

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021



N°.....

THESE

ETATS DE LIEUX DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DE *CANNABIS SATIVA L.* (CANNABACEAE) DANS LE MONDE

Présentée et soutenue publiquement le 22/05/2021 devant la Faculté de Pharmacie

Par M. Moussa FOFANA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr Elimane MARIKO

Membres : Dr Tidiane DIALLO

Dr Madani LY

Co-directeur : Dr Mohamed dit Sarmoye TRAORE

Directrice : Pr Rokia SANOGO

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances,

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie

2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	"RENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire

9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie

3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique

6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie
---	---------------	-------	--------------

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 20 octobre 2020

P/Le Doyen/PO

Le Secrétaire Principal

Seydou COULIBALY Administrateur Civil

DEDICACES

Je dédie ce travail :

➤ **A mon père Moulaye FOFANA,**

Merci père d'avoir été à mes côtés, de m'avoir assisté et accompagné dans toutes mes démarches. Tu m'as été d'un soutien incommensurable, sans ton éducation, ton courage et tes conseils, je ne serais certainement pas à ce niveau. Tes conseils ont toujours orienté mes pas vers le droit chemin. Très cher Labass, ce travail est le fruit de tes nombreux efforts. J'espère que depuis les États Unis tu es satisfait de ce travail. J'aurais tellement aimé que tu sois à mes côtés présentement mais le destin en a choisi autrement.

Puisse le Tout Puissant t'accorder une longue vie pour que tu puisses bénéficier les fruits de tes efforts.

REMERCIEMENTS

Je rends grâce :

➤ **A ALLAH**

Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, le Créateur des cieux et de la terre de m'avoir assisté, donné le courage et la santé pour terminer ce travail.

➤ **Au Prophète Mohamed**

Paix et salut sur Lui, toute sa famille et ses compagnons.

➤ **A ma mère Fatoumata TRAORE,**

Humble, Dame au grand cœur, Maman tu es sans doute pour moi le modèle de femme parfaite. Merci pour tous ces sacrifices consentis pour ma réussite. Les mots ne pourront jamais exprimer à quel point je suis fier de toi, sache que ce travail est le tien.

Puisse le Tout Puissant t'accorder une longue vie pour que tu puisses bénéficier les fruits de tes sacrifices.

➤ **A mon oncle Feu Dr Col Maj Adama COULIBALY,**

Merci à toi tonton, tu aurais certainement été celui qui serait au premier rang lors de ma soutenance. Les conseils et les leçons que tu m'as prodiguées prouvent juste le genre de personne exceptionnelle que tu étais. Je voudrais ici t'exprimer toute ma profonde gratitude. Merci pour ton soutien, qu'ALLAH le Tout Puissant t'accorde une place au paradis.

➤ **A ma grande mère feu Korotoumou FOFANA,**

Je me rappelle toujours de cette veille de 31 Décembre 2008 quand tu nous as quitté. Je garde de vous une grande dame qui a toujours épousé l'idée d'être réunis, d'avoir de l'amour l'un envers l'autre. Ce jour serait certainement pour vous un jour de fierté, j'ose croire de là vous êtes fier de votre petit fils. Qu'ALLAH le Tout Puissant t'accorde le repos éternel.

➤ **A mon grand-père feu Gaoussou TRAORE,**

L'ami des enfants, l'homme toujours généreux, nous n'avons pas été assez proche mais sachez que vous étiez l'un de mes modèles.

Qu'ALLAH le Tout Puissant t'accorde sa grâce éternelle.

➤ **A ma grande mère Djènèba DRAME,**

Merci de m'avoir toujours conseillé et orienté. Tes petits cadeaux incessants n'ont jamais fait défaut. Merci pour ton amour.

Qu'ALLAH le Tout Puissant t'accorde une longue vie dans la santé.

➤ **Mes tontons**

Boubacar SANOGO, Karounga KAMISSOKO, Ibrahima OUATTARA, Daouda COULIBALY, Adama SANGARE, Mohamed SANGARE, Pr Ibrahim TRAORE, Alou FOFANA, Moustapha FOFANA , Harouna, FOFANA , Yacouba TRAORE, Mohamed TRAORE, Abdoulaye TOURE.

Vos soutiens et conseils, ont été pour moi une source d'énergie et de motivation pour persévérer dans mes études. Je prie Dieu, qu'il vous donne une longue vie dans la santé.

➤ **Mes tantes**

Koroutoum Sylla, Djènèba TRAORE, Mayouma, Balakissa KIDA, Aminata BAGAYOGO, Fanta KONE, Feu Salimata KOUYATE.

Votre amour, vos conseils et bénédictions m'ont toujours accompagné durant ces années d'études.

➤ **Toute la fratrie FOFANA**

Moustapha, Kadidiatou, Issa, Mohamed, Gaoussou, Abdoul, Aly Badara.

Votre accompagnement, vos soutiens et encouragements ne m'ont jamais fait défaut.

➤ **Docteur SANGARE Gaoussou**

Ton coaching et ton professionnalisme m'a nettement séduit. Tu m'as toujours soutenu en me prodiguant de bons conseils. Plus qu'un mentor, tu resteras un frère pour moi, puisse le Tout Puissant t'accorder une longue vie à coté de notre superbe femme Mme Sangaré Sira DIALLO.

➤ **Tous mes maîtres**

Chers maîtres, votre métier ne saurait jamais être rémunéré à sa juste valeur, car le don de partager le savoir est une richesse innée qui n'a juste pas de prix, alors merci pour votre abnégation.

➤ **Tout le personnel de l'Officine CORA Pharma**

Ouane, Issa, Yalcouye, Eric, Cheick, Rouky, Ndeye, Adama, Gregoire, Je vous remercie du fond du cœur pour la gentillesse et la considération portées à mon égard.

➤ **Mes amis**

Fatoumata TOURE, Dramane COULIBALY, André SANDWIDI, Abdoul W SARR, Daisy et Dan , Klezanga A DAOU, Mamadou SIDIBE, Souleymane KABA ,Eloi, Issa, Mamadou WANE, Dr YALCOUYE, Kassoum DEMBELE, SOUMARE, Philippe

Merci pour votre fraternité et les bons moments passés ensemble.

➤ **Tout le bureau de l'AEP 2018-2020 et 2020 de l'ASECSS à nos jours**

Merci pour votre loyauté, ce fut une franche collaboration.

➤ **Mes amis de la FESPAO**

Ezéchiél Noali, David Fiagan, Pamela, Presi Fatou, Djilé, Adama, Ornelly, Tairath, Sabirah , Audrey, Sarah KARKA, Moussa Camara, Axel , Rabiou , Ousmane PENDA, DJiby , Binetou,

➤ **Toute la promotion Professeur Elimane MARIKO**

Merci pour toutes ces années passées ensemble, dans une atmosphère de convivialité et de solidarité. Le chemin fut long, et même très long, mais nous voilà au terme de notre cursus et je vous souhaite une excellente carrière professionnelle. Vous m'avez laissé de beaux souvenirs dont je ne suis pas prêt d'oublier.

➤ **Mes aînés et cadets de la faculté**

Merci pour votre disponibilité et vos conseils, je m'en souviendrai toujours.

Merci pour votre considération.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Elimane MARIKO

- ❖ Professeur honoraire de pharmacologie à la FMOS et FAPH
- ❖ Ancien chef de DER des sciences du médicament
- ❖ Colonel Major à la retraite des armées maliennes, de la défense et des anciens combattants
- ❖ Ancien coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au ministère de la Défense et des anciens combattants
- ❖ Président de l'association des ressortissants de la commune de DOMBA

Cher maître, C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre qualité d'homme de science, votre simplicité et votre rigueur dans le travail bien fait sont des qualités que nous apprécions chez vous. Recevez ici cher maître, l'expression de nos sentiments de profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Dr Madani LY

- ❖ Spécialiste en oncologie médicale et hématologie
- ❖ Praticien au CHME Luxembourg
- ❖ Vice- Président de l'ONCOMALI
- ❖ Secrétaire administrative de la SOMAO
- ❖ Chargé de cours d'oncologie médicale à la FMOS et UKM

Cher maître, nous sommes très touchés par l'intérêt que vous avez porté à ce travail et aussi par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le juger. Cher maître, nous vous exprimons nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteur Tidiane DIALLO

- ❖ Maître assistant en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie
- ❖ Titulaire d'un Master en Bio-toxicologie appliquée à la santé, environnement et industrie de l'Université Cheick Anta Diop de Dakar
- ❖ Titulaire d'un PhD en Toxicologie analytique de l'Université Tofail de Kenitra, Maroc
- ❖ Titulaire d'un certificat en contrôle qualité et assurance qualité des médicaments et les produits de santé de l'Université de Liège, Belgique

Cher maître, vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail. Votre rigueur dans l'enseignement est une des qualités qui nous marqué. Veuillez accepter, cher maître notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Mohamed dit Sarmoye TRAORE

- ❖ Docteur en Pharmacie
- ❖ Assistant à la FAPH, Spécialiste en pharmacie hospitalière
- ❖ Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Pr Bocar Sidy SALL de Kati

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de codiriger cette thèse malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre engagement pour la réussite de ce travail, vos brillantes qualités professionnelles et humaines, font de vous un maître admiré et respecté. Veuillez trouver ici, l'expression de notre vive reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE

Professeur Rokia SANOGO

- ❖ Docteur en Pharmacie PhD en Pharmacognosie
- ❖ Professeur Titulaire des Universités du CAMES
- ❖ Enseignante chercheuse de Pharmacognosie, Phytothérapie et Médecine Traditionnelle Coordinatrice de formation doctorale de l'Ecole Doctorale de l'USTTB
- ❖ Enseignement de la Médecine Traditionnelle en Médecine et Pharmacie des Universités de Ouagadougou Joseph Ki ZERBO (Burkina Faso), Abdou Moumouni de Niamey (Niger), Felix Houphouët BOIGNY.
- ❖ Chef de DER des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Pharmacie
- ❖ Chef de Département Médecine Traditionnelle de l'INRSP ;
- ❖ Experte de l'Organisation Ouest Africaine de Santé (OOAS), espace CEDEAO depuis 2009 ;
- ❖ Présidente du comité scientifique interne et membre du comité scientifique et technique de l'INRSP de 2013 à 2019 ;
- ❖ Lauréate du tableau d'honneur de l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) du Mali et lauréate du Caducée de la Recherche du SYNAPPO en 2009 et Membre de la commission scientifique de l'ordre des Pharmaciens du Mali ;
- ❖ Membre du comité technique spécialisé de Médecine et Pharmacie du CAMES pour l'évaluation des dossiers des enseignants chercheurs du CAMES depuis 2015 ;
- ❖ Lauréate du Prix Scientifique Kwame Nkrumah de l'Union Africaine pour les femmes scientifiques, édition 2016 ;
- ❖ Tableau d'honneur au 08 mars 2017 et SADIO 2017 pour la Science par le Ministère de la promotion de la femme et partenaires ;
- ❖ Membre du Comité de Pilotage du Réseau Francophone en Conseil Scientifique, 2017;
- ❖ Membre titulaire de l'Académie des Sciences du Mali, avril 2018 ;
- ❖ Membre du jury du concours d'agrégation du CAMES pour la Pharmacie en 2018 ;
- ❖ Experte du programme régional d'Afrique subsaharienne Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science en 2019 ;
- ❖ Lauréate du Prix Next Einstein Forum (NEF) pour la meilleure femme en recherche en Pharmacie, Médecine et santé, édition 2019.

- ❖ Coordinatrice du PTR Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaines du CAMES, 2019
- ❖ Membre de la commission scientifique d'évaluation des projets soumis dans le cadre de la lutte contre la maladie à coronavirus (COVID-19), 21 mai 2020, Ministère en charge de recherche ;
- ❖ Membre du comité régional d'experts de l'OMS sur la médecine traditionnelle dans la riposte contre la covid-19, juillet 2020.

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir comme directrice de thèse. Votre humilité, votre rigueur font de vous un maître exemplaire. Nous sommes fiers d'avoir bénéficié de votre formation. Vous êtes sans doute un excellent maître, digne de respect et de considération. Soyez assuré de notre gratitude. Veuillez accepter nos sincères remerciements et considérations les plus respectueuses.

LISTE DES ABREVIATIONS

(Δ^9-)THC	: (Δ^9 -)tétrahydrocannabinol
[Ca²⁺]_i	: Concentration de calcium intracellulaire
11-OH-Δ^9-THC	: 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol
2-AG	: 2-Arachidonoylglycérol
5-HT	: Sérotonine
5-HT	: 5-hydroxytryptamine
AC	: Adénylate cyclase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AEA	: Arachidonylethanolamine (anandamide)
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ANG	: Angiopoïétine
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
Aβ	: Amyloid beta
CB1	: Récepteur cannabinoïde de type 1
CB2	: Récepteur cannabinoïde de type 2
CBD	: Cannabidiol
CBN	: Cannabinol
CDK1	: Kinase cycline dépendante
CEPS	: Comité économique des produits de santé
CFU	: Unité formant colonie
Cm	: Centimètre
COMT	: Catéchol- <i>O</i> -méthyltransférase
COX	: Cyclooxygénase
Dop	: Dopamine
ERK1/2	: Extracellular signal-related protein kinase
FAAH	: Fatty acid amide hydrolase
GABA	: Acide <i>gamma</i> -aminobutyrique
GIRK1	: Canaux potassiques à rectification interne
GPR55	: Récepteur orphelin couplé aux protéines G

ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFNα	: Interféron alpha
IL	: Interleukine
OMC	: Office pour le cannabis médical
ONU	: Organisation des Nations Unis
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène1
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
RCPG	: Récepteur couplé aux protéines G
SAM	: Stupéfiants et accidents mortels
SEC	: Système endocannabinoïdes
SED	: Suppression de l'Excitation induite par la Dépolarisation
SEP	: Sclérose en plaques
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
THC	: Δ -9-tetrahydrocannabinol
THCA	: Acide tétrahydrocannabinolique
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VEGF	: Facteur vasculaire de croissance endothéliale
VIH	: Virus de l'immunodéficience humain
μg	:Microgramme
UNODC	:United nations office on drugs and crime
SP	: Sclérose en plaque

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Législatif du cannabis thérapeutique dans le monde.....	11
Figure 2 : Planche botanique de cannabis . Sativa L.....	15
Figure 3: Feuille de Cannabis Sativa L.....	15
Figure 4: Agrandissement de trichomes.....	17
Figure 5: Structure chimique du tetrahydrocannabinol.....	19
Figure 6: Structure chimique du cannabidiol.....	20
Figure 7: Structure chimique du cannabinoïde.....	21
Figure 8: Sativex solution pour pulvérisation buccale.....	41
Figure 9: Cesamet (nabilone capsules) 1mg.....	43
Figure 10 : Marinol capsule 5mg.....	45
Figure 11: Cannabis flos de la firme BEDROCAN.....	47

LISTE TABLEAUX

Tableau I : Evolution de l'utilisation du cannabis dans le temps.....25

Tableau II : Répartition des principaux cannabinoïdes selon les différentes parties de la
plante.....27

Tableau III : Répartition des pathologies traitées selon les cannabinoïdes extraites de la
plante.....28

Tableau IV : Répartition des médicaments à base du cannabis selon les indications39

TABLEAU DES MATIERES

Dédicace	VIII
Remerciements.....	IX
Hommages aux membres du jury.....	XII
Liste des abréviations	XVIII
Liste des figures.....	XX
Liste des tableaux.....	XX
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
I- GENERALITES.....	4
1.1- Histoire des applications médicales du cannabis.....	4
1.2- Aspect législatif de l'utilisation de la plante dans le monde.....	8
1.3- Commerce du cannabis.....	12
1.4- Monographie de la Plante.....	14
II- METHODOLOGIE.....	22
III- RESULTATS.....	25
IV- COMMENTAIRES	49
CONCLUSION.....	52
RECOMMANDATIONS.....	53
REFERENCE.....	54
ANNEXES	
FICHE SIGANLITIQUE	
RESUME	
LOIS ET REGLEMENTS	
SERMENT DE GALIEN	

INTRODUCTION

Le cannabis qui se présente sous forme de fleurs, de feuilles, de résine ou d'huile est connu dans le langage populaire sous des dizaines de surnoms comme :

Cannabis récréatif en général : cannabis, chanvre récréatif, chanvre indien ;

- Fleurs (et feuilles) : marijuana, weed, ganja, beuh ;
- Résine (et autres parties pressées) : haschich, hasch, double H, shit, kif ;
- Cigarette roulée : joint, pot, bedo, pétard ;
- Huile de cannabis [1].

