptômes comportementaux	
problèmes de sommeil (apnée du sommeil, fibromyalgie, douleurs chroniques, sclérose en plaques, etc.)	cannabinoïdes (THC + CBD)
anxiété	cannabinoïdes (CBD)
symptômes du syndrome de Tourette	cannabinoïdes (THC)
symptômes de stress post-traumatique	cannabinoïdes (THC)
symptômes de démence	cannabinoïdes
symptômes dépressifs (douleurs chroniques et démences)	cannabinoïdes (THC + CBD)
symptômes comportementaux (troubles schizophréniques)	cannabinoïdes (CBD)
symptômes comportementaux (maladie de Huntington)	cannabinoïdes
addictions	cannabinoïdes
2) Effets positifs sans qu'un effet thérapeutique soit recherché	
moindre risque de syndrome métabolique et diabète	cannabis
augmentation de la capacité pulmonaire	cannabis
Négatifs	
3) Sur le développement de cancers	
cancers du poumon	cannabis
cancers du cou et de la tête	cannabis
tumeurs testiculaires (germinales non séminomateuses)	cannabis
cancers œsopharyngés	cannabis
lymphome non-Hodgkinien, gliomes malins, cancer de la prostate, du col de l'utérus, anal	cannabis
leucémies et cancers du cerveau, chez l'enfant	cannabis (parents)
4) Sur les risques cardiométaboliques et respiratoires	
infarctus du myocarde (usage chronique)	cannabis
infarctus du myocarde (usage ponctuel)	cannabis
accidents vasculaires cérébraux	cannabis
risque de pré-diabète	cannabis
épisodes chroniques de bronchite	cannabis
amélioration des problèmes respiratoires	cannabis (arrêt)
bronchopneumopathie chronique obstructive si associé à tabac	cannabis
asthme	cannabis

Adapté de : The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017). The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. ⌘ : Ce travail ayant été publié début 2017, le niveau de preuve a pu changer pour certains effets, c'est notamment le cas de l'épilepsie, l'Epidyolex ayant reçu une AMM européenne pour les syndromes de Dravet et Lennox-Gastaut.

5) Sur le système immunitaire		
baisse des marqueurs de l'inflammation		cannabis
fibrose hépatique (hépatite C)		cannabis
statut immunitaire de patient séropositif (VIH)		cannabis
6) Sur les accidents		
accidents de véhicules		cannabis
overdoses chez les enfants		cannabis
accidents du travail		cannabis
mortalité - overdose de cannabis		cannabis
mortalité - toutes causes		cannabis
7) En exposition pré-, péri- et néonatale		
faible poids de naissance		cannabis
complications durant la grossesse		cannabis
admission du nouveau-né en soins intensifs		cannabis
conséquences à long terme (mort-subite du nourrisson, réussite scolaire, usage du cannabis, etc.)		cannabis
8) Sur les risques psychosociaux		
déficits cognitifs (mémoire, attention, apprentissage)		cannabis
réussite scolaire moindre		cannabis
taux de chômage élevé et faibles revenus		cannabis
capacités sociales et relationnelles moindres		cannabis
9) Sur la santé mentale		
schizophrénie et autres psychoses		cannabis
meilleures performances cognitives (individus psychotiques consommant du cannabis)		cannabis
aggravation des symptômes négatifs de la schizophrénie		cannabis
aggravation des symptômes positifs de la schizophrénie		cannabis
développement de troubles dépressifs		cannabis
amélioration/aggravation de la dépression		cannabis
tentatives de suicides		cannabis
développement d'anxiété sociale		cannabis
développement d'autres troubles anxieux		cannabis
développement de troubles bipolaires		cannabis
aggravation des troubles bipolaires		cannabis
développement de stress post-traumatique		cannabis
aggravation des symptômes de stress post-traumatique		cannabis

Efficacité OU Association	Inefficacité OU Pas d'association	Niveau de preuve
		Preuves substantielles ou concluantes
		Preuves modérées
		Preuves limitées
		Absence ou insuffisance de preuves

cannabinoïdes : cannabidiol (CBD) ou tétrahydrocannabinol (THC) de synthèse ou extrait de plantes (consommation orale)