Le nom commun « cannabis », calqué sur le latin, se réfère principalement en français contemporain à l'utilisation des plantes du genre végétal éponyme (le genre Cannabis) pour leurs effets psychoactifs et médicinaux. Le principal constituant psychoactif présent dans ces plantes est le tétrahydrocannabinol (THC), parmi les 483 composés connus, dont au moins 84 autres cannabinoïdes, tels que le cannabidiol (CBD), le Cannabinol (CBN) [1].

Le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) est un cannabinoïde présent dans la plante de cannabis qui possède des propriétés psychoactives, agissant sur le psychisme en modifiant le rythme cérébral. Il possède également des vertus anti-inflammatoires [2].

Le cannabidiol (CBD) est un cannabinoïde présent dans le cannabis. Le CBD est un phytocannabinoïde bicyclique extrêmement lipophile. Il est le deuxième cannabinoïde constituant du *cannabis sativa* le plus étudié après le THC [2].

Cannabaceae est une petite famille de plantes à fleurs. Comme circonscrite, la famille comprend environ 170 espèces regroupées en environ 11 genres, dont le cannabis (chanvre, marijuana), Humulus (houblon) et celtis (hackberries) [3].

De nos jours le THC et CBD sont les substances cannabinoïdes ayant montré un intérêt particulier en thérapie. Nous pouvons retrouver un certain nombre de médicaments à base de ces deux substances sur le marché international disposant d'une AMM ou d'une ATU.

Son intérêt médical devient de plus en plus demandé surtout contre les pathologies neurologiques, les douleurs [4].

Par ailleurs le cannabis a un statut particulier, tantôt considéré comme drogue à cause de son utilisation controversée tantôt comme médicament grâce à son efficacité dans le traitement de certaines pathologies [2]. Dans le monde énormément d'études ont été faites sur le cannabis, des études qui ont suscité des discussions au niveau du comité scientifique.

Dans cette optique il nous apparaît important de faire l'état de lieux de l'utilisation thérapeutique du cannabis dans le monde.

Cependant en Afrique, le Lesotho a été le premier pays à réglementer l'usage médical du Cannabis en 2008. Dix ans après, il a été suivi le Zimbabwe par la légalisation de sa culture et l'Afrique du Sud qui a autorisé la consommation privée chez les adultes [18].

En revanche au Mali en 2017 le gouvernement a donné une autorisation de culture du chanvre indien pour une exportation à fins médicales par la société de droit malien AFRICAN SEEDS SARL. Malgré cette autorisation donnée à AFRICAN SEEDS SARL, le statut du cannabis au Mali reste dans le tableau des stupéfiants selon les textes relatifs portant sur le contrôle des drogues et des précurseurs adopté et signé par le Président de la République du Mali Alpha Oumar KONARE le 18 juillet 2001[5].

Le constat dans la société également est amère, l'utilisation controversé du cannabis par la jeunesse devient un fléau. Fumer le cannabis devient leur passe-temps favori.

Dans cette optique en tant que scientifique il faudrait se poser des questions ;

Est-ce que la science pourra réellement tirer un intérêt thérapeutique au cannabis avec moins d'effet secondaire ?

Serait-il possible d'avoir des textes règlementaires concernant sa culture, son importation et son utilisation en thérapie chez nous au Mali ?

Serait-il possible de contrôler l'utilisation controversée faite par la population du cannabis ?

OBJECTIFS

Objectif général

Faire un état de lieux de l'utilisation thérapeutique du cannabis dans le monde.

Objectifs spécifiques

- Déterminer les indications thérapeutiques du cannabis ;
- Énumérer les médicaments à base de cannabinoïdes, actuellement disponibles sur le marché ;
- Décrire la situation du cannabis au Mali.

I. GENERALITES

1.1. Histoire des applications médicales du cannabis

1.1.1. Ère néolithique (Une culture ancestrale à des fins multiples)

Le cannabis, qui n'est autre que le nom latin du chanvre est une plante originaire d'Asie mineure cultivée pour ses fibres, ses graines ou ses fleurs depuis des millénaires par les civilisations anciennes, des contreforts de l'Himalaya jusqu'au bassin méditerranéen, comme en témoignent de nombreuses fouilles archéologiques (Chine, Inde, Perse, Mésopotamie, Phénicie, Assyrie, Egypte, Grèce) que plusieurs ouvrages ont décrit [1].

Cette plante aurait été importée en Russie et en Europe par les scythes au 7^{ème} siècle av J-C, puis sur le continent américain au début du 17^{ème} siècle à la suite de la colonisation européenne.

L'idéogramme chinois signifiant chanvre, qui a peu évolué au fil des siècles, pourrait représenter deux plantes dans un séchoir. Cette première représentation du produit récolté atteste de sa culture ancestrale par l'Homme, probablement à des fins alimentaires originellement, en tant que céréale, puis à des fins textiles [6].

Les propriétés médicinales du chanvre, sont connues également depuis l'ère néolithique, si l'on se réfère au Pen Ts'ao de l'empereur Shen nung, le plus vieux recueil de médecine connu écrit, selon la légende, par le père de la médecine chinoise en -2737 av J-C. Ce manuel traite des indications de 365 médicaments dérivées de plante, de minéraux et d'animaux. Le cannabis y est mentionné contre les douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, les absences mentales, les maladies de la femme, paludisme et le bérubéri.

De nombreux autres textes anciens mentionnent son application à des fins thérapeutiques, notamment en Inde (4^{ème} livre des Veda en -1500 av J-C) où le chanvre fortement psychoactif est considéré comme une plante sacrée et guérisseuse par la médecine ayurvédique, mais aussi en Perse (Zend Avesta), en Assyrie (tablettes d'argiles de Nivive) ou en Egypte (papyrus d'Ebers en -1500 av J-C). Ses propriétés médicinales étaient également connues chez les Grecs et les Romains, comme le rapportent les écrits de Pline l'ancien, de Dioscoride (1^{er} siècle) ou de Gallien (2^{ème} siècle) et le chanvre serait cultivé en Italie depuis plusieurs millénaires comme le rapporte une étude récente [7].

1.1.2. Moyen âge à la renaissance (Une diffusion limitée des connaissances)

Durant notre ère, le large éventail des applications médicales traditionnelles du cannabis a été transmis dans tout l'espace arabo-musulman, s'étendant de la Perse jusqu'en Espagne,

notamment grâce à Avicenne (10ème siècle) et son ouvrage de référence en 5 volumes (Canon de la médecine) où le cannabis y était indiqué entre autres pour les maladies neurologiques, telles que l'épilepsie et la migraine, ainsi que les dysménorrhées et les accouchements difficiles. En Europe du Nord, les premières indications sur l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques datent de plus de 1000 ans.

Elles se rapportent surtout aux graines de chanvre (ou chènevis) et à des préparations prescrites en usage externe (fumigation ou cataplasme).

Les herboristes du Moyen Âge faisaient la différence entre le chanvre engraisé (cultivé ou *Sativa*), utilisé par exemple contre la toux et la jaunisse, et le chanvre bâtard (naturel ou *Ruderalis*), appliqué empiriquement contre les nodosités et les tumeurs [1].

Au cours de la renaissance, ses vertus sont alors décrites dans un grand nombre des travaux du médecin suisse Paracelse (16ème siècle) et John Parkinson (17ème siècle), médecin du roi d'Angleterre, cite les herboristes des siècles précédents, tout en ajoutant quelques idées nouvelles : « en cas de jaunisse, en particulier au début de la maladie, quand elle est encore accompagnée de frissons, les graines de chanvre bouillies réduisent le blocage de la vésicule biliaire. Elles soulagent aussi les douleurs des coliques et diminuent le liquide désagréable émanant des intestins. » [8].

Dans un de ses ouvrages, le professeur J-A Murray (18ème siècle) consacra douze pages à l'étude du cannabis : il le recommande comme analgésique et anesthésiant, ainsi que pour traiter la gonorrhée et la jaunisse.

Le père de l'homéopathie, Samuel Hahnemann, écrit en 1797 que « si jusqu'à présent ce ne sont que les graines qui sont utilisées, il semble que d'autres parties de la plante soient encore plus efficaces et méritent également de gagner en considération. » Le *Cannabis Sativa L.* figurait alors parmi les premières plantes utilisées en homéopathie au début du 19ème siècle [1].

1.1.3. XIXème siècle (*L'exploration*)

Le chanvre cultivé en Europe, qui présentait naturellement un faible taux de Tétrahydrocannabinol, était cependant davantage connu pour la résistance de sa fibre (voiles, cordages, habits, papier) et les qualités nutritives de sa graine, que pour ses vertus thérapeutiques [6].

La découverte en Occident des vertus thérapeutiques des fleurs de cannabis est attribuée à l'écossais Sir William Brooke O'Shaughnessy, médecin, scientifique et ingénieur (En 1833), en tant qu'employé de la British East India Company. Très rapidement, il s'intéressa au

potentiel thérapeutique du cannabis et publia en 1839 une synthèse de ses expériences, qui fut accueillie avec beaucoup d'intérêt en Grande-Bretagne [9].

D'abord, il rendit compte des différents emplois traditionnels et thérapeutiques de la plante en Inde (médecine traditionnelle ayurvédique) et réalisa ensuite des études sur les animaux et sur l'homme, afin de bien comprendre son action et de mieux évaluer ses effets secondaires. Suite à ses premiers résultats, il en vint à la conclusion, qu'en raison de la « parfaite innocuité de la résine de cannabis, une étude complète devrait être menée sur des cas cliniques où les qualités manifestes de la plante promettent un bénéfice thérapeutique important [9].

Les rapports publiés par cet illustre pionnier, suscitèrent un véritable engouement scientifique pendant la seconde moitié du 19^{ème} siècle et nombreux furent les médecins qui exposèrent leurs expériences convergentes, à travers diverses publications sur les différentes espèces de cannabis en Europe et en Amérique du Nord [9].

En France, le plus connu d'entre eux est assurément le psychiatre J-J Moreau qui créa avec Théophile Gautier le club des haschischins en 1844, afin d'étudier les effets du produit chez les artistes [8]. Le chanvre Indica prouva rapidement son utilité pour le corps médical dans de nombreuses indications et fut alors distribué massivement dans toutes les herboristeries d'antan [10]. Il entra dans la pharmacopée américaine officielle en 1851 a connu son apogée aux Etats-Unis à la fin du 19^{ème} siècle. Il était prescrit généralement comme analgésique (névralgie et rhumatisme), sédatif, antispasmodique, antiémétique, antidépresseurs mais également comme traitements contre l'hystérie, le delirium tremens et les psychoses.

L'entreprise pharmaceutique allemande Merck était alors le premier producteur de préparations cannabiques en Europe, dont le cannabinum tannicum, commercialisé en 1882, le cannabinon en 1884 et le cannabine en 1889 [9].

En Grande-Bretagne apparurent ensuite les préparations prêtes à l'emploi de Bourroughs ou Wellcome ; aux États-Unis, celles de Squibb, Parke, Davis ou Eli Lilly. Parmi tous ces médicaments disponibles sur le marché à la fin du 19^{ème} siècle, la majorité était administrée par voie orale sous forme de teinture mère (extraits de cannabis dans un solvant d'alcool éthylique), environ un tiers constituait des préparations à usage externe et quelques-unes devaient être inhalées, comme des cigarettes contre l'asthme, aussi étonnant que cela puisse paraître [1].

1.1.4. XXème siècle (*La prohibition*)

Au début du 20 ème siècle, la consommation récréative de cannabis était toujours peu connue en Europe, excepté par les élites de la société. Ainsi, A J. Kunkel, professeur de Würzburg, souligna en 1899 dans son manuel de toxicologie : « l'abus chronique de préparations à base de cannabis, ou cannabisme, semble être largement répandu en Asie et en Afrique mais n'a pas été observée en Europe » [10].

A cette époque, le développement des injectables et des médicaments synthétiques, dont l'aspirine, les barbituriques et les dérivés opiacés, contribua à la mise à l'écart des produits naturels, d'autant que les scientifiques ne parvenaient pas à identifier la structure chimique du THC et que ce dernier n'était pas injectable [10].

La première moitié du 20 ème siècle fut marqué par la sacralisation du corps médical, favorisée par la publicité intensive de l'industrie pharmaceutique et propice à l'émergence d'un courant hygiéniste discriminant l'usage de drogues naturelles à but récréatif au profit des nouveaux médicaments de synthèse produits en Europe et en Amérique du Nord.

A partir de 1916, l'usage de chanvre est interdit en société en France et la vision exotique du chanvre s'estompe peu à peu partout en Europe [10].

L'intérêt initial de la prohibition est sans nul doute économique, que ce soit pour les états coloniaux qui assuraient légalement dans leur colonie le commerce des produits interdits dans leur pays ou pour l'industrie pharmaceutique qui s'assurait un monopole.

En 1948, la responsabilité d'établir quelles sont les drogues dangereuses est confié à l'O.M.S. sous la tutelle de l'O.N.U., à la suite du protocole de Paris [11].

La deuxième moitié du 20 ème siècle fut marqué par une quasi-recherche sur le cannabis qui ne trouva son essor qu'à l'aube du nouveau millénaire [10].

Le discrédit progressif porté sur la consommation récréative de produit conduisit en effet à la régression de l'utilisation médicale du chanvre et la France finit par retirer le cannabis officiellement de sa pharmacopée en 1953 [11].

Elle ratifia en 1961, aux côtés de 72 autres états, la convention unique sur les stupéfiants des Nations Unies qui place le cannabis au tableau 4 dit des substances les plus dangereuses et sans aucune utilité médicale et surtout, mettant un coup d'arrêt à la Recherche médicale, asservie à l'O.I.C.S (Organe International de contrôle des Stupéfiants). Cette recherche a redémarré timidement à la suite de l'identification de la structure du THC par Gaoni et Mechoulam en 1964, notamment afin de démontrer les conséquences dommageables de son usage, sous contrôle strict de la publication des résultats. Cependant, cette recherche a pris

véritablement son essor qu'à la fin du siècle avec la découverte du système endocannabinoïde : en 1988, il a été démontré pour la première fois par l'équipe américaine de Howlett que certains des effets attribués aux cannabinoïdes sont dus à leur liaison à des récepteurs spécifiques couplés à une protéine G [12].

La structure d'un cannabinoïde endogène a été identifiée pour la première fois en 1992 [13]. Ces avancées scientifiques ont permis sans nul doute de mieux comprendre le rôle bénéfique des endocannabinoïdes et d'inverser la tendance de la recherche sur le cannabis, en cherchant plus à démontrer ses bienfaits que ses effets secondaires indésirables.

Ceci a également permis de rassurer en conséquence les politiques et l'opinion publique sur le cannabis médical, entraînant une modification sensible des représentations à la fin du siècle.

En 1999, une A.T.U. (Autorisations Temporaires d'Utilisation) très stricte autorise en France la mise sur le marché du Marinol® et du Césamet®, analogue de synthèse du THC : l'un ou l'autre de ces produits a été délivré nominativement à 74 patients en 15 ans (et refusé à 20 patients) [13].

1.1.5 De nos jours (*l'espoir*)

Ce début du 21ème siècle représente assurément un virage concernant le cannabis médical dont l'utilité est désormais reconnue par la communauté scientifique internationale, suite à l'accumulation des études allant dans ce sens dans diverses indications. Pour exemple, un décret autorise depuis peu la commercialisation des cannabinoïdes en France : des demandes d'A. M. M. peuvent être déposées auprès de l'agence de sécurité du médicament depuis le 5 Juin 2013 et Sativex l'a obtenu le 9 janvier 2014 pour la sclérose en plaques, à dominante spastique (délivrance par des spécialistes uniquement) [14].

1.2. Aspect législatif de l'utilisation de la plante dans le monde.

1.2.1 Législation des pays américains

- Les Etats-Unis

Aux Etats Unis, 33 états sur 50 ont légalisés la consommation de cannabis mais uniquement à des fins thérapeutiques. Dans certains états, comme en Californie, cela revient à effectuer une dépénalisation de l'usage car les médecins peuvent prescrire du cannabis pour n'importe quelle affection « susceptible d'être soulagée par la marijuana » [15].

Deux États (Washington et Colorado) ont adopté, par référendum en 2012, le principe d'une légalisation de la consommation de cannabis, alors même que la loi fédérale reste inchangée.

Désormais, donc, consommer du cannabis « à des fins personnelles et récréatives » et posséder jusqu'à 28 grammes de cannabis est autorisé, mais demeure illégal selon la loi fédérale, ce qui crée une situation juridique inédite [15].

La fin de la prohibition du cannabis « laisse miroiter un formidable potentiel financier ».

Selon certaines estimations le marché légal au Colorado pourrait représenter jusqu'à 110 milliards de dollars. C'est la « ruée vers l'or vert » [15].

En effet, la lutte contre le cannabis coûte très cher, car elle mobilise énormément les forces de police. « Légaliser permet de réallouer les budgets vers des tâches plus adaptées ».

L'avantage, c'est qu'un bénéfice important peut-être fait grâce à la taxation du produit.

L'enjeu est de fixer un prix d'achat final « suffisamment bas pour ne pas déclencher un marché noir trop important, et suffisamment élevé pour ne pas stimuler la consommation » [15].

1.2.2 En Europe

"L'Europe est de longue date l'un des principaux marchés au monde pour la consommation de cannabis" et c'est également "la drogue qui polarise le plus l'opinion publique". L'observatoire européen des drogues et des toxicomanies estime que la consommation d'herbe de cannabis ("marijuana") serait en passe de dominer celle de résine ("haschisch") et la production serait de plus en plus "locale" [16].

Les plantations de cannabis découvertes en Europe se multiplient. La réalité française illustre que le lien entre répression de l'usage d'une drogue et sa consommation est faible. Alors que depuis 50 ans la consommation de cannabis est pénalisée comme les autres drogues, c'est la substance la plus consommée dans notre pays : 8,5% de la population en ont une consommation occasionnelle. A titre de comparaison, ce chiffre baisse à 5,1% en Belgique et 4,5% pour l'Allemagne. La part de la population en ayant consommé au moins une fois, peu importe la forme, est de 32%, ce chiffre montant à 45% chez les 15-34 ans [16].

On notera le paradoxe, s'il en est un, amené par les Pays-Bas où la consommation est faible, mais légalisée. Sur les deux millions de consommateurs occasionnels français, un quart consomme de façon quotidienne. Chez les adolescents, le cannabis est la première substance illicite consommée : plus de 40% ont déjà fumé un joint à l'âge de 17 ans [17].

1.2.3 En Asie

Les pays à culture hindouiste et tamoule utilisent le cannabis en traitement médicinal, en infusion ou en inhalation. Au Sri Lanka, le cannabis est toujours illégal, mais son usage est très répandu. Il n'est d'ailleurs pas rare de croiser des plants de marijuana sauvages dans la

campagne sri lankaise. En Inde, le cannabis est aussi illégal mais toléré dans plusieurs provinces (Bengale Occidental, Bihar, Orissa Tripura et au Nord-Est). Idem, on trouve des champs entiers de cannabis sauvage à certains endroits [18].

Parmi les pays d'Asie du Sud-Est, certains sont plus avancés que d'autres. Alors que la Thaïlande, le Laos, le Vietnam ou l'Indonésie interdisent le cannabis (et le pénalisent fortement pour certains, il n'est pas du tout recommandé d'en avoir sur soi), le Cambodge a dépenalisé dans les faits l'usage de cannabis, ce qui en fait une destination de choix pour les fumeurs. Certains restaurants le cuisinent même comme un condiment ou comme un accompagnement [18].

En Chine et au Japon, le cannabis est illégal et passible de 5 à 10 années de prison [18].

1.2.4. En Afrique

Les lois officielles sur le traitement global du cannabis ne sont pas toutes connues. Pour résumer, on dira que la possession, la culture et la vente sont en majorité illégales sur le territoire, mais que les lois sont souvent inappliquées, avec l'exemple notoire des pays du Maghreb, haut lieu de culture du cannabis [18].

Afrique du Sud, depuis le 31 mars 2017, l'usage du cannabis dans un cadre privé et récréatif est devenu légal suite à une décision de justice mais aucune réforme n'a suivi et la situation semble être au point mort. Le cannabis médical était déjà légal. Au **Lesotho**, enclavé dans l'Afrique du Sud, la culture et le traitement du cannabis à usage thérapeutique et scientifique est désormais légale [18].

Zimbabwe : a légalisé la culture du cannabis à des fins thérapeutiques et scientifiques. Auparavant il ne l'autorisait que dans le cadre de la médecine traditionnelle [18].

avertissements, des amendes, des suspensions ou retraits de permis de conduire ou de passeport, ou bien par la confiscation du produit » [19].

Cependant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques a conduit certains pays à ne pas interdire l'usage et la détention de petites quantités de cannabis à des fins personnelles et donc cela les a conduits à assouplir les sanctions [19].

Ce qui nous amène à définir la dépénalisation qui, selon « Van de Kerchove est le processus tendant à réduire l'application de sanction pénales à l'égard d'un comportement déterminé, cette réduction pouvant aboutir à leur suppression pure et simple ». La dépénalisation peut être partielle ou totale ce qui veut dire que les peines d'emprisonnement peuvent ne plus avoir lieu ou bien être assouplies. « Le temps d'emprisonnement peut alors être réduit ou remplacé par un travail d'intérêt général, ou bien par un traitement médical » [19].

b. Ce que dit la loi en France

La législation française sur les stupéfiants (loi du 31 décembre 1970) concerne « le cannabis, la plante et sa résine, les préparations qui en contiennent ou sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine » et, depuis 2009, le « spice ». Le risque encouru est une amende pouvant aller jusqu'à 3750 € et un an d'emprisonnement [20].

Depuis 2007, les usagers de cannabis interpellés pour la première fois sont obligés de suivre un « stage de prévention contre le cannabis » à leur frais.

La prohibition actuelle est assez inefficace puisque la France reste un des pays les plus consommateurs en Europe [20].

Cependant les Français restent méfiants vis-à-vis du cannabis, que ce soit en 1999, 2002, 2008 ou 2013, la majorité des Français interrogés restent contre la mise en vente libre du cannabis.

En revanche, en 2013, 61% des Français sont plutôt d'accord, voir tout à fait d'accord pour autoriser le cannabis sous certaines conditions [20].

Le 8 janvier 2014, le SATIVEX® détient son autorisation de mise sur le marché par ANSM, pour les patients atteints de sclérose en plaque et dernièrement le premier coffeshop vient d'ouvrir le 8 juin 2018 à Paris, c'est l'une des premières boutiques de la capitale à vendre du cannabis avec un taux de THC inférieur à 0,2%, seuil jugé autorisé et qui contient également du CBD [20].

1.3 Commerce du cannabis

La production mondiale annuelle de résine de cannabis varie, selon les différentes méthodes d'évaluation, entre 2200 et 9900 tonnes. Le Maroc, même si sa production a fortement diminué ces dernières années, reste le premier producteur mondial, avec environ 21 % du

total. La spectaculaire diminution de sa production enregistrée entre 2003 et 2005 explique, en partie, le fléchissement de la production mondiale. Concentrée dans les provinces septentrionales de Chefchaouen, d'Al Hoceima et de Taunate, la production a chuté (de 3060 tonnes en 2003, 1066 tonnes en 2005 et un peu moins de 1000 tonnes en 2008) en raison du combat mené par les autorités qui a conduit à une diminution des surfaces cultivées [21]. Le combat contre cette production est un énorme problème social car une étude menée en 2004 a montré qu'un peu plus de 800000 Marocains dépendaient directement ou indirectement du revenu de cette production.

Outre le transport direct vers l'Espagne, les barons du haschich marocains font alliance avec les Algériens pour exporter leur marchandise vers l'Europe et les Proche et Moyen-Orient (en plus de la consommation algérienne). Dans son article d'El Watan, Salima Tlemçani a ainsi décrit en détail l'organisation du trafic en Algérie telle qu'on l'a découverte au moment de l'affaire Ahmed Zedjabil en 2006 [21].

Le réseau algérien, dont la tête était à Oran, bénéficiait comme au Maroc de très hautes protections (chef de la sûreté de la wilaya, parquet, douaniers, classe politique, etc.). Trois routes existaient : – Oran-Alger-Marseille/ Alicante ; Oran-Ketama-Sebdou-Mechia-Naama-Adrar-Libye ; Oran-Sidi Bel Abbes-Mascara-Tiaret-Sétif-Tebessa-Tunisie. Au faîte de sa puissance, vers 2003, ce réseau a vraisemblablement exporté jusqu'à 900 tonnes de résine de cannabis depuis l'Algérie [21].

En plus de celles déjà évoquées, une route saharo-sahélienne est montée en puissance depuis le début des années 2000. La marchandise part du nord du Maroc vers le nord de la Mauritanie (elle passe à l'est du Maroc et du Berm). Au nord de la Mauritanie, dans la région du Tiris Zemmour, cette route bifurque assez rapidement vers le nord du Mali qu'elle traverse avant de continuer au Nord Niger. À peu près au niveau d'Agadez, une première route part vers le nord, vers la Libye puis les Balkans avant de se répandre dans toute l'Europe (il y a également une branche Libye-Égypte-Proche-Orient). La seconde route continue vers l'est traversant le Tchad, le Soudan et la mer Rouge pour aller vers le marché du Golfe et du Moyen-Orient. mentionne à propos du Niger un total de saisies de plus de 5 tonnes entre avril 2006 et avril 2007 pour une valeur de plus de 7 millions de dollars. On ne dispose pas aujourd'hui d'estimation fiable des quantités qui peuvent transiter par cette route sahéenne, bien que Jean-Luc Peduzzi affirme, sur la base d'estimation des services de renseignement mauritaniens, qu'au moins un tiers de la production marocaine passait par la route sahéenne

à la fin des années 2000, soit un peu plus de 300 tonnes. Le kilogramme de haschich se vend à 800 euros au Maroc et vaut 4000 euros quand il a franchi la mer Rouge[21].

Cette route est divisée en segments avec des responsables, généralement tribaux, pour chacun d'entre eux (Tekna, Berrabich, divers groupes touaregs, Kunta) qui louent les services de certains de leurs jeunes hommes pour convoier la marchandise. Deux des modes opératoires les plus courants nous ont été révélés [21].

Ainsi, on peut comprendre que si les trafics ont un potentiel de déstructuration des sociétés et des États, ils peuvent aussi contribuer à produire du politique en remodelant la structuration de la société et du territoire. L'arrivée de nouveaux flux dans l'espace sahélo-saharien ne fait que renforcer la manière dont les pays sahéliens intègrent la mondialisation. Espace de transit plus que de production. L'économie du cannabis, qui s'appuie sur des réseaux transnationaux voire mondialisés, crée des opportunités politiques dans cette marge du monde de mieux en mieux connectée [21].

1. 4 Monographie de la plante

1.4.1 Classification

Embranchement : *Spermatophytes* (plantes à graine)

Sous embranchement : *Angiospermes* (plantes à ovaire)

Eudicots : embryon à deux cotylédons

Classe : *Rosidées*

Sous classe : *Eurosidées*

Ordre : *Rosales*

Famille : *Cannabacées*

Genre : *Cannabis L.*

Espèce : *Cannabis sativa L.*



Figure 2 : Planche botanique de cannabis. Sativa L [22]

1.4.2 Description botanique

Le cannabis est une plante herbacée annuelle répondant au nom latin de Cannabis sativa Linnae. ». Elle fait à maturité 1 à 2 mètres de haut et dégage une forte odeur caractéristique. Cette herbe en effet est dioïque et longtemps le caractère femelle a été attribué au plan mâle, c'est Linné qui corrigera cette erreur [23].

Ses feuilles en parties basses sont opposées, pétiolées, palmatiséquées, à 5-7 segments lancéolés-acuminés, dentés, alors qu'au sommet elles sont souvent alternes et 1-3 segments.



Figure 3: Feuille de *Cannabis Sativa* L. [24]

Les fleurs sont vertes, dioïque, en panicule rameuse, les femelles sont munies chacune d'une bractée. Le périanthe (ensemble des enveloppes qui assurent la protection des organes reproducteurs de fleur mâle) est divisé en 5 parties égales renfermant chacune une étamine pendante à filets courts et à anthères terminales. Le périanthe femelle est monosépale, enroulé autour de l'ovaire. La pollinisation est assurée par le vent. Le fruit est un akène ovoïde lisse d'environ 3 mm de diamètre. Ce fruit a conservé de la fleur dont il est issu, le calice qui l'entoure. Il renferme un embryon à deux cotylédons. La plante mâle, lui, meurt après la floraison [24].

1.4.3 Répartition géographique

Ce sont toutes des plantes originaires d'Asie centrale ou d'Asie du Sud. La classification dans ce genre est encore discutée. Selon la majorité des auteurs il contiendrait une seule espèce, le Chanvre cultivé (*Cannabis sativa* L.), parfois subdivisée en plusieurs sous-espèces, généralement sativa, indica et ruderalis [22].

Les feuilles du cannabis ont à leur surface des poils, appelés aussi trichomes ou encore des "excroissances de plante" dans lesquels sont produits les cannabinoïdes. C'est la combinaison entre le limonène (substance assez commune dans le règne végétal) et l'acide olivétolique qui va former l'acide cannabidiolique grâce à une exposition aux UV-B au niveau de la tête des trichomes. Ils assurent une protection supplémentaire que l'épiderme assure déjà.

Via ses cellules de revêtements et ses cellules stomatiques qui recouvrent les organes aériens. Cette structure épidermique a donc un rôle dans la protection contre la « dessiccation et les agressions extérieures tout en permettant de réguler les échanges gazeux avec l'atmosphère ». Ces poils seront surtout présents sur les fleurs femelles et un peu sur les feuilles, ce qui confèrera des taux différents de cannabinoïdes aux différentes parties de la plante. Ainsi, ce seront les fleurs femelles qui seront les plus concentrées en cannabinoïdes [25].