Personnes consultées*

- Pr. **Jean-Claude Alvarez**, toxicologue et pharmacologue, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Garches, membre de l'Académie nationale de pharmacie, Pr. **Jean Costentin**, pharmacologue, membre de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie et Pr. **Jean-Pierre Goullé**, toxicologue, membre de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie
- Pr. **Nicolas Authier**, médecin psychiatre et pharmacologue, chef du service de pharmacologie médicale et chef de service du Centre d'évaluation et de traitement de la douleur au CHU de Clermont-Ferrand, président du Comité scientifique temporaire (CST) consacré à la mise en œuvre de l'expérimentation du cannabis à usage médical
- Pr. **Amine Benyamina**, médecin psychiatre et addictologue, responsable du service psychiatrie et addictologie de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif et président de la Fédération française d'addictologie
- M. **François Bruneaux**, adjoint à la sous-directrice, sous-direction de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins de la Direction générale de la santé
- M. **Yves Christol**, directeur général d'InVivo Food&Tech et Mme **Carole Hernandez-Zakine**, directrice des affaires publiques de Bioline (InVivo)
- M. **Aurélien Decroix**, président du Syndicat du chanvre et président-fondateur de la société Greenleaf
- Pr. **Marie-Odile Krebs**, psychiatre, cheffe de service au centre hospitalier Sainte-Anne, responsable de l'équipe Physiopathologie des maladies psychiatriques à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris
- Mme **Fabienne Lopez**, présidente de l'association Principes actifs, MM. **Christian D. Muller**, pharmacologue, chargé de recherche hors classe au CNRS, Institut pluridisciplinaire Hubert Curien, et **Bertrand Rambaud**, respectivement responsable du pôle scientifique et du pôle patient de l'Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine
- M. **Olivier Manzoni**, directeur de recherche Inserm, co-responsable de l'équipe Adolescence et vulnérabilité développementale aux maladies neuropsychiatriques de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée
- Mme **Maria Melchior**, directrice de recherche Inserm, responsable de l'Équipe de recherche en épidémiologie sociale, de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique
- Mme **Hélène Moore**, directrice générale d'Aurora France
- M. **Giles Moss**, directeur général Europe de GW Pharmaceuticals, M. **Jean-Luc Gaunel**, directeur France et M. **Ben Whalley**, directeur de la recherche de GW Pharmaceuticals
- Mme **Ivana Obradovic**, sociologue, directrice adjointe de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) et chercheuse associée au Centre de recherche sociologique sur le droit et les institutions pénales (CESDIP)
- Mme **Nathalie Richard**, directrice adjointe de la Direction des médicaments en neurologie de l'ANSM et Mme **Carole le Saulnier**, directrice des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM
- Le service pour la science et la technologie et le service des affaires sociales de l'ambassade de France en Allemagne
- Le service pour la science et la technologie et le service des affaires sociales de l'ambassade de France aux États-Unis
- Le service de sécurité intérieure de l'ambassade de France au Canada

* NB : Les personnes consultées ont, dans certains cas, exprimé des opinions divergentes sur un ou plusieurs aspects de la note. Coordination scientifique de Mme Mathilde Lecompte, conseillère scientifique

Références

- 1 Convention unique sur les stupéfiants de 1961, adoptée dans le cadre des Nations Unies, telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement de la Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 : https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf.
- 2 C'est le cas de l'Allemagne, de l'Australie, de plusieurs États des États-Unis, d'Israël, des Pays-Bas, du Portugal, du Royaume-Uni, et de la Suisse, etc. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking.
- 3 Il s'agit de l'Uruguay, du Canada et de certains États des États-Unis. Voir les notes de synthèse de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies ; « La légalisation du cannabis au Canada : genèse et enjeux de la réforme » (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxi0ya.pdf>), « La légalisation du cannabis aux États-Unis, vers une régulation du marché ? » (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxi0z6.pdf>) et « Une analyse comparée des expériences de régulation du cannabis : Colorado, État de Washington, Uruguay » (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/CannalexRFS.pdf>).
- 4 Statut légal et consommation sont peu corrélés. La France a la prévalence de consommation la plus forte en Europe dans la catégorie « usage récent (< 30 jours), chez les 15-16 ans » (rapport ESPAD 2015 – The European school survey project on alcohol and other drugs) et dans la catégorie « usage dans l'année chez les 15-34 ans » (rapport sur les drogues en France 2017 – OFDT et European monitoring centre for drugs and drug addiction)

http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/3074/ESPAD_report_2015.pdf
<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4523/TD0416916ENN.pdf>

et

5 Le Parlement européen a adopté une résolution visant notamment à promouvoir la recherche sur le potentiel thérapeutique du cannabis et de ses dérivés et leur utilisation en médecine lorsque cela se justifie. Résolution du Parlement européen du 13 février 2019 sur l'utilisation du cannabis à des fins médicales : http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0113_FR.html, site consulté le 4.11.19.

6 La demande des patients s'est concrétisée dans le cas d'une personne ayant saisi le Comité éthique et cancer de la Ligue contre le cancer, devant ce qu'elle considérait comme un refus de traitement. https://www.ethique-cancer.fr/files/file_fields/2018/11/26/cec-2018-avis35-cannabis-texte-final.pdf.

7 Les travaux du Comité scientifique spécifique temporaire ont commencé en septembre 2018 et ont pris en juin 2019. <https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>, site consulté le 4.11.19.