Figure 4: Agrandissement de trichomes [1]

1.4.4 Habitat

Le cannabis est capable de pousser sous la grande majorité des climats de sa région d'origine, il a accompagné migrations et conquêtes pour se répandre sur tous les continents.

La plante apprécie les sols de type calcaire et azoté, un pH neutre ou légèrement.

Selon les conditions climatiques et les conditions de culture (à l'air libre ou sous serre), la teneur en THC peut varier de façon considérable.

Dans les zones tempérées, la plante multiplie les fibres et réduit sa teneur en résine.

Dans les régions chaudes, elle sécrète plus de résine au détriment des fibres, ce qui lui permet de résister à la dessiccation. En climat tempéré, la teneur en résine n'excède pas 2 à 3 %, tandis que dans les régions chaudes, elle peut atteindre 20%, voire 30% [26].

1.4.5 Utilisations dans les médecines traditionnelles

- Usage magico-religieux :

Cannabis et religion ? Cette association peut sembler contradictoire, mais il s'avère qu'au cours de l'histoire, de nombreuses religions ont utilisé cette plante en tant qu'élément « magique » pour faciliter la méditation et même atteindre l'extase religieuse [27]. C'est le cas de l'hindouisme, où le cannabis est considéré comme une plante sacrée et l'un de ses principaux dieux, Shiva, la consomme. Cet usage du cannabis pour atteindre un niveau plus élevé de spiritualité religieuse a également été pratiqué dans d'autres religions comme le bouddhisme, le shintoïsme ou le sufisme. Traditionnellement, le cannabis a également été utilisé par de

nombreuses tribus d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud pour **réaliser** des **cérémonies** mystiques et religieuses [27].

Usage médical traditionnel :

Le cannabis était déjà utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise il y a plus de 4 000 ans. Il existe des traités de médecine qui documentent cet usage, l'un d'entre eux étant le livre « Nei Ching », attribué à l'empereur Huang Ti (2600 avant J.-C.), où sont recueillies plusieurs formules pour soulager et traiter certaines maladies, et dont le cannabis figure parmi les ingrédients. Par ailleurs, dans un autre texte attribué à l'empereur Sheng Nung (XVIIIe siècle avant J.-C.), sont mentionnées aussi bien les propriétés médicales du cannabis que son caractère nocif dans un contexte de consommation excessive. Par conséquent, la connaissance de la nature dualiste de cette plante existait déjà il y a des centaines d'années. L'utilisation traditionnelle du cannabis à des fins médicales a eu lieu dans plusieurs régions du globe ; en partant de la Chine, l'usage médical du cannabis s'est propagé vers d'autres régions asiatiques, par le Sud-Est et l'Inde, où il a été utilisé pendant des siècles. Plus tard, il s'est étendu depuis l'Orient vers la civilisation romaine, qui s'est chargée de propager son usage à travers l'Europe, bien que celui-ci fût de courte durée car, au Moyen-Âge, pendant que l'usage médical du cannabis persistait au Moyen-Orient et en Extrême-Orient, il disparaissait dans le Nord de l'Europe [27].

1.4.6 Constituants chimiques

Principaux cannabinoïdes de la plante

Ce sont des terpénophénols dont les principaux représentants sont :

- **Le Δ -9-tetrahydrocannabinol ou THC** découvert en 1964 grâce aux Travaux de Mechoulam et Gaoni à Jérusalem.
- **Son isomère le Δ -8-tetrahydrocannabinol** (présent en quantités nettement plus faibles)
- **Le cannabidiol ou CBD**
- **Le cannabinal ou CBN**
- **L'acide tétrahydrocannabinolique (THCA)**. Ce dernier n'est pas actif, mais est transformé en THC lors de sa combustion.
- **Le cannabigérol** (non psychoactif mais qui aurait une activité bactériostatique),
- **le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides** [20]

- Le delta 9-tétrahydrocannabinol (THC), est à l'origine de l'essentiel des propriétés psychoactives du chanvre. Il est considéré comme le principe actif du cannabis ayant une forte activité pharmacologique. Sa concentration n'est pas la même dans toutes les parties de la plante. Elle est maximale dans les sommités fleuries des plantes mâles et femelles.

Plus on descend le long de la plante, plus la concentration en THC diminue. Ainsi, elle est pratiquement nulle dans la tige et les racines, ainsi que dans les graines [28].

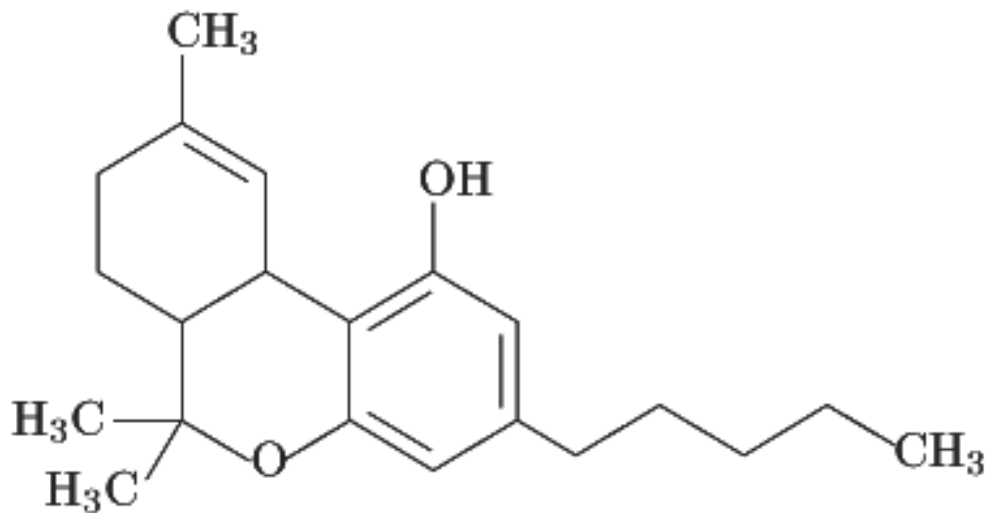


Figure 5 : Structure chimique du Tetrahydrocannabinol [28]

- Le cannabidiol (CBD) est un composé abondant dans la résine. Il ne possède pas d'effet psychotrope et semble faire preuve de propriétés intéressantes sur le plan pharmacologique (antiinflammatoire, antalgique, anxiolytique, voire antipsychotique). De plus, il permet de contre balancer les effets du THC [28].

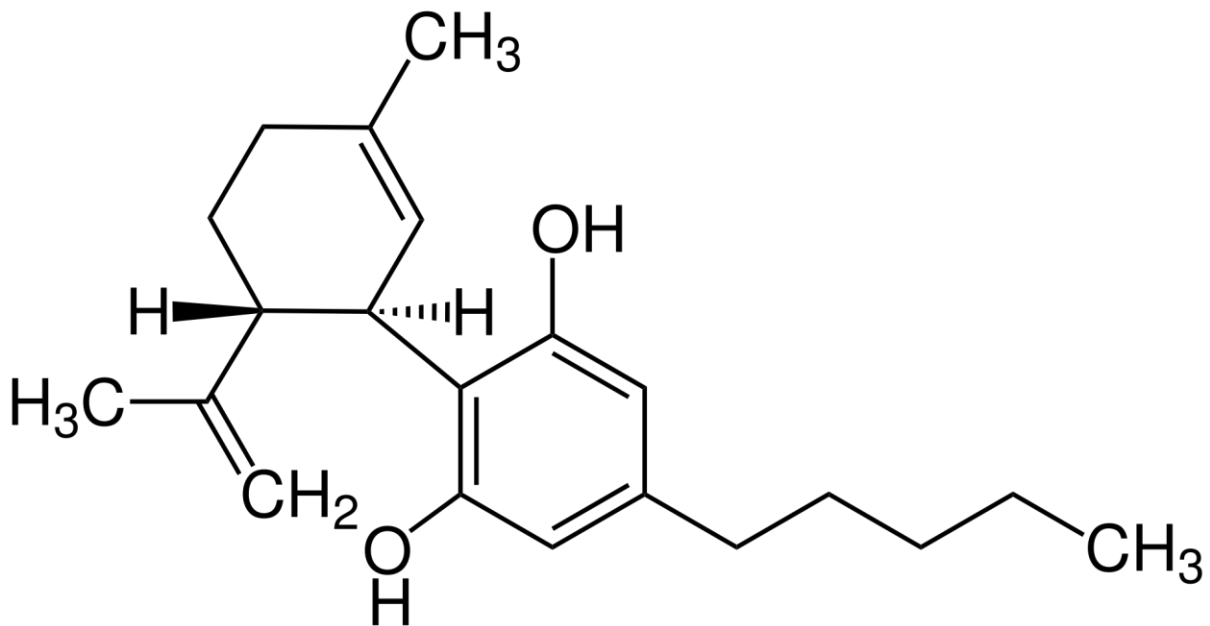


Figure 6 : Structure chimique du Cannabidiol [28]

- Le cannabinoïde n'est pas présent dans la plante fraîche mais est le produit de l'oxydation du THC. En effet, la molécule de THC instable, perd quatre atomes d'hydrogène pour former le CBN ; ce processus est facilité par la chaleur et la lumière. Le cannabinoïde est légèrement psychoactif (environ 10 fois moins puissant que le THC) et aurait des propriétés sédatives.

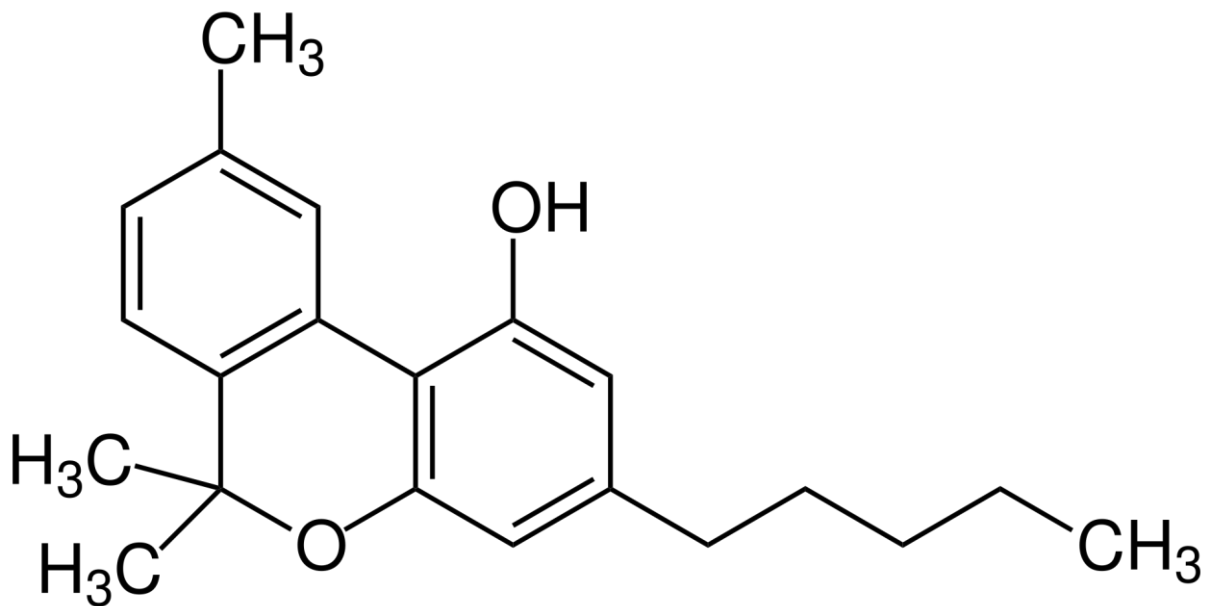


Figure 7: Structure chimique du cannabinoïde [28]

Les teneurs en Δ -9-tétrahydrocannabinol, en cannabidiol et en cannabigérol dans la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa* [28].

D'une manière générale, la seule détermination du THC suffit pour différencier le type « drogue » du type « fibre ». En Europe, seules les variétés « fibre » contenant moins de 0,3 % de THC sont autorisées [28].

II. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu de l'étude

L'étude a eu lieu au Département de médecine traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Santé Publique (INSP) est la structure technique du Ministère de la Santé et du Ministère de la Recherche scientifique, chargé de la Politique de valorisation des ressources de la médecine traditionnelle (Praticiens – Pratiques - produits).

Le département de médecine traditionnelle a été centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et est depuis 2015, un centre d'excellence de l'Organisation Ouest Africaine de Santé (OOAS) de l'espace CEDEAO, en matière de valorisation des ressources de la Médecine traditionnelle. Le département de médecine traditionnelle est une structure composée de trois services :

- Un service ethnobotanique et matières premières, chargé de la conception des herbiers et droguiers, la culture expérimentale des plantes médicinales, approvisionnement en matière premières et le recensement des tradipraticiens de santé et des herboristes ;
- Un service des sciences pharmaceutiques pour la recherche scientifique (phytochimie, galénique, pharmacologie, toxicologie) des plantes utilisées en médecine traditionnelle ;
- Un service des sciences médicales pour la consultation, la dispensation des médicaments traditionnels améliorés, les essais cliniques et les évaluations de l'évidence ethnomédicale

Le DMT a deux (2) objectifs :

- Organiser le système de médecine traditionnelle pour assurer la complémentarité avec la médecine conventionnelle ;
- Assurer la formulation et la production de phyto-médicaments à partir des ressources naturelles.

Le personnel du département de médecine traditionnelle est composé de spécialistes en pharmacognosie, gastroentérologie, de psychiatre, de pharmacien généraliste, de médecin généraliste, d'ingénieur des eaux et forêt, de techniciens de laboratoire et de préparateurs des phyto-médicaments. Le département de médecine traditionnelle utilise du matériel de technologie adaptée, fabriqué par les artisans locaux comme les appareils pour la macération et pour le remplissage de flacons de sirop et du matériel importé parmi lesquels, deux chromatographes en phase gazeuse, un spectrophotomètre d'absorption atomique, un

chromatographe liquide haute performance, un spectrophotomètre lecteur de plaque, un lyophilisateur et des petits matériels de laboratoire.

De nos jours le département de médecine traditionnelle a eu l'autorisation de mise sur le marché de 7 médicaments traditionnels améliorés (MTA) :

- Balembo® sirop pour enfant et adulte (Antitussif) ;
- Gastrosédal® sachet (Antiulcéreux) ;
- Hépatisane® sachet (Cholérétique) ;
- Laxa-cassia® sachet (Laxatif) ;
- Malarial 5® sachet (Antipaludique) ;
- Dysentéral® sachet (Antiamibien) ;
- Psorospermine® pommade (Anti-eczémateux)

Des travaux sont en cours pour la réalisation d'autres médicaments traditionnels améliorés (MTA) utilisés dans la prévention ou le traitement de certaines maladies telles que l'hépatite, le diabète, le paludisme, l'hypertension artérielle et le VIH/SIDA.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude bibliographique. Elle a concerné les données de la littérature disponibles sur l'utilisation thérapeutique du cannabis en 2020 dans le monde.

3. Durée de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une durée de douze (12) mois allant de mai 2020 à mai 2021.

4. Matériel de l'étude

4.1 Mots clés : Nous avons utilisé les mots clés cités ci-dessous.

- Monographie de la plante :

Données botaniques, phytochimiques, toxicologiques, pharmacologiques, les indications thérapeutiques, les pathologies traitées et les produits actuels disponibles sur le marché

- Indications thérapeutiques du cannabis et les principes actifs.
- Principales pathologies traitées avec le cannabis
- Médicaments à base de cannabis/ produits actuels
- Médicaments à base de cannabinoïdes, actuellement disponibles sur le marché

4.2 Moteurs de recherche

Les données ont été récoltées à travers des sites web, articles, monographies existantes, livres etc.