8 Le THC, pour Δ^9 -tétrahydrocannabinol, est un des deux principaux cannabinoïdes du cannabis.

9 Les variétés de chanvre industriel dont la culture est autorisée en France sont des variétés inscrites au catalogue variétal géré par le ministère de l'agriculture ; ces variétés comportent moins de 0,2 % de THC. Leur culture est très réglementée et soumise à des contrôles, visant à vérifier que la concentration en THC ne dépasse pas la limite légale. L'exploitation des fleurs de chanvre industriel est interdite en France. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>, consulté le 28.10.19.

Les variétés de chanvre comportent différents taux de cannabinoïdes, selon l'espèce : l'espèce Cannabis indica contient plus de THC que Cannabis sativa. Au sein de chaque espèce, une très grande variété existe du fait des grandes capacités d'hybridation de la plante.

10 La France est le premier producteur de chanvre industriel d'Europe. Le chanvre peut être utilisé dans de nombreuses applications industrielles : bâtiment, emballage, automobile, pâte à papier, alimentation (humaine et animale), etc. Institut technique du chanvre (2007). Le chanvre industriel Guide technique. Edition Institut technique du chanvre et Chanebeau A. (2013). Le chanvre, du rêve aux milles utilisités ! Editions Platinium.

11 C'est sous forme de blocs de résine que le cannabis est le plus utilisé en Europe. Le bloc est constitué à partir de la résine présente sur les fleurs de la plante à l'état naturel, qui est plus concentrée en cannabinoïdes que le reste de la plante.

12 De façon plus marginale, le cannabis peut être consommé sous forme d'extrait huileux, qui contient des cannabinoïdes en plus grandes concentrations, car ceux-ci sont lipophiles. Le mode de consommation change la cinétique de la diffusion du THC et du CBD dans le sang : la voie fumée est la voie la plus rapide, via l'interface air/sang que constituent les alvéoles pulmonaires, tandis que la voie ingérée est la plus lente, d'autant plus si d'autres aliments sont ingérés en même temps (cette voie présente en conséquence un risque de surdosage du fait des effets qui apparaissent limités à court terme). La pulvérisation buccale est plutôt rapide, bénéficiant de la richesse en vaisseaux sanguins de la muqueuse.

13 Des traces écrites décrivant la plante et son utilisation médicinale en Inde et en Chine datent de plus d'un millénaire avant notre ère. Mechoulam, R. (2019). Cannabinoids As Therapeutic Agents (CRC Press). ISBN : 978-0-429-53626-7.

14 Cet usage existait notamment dans les cercles littéraires : au XIX^e siècle., les poètes Théophile Gautier et Charles Beaudelaire, notamment étaient membre du « Club des Haschischins ». Cet usage était aussi populaire au sein du mouvement hippie. Mechoulam, R. (2019). Cannabinoids As Therapeutic Agents (CRC Press). ISBN : 978-0-429-53626-7.

15 Spilka et al. (2018) Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. Tendances. Observatoire français des drogues et toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efbssy2.pdf>.

16 Le taux de THC moyen du cannabis est passé de 5 % en 2006 à plus de 10 % en 2016 et 11 % en 2018 pour l'herbe, et de 8 % à 17 % et 26,5 % pour la résine, soit un triplement de la concentration de la concentration de THC dans la résine en 12 ans. European monitoring centre for drugs and drug addiction. (2019). Developments in the European cannabis market. EMCDDA Papers. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11391/TDAU19001ENN.pdf> et « Drogues, chiffres clés », 8^e édition, OFDT, 2019 (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>).

17 Groupe d'expert sur la dépendance aux drogues de l'Organisation mondiale pour la santé. (2018). Cannabidiol, critical review report. <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>.

18 Le cannabidiol n'étant pas classé stupéfiant, la vente de produits en contenant est possible si ces produits ne revendiquent pas des bienfaits thérapeutiques – ce à quoi seuls les médicaments peuvent prétendre – s'il n'est fait aucune référence au cannabis, et si les produits sont exempts de toute trace de THC. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>, consulté le 28.10.19. L'absence totale de THC des produits est cependant limitée par le fait que dans leur voie de biosynthèse, THC et CBD ont des précurseurs communs.

Il faut noter que l'utilisation de CBD en grande quantité, comme le prévoit l'expérimentation de cannabis médical, relève de l'usage médical. Les acteurs du cannabis « bien-être » estiment qu'un tel usage pourrait être caractérisé par une prise limitée à 20 mg de CBD par jour tandis qu'un effet médical pourrait être atteint à partir de 60 mg/jour. À titre d'exemple, Epidyolex® peut être prescrit à des doses allant de 5 à 20 mg/kg/jour, c'est-à-dire de 50 à 200 mg/jour pour un enfant de 10 kg.