5. Techniques et outils de collecte

Notre approche a consisté à faire une recherche de tous les documents physique ou électronique disponible qui sont relatifs à l'usage thérapeutique du cannabis dans le monde.

Pour la description de la situation du cannabis au Mali nous nous sommes servis du document « LOI NO.01-078 DU 18 JUILLET 2001 PORTANT SUR LE CONTROLE DES DROGUES ET DES PRECURSEURS » adopté et signé par le Président de la République du Mali Alpha Oumar KONARE le 18 Juillet 2001 et aussi des travaux de recherche sur « Profile de substances médicamenteuses au Centre hospitalier universitaire de Point G, Bamako-Mali ».

6. Traitements et plan d'analyse des données

Les documents en anglais ont été traités par un logiciel de traduction « *Google traduction* », la saisie des données ainsi que la rédaction de la thèse ont été faite sur le logiciel Word 2016 et les références bibliographiques ont été générées par le logiciel Zotéro 5.0.57 selon les normes de Vancouver

7. Considérations éthiques

Toutes citations faites dans le document ont été référencées, les contributions faites ont été notifiées et aucun des produits répertoriés n'a fait l'objet d'une publicité. De ce fait l'éthique a été respectée et le conflit d'intérêt a été préservé.

III. RESULTATS

Au cours de notre revue de la littérature nous avons pu consulter environs une soixantaine de références en français et en anglais. Au découle de ces lectures nous avons pu regrouper les résultats ci-dessous qui permettent de répondre à nos objectifs.

1. Evolution historique du cannabis

Tableau I : Evolution de l'utilisation du cannabis dans le temps

Epoques	Pays	Contexte	Utilisation
Ère néolithique	Chine, Inde, Perse, Mesopotamie, Phénicie, Assyrie, Egypte, Grèce	<i>Une culture ancestrale à des fins multiples</i>	Douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, les absences mentales, les maladies de la femme, paludisme et le bérubéri.
Moyen âge à la renaissance	Perse, Espagne, Europe du nord, Angleterre, Suisse, Zones Arabes	<i>Une diffusion limitée des connaissances</i>	Les maladies neurologiques, telles que l'épilepsie et la migraine, ainsi que les dysménorrhées et les accouchements difficiles

Tableau I (suite) : Evolution de l'utilisation du cannabis dans le temps

Epoques	Pays	Contexte	Utilisation
XIXeme siècle	France, Grande Bretagne, Amérique du Nord, Allemagne, Etats Unis	<i>L'exploration</i>	Analgésique (névralgie et rhumatisme), sédatif, antispasmodique, antiémétique, antidépresseurs mais également comme traitements contre l'hystérie, le delirium tremens et les psychoses
XXème siècle	Europe , Asie, Afrique, Amérique du Nord, France.	<i>La prohibition</i>	Les nausées et vomissements chimio-induites;Anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de SIDA.
De nos jours	Europe, Asie , Etats Unis, Afrique.	<i>l'espoir</i>	Les nausées et vomissements chimio-induites;Anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de SIDA , la sclérose en plaques, à dominante spastique, Contre la douleur, les inflammations.

2. Monographie du Cannabis Sativa L

Tableau II : Répartition des principaux cannabinoïdes selon les différentes parties de la plante

Cannabinoïdes	Partie de la plante	Activité
Δ -9-tetrahydrocannabinol ou THC,	<i>Sommités fleuries</i>	Propriétés psychoactives
Δ -8-tetrahydrocannabinol		
Cannabidiol (CBD)	<i>Résine</i>	Pas d'effet psychotrope Semble faire preuve de propriétés antiinflammatoire, antalgique, anxiolytique, voire antipsychotique
Cannabinol (CBN)	<i>Pas dans la plante fraîche mais produit de l'oxydation du THC.</i>	Légèrement psychoactif Propriétés sédatives
L'acide tétrahydrocannabinolique (THCA)	<i>Tiges et branches</i>	Ce dernier n'est pas actif, mais est transformé en THC lors de sa combustion
Cannabigérol	<i>Feuilles</i>	Pas d'effet psychotrope, Propriétés antioxydantes, analgésique, antiinflammatoire.

3. Pathologies traités par le cannabis

Tableau III : Répartition des pathologies traitées selon les cannabinoïdes extraites de la plante

Pathologies	Pharmacologie	Cannabinoïdes
Sclérose en plaque	<i>Myorelaxante, Psychoactive ,Analgésiques, Anticonvulsivants, Neuroprotecteurs Anxiolytiques</i>	THC / CBD
Maladie Alzheimer	<i>Inhibition de l'acétylcholinestérase et freine l'amyloïdogénèse Anti-inflammatoires et Neuroprotecteurs</i>	THC / CBD
Maladie de Parkinson	<i>Neuroprotecteur</i>	THC / CBD
Maladie de Dravet	<i>Réduction du flux calciques intracellulaires Augmentation des concentrations en anandamide et l'activité des récepteurs à la glycine</i>	THC / CBD
Glaucome	<i>Diminution de la pression intraoculaire Réducteur la production du liquide intraoculaire Augmentation l'écoulement du liquide intraoculaire Dilatateur des petits vaisseaux Capteur de radicaux libres - antagoniste de la libération de glutamates</i>	THC / CBD
Asthme	<i>Bronchodilatateur et anti-inflammatoires</i>	THC

4. Usages thérapeutiques et maladies traitées par le cannabis et produits

4.1. Analgésique

4.1.1. Mécanismes de l'analgésie induite par les cannabinoïdes

Comme pour les opioïdes, les mécanismes possibles de l'antinociception par les cannabinoïdes se situent à la fois au niveau central, spinal et, de découverte plus récente, au niveau périphérique.

Il est maintenant clairement établi que les effets antinociceptifs des cannabinoïdes reposent sur un mécanisme d'action qui fait intervenir un récepteur [29].

5.1.2. Mécanisme central

La mise en évidence directe de l'intervention d'un site central vient de l'observation selon laquelle l'administration par voie intracérébroventriculaire d'un agoniste cannabinoïde comme le Δ^9 -THC au niveau de régions spécifiques du cerveau telles que la matière grise périaqueducule et de la moelle rostroventromédiale (RVM) entraîne une antinociception alors que les injections faites en dehors des zones de régulation de la douleur n'ont aucun effet.

Il est important de noter que les effets des cannabinoïdes au niveau de ce circuit principal du tronc cérébral impliqué dans la régulation de la douleur sont identiques, mais distincts de ceux de la morphine [29].

4.1.3. Mécanisme spinal

Plusieurs études ont démontré que les cannabinoïdes administrés directement dans l'espace subarachnoïdien de la moelle épinière produisaient une antinociception.

En effet, des études comportementales, électrophysiologiques et neurochimiques ont montré que les cannabinoïdes agissaient au niveau médullaire pour réguler la douleur [30]

4.1.4. Mécanisme périphérique

Il existe un faisceau d'arguments de plus en plus important en faveur de l'action analgésique périphérique des cannabinoïdes notamment au cours de l'inflammation. À ce titre, la prochaine cible à atteindre serait le développement d'analgésiques de type cannabinoïde dépourvus des effets psychotropes centraux.

Les premiers résultats dans ce sens viennent d'études qui ont mis en évidence les effets analgésiques de cannabinoïdes administrés localement à des doses exemptes d'action systémique [30].

Ainsi dans le modèle d'hyperalgésie par inflammation cutanée au formol, il a été montré que l'administration locale d'agonistes des récepteurs CB1 atténuait les deux phases de

réponses comportementales observées après injection sous-cutanée de formol mais que ni le récepteur CB2, ni les opioïdes n'intervenaient dans ce mécanisme [31]

4.2. Antiémétique

Un antiémétique est un médicament qui agit contre les vomissements et les nausées.

Le cannabis est intéressant dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anti cancéreuses et réfractaires aux antiémétiques classiques.

Et c'est d'ailleurs avec cette indication là qu'il réapparaît dans la pharmacopée américaine en 1987 (Marinol®) [32].

Cette propriété thérapeutique a été très étudiée : il y a eu environ 40 études sur le sujet, la plupart menées dans les années 80-90. De plus, des études ont montré que l'utilisation du THC à faibles doses renforce l'efficacité d'autres médicaments antiémétiques si on les prend simultanément. Globalement, ces recherches ont permis de mettre en évidence l'efficacité des traitements à base de THC pour atténuer les nausées chez les patients qui suivent une chimiothérapie anticancéreuse [32].

Dans les essais avec le Dronabinol, les doses variaient entre 7,5 et 20 mg par prise, renouvelées en moyenne toutes les quatre heures.

Au début des années 70, quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que le cannabis leur permettait de réduire les effets indésirables provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication [32].

Pour ce faire, ils ont utilisé principalement des cannabinoïdes purs, dont le THC et deux cannabinoïdes synthétiques, le nabilone et le lévo-nantradol. En 1975, des médecins de Boston ont publié pour la première fois les résultats d'une étude menée en double aveugle. Dans cette étude, 22 patients atteints d'un cancer qui n'ont pas pu être suffisamment soulagés par les médicaments antiémétiques habituels, ont reçu un traitement à base de THC.

Les résultats ont pu être exploités pour 20 de ces patients [32].

L'action du THC a été décrite comme étant très efficace pendant près de 35 % du temps de la chimiothérapie et moyennement efficace pendant environ 45 % des cycles.

Cela correspond globalement à un taux de réactions positives d'environ 80 %. En revanche, aucun effet n'a pu être observé sur les 20 % du temps restant [32].

En 2002, des tests sur animaux ont révélé que le cannabidiol (CBD) était également bénéfique dans le traitement des nausées. Cela montre que certains cannabinoïdes, dépourvus d'effets

psychotropes comme le cannabidiol, pourraient être utilisés contre les nausées liées aux chimiothérapies [32].

« Uniquement centrées sur le THC et récemment sur le CBD, les recherches du passé sont largement obsolètes. Le cannabis thérapeutique n'est pas qu'un composant isolé.

Utiliser une association complexe de cannabinoïdes semble préférable » c'est la conclusion de la dernière publication du Professeur Mechoulam en 2013 [32].

« L'effet antiémétique des dérivés du cannabis était jusqu'à présent connu, mais pas son mécanisme d'action » rappelle Marja Van Sickle, de l'Université de Calgary, au Canada.

Avec ses collègues, elle a mis à jour l'implication du récepteur CB1 et le rôle des endocannabinoïdes, chez le furet (qui est un modèle animal proche de l'homme) pour le vomissement. Ils ont montré que l'activation des récepteurs CB1 par les agonistes delta-9 tétrahydrocannabinol (THC), WIN 55,212-2 et méthanandamide, inhibait nausées et vomissements, et que cette action pouvant être contrée par un antagoniste sélectif des récepteurs CB1 [32].

Depuis le début des années 90, de nouveaux médicaments, très efficaces en association avec les traitements anticancéreux, ont été introduits. Il s'agit des antagonistes à la sérotonine de type 5HT3, tels que l'ondansétron. Ces antagonistes sont très efficaces et dans beaucoup de cas, ils sont même plus bénéfiques que les produits naturels issus du cannabis.

Cependant, un certain nombre de patients ne sont pas suffisamment satisfaits des « sétrons » pour atténuer leurs nausées. Parmi eux se trouvent des personnes qui pourraient être traitées avec des produits à base de cannabis.

Par ailleurs, des résultats indiquent que le THC pourrait être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antiémétiques en vue de retarder l'apparition des nausées [33].

4.3. Anorexie

L'observation d'un effet d'augmentation de l'appétit après consommation de cannabis conduit les chercheurs à mener des études sur l'effet Orexigène des cannabinoïdes.

Une étude menée sur des volontaires sains, a montré qu'une administration de THC par voie orale entraînait une augmentation de la consommation d'aliments, de l'apport calorique et du poids corporel [34]).

L'effet Orexigène des cannabinoïdes s'explique par la forte concentration de récepteurs CB1 dans les zones du cerveau régulant l'appétit, mais également par la présence de récepteurs CB dans les adipocytes, le tractus gastro-intestinal et le foie.

De plus, le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique, lipidique et glucidique [35].

Un des symptômes du SIDA est une anorexie entraînant une perte de poids et de muscle.

Ainsi, le Marinol* est indiqué dans l'anorexie chez le patient VIH positif.

La monographie du Marinol* présente un essai de 139 patients dont 72 ont reçu du Dronabinol, et les autres un placebo. Durant les 6 semaines d'étude, on a observé une augmentation de l'appétit et du poids corporel chez les patients sous Marinol*. Plus les doses de Dronabinol augmentent et plus l'effet Orexigène est important. Néanmoins, l'augmentation des posologies entraînent également un accroissement des effets indésirables (sommolence, confusion). Ainsi, il est conseillé d'initier le traitement à la posologie de 2,5 mg avant le déjeuner et le dîner, et d'augmenter progressivement tant que le rapport efficacité/effet indésirable reste satisfaisant pour le patient. En moyenne, les patients observent un effet à partir de 2,5 mg deux fois par jour, et la moitié d'entre eux tolèrent bien une posologie de 10 mg deux fois par jour [36].

4.4. Pathologies neurologiques

4.4.1. Sclérose en plaque

➤ Quelques éléments de pathologie

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

La maladie se déclare généralement chez les jeunes adultes (30 ans environs).

Il semble également que les femmes soient plus sensibles que les hommes (sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes).

Les causes de cette maladie demeurent inconnues. Il semble néanmoins que l'environnement joue un rôle dans l'apparition de la sclérose en plaques. La répartition des cas à travers le monde n'est pas homogène et il existe un gradient

Nord-Sud pour l'hémisphère Nord et un gradient Sud-Nord pour l'hémisphère

Sud (autrement dit, plus on s'éloigne de l'équateur, plus la prévalence est élevée).

On a noté également de grandes variations au sein d'un même pays, ce qui suggère l'intervention d'un facteur ethnique : c'est le cas par exemple en Hongrie, en Italie, en Suisse et en Afrique du Sud. Il semble que les populations scandinaves soient le plus à risque [37].

➤ **Pourquoi le cannabis convient-il au traitement symptomatique de la SP ?**

Les spasmes musculaires douloureux constituent ici un défi particulier et l'extrait de cannabis nabiximols (Sativex®), représente pour leur traitement une option intéressante.

Une bouffée contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.

Le THC et le CBD exercent une influence sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et déploient à leur niveau des effets divers, en partie opposés.

Tandis que le THC exerce une action myorelaxante et psychoactive, le CBD ne possède aucune propriété psychoactive, mais présente des effets analgésiques, anticonvulsivants, neuroprotecteurs et anxiolytiques. Ce mélange a fait ses preuves, puisque le CBD est capable d'atténuer le potentiel psychoactif et le potentiel de dépendance du THC [38].

Etudes d'efficacité

Trois études d'efficacité contre placebo ont été réalisées (GWMS 0106, GWCL 0403, GWSP 0604). L'étude GWMS 0106 (en double aveugle) s'est déroulée entre 2002 et 2004 au Royaume-Uni et en Roumanie. 189 patients atteints de SP et présentant des troubles spastiques non soulagés par les traitements conventionnels ont participé à cette étude.

Parmi eux, 65 personnes ont reçu un placebo et 124 du Sativex®. Les modalités du traitement étaient définies par les patients eux-mêmes en auto titration [39].