19 Pertwee, R.G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 147, S163–S171.

20 Les premiers endocannabinoïdes découverts sont le 2-arachidonylglycéril et l'anandamide. Il s'agit de lipides, synthétisés au niveau de la membrane des cellules. D'autres endocannabinoïdes ont été découverts depuis, tels que l'éther de noladine, le virodhamine et le N-Arachidonoyl dopamine.

21 D'autres récepteurs interviennent également dans le système endocannabinoïde, c'est le cas de TRPV1. Contrairement à CB1 et CB2, qui sont des récepteurs de type « couplé à une protéine G », c'est-à-dire dont le mécanisme d'action est plutôt lent, car soumis à une cascade d'activations à l'échelle de la cellule, le récepteur TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) est un récepteur canal dont l'activation a un effet immédiat sur l'activité du neurone.

22 Il n'existe pas de réserve d'endocannabinoïdes (lipides donc hydrophobes) dans le neurone, à l'inverse des neurotransmetteurs hydrophiles, stockés sous forme de vésicules. Ainsi, la régulation de leur synthèse et de leur dégradation via les enzymes qui assurent ces fonctions constitue un moyen de contrôler leur quantité et donc leurs effets. Ces enzymes constituent des cibles pharmacologiques qui permettraient de futurs traitements d'agir sur le système endocannabinoïde. Russo, E.B. (2016). Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol. Sci.* 37, 594–605 et Patel, S., Hill, M.N., Cheer, J.F., Wojtak, C.T., and Holmes, A. (2017). The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 76, 56–66.

23 Le système nerveux central comprend le cerveau et moelle épinière. CB1 est présent dans la plupart des structures du cerveau : on le trouve dans le cervelet, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal, ces structures étant respectivement associées à la coordination des pensées et actions, la gestion des émotions, la mémoire et les fonctions cognitives supérieures (raisonnement et fonctions exécutives). Le récepteur CB1 est quasiment absent

du tronc cérébral, la structure qui contrôle des fonctions vitales telles que la respiration et le rythme cardiaque. La quasi-absence de récepteurs aux cannabinoïdes dans cette structure est l'explication couramment donnée à l'absence de cas d'overdose due au cannabis, tandis que des récepteurs aux opioïdes, par exemple, sont bien présents dans cette partie du cerveau. Krebs M.O. et Jay T. (2018). Maturation cérébrale à l'adolescence et consommation de cannabis. *Addictions et comorbidités psychiatriques. La revue du praticien* 68, 7.

24 Le système nerveux périphérique comprend tous les nerfs qui véhiculent l'activité motrice du système nerveux central vers les muscles et les informations sensorielles de la périphérie vers le système nerveux central. CB1 est plus exprimé dans le cerveau que dans les autres tissus, mais on le trouve également dans les muscles, donc aussi dans le cœur, dans le foie, le colon, le tissu adipeux, etc. Bouquie, R., Deslandes, G., Mazaré, H., Cogné, M., Mahé, J., Grégoire, M., and Jolliet, P. (2018). Cannabis and anticancer drugs: societal usage and expected pharmacological interactions – a review. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 32, 462–484.

25 Par l'intermédiaire de la microglie, des cellules du système immunitaire du cerveau, le récepteur CB2 se trouve également dans le système nerveux central. L'action du THC via CB2, anti-inflammatoire, a donc aussi lieu dans le cerveau.

26 Les eCB agissent par voie rétrograde, à l'inverse du paradigme qui prévaut pour les neurotransmetteurs (véhiculant l'information d'un neurone en amont à un neurone en aval) : au niveau d'une synapse, les eCB sont synthétisés par le neurone en aval et se fixent sur les récepteurs du neurone en amont, ce qui a pour conséquence de réduire l'activité de ce dernier. Ce mode de régulation (ou de modulation) parallèle de l'activité du neurone, au niveau local (synapse) est un des mécanismes qui permettent la plasticité synaptique. Ce phénomène comprend les mécanismes qui influencent la transmission de l'information d'un neurone à un autre, et qui entraînent le renforcement ou l'affaiblissement de certaines synapses. Concrètement, ces mécanismes peuvent moduler la quantité d'information transmise par le neurone en amont et la façon dont l'information est reçue par le neurone en aval. La plasticité synaptique et le renforcement de certaines synapses, donc de certaines connexions, par rapport à d'autres, est à la base des processus d'apprentissage.

27 Roland, A.B., Ricobaraza, A., Carrel, D., Jordan, B.M., Rico, F., Simon, A., Humbert-Claude, M., Ferrier, J., McFadden, M.H., Scheuring, S., et al. (2014). Cannabinoid-induced actomyosin contractility shapes neuronal morphology and growth. *Elife* 3, e03159.

28 L'augmentation de la connectivité structurelle (par le biais de faisceaux d'axones) et fonctionnelle (l'activation simultanée d'aires cérébrales) est, avec le raffinement synaptique, au cours duquel une partie des connexions entre les neurones sont éliminées, un des phénomènes qui caractérisent la maturation cérébrale. Ces phénomènes sont accompagnés de changements cognitifs. Note scientifique de l'Office « Neurosciences et responsabilité de l'enfant », Michel Amiel, Sénateur, Novembre 2019.

29 Patel, S., Hill, M.N., Cheer, J.F., Wotjak, C.T., and Holmes, A. (2017). The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 76, 56–66.

30 Les animaux utilisés comme modèles de douleur présentent à la fois un plus grand nombre de récepteurs CB1 au niveau central et périphérique, et des niveaux d'eCB plus élevés. De plus, chez l'animal, l'injection d'endocannabinoïdes est analgésique. Zogopoulos, P., Vasileiou, I., Patsouris, E., and Theocharis, S.E. (2013). The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 27, 64–80 et Richardson, J.D., Kilo, S., and Hargreaves, K.M. (1998). Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* 75, 111–119.

31 Le ou les mécanismes d'action du CBD ne sont pas complètement compris ; les cibles biologiques du CBD sont très variées. In vitro, le CBD a un effet antagoniste sur le récepteur CB1 (il diminue la probabilité que le THC active le récepteur), mais à une concentration très grande, irréaliste par rapport à une consommation récréative ou un usage médical (McPartland et al, 2015). Une étude récente suggère que cet effet antagoniste peut avoir lieu à des concentrations inférieures, mais elle devra être répétée par d'autres équipes de recherche pour être confirmée (Tham et al, 2019). Les effets du CBD, notamment les effets anticonvulsifs, proviennent vraisemblablement d'autres cibles ; l'interaction de CBD avec des récepteurs tels que TRPV1 ou les récepteurs de la sérotonine sont étudiés.

McPartland, J.M., Duncan, M., Marzo, V.D., and Pertwee, R.G. (2015). Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology* 172, 737–753.

Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M.E.M., Denovan-Wright, E.M., and Laprairie, R.B. (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology* 176, 1455–1469.

32 Les eCB agissant sur une échelle de temps de l'ordre de la seconde, car ils sont vite dégradés, tandis que les phytocannabinoïdes persistent dans le cerveau jusqu'à plusieurs heures. De plus, l'activation prolongée de CB1 par les phytocannabinoïdes entraîne des cascades d'événements cellulaires à l'origine de la durabilité des effets de la consommation de cannabis – de l'ordre de l'heure à la dizaine d'heures.

33 La multiplicité des voies d'administration du cannabis (fumée, avec ou sans tabac, par vaporisation, par ingestion, etc.) et la difficulté à connaître l'historique exact de consommation (cannabis, tabac, alcool, etc.) du patient sont des difficultés supplémentaires à la colligation des études et à l'établissement de conclusions. The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017) *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*.

34 The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017) *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*.

35 Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., and Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

36 Smith, L.A., Azariah, F., Lavender, V.T., Stoner, N.S., and Bettiol, S. (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

37 Il s'agit de contractions musculaires douloureuses et incontrôlées, à l'origine de douleurs et de spasmes.

38 Les conclusions divergent néanmoins fortement selon les études. Une méta-analyse récente pointait le manque d'études de qualité, particulièrement dans ce domaine, et concluait à l'insuffisance des preuves pour utiliser les cannabinoïdes en traitement de maladies psychiatriques. Black, N., Stockings, E., Campbell, G., Tran, L.T., Zagic, D., Hall, W.D., Farrell, M., and Degenhardt, L. (2019). Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* In Press.

39 Le décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 a levé l'interdiction de l'emploi de dérivés du cannabis dans le cas des médicaments (article R. 5132-86 du code de la santé publique).

40 Sativex® n'est cependant toujours pas disponible en France, en raison d'une absence d'accord sur le prix du médicament. En 2014, la Haute Autorité de santé a attribué au Sativex® un service médical rendu faible et une absence d'amélioration de service médical rendu par rapport aux médicaments existants. Sativex® contient du THC et du CBD au ratio 1 : 1.

41 Epidyolex® était disponible en France depuis 2018 grâce à une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Une AMM lui a été délivrée à l'échelle européenne en 2019. Epidyolex® contient uniquement du CBD. Un autre médicament à base de cannabinoïdes est disponible sous ATU, Marinol®, dont la substance active – dronabinol – est du THC synthétique et non extrait de la plante, comme c'est le cas du THC présent dans Sativex®. Marinol® est indiqué pour des cas de douleurs neuropathiques centrales et périphériques, en cas d'échec des traitements disponibles.

42 L'Assemblée nationale a adopté un amendement du rapporteur général du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, Olivier Véran, en première lecture de ce PLFSS (amendement n°AS721), qui prévoit notamment que les conditions de réalisation de l'expérimentation seront fixées par voie réglementaire. Le PLFSS 2020 sera examiné au Sénat au début novembre, puis soumis à une commission mixte paritaire. Texte de l'amendement adopté :

« I. – À titre expérimental, pour une durée de deux ans, l'État peut autoriser l'usage médical du cannabis sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles.

II. – Les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation sont définies par voie réglementaire. Elles précisent notamment les conditions de prise en charge, le nombre de patients concernés, les modalités d'importation, de production, d'approvisionnement, de prescription et de délivrance par les pharmacies hospitalières et d'officine, ainsi que les conditions d'information, de suivi des patients et de formation des professionnels de santé.

III. – Dans un délai de six mois avant le terme de l'expérimentation, le Gouvernement adresse au Parlement un rapport portant notamment sur l'usage médical du cannabis pour les malades, leur suivi, l'organisation du circuit de prescription et de dispensation, ainsi que sur les dépenses engagées. Ce rapport étudie, en particulier, la pertinence d'un élargissement du recours à l'usage médical du cannabis au terme de l'expérimentation et, le cas échéant, les modalités de sa prise en charge par l'assurance maladie. »

43 Il s'agit des syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet.

44 Des estimations des acteurs du domaine avancent que 300 000 à 600 000 personnes en France relèveraient de ces indications. Une extension des indications pourrait étendre le nombre d'utilisateurs potentiels à 1 à 2 millions.

45 Des extraits de cannabis seront certainement proposés sous forme d'huile, de gélule ou encore de spray buccal. Plusieurs types de cannabis seront disponibles, avec des ratios THC : CBD permettant de couvrir le spectre des maladies à soulager. Les ratios THC : CBD (exprimant des ratios de concentration de principe actif) 1 : 1 et 5 : 20 pourraient être destinés aux douleurs neuropathiques, dont la spasticité musculaire dans la sclérose en plaques, le ratio élevé en THC (20 : 1) aux soins palliatifs et les ratios élevés en CBD (1 : 20 et 1 : 50) pour des cas d'épilepsie rare.

46 Centre anti-douleur, centre spécialisé dans la sclérose en plaques, etc.

47 Le relais pourra ensuite être pris par un médecin généraliste, ayant également suivi la formation. Il est prévu que le financement de la formation des médecins ainsi que du registre qui permettra le suivi des patients et l'analyse de l'efficacité de l'expérimentation soit assuré par l'assurance maladie, tandis que les produits distribués aux patients seront donnés à titre gracieux par les entreprises étrangères bénéficiant déjà d'une expertise dans le cannabis médical, et dont la liste n'a pas été dévoilée (on peut toutefois songer à Aurora, Canopy Growth, Bedrocan, etc.). La délivrance s'effectuera en pharmacie hospitalière et en officine de ville, les pharmaciens auront reçu une formation à cette fin.

48 La juste évaluation des besoins des patients ainsi que leur suivi rigoureux semble important en regard du fait qu'un tiers des patients ayant utilisé du cannabis à usage médical en Allemagne ont arrêté suite à la survenue d'effets indésirables et/ou d'absence d'efficacité du traitement (données préliminaires non exhaustives fournies par le service scientifique de l'Ambassade de France en Allemagne). Ce haut taux d'effets indésirables est en accord avec ce qui est observé dans les études cliniques testant le cannabis ou les cannabinoïdes dans le traitement de maladies. Parmi les effets indésirables observés, on peut citer des vertiges, une sensation de bouche sèche, une désorientation, des nausées, une euphorie, une confusion ou une somnolence. Hallucinations, paranoïa et troubles psychotiques peuvent également survenir.

49 Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement – Haute Autorité de santé. https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf.

50 Est notamment explorée la piste du CBD comme traitement de l'addiction à l'alcool. De Ternay, J., Naassila, M., Nourredine, M., Louvet, A., Bailly, F., Sescousse, G., Muraige, P., Cottencin, O., Carrieri, P.M., and Rolland, B. (2019). Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol* 10, 627.

51 Des travaux de recherche sont actuellement en cours pour étudier les vertus thérapeutiques potentielles du cannabis, notamment anti-cancéreuses. Des résultats assez positifs ont été obtenus in vitro, sur culture de cellules de tumeurs pancréatiques, mais ils ne peuvent, pour l'instant, justifier un usage chez l'homme à des fins de guérison. Moreau, M., Ibeh, U., Decosmo, K., Bih, N., Yasmin-Karim, S., Toyang, N., Lowe, H., and Ngwa, W. (2019). Flavonoid Derivative of Cannabis Demonstrates Therapeutic Potential in Preclinical Models of Metastatic Pancreatic Cancer. *Front. Oncol.* 9.

52 Cette richesse en composés, psychoactifs pour certains, ou simplement odorant pour d'autres, explique le grand nombre d'usages du cannabis, contrairement aux autres drogues. Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* 163, 1344–1364.

53 L'effet entourage concernerait à la fois les autres cannabinoïdes (comme le cannabinoïde ou la tétrahydrocannabivarine) et d'autres composés de la plante, comme les terpènes. Les scientifiques ne s'accordent pas sur ce sujet. En France, les chercheurs n'ont pas accès à des extraits complets de cannabis, ils ne peuvent travailler qu'avec du THC, du CBD ou des analogues de ces molécules. Il leur est donc impossible de vérifier l'hypothèse de l'effet entourage. Pamplona, F.A., da Silva, L.R., and Coan, A.C. (2018). Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol* 9, 759 et Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1344–1364.

54 Les tumeurs testiculaires associées à la consommation de cannabis sont des tumeurs germinales non séminomateuses. The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.

55 Cet effet étant accentué chez les consommateurs occasionnels par rapport aux consommateurs réguliers. Hartley, S., Simon, N., Larabi, A., Vaugier, I., Barbot, F., Quera-Salva, M.-A., and Alvarez, J.C. (2019). Effect of Smoked Cannabis on Vigilance and Accident Risk Using Simulated Driving in Occasional and Chronic Users and the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship. *Clinical Chemistry* 65, 684–693. Cependant, la conduite sous l'emprise de l'alcool est associée à un risque 20 fois plus grand d'être responsable d'un accident de la route, alors que le risque n'est que trois fois supérieur dans le cas de la consommation de cannabis. Martin, J.-L., Gadegebeku, B., Wu, D., Viallon, V., and Laumon, B. (2017). Cannabis, alcohol and fatal road accidents. *PLOS ONE* 12, e0187320.

-
- 56 Le CBD peut inhiber l'action du cytochrome P450, une enzyme hépatique qui dégrade les médicaments. Ewing, L.E., Skinner, C.M., Quick, C.M., Kennon-McGill, S., McGill, M.R., Walker, L.A., ElSohly, M.A., Gurley, B.J., and Koturbash, I. (2019). Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model. *Molecules* 24, 1694.
- 57 Le risque est de 9 % pour le cannabis, contre 32 % pour la nicotine, 15 % pour l'alcool ou 23 % pour l'héroïne. EMCDDA. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids : questions and answers for policymaking.
- 58 Ces travaux montrent que l'exposition des gamètes parentaux (spermatozoïdes et ovules) au THC induit des modifications épigénétiques (qui modifient l'expression des gènes par le biais des protéines qui contrôlent leur expression, sans que la séquence d'ADN soit modifiée). Ces modifications confèrent à leur descendance une vive appétence pour toutes les drogues à l'adolescence. En effet, le THC réprime l'expression de récepteurs de la dopamine dans le noyau accumbens, (une région du cerveau impliquée dans les mécanismes de récompense et de dépendance) ce qui exerce un effet addictogène. Szutorisz, H., and Hurd, Y.L. (2016). Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. *Biol. Psychiatry* 79, 586–594, Szutorisz, H., and Hurd, Y.L. (2018). High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 85, 93–101 et Goullé J.-P., Morel F. au nom de la sous-commission addictions. (2019). Consommation de drogues licites et illicites chez l'adolescent: une situation alarmante qui impose une prévention précoce. Rapport de l'Académie nationale de médecine.
- 59 Il est observé une moindre connectivité des aires cérébrales, ces changements structuraux sont potentiellement irréversibles. Une perturbation du système endocannabinoïde est observée dans la cortex préfrontal, siège des fonctions cognitives supérieures. Hurd, Y.L., Manzoni, O.J., Pletnikov, M.V., Lee, F.S., Bhattacharyya, S., and Melis, M. (2019). Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J. Neurosci.* 39, 8250–8258.
- 60 Scheyer, A.F., Melis, M., Trezza, V., and Manzoni, O.J.J. (2019). Consequences of Perinatal Cannabis Exposure. *Trends Neurosci. In Press.* [10.1016/j.tins.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.010).
- 61 Selon la dose, le THC peut avoir un effet anxiolytique ou anxiogène.
- 62 The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2017) The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.
- 63 Le risque de développer des troubles psychotiques a été identifié en 1987 en Suède (Andréasson, S., Engström, A., Allebeck, P., and Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet* 330, 1483–1486. Chez l'homme, ce constat relève d'une association statistique : une association a été solidement établie, sur un grand panel de personnes, entre la consommation de cannabis des personnes, et l'existence de troubles psychotiques, voire de schizophrénie, selon les études. Ces études chez l'homme ne permettent pas d'établir de lien causal entre cannabis et troubles psychotiques – c'est-à-dire qu'il n'est pas possible d'établir si c'est la consommation de cannabis qui a provoqué les troubles ou si les personnes susceptibles de développer des troubles psychotiques seraient plus tentées de consommer du cannabis. Les études chez l'animal permettent de s'affranchir des facteurs de risques génétiques et environnementaux et montrent, chez le rat, que la consommation de cannabis conduit effectivement au développement de troubles psychiatriques. Krebs, M.-O., Kebir, O., and Jay, T.M. (2019). Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *European Journal of Pain* 23, 1225–1233.
- 64 Il a été montré qu'un allèle du gène COMT était associé au développement de troubles psychotiques, mais seulement lorsque les individus présentaient une consommation de cannabis. Caspi, A., and Moffitt, T.E. (2006). Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 7, 583–590.
- 65 Affirmation du Pr. Marie-Odile Krebs lors des auditions menées pour la préparation de la note.
- 66 Clergue-Duval, V., Mary-Krause, M., Bolze, C., Fombonne, E., and Melchior, M. (2019). Early Predictors of Trajectories of Tobacco Use Level from Adolescence to Young Adulthood: A 16-Year Follow-Up of the TEMPO Cohort Study (1999–2015). *Eur Addict Res* 25, 2–9.
- 67 Silins, E., Horwood, L.J., Patton, G.C., Fergusson, D.M., Olsson, C.A., Hutchinson, D.M., Spry, E., Toumbourou, J.W., Degenhardt, L., Swift, W., et al. (2014). Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry* 1, 286–293.
- 68 Airagnes, G., Lemogne, C., Meneton, P., Plessz, M., Goldberg, M., Hoertel, N., Roquelaure, Y., Limosin, F., and Zins, M. (2019). Alcohol, tobacco and cannabis use are associated with job loss at follow-up: Findings from the CONSTANCES cohort. *PLoS ONE* 14, e0222361.
- 69 En 2001, à 18 ans, 45 % des filles et 55 % des garçons avaient déjà expérimenté le cannabis, contre respectivement 92 et 93 % pour l'alcool, 81 et 79 % pour le tabac, 3 et 5 % pour l'ecstasy. Depuis quelques années, une légère baisse de la consommation est observée chez les jeunes (en 2017, les jeunes n'étaient cependant plus que 39 % en moyenne à en avoir déjà consommé), en parallèle d'une augmentation de la consommation dans les classes d'âge supérieures. L'usage problématique, lui, est en hausse : 25 % des usagers en 2017, contre 22 % en 2014 et 18 % en 2011. Beck F. et al. (2000). « Consommations de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999 », *Tendances n° 6* ; Spilka et al. (2018) Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. *Tendances. Observatoire français des drogues et toxicomanies*, (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxssv2.pdf>) et Spilka et al. (2013) Détection des usages problématiques de cannabis : le Cannabis abuse screening test (CAST), OFDT (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxst9.pdf>).
- 70 4 % des jeunes français ont déjà expérimenté ces substances. EMCDDA. (2017). Rapport européen sur les drogues : tendances et évolution. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001FRN_PDF.pdf et Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., and Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 19, 309–316 et Nouveaux produits de synthèse : dix ans de recul sur la situation française. (2018). OFDT (<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxmmya.pdf>).
- 71 Toutefois, il y a un risque de voir augmenter cette consommation dans les cas où la libéralisation de l'accès au cannabis est totale. Melchior, M., Nakamura, A., Bolze, C., Hausfater, F., El Khoury, F., Mary-Krause, M., and Azevedo Da Silva, M. (2019). Does liberalisation of cannabis policy influence levels of use in adolescents and young adults? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 9, e025880.
- 72 Carliner, H., Brown, Q.L., Sarvet, A.L., and Hasin, D.S. (2017). Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. *Prev Med* 104, 13–23 et Mauro, C.M., Newswanger, P., Santaella-Tenorio, J., Mauro, P.M., Carliner, H., and Martins, S.S. (2019). Impact of Medical Marijuana Laws on State-Level Marijuana Use by Age and Gender, 2004–2013. *Prev Sci* 20, 205–214.
- 73 En termes de taux de THC mais aussi de caractéristiques génétiques, les taux des autres cannabinoïdes pouvant fortement varier d'une espèce à l'autre. Reardon, S. (2019). Cannabis used in US research differs genetically to the varieties people smoke. *Nature* <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01415-z>.
- 74 En accord avec les recommandations de l'Académie nationale de médecine : Goullé J.-P., Morel F. au nom de la sous-commission addictions. (2019). Consommation de drogues licites et illicites chez l'adolescent: une situation alarmante qui impose une prévention précoce. Rapport de l'Académie nationale de médecine.