L'estimation de la sévérité de la spasticité était définie par une autoévaluation à l'aide d'une échelle numérique : de 0 (pas de spasticité) à 10 (spasticité insupportable). Après 6 semaines de traitement, le Sativex® a présenté une différence d'efficacité contre le placebo de -0,52 points sur l'échelle d'auto-évaluation de la spasticité, ce qui correspond à une différence de 18% de répondeurs au traitement.

ADDIN ZOTERO_ITEM CSL_CITATION {"citationID":"vYMxJcrI","properties":{"formattedCitation":"(40)","plainCitation":"(40)","noteIndex":0},"citationItems":[{"id":42,"uris":["http://zotero.org/users/local/DuB2IAXz/items/FRHZZCFT"],"uri":["http://zotero.org/users/local/DuB2IAXz/items/FRHZZCFT"],"itemData":{"id":42,"type":"article","title":"Maladie d'alzheimer et maladies apparentées: diagnostique et prise en charge","URL":"https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf","issued":{"date-parts":[["2011"]]}}, {"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} (40)[39].

L'étude GWCL 0403 s'est déroulée (en double aveugle) selon le même principe pour 337 patients d'âge moyen 48 ans et atteints de SP avec une spasticité non soulagée par les traitements conventionnels. 167 personnes ont été traitées par du Sativex® et 170 ont reçu le placebo. Après 14 semaines de traitement, les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence une différence thérapeutique significative entre le placebo et le Sativex® (variation de -0,23 points sur l'échelle de la spasticité par rapport au placebo, ce qui correspond à une différence de 6% de répondeurs) [39].

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

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

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

Se basant sur ces 3 études cliniques, il a été estimé que Sativex® réduisait la spasticité non soulagée par les traitements antérieurs chez 10 à 20% des patients atteints de SP avec troubles spastiques [39].

4.4.2. Maladie Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, d'évolution progressive, qui altère la qualité de vie du malade et des aidants, allant jusqu'à la perte d'autonomie complète du patient [40]

Des causes multifactorielles sont évoquées, le plus grand risque étant l'augmentation de l'âge, mais il existe des formes génétiques qui touchent des sujets plus jeunes (avant 70 ans).

Cette maladie se définit par un syndrome démentiel caractérisé par un début insidieux puis une détérioration progressive des fonctions cognitives telles que la mémoire, le langage, les fonctions visuospatiales, la planification des tâches et la capacité à reconnaître des objets ou des êtres vivants [40].

A l'examen histologique du cerveau on observe des lésions cérébrales spécifiques : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire [40].

Les cannabinoïdes exercent de nombreuses actions susceptibles de concourir à améliorer, au moins de façon symptomatique, les patients souffrants de cette maladie.

Le THC inhibe l'acétylcholinestérase et freine l'amyloïdogénèse [40].

De ce fait, il pourrait contribuer à améliorer symptomatologiquement les patients et à freiner l'évolution de la maladie [40].

Des traitements ciblant les récepteurs aux cannabinoïdes de la microglie pourraient réduire la neuro-inflammation caractérisant la maladie d'Alzheimer [40].

Des altérations des voies modulées par les endocannabinoïdes ont pu être mises en évidence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, certains cannabinoïdes peuvent protéger les neurones des effets toxiques de la protéine bêta-amyloïde et réduire la phosphorylation des protéines [41].

Plusieurs études *in vivo* de la CBD dans la MA n'a pas été largement documenté, cependant, un certain nombre d'études ont rapporté l'effet de la CBD dans les modèles pharmacologiques de la MA. Ces études ont décrit les effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs du CBD. Les effets anti-inflammatoires *in vivo* du CBD ont été confirmés dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer où les souris ont été injectées avec A β humaine et traitées quotidiennement avec des injections intrapéritonéales (i.p.) de CBD (2,5 ou 10 mg/kg) pendant 7 jours. Les résultats de cette étude ont démontré que le CBD était capable d'inhiber de façon dose-dépendante l'expression de l'ARNm et de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) [41].

Par conséquent, ces résultats impliquent que la CBD est capable de réduire la gliose réactive induite par A β . De plus, la CBD a réduit à la fois l'expression des protéines iNOS et interleukin-1 β (IL-1 β) et la libération de NO et IL-1 β qui sont parmi des nombreuses substances actives libérées par la microglie stimulée par A β et ont donc été identifiées comme modulateurs potentiels d'altération neuronale. Enfin, la capacité de la CBD à atténuer la gliose réactive peut résulter de la capacité de la CBD à agir en tant qu'agoniste inverse au niveau du récepteur cannabinoïde 2 (CB2), qui est considéré comme étant impliqué dans la gliose réactive [42].

4.4.3. Maladie de Parkinson

La maladie de parkinson est une maladie qui affecte en premier lieu le système nerveux. Au niveau cellulaire, elle se caractérise par la destruction des cellules créatrices de dopamine,

aussi appelés neurotransmetteurs (NT), conduisant à des altérations des fonctions motrices, tels que des mouvements involontaires connus sous le nom de dyskinésie.

Les cannabinoïdes peuvent avoir un effet neuroprotecteur qui pourrait être exploité dans le traitement la maladie de Parkinson [43].

Cependant, pour la plupart, les résultats n'ont pas dépassé les recherches expérimentales.

Une modulation du système endocannabinoïde a pu être observée chez les patients parkinsoniens. Ce dernier est présent au niveau du circuit des neurones de ganglions de la base dans lesquels il interagit de façon bidirectionnelle avec le système dopaminergique et signalisation glutamatergique et GABAergique. En le ciblant, on pourrait améliorer les troubles moteurs (dyskinésies, dyskinésies induites par la lévodopa (LID)...), mais également fournir une neuroprotection (aptitude à supprimer l'excitotoxicité, l'activation gliale et les dommages oxydatifs qui provoquent la dégénérescence des neurones dopaminergiques). Malgré les thérapeutiques existantes, aucune ne traite efficacement ces deux cibles actuellement [43].

En revanche, les résultats obtenus sont contradictoires. La majorité des études ont été réalisées sur des animaux et il n'existe que très peu d'essais cliniques.

De plus, l'intérêt d'administrer des cannabinoïdes pour traiter les dyskinésies chez des patients parkinsoniens reste controversé car ils semblent efficaces mais pas lorsqu'elles sont dues à des troubles moteurs liés à l'évolution de la maladie [44].

4.4.4. Maladie de Dravet

Le syndrome de Dravet est l'un des types les plus sévères d'épilepsie génétique de l'enfant caractérisé par une variété d'épilepsies pharmacorésistances (incluant l'épilepsie tonico-clonique généralisée et l'épilepsie myoclonique) apparaissant chez des enfants préalablement en bonne santé. Elles sont souvent causées par de la fièvre et peuvent entraîner une détérioration cognitive et motrice [45].

La prise en charge thérapeutique la plus efficace correspond généralement à une association de deux antiépileptiques : le valproate de sodium et une benzodiazépine ou le valproate de sodium et le topiramate (qui peut être utilisé à partir de l'âge de deux ans).

En cas de mal épileptique, une administration intraveineuse de diazépam (Valium®) ou de clonazépam (Rivotril®) est réalisée. Des stratégies thérapeutiques non médicamenteuses peuvent être associées : kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie et soutien psychologique.

Lorsque les traitements indiqués ne parviennent pas à contrôler les crises de leur enfant, certains parents se tournent vers des traitements alternatifs [45].

L'un de ces traitements alternatifs est le cannabis enrichi en cannabidiol et le THC, leur mécanisme d'action exact est encore inexpliqué et plusieurs hypothèses ont été envisagées.

Le cannabidiol réduirait les flux calciques intracellulaires excitateurs en agissant sur les mitochondries. D'autre part, il augmenterait les concentrations en anandamide ce qui aurait pour conséquence de réduire l'excitation des neurones. Cette molécule augmenterait également l'activité des récepteurs à la glycine qui est un neurotransmetteur inhibiteur. Ces mécanismes sont indépendants des récepteurs CB1 et CB2 mais ont tous pour conséquence la réduction de l'influx excitateur à l'origine des crises d'épilepsie [46].

Toutefois, dans les États où le cannabis à des fins médicales est légal, GW Pharmaceuticals va déposer son médicament dérivé au cannabis prochainement suite à la publication du succès et des résultats obtenus dans la lutte contre les troubles graves d'épilepsie chez l'enfant.

L'Epidiolox a coupé les convulsions mensuelles de 39% des enfants atteints du syndrome de Dravet. Une étude a également montré que 5% des patients ont cessé d'avoir des crises et 43% ont vu leurs convulsions se réduire de moitié. Aucun patient n'a déclaré des effets psychoactifs. Cependant, une étude ouverte a révélé que le cannabidiol n'était pas efficace pour contrôler les crises. Une étude a été réalisée aux Etats-Unis entre 2014 et 2015 chez plusieurs jeunes sujets atteints du syndrome de Dravet et résistants aux traitements antiépileptiques standards. 214 patients âgés de 1 à 30 ans ont participé à cette étude. L'objectif était de déterminer si le CBD permettait de réduire la fréquence moyenne des crises d'épilepsie avec une bonne tolérance. Le CBD a été administré par voie orale à raison de 2 à 5 mg/kg/jour avec une dose maximale de 50 mg/kg/jour [46].

Après 12 semaines de traitement, il a été observé que la fréquence moyenne des crises fut réduite de 36,5%. Le traitement fut généralement bien toléré mais quelques effets indésirables ont été rapportés :

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

Il a été conclu que le CBD présentait une réelle efficacité dans la réduction des crises d'épilepsie observées dans le syndrome de Dravet. Cette molécule pourrait constituer un espoir pour de nombreux patients résistants aux traitements standards d'autant plus qu'elle est bien tolérée [46].

Une autre étude a été réalisée aux Etats-Unis en 2013 par l'université de

Stanford chez 19 enfants atteints d'épilepsie rebelle. Ces patients avaient été traités auparavant par 12 antiépileptiques différents. Après introduction de cannabidiol dans le traitement, il a été rapporté une réduction des crises chez 84% des sujets [47].

4.4.5. Glaucome

Le glaucome est une maladie chronique due à la destruction progressive des fibres du nerf optique sous l'influence de divers facteurs dont le plus fréquent est l'élévation anormale de la pression intra oculaire [48].

Le traitement est essentiellement médical et doit être poursuivi à vie. Il existe à l'heure actuelle différents types de collyres visant à diminuer la pression intra oculaire.

Au début des années 70, le Docteur Robert Hepler et le Docteur Ira Frank (Los Angeles) ont mené des recherches sur l'effet du cannabis sur l'œil et ont découvert par hasard que l'inhalation de cannabis diminuait la pression intraoculaire [48].

Lors de ces études, chez les onze volontaires ayant consommé du cannabis à un dosage de 18 mg de THC, la pression intraoculaire a diminué en moyenne de 25 % une heure après l'inhalation. Chez deux participants pratiquement aucune modification n'a pu être observée, tandis que chez les autres, une diminution significative, pouvant atteindre 45 % a été constatée. D'autres essais ont été conduits avec le THC sous forme de collyres, puisque de nombreux récepteurs cannabinoïdes se trouvent au niveau des yeux. Cependant le THC n'est pas soluble dans l'eau et il est difficile de trouver un excipient adapté.

Les essais d'applications locales n'ont pas eu le succès thérapeutique attendu et actuellement aucun traitement de ce type n'est disponible [48].

Des études en 2001 ont montré que le THC agit en :

- Réduisant la production du liquide intraoculaire ;
- Augmentant l'écoulement du liquide intraoculaire.

De plus, les cannabinoïdes ont d'autres effets bénéfiques :

- Un effet dilatateur des petits vaisseaux permettant ainsi une meilleure irrigation sanguine ;
- Rôle de capteur de radicaux libres - antagoniste de la libération de glutamates (*le glutamate est l'un des neurotransmetteurs libéré en grande quantité lors d'une mauvaise circulation sanguine, accompagnée d'un manque d'oxygène et de*

substances nutritives cela peut conduire à une dégénérescence progressive du nerf optique).

C'est la raison pour laquelle, les cannabinoïdes offrent également un bénéfice thérapeutique considérable en cas de glaucome dit « sans tension » [48].

Dans ce cas, il est toujours conseillé de baisser préventivement la pression intraoculaire, même si elle se situe à un niveau normal. Dans certains pays, dont plusieurs états américains, le cannabis peut être utilisé pour soigner le glaucome, en complément ou après échec des thérapeutiques classiques. Le problème de cannabis pour le traitement du glaucome est l'incapacité de séparer les actions cliniques potentielles des effets indésirables neuropsychologiques [48].

Le Sativex® n'a pas été évalué chez les patients glaucomateux et ne peut donc être utilisé à cet effet. Une étude randomisée en double aveugle de 2006 a testé les effets de l'administration de faibles doses de THC et CBD sur la pression intra oculaire (PIO). Les patients reçoivent soit 5 mg de THC, soit 20 mg de CBD soit 40 mg de CBD soit un placebo. Deux heures après l'administration sublinguale de 5 mg de THC, la pression intra oculaire a significativement diminuée par rapport au groupe placebo. La forte dose de CBD a amené une élévation de la PIO qui revient à son état initial au bout de 4h tandis que la faible dose de CBD n'a amené aucune modification de la PIO.

En conclusion : une dose unique de 5 mg de THC réduit temporairement la PIO et est bien tolérée par la majorité des patients [49].

4.4.6. Asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches.

L'inflammation provoque parfois une obstruction bronchique réversible d'intensité variable, associée à une hyperréactivité bronchique [50].

Le système endocannabinoïde joue un rôle dans la régulation du tonus musculaire lisse bronchique, car, le THC a des propriétés bronchodilatatrices.

Néanmoins, il est vivement déconseillé aux asthmatiques d'utiliser le cannabis sous forme de joints car la fumée contient des particules nocives et irritantes susceptibles d'endommager l'appareil respiratoire [51].

Les résultats tendent à montrer une amélioration significative de la fonction ventilatoire pour le salbutamol et le THC. L'effet bronchodilatateur apparaît plus rapidement avec le salbutamol, mais, au bout d'une heure les principes actifs avaient une efficacité équivalente [52].

Une autre étude basée cette fois-ci sur l'administration de 10mg THC par voie oral n'a pas montré de bronchodilatation chez les patients asthmatiques. De plus, un des patients développé une bronchoconstriction sévère après administration de THC [53].

Ainsi, il semblerait que l'utilisation de cannabinoïdes via un aérosol soit intéressante dans le traitement de l'asthme contrairement à la voie orale. De plus, les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes pourraient être une valeur ajoutée dans le traitement de fond de l'asthme [53].

5. Médicaments à base du cannabis

Tableau IV : Répartition des médicaments à base du cannabis selon les indications

Médicament	Molécule	Indication	Pays
Sativex spray buccal	<i>Nabiximols</i>	Traitement de la spasticité modérée à sévère des patients atteints de sclérose en plaque chez lesquels les traitements antispastiques standards ont échoué	Allemagne, Belgique, Danemark, Suède, Espagne, France, Grande Bretagne.
Cesamet Capsules	<i>Nabilone</i>	Traitement des nausées et vomissements chimio-induites chez les patients en cours de cure de chimiothérapie ne répondant pas aux traitements classiques de première ligne	Etats Unis, Canada
Marinol capsules molles en gélatine	<i>Dronabinol</i>	Anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de SIDA, Nausées et vomissements chimio-induites non-répondants aux traitements antiémétiques conventionnels	Suisse, Etats Unis, Canada,

Cannabis flos Bedrocan	<i>Bedrobinol</i>	Traitement de nausées et perte d'appétit causées par les traitements palliatifs de la chimiothérapie, radiothérapie ou trithérapie chez les malades atteints de cancer ou du VIH, spasticité, douleurs associées à la sclérose en plaques.	Pays-Bas, Italie, République Tchèque, Allemagne, Finlande.
---------------------------	-------------------	--	--

5.1 Médicaments issus du cannabis actuellement disponible sur le marché

5.1.1 Sativex

-Présentation, galénique :

Le médicament se présente sous la forme d'un spray buccal avec pulvérisateur.

Chaque pulvérisation (pré-dosée) de 100 µL contient 2,7 mg de Δ -9- tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol (CBD). Cette association porte le nom de nabiximols. La solution de couleur jaune-brunâtre est obtenue à partir de deux extraits mous de *Cannabis sativa* (feuille et fleur). Le solvant d'extraction est le dioxyde de carbone liquide. Chaque pulvérisation contient également 0,04 g d'éthanol [53].



Figure 6: Sativex solution pour pulvérisation buccale [53].

- Indications

Ce médicament a pour l'heure actuelle qu'une seule indication : traitement de la spasticité modérée à sévère des patients atteints de sclérose en plaque chez lesquels les traitements antispastiques standards ont échoué [53].

-Contre-indication

- Pour les personnes possédant une hypersensibilité aux cannabinoïdes ;
- Pour les personnes ayant des antécédents connus de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie, de psychoses et de dépression ;
- Pour les femmes qui allaitent [53].

- Les effets indésirables

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

D'une manière générale, le médicament est bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents sont des irritations de la muqueuse buccale, de la fatigue et des étourdissements disparaissant rapidement après quelques semaines de traitement [53].

- Les interactions médicamenteuses

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

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

5.1.2 Cesamet® (Nabilone)



Figure 7: Cesamet (nabilone capsules) 1mg [54]

Le nabilone est un analogue du dronabinol, qui est dérivé de synthèse de THC, il est commercialisé sous le nom CESAMET® par le laboratoire Valeant Pharmaceuticals North America au Canada, aux E.U.A., au Mexique, Royaume-Uni et en Espagne.

Le CESAMET® disposait d'une ATU nominative en France pour les nausées et vomissements chimio-induites sévères résistants aux traitements antiémétiques conventionnels mais cette spécialité ne fait plus partie à l'heure actuelle des médicaments ayant une ATU en France [54].

- Présentation galénique

Le CESAMET® se présente sous forme de capsules dont la composition en nabilone est de 0,25mg, 0,5mg et 1 mg [54].

- Indication

Le CESAMET® est indiqué chez l'adulte en cas de nausées et vomissements chimio-induites chez les patients en cours de cure de chimiothérapie ne répondant pas aux traitements classiques de première ligne [54].

- Effets indésirables

L'organisation des effets indésirables est par fréquence décroissante de survenue. Ils ont été listés par le fabricant sans préciser le degré d'imputabilité du CESAMET* vis-à-vis de ces symptômes.

Système impacté/ Effets :

- **Sang et cellules sanguines : Anémie**
- **Système cardiovasculaire : Hypotension** orthostatique, hypotension, tachycardie, syncope, palpitations, bouffées de chaleur, hypertension, arythmie, AVC
- **Vision et ouïe :** Trouble de la vision, sensation d'oreilles bouchées, irritation oculaire, sécheresse oculaire, troubles de l'équilibre, tinnitus, amblyopie, gonflement des yeux, dilatation pupillaire, photophobie
- **Appareil digestif :** Sécheresse buccale, nausée, anorexie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, aphtes, irritation buccale, gastrite, dyspepsie
- **Appareil urinaire :** Augmentation ou diminution de la diurèse, rétention urinaire, augmentation de la fréquence mictionnelle
- **Infections :** Infections bactériennes
- **Système musculosquelettique :** Douleurs musculaires, douleurs de dos, douleur du cou et des articulations
- **Système nerveux :** Somnolence, vertiges, ataxie, sédation, hallucination, paresthésie, trémor, troubles de la mémoire, troubles de la perception, convulsions, dystonie, engourdissement, akathisie, euphorie, trouble de sommeil, dépression, confusion, désorientation, dépersonnalisation, trouble de la parole, rêves anormaux, insomnie, troubles de l'humeur, état d'ébriété, paranoïa, apathie, phobies, troubles émotionnels, hyperactivité
- **Appareil respiratoire** Dyspnée, pharyngite, congestion nasale, gonflement de la langue, gorge sèche, nez sec, Epistaxis, toux, changement de voix, douleur thoracique
- **Peau** Sécheresse cutanée, photosensibilité, prurit, rash et réactions allergique [54].

- Toxicité et conservation

Durant les essais précliniques et cliniques, aucune action tératogène, mutagène ou perturbant la spermiogénèse à dose supra thérapeutique n'a été mise en évidence.

Cependant, l'étude de l'effet carcinogène à long terme n'a pas été effectuée.

Concernant l'intoxication au CESAMET®, elle se traite de la même façon que l'intoxication au cannabis, c'est-à-dire symptomatiquement.

Pour la conservation des gélules de CESAMET* se fait à 25 °C (tolérable de 15 à 30°C) [54].

5.1.3 Marinol®

Le dronabinol est commercialisé sous le nom commercial MARINOL® par les laboratoires Abbvie et Unimed Pharmaceuticals Inc. Au Canada et aux Etats-Unis et disposant d'une ATU nominative en France.

Le dronabinol est une version synthétique du Delta-9-tetrahydrocannabinol qui est un des principes [55].

- Présentation galénique :



Figure 8 : Marinol capsule 5mg [55]

Le MARINOL® se présente sous la forme de capsules molles en gélatine contenant un mélange de solution de dronabinol et d'huile de sésame. Il existe en trois dosages différents : 2.5mg (capsules blanches, 60 gélules), 5mg (capsules marron foncé, 60 gélules) et 10mg (capsules orange, 60 gélules).

- Indication

Le MARINOL® est indiqué chez l'adulte en cas de :

- Anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de SIDA.
- Nausées et vomissements chimio-induites non-répondants aux traitements antiémétiques conventionnels.

La durée de traitement pendant les essais a été de 6 semaines, toute prescription au-delà de cette durée doit faire l'objet d'une réévaluation de la part du prescripteur [55].

- Effets indésirables

Effets indésirables fréquents liées au dronabinol(1à10%)

D'après Unimed pharmaceuticals Inc [55].

Système impacté/ Effets :

- **Organisme entier :** Asthénie
- **Système nerveux :** Amnésie, anxiété/nervosité, ataxie, confusion, dépersonnalisation, étourdissement, euphorie, hallucinations, réaction paranoïaque, somnolence, anomalies cognitives
- **Appareil digestif :** Douleurs abdominales, nausées, vomissements
- **Appareil cardiovasculaire :** Palpitations, Tachycardie, bouffées vasomotrices au visage

Effets indésirables peu fréquents liées au dronabinol (moins de 1%) d'après Unimed pharmaceuticals Inc [55].

Système impacté/ Effets :

- **Système nerveux :** Cauchemar, dépression, troubles de la parole, acouphènes
- **Appareil digestif :** Diarrhée, incontinence fécale
- **Appareil cardiovasculaire :** Hypotension
- **Système musculosquelettique :** Myalgies
- **Peau/annexes :** Bouffées vasomotrices
- **Vision :** Troubles de la vision, conjonctivites

Effets indésirables rares sans liens direct avec le dronabinol (moins de 1%) d'après Unimed pharmaceuticals Inc [55].

Système impacté/ Effets :

- **Organisme entier :** Frissons, maux de tête, malaise
- **Appareil digestif :** Anorexie, élévation des enzymes hépatiques
- **Appareil respiratoire :** Toux, rhinite, sinusite
- **Peau/annexes :** Transpiration

5.1.4 Cannabis de la firme BEDROCAN BV

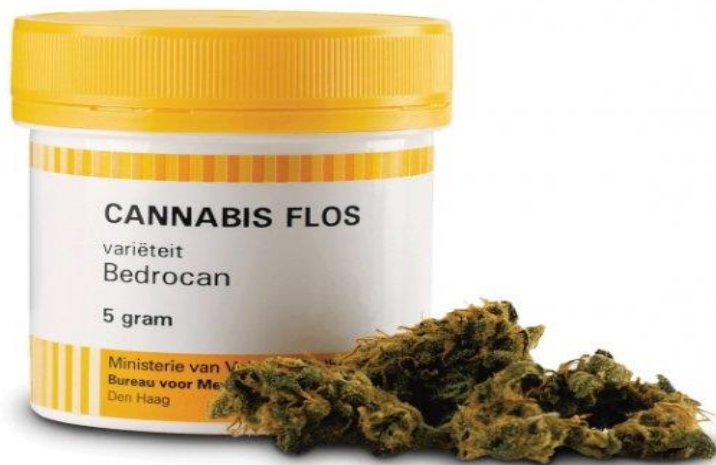


Figure 9: Cannabis flos de la firme BEDROCAN [56]

Les Pays-Bas sont devenus le premier pays au monde où le cannabis est disponible sur ordonnance dans les pharmacies pour traiter une grande diversité de patients.

En effet, au Pays Bas, l'usine Bedrocan est la seule en Europe à produire du cannabis médical où la distribution est contrôlée par le ministère de la Santé. Ces formes naturelles sont disponibles en pharmacie et délivrées sur prescription médicale depuis 2003 [56].

Le cannabis médical de Bedrocan est exporté en Finlande, en Italie et en Allemagne.

Le Bureau du Cannabis Médical (BMC) autorise le cannabis à usage thérapeutique pour plusieurs indications : nausées et perte d'appétit causées par les traitements palliatifs de la chimiothérapie, radiothérapie ou trithérapie chez les malades atteints de cancer ou du VIH, spasticité, douleurs associées à la sclérose en plaques, ou aux lésions de la moelle épinière.

Cependant, si cela semble nécessaire dans certains cas, les médecins professionnels sont autorisés à prescrire du cannabis pour d'autres indications [56].

Ainsi, Bedrocan commercialise plusieurs variétés de cannabis médical : chaque variété présente un niveau de cannabinoïdes (THC et CBD) différent.

L'usine n'utilise que des fleurs de chanvre médicinales [56].

Teneur en THC et cannabidiol des différentes variétés de cannabis médical commercialisées par Bedrocan

Bedrocan® Bedrobinol® Bediol®

THC 18% 13,5% 6%

CBD < 1% < 1% 8% [56].

Bedica® est la dernière variété commercialisée en avril 2011 par le Bureau du Cannabis Médicale. Elle contient 14 % de THC et moins de 1 % de CBD. De plus, Bedica® contient une quantité de Mycènes, un aromatisant reconnu pour ses vertus sédatives, qui n'est pas ou peu présent dans les trois autres sortes [56].

Le cannabis médical peut être inhalé à l'aide d'un vaporisateur ou être bu en infusion.

Certains patients utilisent les fleurs sous forme de tisanes. On fait bouillir

500ml d'eau auquel on ajoute 0,5 gramme de cannabis médical. La décoction se fait pendant 15min. Elle doit être consommée rapidement car même mise au réfrigérateur elle perd en 24h près de la moitié de ses constituants. La méthode par inhalation agit plus vite, et son effet est plus fort que le thé de cannabis. Afin d'éviter les problèmes liés au fait de fumer le cannabis, il est conseillé d'utiliser des dispositifs permettant de vaporiser les principes actifs du cannabis (comme le système Volcano®) [56].

Les doses tolérées et efficaces sont très variables en fonction des individus.

Pour éviter des effets secondaires indésirables, les patients sont invités à commencer le traitement avec une dose réduite, de 1 à 2 mg de THC inhalé, avant d'augmenter celle-ci dans les jours suivants jusqu'à atteindre la dose tolérée et efficace. La dose individuelle efficace pourra varier entre 1 et 15 mg de THC. L'intervalle entre les inhalations d'une dose pourra varier entre 2 et 12 heures [57].

6. Situation au Mali :

La République du Mali à travers une loi n°95-004 du 12 juin 1995 a adhéré au Protocole portant amendement de la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, fait à Genève le 25 mars 1972. Ce protocole a été conforté par la loi n°01-078 du 18 juillet 2001, modifiée, portant sur le contrôle des drogues et des précurseurs. L'article 13 de la loi n°01-078 du 18 juillet 2001, donne l'autorisation à un pharmacien d'utiliser le cannabis à fin médicales. En annexe le document registrant l'aspect législatif des stupéfiants au Mali.

Par un travail de recherche dirigé par DIARA A. et al. (2020) montre le cannabis comme substance psychotrope la plus consommée chez les patients au service psychiatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Point G Bamako, Mali (CHU-Point G).

Cette remarque est alarmante et doit faire objet d'un intérêt particulier.

IV. COMMENTAIRES

Nous avons effectué cette étude afin de mettre en évidence les utilisations thérapeutiques actuelle du cannabis dans le monde en 2020. Nous avons choisi comme méthodologie de faire une étude bibliographique. L'étude concernait les données de la littérature disponibles sur le cannabis en 2020. Notre choix a été motivé par le fait qu'il y'a manque de données sur le cannabis au Mali.

1. Monographie de la plante :

La classification de la plante du cannabis fait toujours débat mais en se référant à nos résultats, le cannabis est classé dans l'embranchement des *spermatophytes*.

Les fleurs de la plante sont dioïques en panicule rameuse, les femelles sont munies chacune d'une bractée. La plante est originaire d'Asie centrale ou d'Asie du Sud.

Quant à la culture elle est faisable sur les sols riches en calcaire et azote, un pH neutre ou léger. La température de la zone déterminera sa concentration.

2. Evolution historique du cannabis

Le cannabis fut utilisé dans le temps contre diverse pathologie. Bien que la science n'ayant pas atteint son paroxysme l'ère néolithique fût marquée comme la culture du cannabis à des fins multiples. Ainsi il était utilisé contre diverses pathologies comme le montre nos résultats. Du moyen âge à la renaissance, une diffusion limitée des connaissances mais montrait toujours des espoirs face à certaines pathologies.

Au 19^{ème} siècle la curiosité s'accroît ainsi une exploration déclencha cela permettra de démontrer que le cannabis est bien efficace contre certaines pathologies courantes comme : douleurs, nausées, vomissements...

Le 20^{ème} c'était la prohibition avec tous ses résultats prometteurs face aux symptômes de certaines pathologies chroniques. De nos jour le cannabis est considéré comme un miracle, l'espoir, c'est pourquoi nous pouvons retrouver énormément d'étude cliniques sur son efficacité et d'autres études comparatives avec les traitements habituels.

3. Pathologies traitées par le cannabis

L'étude nous a permis de noter des pathologies sur lesquelles le cannabis est utilisé comme médicament. Les majeures parties sont des pathologies chroniques et neurologiques. Le THC et le CBD sont pratiquement les deux cannabinoïdes utilisés contre ces pathologies.

Nous pouvons remarquer qu'un mélange entre le THC et CBD donne de bons résultats.

L'un étant psychoactif (THC) tandis que l'autre ne l'est pas.

Contre la douleur le cannabis agit à travers les récepteurs cannabinoïdes qui se trouvent au niveau central, spinal et même périphérique.

En tant qu'antiémétique plus de 40 études ont été menées dans ce cadre et les résultats montrent l'efficacité du THC pour atténuer les nausées provoquées par la chimiothérapie anticancéreuse. Le CBD d'ailleurs a montré également ses preuves en 2002.

Il serait intéressant d'associer le THC ou le CBD à d'autres médicaments antiémétique conventionnel pour amplifier son effet et le rendre plus efficace.

En cas d'anorexie une administration du THC par voie orale augmente l'envi de manger.

Cette action peut être expliquée par la forte concentration de la partie du cerveau régulant l'appétit en récepteur CB1 mais aussi la présence de récepteur CB dans le tractus gastro-intestinal.

Quant aux pathologies neurologiques, l'efficacité a été démontrée par plusieurs études.

Pour la sclérose en plaque le THC est myorelaxant, et le CBD est analgésique, anticonvulsivant, neuroprotecteur et anxiolytique.

Le cas de la maladie d'Alzheimer le THC inhibe acétylcholinestérase.

Sur la maladie de Parkinson le cannabis joue un rôle de neuroprotecteur.

Sur la maladie de Dravet le mécanisme n'est pas clairement élucidé, en revanche l'hypothèse possible est une réduction du flux Chalcidique intracellulaire.

Le glaucome, l'asthme et d'autres pathologies récurrentes sont des enjeux potentiels dans la cible des chercheurs.

D'autres études restent en cours et un avenir potentiel se fixe à l'horizon.

4. Les médicaments issus du cannabis

Au cours de notre recherche bibliographique nous avons dénoté un certain nombre de médicaments ou des préparations à base de cannabis, cependant nous avons sélectionnés ceux ayant une AMM ou ATU ou ceux ayant été objet d'étude clinique et de comparaison.

4.1 Le Sativex est composé de THC et de CBD à concentration presque égale. Il est utilisé pour traitement de la spasticité modérée à sévère des patients atteints de sclérose en plaque chez lesquels les traitements antispastiques standards ont échoué.

4.2 Le Cesamet dont la composition est du Nabilone substance dérivée du THC il est utilisé chez l'adulte en cas de nausées et vomissements chimio-induites chez les patients en cours de cure de chimiothérapie ne répondant pas aux traitements classiques de première ligne.

4.3 Le Marinol est sous forme de gélatine contenant du dronabinol et de l'huile de sésame.

Il est utilisé en cas d'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints de

SIDA, Nausées et vomissements chimio-induites non-répondants aux traitements antiémétiques conventionnels.

4.4 Quant au cannabis de la firme de BEDROCAN, il est vendu en pharmacie au Pays Bas et exporté en Finlande, Italie et Allemagne. Il est utilisé contre les nausées et perte d'appétit causées par les traitements palliatifs de la chimiothérapie, radiothérapie ou trithérapie chez les malades atteints de cancer ou du VIH, spasticité, douleurs associées à la sclérose en plaques, ou aux lésions de la moelle épinière.

5. Avenir potentiel du cannabis

Une des pistes intéressantes pour les futures chimiothérapies serait de combiner les cannabinoïdes aux chimiothérapies existantes afin d'obtenir une efficacité supérieure dans leur action anti tumorale.

Des observations récentes suggèrent que l'administration combinée de cannabinoïdes avec d'autres médicaments anticancéreux agirait en synergie afin de réduire la croissance de la tumeur chez les souris. Par exemple, l'administration de THC et de témozolomide (molécule de référence pour les gliomes) a montré une efficacité supérieure au témozolomide seul chez la souris [57].

Une autre approche a été de combiner THC avec le CBD, un cannabinoïde qui réduit la croissance de plusieurs types de tumeurs chez la souris par un mécanisme encore mal défini. L'administration combinée de THC et CBD semble renforcer l'activité anticancéreuse du THC et réduire les doses de THC nécessaires pour inhiber la croissance tumorale [57].

De plus, la combinaison de THC/CBD/temozolomide produit une réduction encore plus forte de la croissance des cellules du gliome, même lorsque de faibles doses de THC sont administrées [57]. Bien que ces résultats semblent très prometteurs, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais sur l'homme et il semble difficile d'extrapoler ces résultats sans plus d'informations.

CONCLUSION

La preuve a été faite des possibilités thérapeutiques dues cannabinoïdes, à travers de nombreuses études, notamment dans le cadre de la douleur, les effets indésirables induite par la chimiothérapie et la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaque.

Certains médicaments dérivés du cannabis sont d'ailleurs utilisés dans différents pays depuis plusieurs années. Malgré cela, plusieurs problèmes persistent comme les effets indésirables, telle que la dépendance, l'effets psychotropes.

Le potentiel qu'ils présentent pour les patients qui n'ont pas d'autre recours n'est pas négligeable.

Mais qu'en est- il de l'utilisation de ceux- ci au Mali ?

En 2017 African Seeds SARL a obtenu l'autorisation de culture du chanvre industriel sativa dont les graines sont destinées à une exportation à fins médicale au Mali.

Cette autorisation octroyée a suscité des débats au niveau de la presse.

Ce n'est donc une question de temps que le débat s'élargisse.

RECOMMANDATIONS

➤ **Aux autorités politiques**

Adopter des textes réglementaires pour la culture et l'exploitation du Cannabis et de ses produits.

➤ **A la communauté scientifique et aux autorités sanitaires**

- Mener d'avantages d'investigations scientifiques pour la mise au point de produits avec moins effets indésirables.
- Expliquer aux patients et aux publics les avantages, les inconvénients et les précautions d'utilisation des produits.
- Mener des communications sur les dangers de l'utilisation non contrôlée du cannabis au niveau de la jeunesse,
- Mener des études de recherches sur le cannabis pour l'inclure dans nos MTA au Mali

REFERENCES

1. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Indica. 2009.
2. Richard D, Senon J-L, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances [Internet]. Larousse. Paris; 2004 [cité 15 avr 2021]. P.626. Disponible sur: ISBN 2-03-505431-1
3. Rabesandratana V. Parlons chanvre. Encyclopédie Diderot & D'Alembert. Les echos du Chanvre-hiver 98/99-N°12-P 4. 98/99;4.
4. Sontineni SP, al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse [Internet]. World J Gastroenterol. Vol. 15(10). 2009. p. 1264-6. Disponible sur: PMID 19291829
5. Malijet. Tout sur la culture du cannabis industriel au Mali [Internet]. 2019 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://malijet.com/actualite-politique-au-mali/flash-info/235352-tout-sur-culture-de-cannabis-industriel-au-mali.html>
6. Lucie L. Le Chanvre: ses vertus et ses propriétés médicinales. Les intouchables. 2001.
7. Mercuri AM, Accorsi CA, Mazzanti M. The long history of Cannabis and its cultivation by the Romans in central Italy, shown by pollen records from Lago Albano and Lago di Nemi. Vegetation History and Archaeobotany. 2002. p. 263-276.
8. Russo EB. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. In: Journal of experimental botany. 2008. p. 4171-82.
9. 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. In: Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences. 1843. p. 363.
10. Early medical use of cannabis. In: Nature. 1993. p. 215.
11. Beauchesne L. Les drogues: les coûts cachés de la prohibition. In: Lanctôt. 2003.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. In: Journal of the American chemical society. 1964. p. 1646-7.
13. Devane WA, al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. In: Science. 1992. p. 1946-9.
14. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis: définitions et état des lieux en Europe. In: Paris: OFDT. 2016.
15. Ivana O. le cannabis aux Etats Unis, son autorisation à des fins récréatives et médicales. 2002; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxio2a10.pdf>
16. Lavaud S. La montée en puissance des nouvelles drogues de synthèse inquiète l'Europe. Medscape. Medscape. 13 juin 2014;

17. Laurent S. Cannabis : pourquoi la répression n'est sans doute plus la solution. Disponible sur: lemonde.fr
18. Bernard A. legalisation-cannabis-amerique-sud-canada-afrique-asie. newsweed [Internet]. 20 août 2015; Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/legalisation-cannabis-amerique-sud-canada-afrique-asie/>
19. Morel A. Débat sur légalisation, dépénalisation, décriminalisation, libéralisation des drogues : Éléments de langage pour sortir de la confusion et des malentendus. FFA [Internet]. 16 mars 2012; Disponible sur: https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2012/04/legalisation_elements_de_langage.pdf
20. Bernard A. Statut légal du cannabis en france. newsweed [Internet]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cannabis/statut-legal-cannabis-france>
21. Simon J. Le Sahel comme espace de transit des stupéfiants. Acteurs et conséquences politiques. Herodote. mars 2011;p125-142.
22. Bertrand R. La botanique du Cannabis sativa L. UFCM [Internet]. Disponible sur: <https://ufcm.org/histoire-legislation/botanique-et-cannabis/>
23. Lambert DM. les vertus thérapeutiques du cannabis à travers les millénaires. Journal de Pharmacie de Belgique. 2002;21.
24. Audreu F. Le Cannabis sativa. ACADEMIA [Internet]. Disponible sur: https://www.academia.edu/25681288/The_Botany_of_Cannabis_sativa_L
25. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec Doc. 2010;
26. Seutin V, Scuvée-Moreau J, Quertemont E. Regards croisés sur le cannabis. Mardaga. Vol. 4. 2010.
27. Cabal C. Rapport sur l'impact éventuel de la consommation des drogues sur la santé mentale de leurs consommateurs. OFDT [Internet]. 2002; Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=publisher_see&id=1018
28. Izzo A, Capasso R, Di marzo V, Mechoulam R. Les Phyto-cannabinoïdes Non psychotres : Les nouvelles Opportunités d'une plante. Disponible sur: http://www.alchimiaweb.com/blogfr/wpcontent/uploads/2014/03/Phytocannabinoïdes_non_psychoactifslibre
29. ID Meng, al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. Nature. 381apr. J.-C. 395 p.
30. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. Neurobiology of disease. Neurology of disease. 1998.
31. Calignano A, al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. Nature. 1998. 394 p.
32. Schwartz RH, Voth EA, Sheridan. Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients: a survey of clinical oncologists. 1997;167-72.

33. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002.
34. Plasse T. Appetite stimulation and induction of weight gain in patients suffering from symptomatic HIV infection. Google patents. 2004.
35. Tibiriça E. The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake. *Diabetology&metabolic syndrome*. 2010.
36. Laurent S. PRODUCT MONOGRAPH :MARINOL [Internet]. Abbott Laboratories, Limited 8401 Trans-Canada Highway Saint-Laurent, Quebec H4S 1Z1; 2011. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013378.PDF
37. Fumat C, Catherine L, Bruno S. Sclérose en plaques (SEP):Une recherche active pour améliorer la prise en charge des patients. Inserm [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/sclerose-en-plaques-sep>.
38. Vaney C. Les cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques. 2016;
39. Pierre C. comission de la transparence pour le Sativex. HAS [Internet]. 18 juill 2019; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/sativex_sapub_ct13520.pdf.
40. Haute Autorité de Santé. Maladie d'alzheimer et maladies apparentées: diagnostique et prise en charge. HAS [Internet]. 30 déc 2011; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf
41. Robert P. recommandation_maladie d'alzheimer et_maladies apparentees diagnostic et prsie en charge. HAS [Internet]. nov 2011; Disponible sur: [recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf)
42. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Frontiers in pharmacology*. 2017.
43. Richard D, Senon JL. Le cannabis:«Que sais-je?». Presses Universitaires de France. 2010;
44. More SV, Choi DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular neurodegeneration*. 2015.
45. Roger J, al. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey Eurotext. 2010.
46. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiolenriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 2013.
47. Emily S, Dino Z, Gabriel C. EPILEPSY CLINICAL PROGRAMS. *BMJ Journals*. 2017; Disponible sur: <https://jnnp.bmj.com/content/89/7/741>
48. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Indica. 2009 p.

49. Tomida I, al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of glaucoma*. 2006;349-53.
50. Battu V, Saint Paul A. L'asthme: maladie et diagnostic. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014;1-4.
51. Williams S, Hartley J, Graham J. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. 1976;720-3.
52. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2001;46-61.
53. Abboud R, Sanders H. Effect of oral administration of Delta9- tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects. *Chest*. 1976;480-5.
54. America, V.P.N. RCP CESAMET® [Internet]. Disponible sur: https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf
55. agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. RCP MARINOL [Internet]. ANSM; 2020. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle-nbsp>
56. HOLLAND B. Bedrocan BV [Internet]. Mafia Pharmaceutique; 2015. Disponible sur: xochipelli.fr/2015/10/bedrocan-bv-en-hollande/
57. Sofia T, Lorente M. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;90-103.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : FOFANA

PRENOM : MOUSSA

ADRESSE : +223 60 65 70 61

moussaf21@gmail.com

TITRE DE LA THESE : ETATS DE LIEUX DE L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DE *CANNABIS SATIVA L.* (CANNABACEAE) DANS LE MONDE.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

SECTEUR D'INTERET : Médecine traditionnelle,

RESUME :

Titre : Etats de lieux de l'utilisation thérapeutique de *cannabis sativa l.* (Cannabaceae) dans le monde.

L'objectif de ce travail est de donner un aperçu de l'utilisation thérapeutique actuelle de *cannabis sativa L.* dans le monde.

Les usages du cannabis, en médecine et dans les traditions populaires, sont divers et anciens, ils ont été freinés depuis un siècle par la prohibition.

Le *Cannabis sativa L.* est connu pour ses propriétés psychotropes (recherchées pour un usage récréatif), mais aussi thérapeutiques, exploitées depuis l'antiquité. Elles sont dues à une famille de molécules synthétisée dans la plante : les cannabinoïdes ; dont le Δ^9 -Tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui est responsable des principaux effets. Ces produits ont des avantages thérapeutiques importants en rapport avec le soulagement des nausées et des vomissements et la stimulation de l'appétit. Des preuves récentes démontrent clairement des effets analgésiques et antispasmodiques qui s'avèreront cliniquement.

En dépit de la récente vague d'intérêt à l'égard de l'utilisation du cannabis à des fins médicales, il vaut la peine de se souvenir que le cannabis n'est pas un médicament nouveau. Il est utilisé depuis très longtemps à des fins médicales et autres dans de nombreuses régions du monde. Nous assistons depuis une trentaine d'années à un renouveau des pratiques sociales, production, distribution, usages liés au cannabis.

Il est important d'exploiter les vertus médicinales du cannabis pour la prise en charge de pathologies anciennes, émergentes et réémergent.

Mots clés: Cannabis, utilisation thérapeutique, médicaments.

ABSTRACT :

Title: Inventory of the therapeutic use of *cannabis sativa* L. (Cannabaceae) in the world.

The aim of this work is to provide an overview of the current therapeutic use of *cannabis sativa* L. around the world.

The uses of cannabis, in medicine and in popular traditions, are diverse and ancient; they have been hampered for a century by prohibition. For the past thirty years, we have witnessed a revival of social practices, production, distribution and uses linked to cannabis.

Cannabis sativa L. is known for its psychotropic properties (sought after for recreational use), but also therapeutic properties, exploited since ancient times. They are due to a family of molecules synthesized in the plant: cannabinoids; including the Δ^9 - tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), which is responsible for the main effects. Which have significant therapeutic benefits in relieving nausea and vomiting and stimulating appetite. Recent evidence clearly demonstrates analgesic and antispasmodic effects that will be clinically proven. The objective of this work is to provide an overview of the history of cannabis, to highlight the current therapeutic use of cannabis preparations as well as to present the drugs existing in the global market. Despite the recent wave of interest in the medical use of cannabis, it is worth remembering that cannabis is not a new drug. It has been used for a very long time for medical and other purposes in many parts of the world. Before analyzing possible clinical trials with cannabis or cannabinoids, there is something useful to learn about the monograph of this plant, its cultivation, but especially the trade that is done in it.

Keywords: Cannabis, therapeutic use, drugs.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

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

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure