



Faculté de médecine et
médecine dentaire

Cannabis médical dans le traitement de l'anxiété chez l'adulte : revue de littérature

Dr Dimitri Allard-Demoustiez

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier les membres du jury, qui ont accepté d'évaluer ce travail.

Un grand merci au Dr Nicole Zhou pour son aide lors de la rédaction de ce travail, sa présence à mes côtés depuis nos premiers pas à l'université, sa personnalité en or et son amitié si précieuse.

Je tiens à remercier du fond du cœur mon fiancé Basile Vanderstock, qui a su m'encourager, m'épauler, m'écouter, me conseiller, m'accompagner, et me faire rêver depuis toutes ces années.

Merci au Dr Thérèse Leroy, Dr Michel DeJonghe, et Madame Marie Longton pour leurs aides dans la préparation de ce travail.

Merci à mon promoteur, le Dr Schepens Pierre, pour son ouverture d'esprit, sa disponibilité, ses compétences et sa gentillesse.

Merci à mon frère, Dr Sacha Allard-Demoustiez et sa compagne Aurélie Dupuis, merci à ma belle-mère Dominique Michaux, merci à mes amies Claire Gentili et Valentine d'Odémont pour leur relecture et remarques constructives ainsi que pour leur présence dans ma vie en général.

Evidemment, merci à mes parents, sans qui je n'aurais pas eu la possibilité d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Merci d'avoir cru en moi, et de m'avoir donné le meilleur environnement possible pour que je puisse suivre ma voie.

Enfin merci à vous lecteur, pour l'intérêt porté à mon travail.

Bonne lecture !

Table des Matières :

1	RESUME.....	4
2	ABREVIATIONS	5
3	INTRODUCTION	6
4	METHODOLOGIE.....	8
5	RESULTATS	10
5.1	DESCRIPTIF DU CANNABIS	10
5.1.1	<i>Le Système Endocannabinoïde et neuroanatomie/neurophysiologie</i>	<i>10</i>
I.	Le système endocannabinoïde (eCB).....	10
II.	Notion de neuroanatomie	12
III.	Voies physiologiques impliquées	13
5.1.2	<i>Cannabinoïdes exogènes.....</i>	<i>13</i>
I.	Différentes molécules disponibles.....	13
II.	Point de vue pharmacologique	16
5.1.3	<i>Le mécanisme d'action du cannabis</i>	<i>16</i>
5.1.4	<i>Résultats d'études impliquant de la neuro-imagerie</i>	<i>18</i>
I.	CBD	18
II.	THC	19
III.	Cannabinoïdes synthétiques.....	19
IV.	Divers	19
5.2	CONNEXION ENTRE ANXIÉTÉ ET CANNABIS.....	19
5.2.1	<i>Relation entre anxiété et cannabis</i>	<i>20</i>
5.2.2	<i>Fonctionnement de l'anxiété et référence thérapeutique actuelle</i>	<i>21</i>
5.2.3	<i>Preuves issues d'études observationnelles</i>	<i>22</i>
5.2.4	<i>Preuves issues d'études interventionnelles</i>	<i>23</i>
I.	CBD	23
II.	Nabilone	24
III.	Dronabinol	24
5.3	EFFETS SECONDAIRES (E.S.).....	25
5.4	RISQUES LIES AU CANNABIS	26
5.4.1	<i>Risques psychiatriques</i>	<i>26</i>
5.4.2	<i>L'œuf ou la poule</i>	<i>27</i>
5.4.3	<i>Risque d'abus</i>	<i>28</i>
5.4.4	<i>Risques neurologiques</i>	<i>29</i>
5.5	IMPLICATION D'UNE UTILISATION DU CANNABIS MEDICAL (FIGURE 4).....	29
5.5.1	<i>Aspects négatifs.....</i>	<i>29</i>
5.5.2	<i>Aspects positifs</i>	<i>31</i>
5.6	POINT DE VUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES.....	34
5.7	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS.....	36
5.7.1	<i>Résultats des études</i>	<i>36</i>
5.7.2	<i>Besoins pour le futur</i>	<i>37</i>
5.7.3	<i>Perspectives d'avenir</i>	<i>38</i>
6	DISCUSSION.....	38
6.1	CBD.....	39
6.2	THC.....	40
6.3	SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE EN GÉNÉRAL.....	40
7	CONCLUSION	41
8	BIBLIOGRAPHIE	42

1 RESUME

Introduction : Le cannabidiol, cannabinoïde non euphorisant issu du cannabis, est une substance disponible en Belgique en vente libre et en préparation magistrale. La population générale s'y est intéressée et la molécule semble avoir de nombreuses indications mais peu de preuves scientifiques sont disponibles. Le médecin généraliste, comme acteur de première ligne est confronté à l'anxiété dont la prévalence chez l'adulte est élevée ; quelle est la place du cannabis médical dans le traitement de cette anxiété ?

Méthodologie : Revue de littérature, avec équation de recherche sur les bases de données PubMed/MEDLINE, ClinicalTrial.gov, Cochrane, PsycInfo, Science Direct et CAIRN jusqu'au 31 janvier 2021. Sont inclus dans ce travail les articles publiés après 2010, concernant une population adulte et les applications du cannabis dans la prise en charge thérapeutique en santé mentale.

Résultats : Le système endocannabinoïde est composé de deux types récepteurs endocannabinoïdes (1 et 2) et de cannabinoïdes endogènes. Les récepteurs endocannabinoïdes 1 ont été retrouvés dans le système nerveux central. Les cannabinoïdes exogènes sont le cannabidiol et le delta-9-tétrahydrocannabidol d'origine végétale ou synthétique. Ces molécules ont montré des effets opposés. Les personnes anxieuses ont consommé 3 à 5 fois plus de cannabis que la population générale et même si cela ne fait pas partie des recommandations, beaucoup de patients en ont consommé pour ce motif. Les effets positifs et négatifs du cannabis médical sont comparables aux traitements de référence dans les études observationnelles, cela semble être confirmé par les études expérimentales mais celles-ci n'ont actuellement pas un poids suffisant pour l'affirmer. Les médecins généralistes estiment ne pas avoir assez de connaissance sur le sujet.

Discussion : La réputation du cannabis médical, son interdiction légale et le manque d'étude de qualité sur son efficacité dans l'anxiété sont des freins à une utilisation en pratique. Les limitations de ce travail résident dans le peu d'articles de qualité disponibles. Le niveau de preuve préclinique, quant à lui, est prometteur.

Conclusion : Le cannabis médical semble avoir un profil d'efficacité et de sécurité intéressant dans le traitement de l'anxiété mais le niveau de preuve faible et divergent ne permet pas d'arriver à un consensus. Le système endocannabinoïde semble avoir un potentiel

thérapeutique large et cela devrait motiver la recherche pour continuer son exploration, ainsi que les possibilités thérapeutiques du cannabis médical.

2 ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoylglycerol.

AEA : Anandamide.

AS : Anxiété sociale.

CB1 : Récepteur endocannabinoïde 1.

CB2 : Récepteur endocannabinoïde 2.

CBD : Cannabidiol.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EBM : *Evidence-based medicine*, Médecine factuelle ou basée sur les faits.

eCB : Système endocannabinoïde.

ES : Effets secondaires.

FAAH : *Fatty-Acid Amine Hydrolase* ou anandamide-amidohydrolase.

FDA : *Food and Drug Administration*.

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

JC : Jésus Christ.

MeSH : *Medical Subject Headings*.

SEP : Sclérose en Plaque.

SNC : Système Nerveux Central.

SPECT : Tomoscintigraphie cérébrale

TAG : Trouble d'anxiété généralisée.

TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale.

TFE : Travail de Fin d'Etude.

THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol.

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif.

TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique.

3 INTRODUCTION

En juin 2018, une modification de la circulaire n°15/2015 a, entre autres, eu pour conséquences la dépénalisation du cannabidiol (CBD) en Belgique et l'ouverture d'une multitude de magasins spécialisés à travers le Royaume. Le CBD est une substance cannabinoïde non euphorisante issue de la plante de cannabis.

Ces magasins spécialisés vantent les mérites du cannabis et ses bienfaits (aide au sommeil, détente, amélioration de l'humeur, soulagement des douleurs articulaires etc.). La disponibilité du CBD en vente libre et sa médiatisation ont entraîné une recrudescence des interrogations des patients sur le sujet. Cela se constate surtout lors de consultation de médecine générale. Après les interrogations, s'en sont parfois suivies des demandes d'informations et de prescription. En effet les médecins généralistes ont reçu l'autorisation de le prescrire en préparation magistrale via les officines. Cependant, vu sa nouveauté, aucun consensus n'existe encore sur le sujet. C'est la raison pour laquelle ce sujet a été choisi pour ce travail de fin d'étude (TFE), afin de relever les effets connus du CBD.

Selon Sciansano en 2018, le cannabis était la 3^{ème} substance la plus consommée en Belgique après l'alcool et le tabac. Environ 23% des Belges de 15-64 ans auraient déjà consommé du cannabis, soit 1.65 millions de personnes. Parmi celles-ci, 7% ont consommé au cours de la dernière année, et 4.3% au cours du dernier mois¹. Cette consommation est présente malgré la prohibition de son utilisation, en vigueur depuis la loi du 24/02/1921 article 11 qui définit, actuellement encore, le cadre légal du cannabis en Belgique.

L'Homme consomme le cannabis depuis aussi longtemps que cela a pu être documenté (1). Déjà dans l'Antiquité la résine de cannabis – ou haschisch - était utilisée comme médicament mais aussi pour ses effets psychotomimétiques². Les Assyriens prescrivaient la fumée de cannabis comme traitement contre « le mal de tous les membres », notre polyarthrite moderne (2000 avant J.C.). Il est également mentionné dans l'Avesta (Livre sacerdotal des zoroastriens, vers 1000 avant J.C.) et les Égyptiens s'en servaient comme encens médical pour « mères et enfants » (1). Plus tard, les Romains, ayant de meilleures connaissances des

¹ Sciansano, 2018.

² Qualifie une substance surtout psychodysléptique, qui a la propriété d'induire chez l'homme et chez l'animal des psychoses expérimentales. Source : Dictionnaire de l'Académie de Médecine Française.

caractéristiques médicinales des plantes, s'en servaient comme antalgique et anti-inflammatoire.

Le médecin Claude Galien (II^{ème} siècle après J.C.) était au courant que le cannabis pouvait produire une « conversation insensée ». Le Grec Hérodote, surnommé « le Père de l'Histoire » par Cicéron, décrit une utilisation du cannabis comme faisant partie de leurs rites funéraires. Selon lui, ils brûlaient et inhalaient le cannabis ce qui les faisait « hurler de joie » (V^{ème} siècle après J.C.). Moïse Maïmonide (Rabbin du XII^{ème} siècle, résident au Caire) classait le cannabis comme drogue la plus utilisée par la population (1).

Le cannabis était donc utilisé jusque-là sans compréhension claire de son mécanisme d'action.

Ce n'est qu'au début des années 1960, grâce aux études menées par deux médecins israéliens sur du hashish libanais saisi par la police, que sont extraits le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) puis le CBD. En parallèle, l'utilisation du cannabis comme drogue récréative s'est répandue à travers le monde et plus largement suite au mouvement hippie, poussant les scientifiques à commencer des études sur le mécanisme d'action du cannabis, notamment en Israël et aux Etats-Unis. Peu d'essais cliniques furent conduits de par les contraintes légales (1).

Malgré les avancées technologiques, le fonctionnement précis du THC est resté flou durant près de vingt ans, et ce n'est qu'au début des années 1990 que les deux récepteurs cannabinoïdes furent découverts, les récepteurs endocannabinoïdes 1 (CB1r) et 2 (CB2r).

Il est communément admis en biologie qu'un récepteur cellulaire peut être activé par différentes molécules. En général, un récepteur stimulé par une molécule exogène répond également à une molécule endogène dont la structure ressemble au moins partiellement.

Ce sont les médecins israéliens Gaoni et Shvo ainsi que le professeur Mechoulam qui ont mis en évidence ce système endogène, appelé Système Endocannabinoïde (eCB). Il se compose de récepteurs, d'enzymes, et de cannabinoïdes endogènes. De nombreux récepteurs se trouvent notamment dans le système limbique, dont l'excitation préviendrait des effets négatifs d'un stress aigu (1). Bien que le mécanisme d'action des cannabinoïdes ne soit pas encore totalement éclairci, l'eCB pourrait être impliqué dans plusieurs pathologies humaines (1). Ainsi, il semblerait que le CBD soit une molécule non toxique, avec de nombreuses indications thérapeutiques (1).

En 2018 en Belgique, un adulte sur trois a ressenti un mal-être psychologique, parmi ceux-ci 33% se sont décrits comme stressés ou anxieux et 23% ont présenté un trouble du sommeil. Les niveaux de bien-être et d'énergie vitale ont été moins bons ces dix dernières années par rapport à la dernière décennie (2).

En tant qu'acteur de première ligne, le médecin généraliste est confronté à ce mal-être ; quelle est la place du cannabis médical dans le traitement de l'anxiété ? Voici le but de ce travail.

Néanmoins sont exclus les articles concernant les phobies, les troubles paniques, l'agoraphobie sévère, le trouble de stress post-traumatique (TSPT), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et autres psychoses.

4 METHODOLOGIE

Ce travail est une revue de littérature, réalisée en appliquant les lignes directrices d'une revue systématique.

Equations de recherches

L'équation de recherche principale a été obtenue à l'aide d'une fiche plan concept, avec des termes issus de la plateforme Crisco2.unicaen et wordreference.com. Après l'obtention d'une ébauche, les termes et la construction ont été affinés grâce aux bases de données de l'Inserm et du NCBI, pour obtenir les termes MeSH les plus précis possibles, dont voici la version finale : (anxiety disorders OR anxiety) AND (drug therapy OR pharmacologic actions OR therapeutics OR therapy OR therapeutic use) AND (medical marijuana OR cannabis OR Cannabidiol OR cannabinoids) AND (adult OR middle aged).

Celle-ci a été utilisée sur les bases de données PubMed/MEDLINE, ClinicalTrial.gov, Cochrane, PsycInfo, Science Direct et CAIRN, avec arrêt des recherches le 31 janvier 2021.

L'équation MeSH a été retranscrite en équation Emtree sur le site du même nom, pour effectuer les recherches sur Embase. Voici l'équation Emtree obtenue : (anxiety disorders OR anxiety) AND (Drug therapy OR pharmacologic actions OR therapeutics OR therapy OR therapeutic use) AND (medical marijuana OR cannabis OR cannabidiol OR cannabinoids) AND (adult OR middle aged).

Critères d'inclusion et d'exclusion

En termes de filtres appliqués, les articles retenus sont ceux publiés après 2010, dont le texte complet était disponible, et qui concernait une population adulte. Les articles disponibles via les différentes plateformes, l'outil Libellule UCL et autres moyens légaux d'obtentions d'articles ont été retenus.

Les articles analysés sont des revues de littérature, méta-analyses, essais contrôlés randomisés, études transversales et une série de cas. La majorité est écrite en anglais et concerne une population adulte.

Les articles inclus s'intéressent aux descriptifs du système endocannabinoïde, aux données épidémiologiques concernant les troubles anxieux et de la consommation de cannabis médical, aux preuves expérimentales de l'efficacité du cannabis dans la santé mentale, aux risques et effets secondaires possibles du cannabis et au point de vue des professionnels de santé.

Les critères d'exclusion sont une population ou des pathologies inadéquates, une consommation de cannabis exclusivement récréative ou abusive, des résultats uniquement issus d'expériences animales (certains de ces articles toutefois mentionnés dans la discussion) ou articles issus de la littérature grise.

Une fois les articles sélectionnés, ils ont été lus et analysés à l'aide d'une grille d'analyse (Tableau 1, en annexe).

Le nombre d'articles trouvés dans les différentes bases de données s'élevait à 14.662. Une fois les filtres appliqués, un total de 1.009 articles intéressants a été obtenu. Après étude minutieuse et attentive des titres et résumés, ajout des références papiers et soustraction des doublons, 51 articles ont été retenus et analysés dans ce travail. (Tableau 2, en annexe)

5 RESULTATS

5.1 DESCRIPTIF DU CANNABIS

5.1.1 Le Système Endocannabinoïde et neuroanatomie/neurophysiologie

I. Le système endocannabinoïde (eCB)

Le eCB est un système modulateur ayant des fonctions excitatrices et inhibitrices dans les systèmes autonome, endocrinien, gastro-intestinal, reproducteur, immunitaire et vasculaire (3–9).

Il s'agit d'une voie de signalisation rétrograde (3,10,11), régulant la libération d'autres neurotransmetteurs par action sur le neurone présynaptique (3). Malgré le fait qu'il s'agisse d'un système ubiquitaire et existant depuis 600 millions d'années, sa description est tardive et ne remonte qu'aux années 1960 (3).

Il est composé de **deux types récepteurs le CB1r et le CB2r** (3,9), tous deux sont des récepteurs couplés à une protéine G (3,8,9,11).

- **Les récepteur endocannabinoïdes 1 ou CB1r** sont parmi les récepteurs les plus exprimés dans le système nerveux central (SNC) (3) et sont présents de manière abondante dans le système nerveux des mammifères (4,8,10–13). Ils se retrouvent, en concentration moindre, dans les tissus périphériques (tissus adipeux, système gastro-intestinal, foie, pancréas, voies respiratoires, organes reproducteurs, système cardiovasculaire, muscles squelettiques (3,11) (Figure 1).

Dans le SNC les CB1r sont présents, par ordre décroissant :

- Ganglions de la base (*striatum, globus pallidus* et *locus niger*) (3,11).
- Cervelet (3,11).
- Système limbique (hypothalamus, hippocampe et amygdale) (4,10,12,13).
- Cortex cérébral (3), spécifiquement le préfrontal (10,13) et le temporal (8).

Nous remarquons donc une haute concentration des CB1r dans les zones cérébrales impliquées dans l'anxiété, la peur et l'aversion (13).

- **Les récepteurs endocannabinoïdes 2 ou CB2r** sont retrouvés essentiellement en périphérie et dans l'ensemble du système immunitaire, majoritairement dans les cellules du système immunitaire mais également dans les organes impliqués dans l'immunité (thymus, amygdales, moelle osseuse) (3,11) (Figure 1).

On suppose l'existence d'autres récepteurs endocannabinoïdes, encore non découverts à ce jour (3).

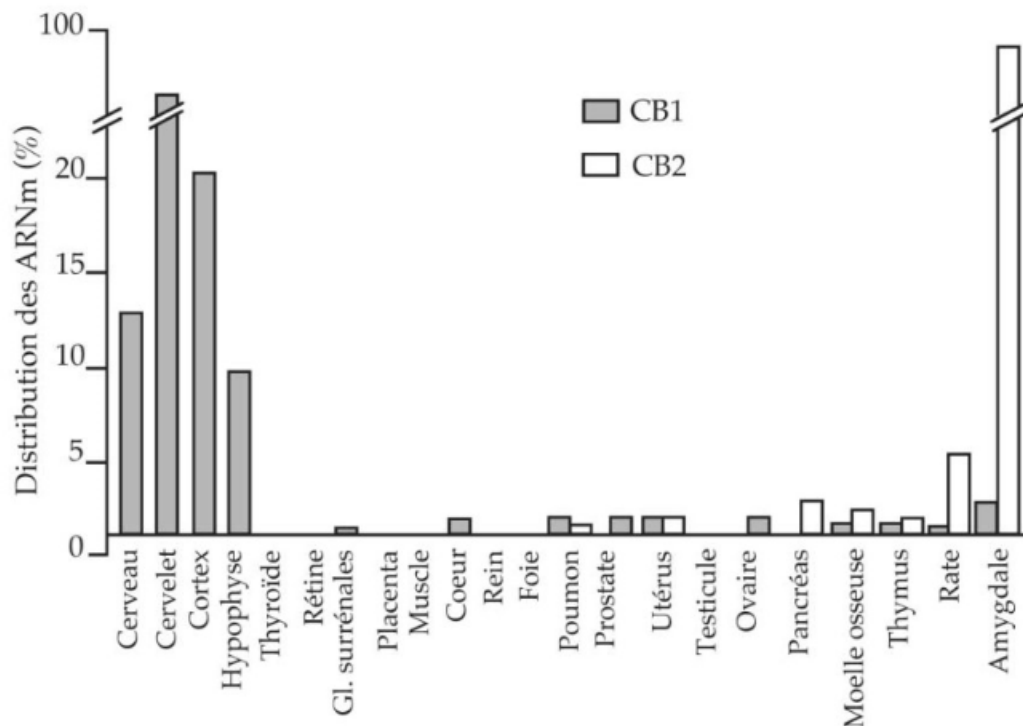


Figure 1: Distribution des récepteurs cannabinoïdes dans l'organisme. Les CB1r sont retrouvés essentiellement au niveau central alors que les CB2r sont retrouvés au niveau des tissus périphériques (3).

L'eCB est également composé de ligands endogènes, **les endocannabinoïdes** :

- **l'Anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG)** (3,5,9,11) étant les deux les plus documentés. En effet, il en existerait au moins trois autres mais actuellement peu étudiés et d'autres encore non identifiés (3). Ces endocannabinoïdes sont des neuromédiateurs lipidiques endogènes, dérivés d'acide gras, synthétisés à la demande (3).
- **L'AEA** est lipophile, difficile à isoler de par sa fragilité et serait présente dans le cerveau à une concentration comparable à celle de la dopamine ou de la sérotonine (3). Ce

serait un agoniste partiel des CB1r et CB2r avec une affinité 4 fois supérieure pour les CB1r, comparé aux CB2r (3).

- **Le 2-AG** est également lipophile et serait présent en concentration 170 fois plus importante que l'AEA dans le cerveau (3). Il s'agit d'un agoniste entier des CB1r et CB2r (3)

Avec les récepteurs et les ligands, la présence d'enzymes de dégradation (3,5,9) a été mise en évidence dont l'**anandamide-amidohydrolase ou Fatty-Acid Amine Hydrolase (FAAH)**, principalement retrouvée dans les structure postsynaptiques (3) ainsi que des systèmes de synthèse et de transport (3,9).

Une étude pharmacologique de 2002 a montré que les endocannabinoïdes agiraient comme neuromodulateurs locaux, en réponse aux stimuli de stress, pour aider à rétablir l'homéostasie d'autres molécules (neurotransmetteurs, médiateurs, hormones ou cytokines) (3). Ils ont stimulé de manière brève les CB1r, uniquement auprès des cellules ou tissus soumis à un stress ou une lésion (3). La stimulation des CB1r a inhibé ainsi certaines fonctions cérébrales ou en a activé d'autres, par inhibition des synapses inhibitrices des voies concernées (3).

Globalement, les deux ligands endogènes ont reproduit les effets du THC, dont 2-AG de manière moins puissante que AEA (3).

II. Notion de neuroanatomie

L'amygdale fait partie du système limbique et présente de nombreuses connexions réciproques avec le cortex préfrontal. Les interactions dynamiques entre ces deux régions sont nécessaires pour la reconnaissance et la modulation des états affectifs (12,14).

L'amygdale est divisée en 3 régions structurellement et fonctionnellement différentes, chacune avec une spécificité dans la gestion des réactions socio-émotionnelles (14). L'amygdale basolatérale (responsable de l'aversion) (14), l'amygdale centro-médiale (responsable de l'affiliation/réconfort) (14) et l'amygdale superficielle (responsable de la perception) (14).

Il existerait également une différence entre l'amygdale gauche et droite (14). La gauche serait responsable de l'évaluation et régulation émotionnelle consciente et prolongée. La droite serait plutôt impliquée dans la détection automatique et rapide des émotions (14).

III. Voies physiologiques impliquées

L'eCB a montré une action dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une utilité dans la régulation du stress (3,4,15–17), du comportement (3,5) et de l'humeur en général (17).

L'activation du système endocannabinoïde semblerait inhiber les réponses de peur et d'anxiété, travaillant à la demande pour contrer les conséquences de stimuli hautement aversifs (13).

L'activation des CB1r par l'AEA, ou autres substances endogènes ou exogènes :

- A produit un effet anxiolytique par diminution de la réponse neuroendocrine au stress ou à la peur, via rétrocontrôle négatif au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, causant une diminution de leur activation (3,5,12,14,15,17,18).
NB : Le stress chronique entraverait ce signal et conduirait à certains troubles anxieux et dépressifs (5,17).
- A montré une meilleure désensibilisation aux réponses conditionnées chez les adultes (10), action détaillée dans la suite de ce travail.

D'après certaines études, l'eCB aurait une relation proche avec le système opioïde (8,11), potentiellement synergique (9).

5.1.2 Cannabinoïdes exogènes

I. Différentes molécules disponibles

Le cannabis serait constitué, selon les sources, de plus de 100 (19) voir 400 composants (6,8), répartis différemment selon le cultivar³. Les deux molécules les plus documentées et étudiées sont le cannabidiol ou CBD et le Δ -9-tétrahydrocannabinol ou THC (6,8,10,17–22).

³ Cultivar : Variété d'une espèce végétale obtenue artificiellement pour être cultivée.

- **Le Δ-9-tétrahydrocannabinol ou THC** est l'agent psychoactif principal de la plante de cannabis(6,12,14,16,17,19,23–25). Il s'agit d'un lipide bioactif (3) qui a un effet hallucinogène⁴ (modulateur d'humeur, des sensations, des perceptions et de la conscience) (5,6,10,12,17,19,20,23) pouvant induire une euphorie (17). Il aurait une influence sur la douleur et l'appétit (4,26).

Le THC a une action biphasique dose-dépendante (3,6,12,15), avec un effet anxiogène à haute dose (3,5–7,10,12,15,19,20) mais anxiolytique à faible dose (3,5,6,12,15), comme étudié chez les sujets sains (6,12).

- **Le Cannabidiol ou CBD** est également un lipide bioactif (3), avec effet neuroprotecteur, anxiolytique et antipsychotique (4–6,8,10,12,16,17,20,22,23,27), sans effets hallucinogènes² (5,6,17,18,22–24). Il présenterait un effet protecteur contre les effets anxiogènes du THC (5,7,8,12,16–18,20,24), par antagonisation de la pharmacodynamique du THC (6,17,20).

Il aurait également des indications thérapeutiques beaucoup plus larges, tant somatiques que psychiatriques (16,17,19,23,25,26,28), notamment comme antioxydant, antiémétique, anti-inflammatoire et même antinéoplasique(5,20). Sans effets sur les performances motrices ou cognitives (8).

D'un point de vue botanique, on distingue principalement⁵ :

- **La plante de Chanvre ou *Cannabis sativa sativa*** utilisée pour ses fibres ainsi que pour son CBD, et qui contient (critère légal) moins de 0.3% de THC (23,29).
- **La plante de Marijuana ou *Cannabis sativa indica***, utilisée pour sa consommation, principalement récréative, et riche en THC (23,29) avec jusqu'à >18% THC (20).

À noter toutefois que cette classification reste encore débattue et mérite une étude plus approfondie (19).

⁴ Hallucinogène : plus particulièrement « psychodysléptique » ou perturbateur psychique, terme décrivant un psychotrope qui modifie l'état de conscience, l'humeur, l'activité intellectuelle ainsi que le contact avec le monde extérieur et qui provoque parfois des hallucinations. Selon la classification des agents psychotropes selon Delay et Deniker (1957)

⁵ Susanne Schilling, Caroline A. Dowling, Jiaqi Shi, et al. The Cream of the Crop: Biology, Breeding and Applications of Cannabis sativa. Authorea. 01 Octobre 2020.

À des fins d'études pharmacologiques, différents cannabinoïdes synthétiques ont été créés, avec un effet agoniste ou antagoniste des CB1r.

Agonistes CB1r = Dronabinol, nabiximol, nabilone (4,9) :

- **Le Dronabinol**, dérivé synthétique et terme de D.C.I. du THC (21), est un agoniste pur des CB1r (6). Approuvé par la Food and Drug Administration⁶ (FDA) , depuis 1985, pour une utilisation contre les nausées/vomissements réfractaires chez les patients cancéreux et contre l'anorexie et cachexie chez les patients HIV+, il est actuellement utilisé aux USA, au Canada, au Royaume-Uni et en Espagne (6,9,11,21,30,31).
- **Le Nabilone**, autre dérivé synthétique du THC et donc également agoniste des CB1r, est approuvé depuis 1985 par la FDA comme utilisation contre les nausées/vomissements chez les patients sous chimiothérapie (6,9,11,21,30,31).

Antagonistes CB1r = rimonabant et drinabant (4)

- **Rimonabant** : prescrit comme anorexigène dans le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique en 2006, il a été retiré du marché mondial en 2008 à cause des effets secondaires invalidants dont la dépression, l'anxiété et des idées suicidaires (3,9,13). Dans les essais cliniques, il a augmenté l'anxiété causée par le discours public (12,13) mais uniquement durant la situation aversive et sans effets sur l'anxiété pré-test (13). Ces effets secondaires seraient donc présents uniquement lors d'administration chronique, mais absent si prise aiguë (13).

Extrait synthétique de l'entièreté de la plante Nabiximol ou Sativex[®], spray buccal (21,30,31)

- **Sativex** (contient THC et CBD): indiqué et autorisé dans le traitement de la spasticité musculaire et antalgique dans la sclérose en plaque (S.E.P.) (9,21,30).

⁶ Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, administration ayant, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

II. Point de vue pharmacologique

Moyens d'administration des cannabinoïdes : oral, sublingual, topique, inhalé, fumé, mélangé à la nourriture ou infusé (31). L'inhalation peut se faire par combustion, avec ou sans tabac, ou par vaporisation d'extrait végétaux ou de teinture à base d'alcool (21).

Différentes galéniques disponibles : forme végétale séchée ou non, extraction huileuse ou alcoolique de la plante, isomérisation de cannabidiol ou fabrication synthétique en comprimés ou gélules (21,31).

La rapidité d'action dépendrait de la galénique employée :

- Le pic de biodisponibilité du CBD per os, sous forme d'une infusion huileuse, a été en moyenne 60 à 120 minutes après l'ingestion (7).
- Le pic de biodisponibilité du THC a été atteint environ 120 minutes après ingestion (12,14) et après environ 30 minutes s'il a été inhalé (12). L'effet thérapeutique a été obtenu avec un taux plasmatique moyen de 45ng/ml, ce qui est resté inférieur à la valeur nécessaire pour ressentir l'effet psychodysléptique de >100ng/ml (32).

En pratique, les patients ont déclaré ressentir les premiers effets cliniques après 7 minutes si le cannabis a été inhalé et 40 minutes s'il a été ingéré (21), ce qui correspondrait à certaines études sur les taux plasmatiques (21).

La voie orale étant considérée comme plus compliquée à titrer, avec sur- et sous-dosage fréquents (21,32), il a été observé une tendance à préférer le cannabis d'origine végétale et inhalé (11,21,25,32,33). Même si un changement de comportement semble apparaître, afin d'éviter les effets secondaires liées à la fumée, certains ayant opté pour un usage oral (20,25,34).

Enfin, les usagers récréatifs tendraient à préférer les produits riches en THC tandis que les usagers médicaux tendraient à préférer les produits riches en CBD (35).

5.1.3 Le mécanisme d'action du cannabis

Le mécanisme d'action du CBD reste encore mal compris (8,17,23,36).

Les effets anxiolytiques du CBD ont présenté une forme de courbe dose-réponse en forme de cloche (5,8,17), avec une inefficacité si doses trop élevées (17) (Figure 2).

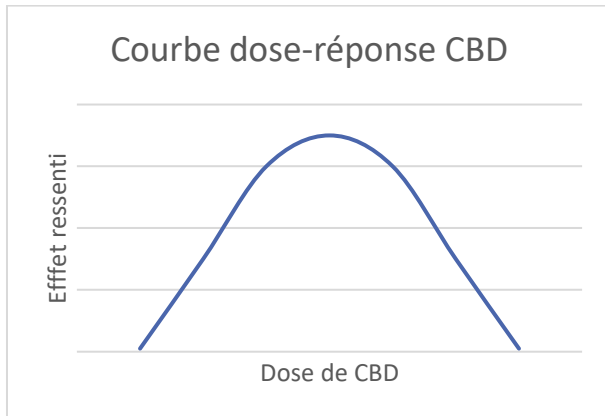


Figure 2 illustration schématique de la courbe dose/effet du CBD, source : Allard-Demoustiez Dimitri, 2021.

Le CBD agirait par le biais de récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et les CB1r (+ CB2r en moindre mesure) (5,6,8,17,23), même s'il présente une faible affinité et n'est pas un agoniste direct des CB1r (5,8,17). D'autres études suggèrent qu'il semblerait plutôt antagoniste des CB1r (6,10).

L'effet anxiolytique du CBD pourrait venir de son action modulatrice allostérique positif des récepteurs 5-HT1A (5,6,17), ou directement de l'activation du eCB (17). Plus d'études sont nécessaires car il existerait une relation complexe entre CBD et les récepteurs 5-HTA1C (17).

Le CBD agirait comme inhibiteur de la FAAH et inhibiteur du transporteur d'adénosine, augmentant ainsi indirectement l'action de ces neurotransmetteurs (17), produisant donc une activation indirecte des CB1r et CB2r par diminution de l'enzymation et de la recapture de leurs neurotransmetteurs (17).

Le CBD agirait également sur les récepteurs TRPV1⁷ et GPR55⁸ (8,17) et aurait des actions sur le taux intracellulaire des ions calcium dans les neurones de l'hippocampe (17).

Le mécanisme d'action du THC reste également mal documenté.

Il agirait sur les deux récepteurs endocannabinoïdes (6,8,10), en étant agoniste partiel des CB1r (6,8,10,14) et des CB2r (8). En fonction de la nature des CB1r activés, selon qu'ils soient

⁷ récepteurs ionotropiques activés par des molécules de la famille des vanilloïdes.

⁸ Potentiel nouveau récepteur endocannabinoïde.

présents sur un neurone GABA ou Glutamate-médié, le THC présenterait une action inhibitrice ou excitatrice (8).

L'administration simultanée de CBD et de THC pourrait potentialiser les effets positifs de l'un et diminuer certains effets négatifs de l'autre (8).

5.1.4 Résultats d'études impliquant de la neuro-imagerie.

Après étude du eCB, des différentes molécules pouvant l'activer et des différents mécanismes d'action, portons notre attention sur les zones du cerveau subissant un changement physiologique lorsqu'elles ont été exposées au cannabis.

Les résultats repris ci-après concernent les effets observés sur l'activité cérébrale, obtenus via l'utilisation d'imageries par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de tomoscintigraphies cérébrales (SPECT). Ces deux techniques permettent de visualiser l'activité cérébrale, par enregistrement des variations hémodynamiques.

La plupart de ces observations ont été faites durant des tests d'analyse de la réponse à des expressions faciales positives ou négatives (6,14,17), ou face à d'autres stimuli considérés comme induisant un stress. Certaines études ont montré que ces actions seraient présentes avant même un stimulus potentiellement anxiogène (7).

I. CBD

Le CBD a agi dans les zones limbiques et para limbiques (5,7,17,18) notamment sur les zones riches en CB1r. Il a diminué l'apport sanguin de l'amygdale, du cortex singulaire antérieur et postérieur (17). Ce faisant, il a diminué l'activation amygdalienne (5). Le CBD a aussi diminué l'activité dans le gyrus parahippocampique gauche et dans le complexe amygdale-hippocampe gauche (5,16-18); ces images seraient compatibles avec une action anxiolytique imputable au CBD (18), mais sans certitude (5).

Des preuves existeraient donc que le CBD a modifié l'activité cérébrale dans les zones responsables des processus émotionnels en altérant les connexions entre les régions préfrontales et sous corticales (17), ce qui permettrait d'influencer nos réponses aux stimuli de stress (5).

NB : Une seule étude, avec un petit échantillon, a trouvé un potentiel effet angiogénique du CBD, ayant causé une augmentation de l'anxiété subjective provoquée de manière expérimentale. (36) Toutefois cela reste à investiguer (36). Le mécanisme d'action mis en évidence durant cet essai a montré une diminution de la réponse émotionnelle face à un stimuli négatif, via une activation du noyau caudé durant le stimulus. Cela représenterait un locus pour un éventuel effet anxiolytique (36).

II. THC

Dans des études d'IRMf, le THC à 7.5mg a permis une diminution des effets de l'amygdale (basolatérale et superficielle gauche) sur le cortex préfrontal, lors d'une réaction à un visage menaçant (12,14). Cela indiquerait une utilité du THC en tant que substance prosociale, surtout qu'avec ce même dosage, aucun effet sur l'amygdale droite ni en présence de stimuli positifs (visage joyeux) n'a été mis en évidence (14).

III. Cannabinoïdes synthétiques

Le Dronabinol 7.5mg a montré une diminution de l'activité dans l'amygdale latérale droite, lors de réactions à des expressions faciales de peur ou de colère (6).

IV. Divers

Dans les études réalisées avec des IRMf, comparant les effets d'une dose de CBD avec une haute dose de THC, il a été mis en évidence que les deux molécules ont eu des effets opposés sur l'activité cérébrale dans les zones suivantes : *striatum*, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le gyrus parahippocampique, l'amygdale, le gyrus temporal postéro-supérieur droit, le gyrus occipital moyen et le cervelet (17).

5.2 CONNEXION ENTRE ANXIÉTÉ ET CANNABIS

Maintenant que nous avons une idée des actions potentielles du cannabis sur nos émotions, concentrons-nous sur l'épidémiologie de l'anxiété, de la consommation de cannabis, ainsi que de la tendance populaire à consommer pour se soigner.

5.2.1 Relation entre anxiété et cannabis

Les patients souffrant d'anxiété, notamment d'anxiété sociale (AS), semblent consommer plus de cannabis récréatif que la population dite « saine », comprenez sans trouble anxieux (6,7,10,19,20,22,26,33,35,37–42). Entre 250% et 500% de plus selon les études (39,40).

Les patients ont rapporté une amélioration subjective de leurs symptômes, qu'ils ont attribué à leur consommation de cannabis (6,20,27,34,38).

La santé mentale est le second motif de consommation de cannabinoïdes médicaux, après les douleurs chroniques non liées aux cancers (11,12,20,21,25–27,29,34,35,37,43).

L'anxiété en particulier est présente dans les cinq motifs les plus courants de consommation de cannabis aux USA (6,19,24,26,29,38,44), dans les trois plus courants au Canada (38), se classant parfois comme motif principal (19,20,24,38,44,45) et ce, peu importe le sexe ou le statut socio-économique des patients (20,43).

Cela s'explique en partie par le fait qu'environ 20% des adultes états-uniens sont atteints d'une maladie mentale (6), dont une majorité sont les troubles anxieux (39). De plus, il existe une prévalence de 26% (entre 21% et 31.6%) pour un adulte américain de développer un trouble anxieux au cours de sa vie (5,6,20,46). Sachant que, lorsqu'interrogés, 30% des individus considérés sains se décrivaient comme nerveux, stressés ou angoissés en 2017 (39), cela représente un coût socio-économique très important (5,6,10,20) ainsi qu'une source de comorbidité (10,16) et un plus haut taux de suicide (5,10,39,40).

Ces chiffres sont comparables aux sources européennes et belges (2).

Concernant le cannabis : en 2011, 6% de la population américaine ont déclaré en avoir consommé dans le mois, et 10% dans l'année (40,47). En 2017, cela monte à 14.6% ayant consommé dans l'année (48). On estime que la prévalence a doublé en 10 ans (48). D'un point de vue démographique, l'âge moyen pour une première consommation est de 16,5 ans et l'âge moyen pour une utilisation thérapeutique est de 28 ans (33,38). On a remarqué donc

une tendance à une consommation récréative chez les jeunes et médicale chez les plus âgés (35,43,47).

Alors que 13% de la population générale s'automédiqueraient pour un trouble anxieux⁹ (46), la prévalence d'automédication des troubles anxieux¹⁰ par du cannabis serait de 4.5% en moyenne aux USA, allant jusque 8% dans les États ayant légalisé le cannabis médical (46). Chiffres confirmés par des études transversales rapportant que 4% à 6% des Américains et Canadiens consomment du cannabis pour une pathologie autodiagnostiquée (26,38,39,43).

Parmi les consommateurs de cannabis tous motifs confondus, 2-17% ont consommé sur prescription d'un médecin (26,43) et 15%-30% en automédication pour pathologie autodiagnostiquée (43,49).

De plus, parmi ces consommateurs de cannabis dans un but thérapeutique, qu'il soit prescrit ou non, 30%-78.2% ont rapporté vouloir traiter des symptômes d'anxiété primaire ou secondaire (20,25-27,34,44,45) avec jusqu'à 30% des consommateurs quotidiens de cannabis présentant des symptômes d'AS (33,35,40).

5.2.2 Fonctionnement de l'anxiété et référence thérapeutique actuelle

Les troubles anxieux sont caractérisés par l'incapacité à supprimer les réactions de peur inappropriées (10,15).

Les **traitements médicamenteux *gold standard*** actuels sont les **anti-dépresseurs (SSRI et SNRI) ou anxiolytiques** (6,10,15,16,20). Ceux-ci montrent une faible efficacité avec 40-60% des patients présentant des symptômes invalidants résiduels (6,16,20), dont 20% d'anxiété réfractaire à 5 ans (16). Notons également des défauts de compliance, liés notamment aux effets secondaires (6,20).

Une autre option est la **psychothérapie**, dont celle qui a montré le plus d'efficacité contre l'anxiété : la **Thérapie Cognitivo-Comportementale ou TCC**. La problématique principale est qu'elle n'est pas disponible partout et qu'elle est associée à un coût élevé pour le patient (6,10,16). Comme tout traitement, elle n'a pas une efficacité de 100% (10,15), avec environ

⁹ Jusque 24% si on considère l'ensemble des troubles de l'humeur(46).

¹⁰ la prévalence d'automédication des troubles anxieux par consommation d'alcool est quant à elle de 12%(46).

44% d'anxiété résiduelle (10). Le but de la TCC est de produire une « extinction ¹¹ » ou désensibilisation de la peur, permettant une diminution de l'anxiété par compréhension que le stimulus responsable des angoisses n'est plus source de trauma dans le présent (10,15).

Malheureusement, il s'agit d'un phénomène temporaire et l'anxiété peut resurgir ultérieurement (15), ce qui pourrait signifier que la TCC aide à créer un nouveau souvenir qui vient se superposer au souvenir anxiogène, sans pour autant l'éradiquer (15).

Ces observations permettent de comprendre l'importance d'obtenir plus de preuves scientifiques et de lignes de conduite sur le cannabis thérapeutique car la probabilité de rencontrer un patient consommateur (prescrit ou non) augmente au vu de la dépénalisation et la distribution grand public grandissante (11,19,21,25,29,43,44,46,47).

Il est nécessaire d'améliorer la prise en charge et les traitements actuels de l'anxiété (36). Pour ce faire, une approche théorique serait de mieux comprendre le fonctionnement neurologique de la peur, et de pouvoir influencer celui-ci avec des agents thérapeutiques ; comme l'utilisation du eCB et des CB1r via le cannabis thérapeutique (10,15), ou d'autres nouvelles molécules (10).

5.2.3 Preuves issues d'études observationnelles

Les patients anxieux semblent donc consommer plus de cannabis que la population générale. Mais que pensent-ils de l'efficacité thérapeutique du cannabis consommé ?

D'après des études observationnelles menées en Europe, en Amérique du nord et en Israël, la majorité des patients interrogés (entre 72% et 92%) indiquait que le cannabis comme traitement était « *toujours utile* » et ce, peu importe la pathologie (11,21,24,27,34,35,38,43,44).

Concernant les patients voulant traiter l'anxiété : près de 92% remarquaient une amélioration de l'anxiété subjective, 75% une amélioration de l'irritabilité, 60% une diminution des attaques de panique, et 57% une amélioration de l'humeur générale (20).

¹¹ *Fear extinction* ou l'extinction de la peur est définie comme une diminution des réponses de peur conditionnées après un entraînement d'extinction.

De plus, 30% et 63% des patients consommateurs de cannabis à visée médicale (prescrit ou non), ont diminué leur traitement classique¹² grâce au cannabis, toutes pathologies confondues (11,20,25,29,32,35,45).

En détails, cela varie en fonction du motif de consommation. Concernant l'anxiété, il a été observé une diminution de 26% à 66% des doses d'anxiolytiques (11,29,45), allant jusqu'à une substitution complète chez 16% des patients (20).

S'agissant des douleurs chroniques non cancéreuses, 76% des patients ont diminué leur dose d'opioïde (11,29,35), avec même un remplacement total chez environ 20% des patients selon certaines études (20,29,35). En cas d'éthylisme, 42% des patients ont diminué leur consommation d'alcool (11,27).

Notons la présence d'un paradoxe : la motivation principale de l'utilisation du cannabis est de réduire l'anxiété mais l'effet secondaire le plus répandu est la manifestation d'attaques de panique ou de crises d'angoisse (6,7,20,45), principalement dues au THC.

5.2.4 Preuves issues d'études interventionnelles

I. CBD

L'administration de 400mg de CBD *per os* chez des sujets sains a montré un effet anxiolytique subjectif après 90min (6,36). La même dose administrée chez des patients souffrant d'AS a montré une diminution de l'anxiété subjective (6,16,18,19,36) avant même le début de l'expérience sur le stress induit (18).

Dans une étude sur le stress induit chez des patients AS, le CBD 600mg *per os* en dose unique a montré une diminution de l'angoisse d'anticipation, des altérations cognitives liées au stress, de l'inconfort et de l'anxiété subjective générale (5–8,12,16–19,23,30,31,36), avec disparition quasi complète de l'auto-évaluation négative durant le discours (6,7).

Dans un service de psychiatrie ambulatoire, le CBD 25mg 1x/j *per os* a montré une diminution de l'anxiété subjective chez 79% des patients atteints de troubles anxieux et ce, dès le premier

¹² Cela concerne principalement les anti-inflammatoires, anxiolytiques, antalgiques non-opioïdes et opioïdes, sédatifs et anti-dépresseurs (11,32,35).

mois, avec une stabilité des effets jusqu'à 3 mois (-5 points au *Hamilton Anxiety Rate Scale*, cf. annexes) (23).

L'effet anxiolytique du CBD est comparable à un anxiolytique classique (diazépam 5mg) chez des patients présentant de l'AS (5,18) et à 300mg *per os*, a montré une efficacité anxiolytique similaire à 5mg d'Isapirone, agoniste spécifique du 5-HT_{1A}r (6,17).

II. Nabilone

Le Nabilone (entre 0.5 et 8mg/jour *per os*) a montré, via l'échelle d'Hamilton, une diminution significative de l'anxiété comparativement à un placebo mais dans des études de petits échantillons (6,16,37). On observe des résultats similaires lors de l'association du Nabilone au traitement de référence déjà en place (6).

Le Nabilone à 1 à 5mg/j a montré une efficacité dans la diminution des symptômes chez des patients souffrant d'anxiété généralisée (TAG) mais il s'agit d'une étude de 1981 dont les critères d'évaluation sont désuets par rapport aux connaissances actuelles (6).

III. Dronabinol

Après avoir subi un test de conditionnement suivi d'une thérapie de désensibilisation, les sujets ayant bénéficié d'une dose de 7.5mg de Dronabinol ont montré une meilleure diminution des réponses liées au stress conditionné par rapport au placebo (6,15).

Cette action est également présente à la même dose, administrée 1 fois par jour durant une psychothérapie de désensibilisation à la peur conditionnée (« *fear extinction therapy* » comme la TCC). Le Dronabinol n'a pas montré d'influence sur la rapidité d'apprentissage de la désensibilisation mais permet une diminution des rechutes et un allongement de l'effet protecteur avec meilleure préservation de l'extinction de la peur (10,14,15).

En outre, le Dronabinol augmente l'anxiété chez les sujets sains à 12.5mg *per os* mais montre une action anxiolytique si administré à 7.5mg *per os* (12) et ce, sur l'état de base avant le début de l'expérience de stress stimulé (12). La même dose a montré une diminution de la durée des effets émotionnels négatifs chez des sujets sains soumis à un test de stimulation de stress (12), avant et après le test (12).

NB : L'administration de THC+CBD synthétiques, sur une période de 12 semaines, a montré une diminution significative et durable des symptômes négatifs de l'anxiété (37).

5.3 EFFETS SECONDAIRES (E.S.)

L'administration de THC, de CBD ou de dérivés synthétiques a provoqué des effets secondaires mineurs, similaires aux effets secondaires des traitements comparatifs (23,32,37,50) : jusqu'à 71% des patients n'ont signalé aucun effet secondaire (32) et 79% ont décrit le cannabis comme ayant moins d'effets secondaires que le traitement habituel (38).

Les cannabinoïdes semblent présenter un risque très faible d'interaction médicamenteuse significative (11).

Très peu/pas d'effets secondaires physiques ou psychologiques dus au CBD d'origine végétale ou synthétique avec une très bonne tolérance générale (5,6,8,16–18,23,27,37,50) et ce jusqu'à une dose de 1500mg CBD oral par jour administrée durant 1 mois (5,17,23).

Certains ont rapporté une légère sédation spontanément résolutive en quelques semaines (23,50). Pas d'effet anxiogène du CBD même à hautes doses (5,16).

Les principaux effets secondaires du THC sont une bouche sèche, une irritation oculaire, une augmentation de l'appétit et de la somnolence (21,27,31,34,35), de l'euphorie ou dysphorie (8,31) et une augmentation de l'anxiété si les doses sont trop élevées (8,31,34).

Ces E.S. ont été rapportés comme étant tolérables par la plupart des patients (21,27,34,35), avec <2% signalant les effets secondaires comme sévères (34).

Avec le THC, notons de rares notions de bouffées psychotiques aiguës chez les personnes sensibles, spontanément résolutive en 2h (8), ainsi qu'une légère augmentation du rythme cardiaque (8).

La fréquence et l'intensité des E.S. seraient liées au taux plasmatique (8). Les principaux effets secondaires seraient dus à l'activation des CB1r intracérébraux, donc si la cible est extra-cérébrale uniquement, il devrait y avoir moins d'effets secondaires (9).

Les cannabinoïdes semblent donc avoir un profil de sécurité relativement bien établi, même si des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer cette théorie (6,16,21,23,29,38,50), surtout sur les effets secondaires à long terme (21,23,25,31,34,48).

NB : il existe une irritation des voies respiratoires inférieures si la substance est inhalée par combustion (de par les déchets pyrolytiques) peut-être même si vaporisation de THC pur car ce dernier pourrait avoir un effet irritant (21).

5.4 RISQUES LIES AU CANNABIS

Globalement certaines preuves existent mais sont limitées, voici le détail des informations retrouvées lors de l'analyse des articles.

5.4.1 Risques psychiatriques

Quelques études ont rapporté une augmentation du risque de psychose chez des patients présentant une prédisposition génétique à la schizophrénie, surtout ceux ayant une consommation chronique et intense de cannabis (6,17,19,29,45,48,50). Cela concerne principalement le cannabis ayant une forte concentration en THC, avec toutefois un effet protecteur contre les bouffées psychotiques aiguës si haute concentration en CBD (17).

Il n'existe actuellement pas de preuve d'association entre la consommation de cannabis et le risque de développer un TSPT, une dépression ou un trouble anxieux (6), mais cela reste à confirmer.

Certaines preuves limitées existent sur une éventuelle augmentation de l'anxiété, de la manie et hypomanie chez les patients borderline, avec une aggravation des symptômes chez les TSPT (6,16,19,30,45). Ces observations ont été mises en évidence après la fin d'une étude expérimentale sur les effets du cannabis et pourraient donc être attribuées à des symptômes de sevrage (19,30).

Les preuves divergent sur le risque de suicide lié à une consommation de cannabis médical ou récréatif (19,24,40). En effet, tandis qu'on observe une diminution du nombre de suicides dans certaines études, d'autres montrent une augmentation de tentatives de suicides sans modification du nombre total de suicides. Le terrain psychologique est un facteur d'influence majeur. En effet, chez les patients dépressifs consommateurs de cannabis, on a observé une

diminution de l'amélioration des symptômes, une augmentation des idéations suicidaires et une diminution des consultations chez le psychiatre, surtout si la consommation est récréative, moins si elle est médicale (24,35,41).

Il s'avère que les personnes souffrant d'anxiété sociale (AS) sont plus à risque de suicide (40), plus à risque d'une consommation de cannabis précoce et abusive (33,40) et ce, comparativement aux autres troubles anxieux. Il n'a pas été établi de lien direct entre la consommation de cannabis et l'augmentation du risque de suicide (40). Cela s'explique par le fait que les patients dépressifs ou souffrant d'AS sont plus à risque d'une éviction sociale ou d'une culpabilité majorée, facteurs influant le risque de suicide (40).

Il est nécessaire de mener d'autres études (19,40), afin d'identifier pourquoi ces sous-groupes de troubles anxieux consommateurs quotidiens sont plus à risque de suicide (40).

5.4.2 L'œuf ou la poule

Les preuves sont floues concernant l'existence d'un lien entre les troubles anxieux et la consommation de cannabis (19,20,22,24,30,35,40). Certaines études considèrent la consommation comme précédant le trouble anxieux, d'autres l'inverse et d'autres encore ne trouvent pas de lien (19). Davantage d'études sur la relation entre la consommation cannabis et l'anxiété devraient être poursuivies (19,22,24,30,40), notamment pour différencier l'anxiété comme pathologie de santé mentale et l'anxiété liée à la nervosité du sevrage au cannabis (19,20,22).

Il est noté que les consommateurs de cannabis présentant des troubles anxieux ont également une plus grande prévalence d'avoir été exposés à des événements traumatisants (dont agression physique et relation sexuelle non consentie en n°1) (24,35).

Ceci pourrait expliquer le paradoxe des consommateurs qui utilisent parfois le cannabis comme mécanisme de défense psychologique (24,33,46,51), avec une amélioration à court terme des symptômes anxieux mais qui risquent l'augmentation de l'anxiété à long terme, de par l'exposition au sevrage au cannabis, qui comporte anxiété et nervosité (46,51).

Il est donc nécessaire d'encadrer le patient, sa consommation et sa santé mentale afin d'éviter une consommation abusive de cannabis (24,33,34,41,46,51), notamment par l'introduction de mécanismes de défense sains et/ou psychothérapie adaptés à ses besoins.

5.4.3 Risque d'abus

Chez 22% des patients consommant du cannabis à titre récréatif (20), on a constaté une augmentation de la consommation moyenne une fois l'autorisation médicale obtenue (20,38,39,45).

Des études ont montré qu'une utilisation de cannabis médical pour motif de santé mentale serait liée à un risque de présenter un trouble de l'utilisation du cannabis chez 13 à 14% des utilisateurs (34,35,45). Cela concerne surtout les troubles du sommeil et les symptômes dépressifs (19,24,33) ainsi que les difficultés de gestion des émotions (33) ; mais ces deux facteurs ont eu la même influence chez les consommateurs récréatifs de cannabis (19,33,35). En effet, il existerait une tendance à une aggravation des symptômes anxieux et une majoration du risque de consommation abusive si la consommation est mixte (récréative et médicale) (24,47).

D'autres études ont montré que s'il s'agit d'une consommation médicale pure (toutes pathologies confondues), il y aurait un peu plus de risques d'une consommation abusive que si la consommation est récréative ; information à confirmer car souvent utilisée pour traiter une pathologie chronique (24,33,35,43,46).

Mais si la pathologie principale est l'anxiété et/ou la dépression, les patients seraient moins à risque d'une consommation intense (>14g/semaine (38)) en comparaison avec d'autres motifs de consommation (20,38).

Quoi qu'il en soit, il est nécessaire d'encadrer la consommation (33–35,43) et primordial de discuter du risque d'addiction au cannabis (10,19,20,24,33–35,40,43,46). Car *primum non nocere* ; même si les précautions diffèrent, notamment pour les opiacés pour lesquels il est spécifiquement mentionné qu'un risque de dépendance/tolérance et de sevrage existe (11,19,32).

Un besoin d'étude subsiste concernant le risque de transition d'une utilisation thérapeutique vers une utilisation abusive (10,19,20,24,33–35,40,43,46,47).

Une modification dans la classification d'une consommation abusive pourrait être intéressante afin de refléter les réels abus (33). En effet, actuellement le principal critère

retenu est la fréquence d'utilisation (cf. Annexes). Or, la quantité consommée, les motifs d'utilisation ainsi que différents facteurs de risque ou protecteurs, sembleraient avoir également un intérêt. (33).

5.4.4 Risques neurologiques

La consommation de THC a été associée à un déficit de mémoire à court terme, une modification du jugement et de la coordination motrice (6,8,19,29,39). Ce qui, selon certaines sources, pourrait rendre l'utilisation à long terme compliquée, notamment pour la conduite de véhicule à moteur (6,29,43).

Une exposition chronique et intense au THC pourrait avoir des effets neurotoxiques, en particulier chez les moins de 25 ans (6,10,15,17,33,43,45,50), avec une altération des zones à haute concentration en CB1r (6,15), particulièrement le réseau fronto-limbique (15). Plus particulièrement la communication entre l'amygdale et le cortex préfrontal (14), mais les preuves d'un déficit permanent chez les sujets non psychotiques ou non neurodéficients¹³ sont faibles car actuellement divergentes (19). En effet, certaines études ont tablé sur un retour à la normale après un sevrage de 25 jours (19). A côté de cela, il existerait un rôle protecteur du CBD contre les effets négatifs du THC dans ces zones, de par l'antagonisation du THC et le côté neuroprotecteur du CBD (17).

Les effets d'une exposition aux cannabinoïdes chez l'adolescent, dont le cerveau subit un changement du eCB à cette période, pourraient être délétères et sembleraient ne pas être une bonne indication thérapeutique, mais les preuves restent limitées. (10,48). Des réserves ont été émises concernant un traitement chronique au cannabis (6,50) ainsi que le besoin de plus d'étude dans cette tranche d'âge (14-18ans) (10,43,50).

5.5 IMPLICATION D'UNE UTILISATION DU CANNABIS MEDICAL (FIGURE 4)

5.5.1 Aspects négatifs

Aspect légal

Il faut savoir que le cannabis a été prescrit par des médecins en Europe et aux USA durant près d'un siècle pour une variété de pathologies et a été inscrit à la pharmacopée américaine de

¹³ Selon le DSM5

1850 à 1942 (25). Par la suite le cannabis a été classé comme *Schedule 1 Drug*¹⁴ (25,29,32,43), par une loi fédérale américaine votée en 1937 (25,29) contre l'avis de l'*American Medical Association* (25). Malgré cela, la consommation récréative, augmentant progressivement depuis les années 1960, a permis une redécouverte des effets thérapeutiques sans fond scientifiquement prouvé (25) ; ceci a motivé la recherche pour investiguer les propriétés scientifiques du cannabis (25).

Les chercheurs ont dû faire face à une difficulté, car même si le cannabis est une molécule connue, la F.D.A. considère le cannabis comme une molécule nouvelle et exige les mêmes essais cliniques que pour une substance inconnue (28). Ce qui pose problème vu le lourd interdit légal (21,25,29,30,32,43).

Toutefois, les freins politiques mis en place au milieu du siècle dernier sur ces substances psychotropes se lèvent petit à petit et la recherche peut reprendre (28,50), surtout depuis une loi américaine de 2016 autorisant la culture du cannabis uniquement à des fins médicales et de recherche (43). Cette dépénalisation du cannabis peut entraîner un manque d'entrain pour les entreprises pharmaceutiques à financer des études scientifiques étant donné la disponibilité du cannabis récréatif (50). Ceci est d'autant plus vrai qu'après l'échec du Rimonabant, elles semblent avoir perdu l'intérêt pour les antagonistes CB1r (9).

Une étude montre la tendance des patients à préférer la culture de leurs plants de cannabis à leur domicile pour en diminuer le coût, ce qui représente un risque légal non négligeable dans la plupart des pays (21).

Aspect financier

Le prix du cannabis médical (végétal, CBD, THC ou synthétique) peut être un frein à son utilisation par les patients (11,21,23,25,27,34,42). Cela vient surtout du fait que le cannabis médical n'est pas reconnu comme médicament remboursable par la plupart des mutuelles et assurances privées, avec un coût moyen de 100\$/semaine en Australie (21,27,34).

¹⁴ *Schedule 1 drug* : substance n'ayant pas d'indication médicale aux USA, un manque de preuve concernant sa sécurité d'utilisation sous surveillance médicale, et un haut potentiel de consommation abusive. (Cannabis, Héroïne, Cocaine, LSD, etc.) Source : *US Department of Justice, Drug Enforcement Administration*.

Les pays faisant exception sont les Pays-Bas où les assurances privées commencent à rembourser le cannabis et le Canada où le Nabilone est remboursé dans certaines provinces (21).

Aspect social

Double problème de tabou : tabou et stigmatisation de la santé mentale et du cannabis médical, ce qui constitue une forte barrière pour l'accès aux soins (21,25,32,38,43).

Certaines appréhensions existent quant à l'utilisation du cannabis de par sa réputation (23). Les patients rapportent une peur d'être stigmatisé ou jugé négativement (11,21,43,46). Il en résulte que 50% à 80% des consommateurs parlent de leur consommation à leur médecin généraliste (11,27,34).

Cela représente un risque car environ 60% des consommateurs ont déclaré avoir trouvé par eux-mêmes les effets thérapeutiques du cannabis (25,27) (51% après avoir consommé du cannabis récréatif et remarqué des effets thérapeutiques et 11% via internet) (27), avec seulement <10% ayant reçu les informations par un professionnel de la santé (27). Or la majorité des informations disponibles sur internet sont à visées commerciales (42,48) et il existe peu ou pas de régulation sur ces promotions, comme c'est actuellement le cas pour l'alcool ou le tabac (48). Le consommateur n'a donc pas d'annonce sanitaire sur les risques encourus (48).

Quand on sait que presque 30% des Américains estiment que fumer du cannabis aurait un effet préventif sur certaines maladies (48), on comprend que cela peut mener à certaines dérives car le public semble moins sensibilisé aux risques potentiels associés à une consommation de cannabis (42,46–48).

5.5.2 Aspects positifs

Les mentalités évoluent

Depuis quelques années, les patients sont plus ouverts à une thérapie naturelle et d'origine végétale plutôt qu'une médication anxiolytique classique (19,23), avec un intérêt grandissant pour une approche holistique de la médecine (28). Et de plus en plus de pays à travers le monde légalisent l'utilisation du cannabis médical (21,44).

Le public perçoit de moins en moins le cannabis comme une substance dangereuse et jusqu'à 90% (34) soutiennent la légalisation médicale et récréative (20,21,27,29,34,41–43,46–48).

Pour ceux qui soutiennent la légalisation, on a observé une forte demande (80-92%) que le cannabis soit reconnu comme médicament, qu'il soit admis selon les mêmes critères de qualité qu'un médicament standard et intégré dans le remboursement des soins de santé (21,27,34,42). En effet, ils sont une majorité à considérer le cannabis végétal comme ayant un intérêt médical (20,21,29,44) et présentant moins de risque d'abus que la plupart des médicaments anxiolytiques ou antalgiques prescrits (29) (Figure3).

Ceci est surtout vrai pour le CBD, considéré comme aussi sûr que le Tylenol^{®15} ainsi que pour le THC, considéré comme un peu plus risqué que le CBD mais moins que les opioïdes ou les anxiolytiques type Valium[®] (29).

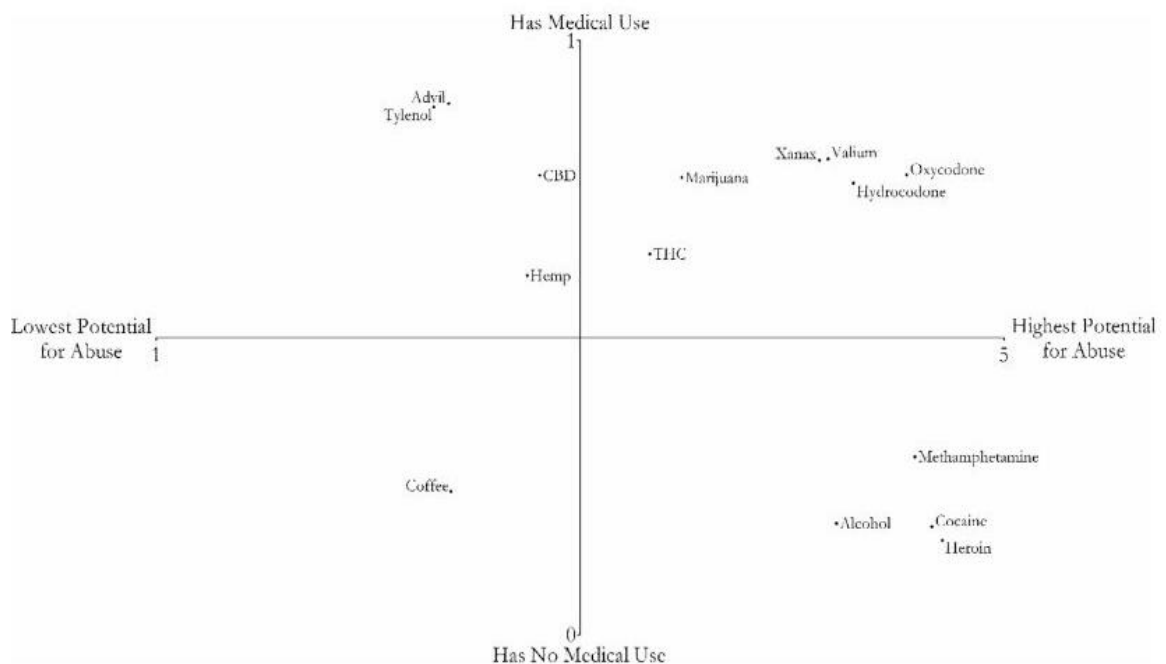


Figure 3: Potentiel thérapeutique et potentiel d'abus d'une variété de substance d'après une enquête auprès de la population générale américaine. Ordonnée : potentiel thérapeutique, Abscisse : potentiel d'abus (29).

Cette reconnaissance existe déjà aux Pays-Bas ou au Canada, deux pays qui possèdent des programmes gouvernementaux spécialisés dans le contrôle de qualité du cannabis végétal en circulation dans le pays (21,31).

¹⁵ Tylenol[®] : nom commercial du paracétamol aux USA

D'autres pays, comme la République Tchèque ou Israël, mettent au point leurs propres programmes (21) ou encore d'autres pays comme l'Allemagne, la Finlande et l'Italie qui importent le cannabis néerlandais (21), avec jusqu'à 7.5kg de THC vendu dans les pharmacies allemandes en 2006 (21).

Sécurité d'utilisation

Aucune preuve sur l'existence d'un lien entre la consommation de cannabis et l'augmentation de l'agressivité ou du risque de nuire à autrui n'a actuellement été mis en évidence (19).

L'absence de CB1r au niveau du thalamus, du tronc cérébral et de la moelle épinière expliquerait que l'abus de cannabis ne s'accompagne pas de risques vis-à-vis des fonctions vitales ou végétatives contrairement à l'alcool (3). Ce qui explique qu'aucune dose létale n'a encore été trouvée dans les études animales (23) et qu'il n'y a jamais eu surdose létale ni de mort attribuée aux effets du cannabis (32).

Le THC n'a pas montré de diminution dans la rapidité de réponse aux tests subis (14,19), ou de justesse de réponse dans l'arithmétique (12), mais c'est encore une fois à confirmer.

Potentielle influence sur les autres consommations

Comparé aux consommateurs récréatifs (11,25,35,43,47,49), on a remarqué moins de consommation d'alcool et moins de risque d'abus de substance chez les consommateurs de cannabis médical mais une légère tendance à l'augmentation de la consommation de tabac (25,35). Ceci s'explique par l'habitude de consommer du cannabis par voie inhalée dans une cigarette contenant tabac et cannabis. Il existerait même un potentiel de « porte de sortie » du cannabis, utilisée comme aide au sevrage des autres drogues (alcool, opiacés, etc.) mais pour lesquels plus d'études sont nécessaires avant de la proposer de manière officielle (11,19,43).

En attendant, une diminution de 25% des taux de surdose létale aux opioïdes dans les États américains ayant légalisé l'utilisation du cannabis médical a été mise en évidence (11), associée avec une diminution marquée des prescriptions d'antalgique, anxiolytique et antiémétique (11,46).

déclaraient avoir une connaissance faible du sujet (27,42), que cela concerne les conditions d'accès, les produits disponibles, les posologies, etc. (42).

Même si seulement 22% étaient d'accord pour dire que le niveau de preuves scientifiques est suffisant, près de 80% d'entre eux soutenaient la prescription pour douleurs chroniques cancéreuses et soins palliatifs, contre <15% dans le traitement de l'anxiété et autres troubles de santé mentale.(42).

Ce manque d'informations, de savoir, de preuves scientifiques et de ligne de conduite, représentent un frein supplémentaire à l'accès au cannabis thérapeutique (11,27,42).

Dans les pays où le cannabis médical est présent depuis presque 20 ans, les praticiens sont plus de 80% à vouloir plus d'informations sur les indications, risques et bénéfices, ainsi que des consignes d'utilisation (38), ils sont 50% dans les pays l'autorisant depuis peu (42).

Les médecins sont donc en demande et en besoin de plus d'études afin d'arriver à des recommandations basées sur la médecine factuelle (20,27,34,35,38,42,43,45) et ce, afin de pouvoir encadrer les patients correctement (25,42,43).

La communication médecin-patient est aussi entravée par la crainte de représailles légales dues au statut du cannabis (25). Même si 65% des MG estiment que le cannabis médical est différent du cannabis de rue et que 75% estiment le cannabis médical plus sûr et moins risqué que les benzodiazépines ou les opioïdes, près de 30% des MG déclarent avoir peur des risques de dépendance et d'abus (42).

Dans les pays autorisant le cannabis médical, les deux principaux motifs de prescription des MG sont les douleurs chroniques et la santé mentale (25).

Une bonne communication médecin-patient est primordiale pour un traitement par cannabis médical afin de maximiser les effets positifs et minimiser les risques (11,19,25,34,35,41,43,45).

5.7 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Le cannabis serait une des substances à usage médical les plus anciennes connues de l'humanité, l'une des plus sûres et des plus efficaces (28).

En raison du nombre de patients concerné ou des nombreux effets secondaires et risques de dépendance/abus de substances des anxiolytiques actuellement prescrits, le cannabis médical dans le traitement des troubles anxieux semble une excellente alternative thérapeutique (6,11,32). Cela de par ses nombreuses indications, son excellente tolérance et le peu d'effets secondaires (6,32).

On sait que le niveau de preuves sur les effets bénéfiques est faible, tout comme celui sur les risques éventuels (48).

Malheureusement, il n'y a actuellement pas de consensus et le niveau de preuves aujourd'hui ne permet pas au clinicien de proposer une utilisation en médecine factuelle (EBM) du cannabis médical dans les troubles mentaux (6,10,16,19,20,29,32,34,35,37,43,45), même en tant que thérapie adjuvante aux anxiolytiques connus (16).

5.7.1 Résultats des études

Actuellement, il n'y a aucune preuve de méta-analyse sur l'efficacité du cannabis médical dans les troubles anxieux (6,16,19–21,27,29–32,34,35,43,45,46,48). Cela signifie que le niveau de preuve est actuellement trop faible pour pouvoir ajouter le cannabis médical à l'arsenal thérapeutique du traitement de l'anxiété (6,11,16,20,23,27,30,31,34,35,42,43,45,46,48,50).

Il n'existe, à l'heure d'écrire ces lignes, aucun avis de la *Cochrane Library* sur l'utilisation du cannabis médical dans le traitement de l'anxiété.

Il existe des preuves sur l'efficacité du cannabis médical mais celles-ci sont limitées aux douleurs chroniques, douleurs neuropathiques, spasticité musculaire de la sclérose en plaque (SEP) et aux nausées/vomissements induits par la chimiothérapie (6,19–21,23,26,29–32,34,42,44,45,47–49).

Cela se confirme par le fait que les quatre pathologies recevant le plus d'approbation en Amérique du Nord sur l'utilisation du cannabis médical sont les cancers, le HIV+/SIDA, la SEP et les douleurs chroniques (6,19,26,38,43,45).

Cependant, beaucoup de patients consomment dans le but de traiter leur anxiété, ce qui montre une fracture entre d'un côté les besoins et les consommations réels du terrain et de l'autre, les autorisations de mise sur le marché ainsi que le nombre disponible de preuves scientifiques (11,20,21,24,27,34,35,44,45).

5.7.2 Besoins pour le futur

Afin d'améliorer la prise en charge de l'anxiété et d'affirmer l'efficacité du cannabis dans cette pathologie, plus d'études sont impérativement nécessaires.

Celles-ci devraient avoir des échantillons plus grands, étudier les effets d'une prise chronique de cannabinoïdes, avec étude des effets secondaires et de la sécurité d'utilisation (5–7,9,11–13,16,17,19,20,23,25,29–31,34,35,37,42–45,50). Elles devraient être comparatives, en double aveugle, avec placebo et traitement de référence actuel (antidépresseurs et anxiolytiques) et un suivi de minimum 1 mois¹⁶ (11,16,20,35,43). Elles devraient également se concentrer sur l'anxiété en tant que pathologie primaire, en faisant la distinction avec l'anxiété réactionnelle à une autre pathologie (cancer, HIV+, TADH, sevrage cannabis, etc.) (5,6,19,20,32,34,37).

Il faudrait déterminer si le cannabis peut avoir une place en tant que traitement de première intention, traitement adjuvant ou seulement limité aux pathologies réfractaires (6,9,11,19,44,50).

Il est nécessaire d'approfondir les connaissances sur le système endocannabinoïde, son mécanisme d'action et ses implications thérapeutiques (6,9,11,13,14,16–18,23,24,31), même si celui-ci semble pointer du doigt une éventuelle utilité dans le traitement de l'anxiété (13,17,19,23).

Un approfondissement est également nécessaire sur l'étude des plantes de cannabis (composants inconnus, différences entre les espèces et sous-espèces, tenter de standardiser l'utilisation du cannabis végétal, etc.) étant donné la disponibilité et la grande consommation par le grand public de la forme végétale et la profusion d'espèces différentes ainsi que les différents effets thérapeutiques ou nocifs possibles (6,10,11,17,19–21,24,25,27,29,31).

¹⁶ 1 mois minimum car c'est le délai moyen d'efficacité du traitement antidépresseur de référence.

Il est également nécessaire de déterminer les posologies de cannabis pour chaque pathologie, dont l'anxiété, notamment la dose, la fréquence d'administration, les modes et moments d'administration, car actuellement celles-ci varient de 25mg à 600mg /jour (5–9,11,12,14,16–20,23,25,32,44,50).

Il pourrait être intéressant d'étudier l'administration de CBD et THC ensemble, à différents dosages, pour voir leur efficacité en tant que molécules combinées (8,12,19,24).

A noter qu'il y a un risque d'effet placebo augmenté par la réputation du cannabis, dont il faudra tenir compte lors des futurs essais cliniques (23,24,34).

5.7.3 Perspectives d'avenir

Au vu de sa dépénalisation, l'augmentation croissante du nombre d'études de qualité sur l'utilisation du cannabis (11,16,19,20,22,23,28,43,44,50) pourrait être utile, étant donné l'augmentation de la consommation parmi le grand public (20,22,24,29,33,35,44,46–48,50), due en partie à la distribution commerciale par les vendeurs légaux de cannabis (22,30,42,43,45,48), et une possible montée des effets secondaires nocifs liés notamment aux modes et habitudes de consommation (10,11,20,32,35,39,41,43,45,46,48,50).

6 DISCUSSION

Un énorme potentiel se profilerait mais le sujet étant relativement récent, il existe peu d'études de qualité sur l'efficacité du cannabis dans le traitement de l'anxiété avant 2012 (23). Néanmoins, les choses évoluent rapidement avec de plus en plus d'études en cours.

Les modifications légales permettent un regain d'intérêt mais beaucoup de freins sont encore présents. Notamment le tabou et la réputation du cannabis, de la santé mentale en général. Aussi, le fait que les entreprises pharmaceutiques sont frileuses à l'idée d'organiser des essais cliniques coûteux et de grande envergure alors qu'il s'agit d'un composant végétal, difficilement brevetable.

Malgré tout, il s'avère qu'une étude plus détaillée du système endocannabinoïde serait intéressante car ce dernier semble avoir une implication physiologique très large, encore peu connue à ce jour. Mieux connaître son fonctionnement faciliterait la découverte de nouvelles indications thérapeutiques.

Les limitations de ce travail résident dans le peu d'articles de qualité disponibles sur le sujet étudié. En effet les échantillons sont souvent petits, peu représentatifs de la population générale, même si certains essais cliniques adoptent une systématique correcte.

Il existe une tendance à l'exagération des effets secondaires chez les patients n'ayant jamais consommé de cannabis et une tendance à exagérer les effets bénéfiques chez les patients souffrant de pathologies chroniques.

Les preuves de revues systématiques et de méta-analyses sont faibles car très souvent les échantillons des essais contrôlés randomisés concernant l'anxiété sont trop petits.

Les preuves chez les humains sont faibles, mais les essais précliniques sont nombreux et pointent un potentiel thérapeutique très large du cannabis et du système endocannabinoïde en général. Voici quelques exemples retrouvés lors de mes analyses, qui me semblent intéressants à mentionner :

6.1 CBD

Dans les études in vitro ainsi que chez les souris, le CBD a augmenté la neurogénèse hippocampique chez l'adulte (17). En effet, in vitro, le CBD a augmenté la prolifération de cellules progénitrices hippocampiques, autant que les agonistes CB1r et CB2r et à l'inverse des antagonistes CB1-2r (17). Ce qui pourrait expliquer qu'une dose répétée (30mg/j durant 14jours) chez des souris, a donné une action anxiolytique lors de stress répétés. Action anxiolytique de par cette propriété pro neurogénique (17) car un déficit en neurogénèse hippocampique est associé avec des troubles anxieux et dépressifs et certains traitements antidépresseurs fonctionnent déjà par facilitation de cette neurogénèse.

Des doses faibles de CBD à 10mg/kg aurait plus d'effet anxiolytique que des hautes doses de 100mg/kg chez les rats (17,23), ce qui confirmerait l'hypothèse d'un effet dose-dépendant en forme de cloche.

Le CBD a montré une efficacité comparable aux médicaments anxiolytiques classiques (diazépam), via un système de système de réponse conditionné (5,7,18). Et à 30mg/kg chez

les rats, il a montré une efficacité similaire à l'imipramine¹⁷ 30mg/kg dans une épreuve de nage forcée (17)

Chez les rats, des doses de CBD allant de 120-240mg/kg ont donné les mêmes effets antipsychotiques que l'Haldol®, sans cataplexie, même à des doses de CBD allant jusque 480mg/kg. Cela indiquerait que le CBD aurait un profil similaire aux antipsychotiques atypiques (17).

6.2 THC

Chez les rats, des doses allant de 0.075 à 1mg/kg de THC ont montré une diminution des comportements anxieux lors de stimuli négatifs et une meilleure réponse adaptative lors de test de stress (12).

Chez les rats et les souris, lors d'une administration concomitante d'une faible dose de THC et de morphine, on a remarqué une amélioration de l'action anti-nociceptive et une diminution, voir disparition de la tolérance à la morphine (9).

6.3 SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE EN GÉNÉRAL

L'augmentation de l'activité du système endocannabinoïde chez les rats a prouvé une diminution des réponses de peur conditionnée (6,15,17). En effet, des preuves existent sur la facilitation de « l'extinction » de la peur, avec des résultats plus rapides et de plus longue durée chez les rats, si le système endocannabinoïde est stimulé durant la phase de désensibilisation (10,15,17).

Résultats retrouvés même chez des rats présentant des troubles d'extinction par destruction volontaire des CB1r (15,17).

L'activation du eCB a réduit la libération de certains neurotransmetteurs, dont le glutamate, ce qui pourrait avoir des implications dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (17).

¹⁷ antidépresseur tricyclique

Dans des études in vitro et chez l'animal, on a retrouvé un effet synergique avec très peu d'effets secondaires, entre agonistes cannabinoïdes et médication antinéoplasique, avec production d'apoptose ciblée et action antiproliférative dans certaines lignées de cellules cancéreuses (9,30), avec activité anti angiogénique (30).

7 CONCLUSION

Le cannabis médical en général a montré une efficacité intéressante sur la gestion des émotions, le contrôle des comportements liés à la peur, le contrôle de l'anxiété et l'amélioration de ses symptômes négatifs. Il a aussi montré une efficacité sur différents troubles mentaux avec une rapidité d'action, peu ou pas d'effets secondaires ni d'altération cognitive et peu de risques de dépendance ou de tolérance. Il présenterait globalement un potentiel bénéfice/risque comparable aux autres traitements psychoactifs actuellement sur le marché (5–8,16–19,22,23,28,29).

Il existe une notion de variabilité interpersonnelle et environnementale, notamment l'origine et la composition du cannabis utilisé, les comorbidités, les antécédents de consommation, etc. (8,13,16). Cependant les essais cliniques n'ont pas de poids suffisant pour l'affirmer avec certitude et beaucoup de preuves sont issues d'études centrées sur le ressenti du patient (4–7,13,16,18–20,29,34,37,38,43).

Même si les résultats doivent être interprétés avec prudence, cela reste néanmoins prometteur et devrait motiver la recherche à conduire des études de meilleure qualité vu la large possibilité thérapeutique du cannabis médical (5,8,11,16–18,23,30,32) et du système endocannabinoïde en général (9,13,15–17,30,32).

En effet, peu de preuves scientifiques ne signifie pas peu d'efficacité, le défi doit être relevé et d'autres études doivent être organisées afin de fournir des guides de pratiques fiables (30).

Je terminerai donc par cette citation du Dr Walsh « *Même si l'utilisation du cannabis médical reste controversée et équivoque, son utilisation dans des circonstances médicales doit être envisagée lorsqu'un diagnostic est posé* » (19).

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Mechoulam R. Cannabis – the Israeli perspective. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 30 janv 2021];27(3). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jbcpp.2016.27.issue-3/jbcpp-2015-0091/jbcpp-2015-0091.xml>
2. Gisle L, Drieskens S, Demarest S. Enquête de santé 2018 Principaux résultats. :21.
3. Duchemin A. Le Système Endocannabinoïde, des espoirs d'une nouvelle voie thérapeutique aux échecs du rimonabant. Éditions Universitaires Européennes. 2011. 203 p.
4. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. févr 2019;269(1):87-105.
5. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):825-36.
6. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety*. nov 2017;34(11):1006-17.
7. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. mai 2011;36(6):1219-26.
8. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79.
9. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 5 déc 2012;367(1607):3353-63.
10. Bisby MA, Richardson R, Baker KD. Developmental differences in the effects of CB1/2R agonist WIN55212-2 on extinction of learned fear. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 20 avr 2020;99:109834.
11. Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, Cobb CM, Burchman CA, Perkinson L, et al. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *J Psychopharmacol*. mai 2017;31(5):569-75.
12. Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend*. 1 août 2017;177:136-44.
13. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, Linares IMP, Arrais KC, de Oliveira DCG, et al. Rimonabant effects on anxiety induced by simulated public speaking in healthy humans: a preliminary report. *Hum Psychopharmacol*. janv 2014;29(1):94-9.
14. Gorka SM, Fitzgerald DA, de Wit H, Phan KL. Cannabinoid modulation of amygdala subregion functional connectivity to social signals of threat. *Int J Neuropsychopharmacol*. 28 déc 2014;18(3).
15. Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JL, Liberzon I, Milad MR, et al. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*. 1 janv 2013;64:396-402.

16. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Efficacy and acceptability of cannabinoids for anxiety disorders in adults: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 1 oct 2020;129:257-64.
17. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 5 déc 2012;367(1607):3364-78.
18. Schier AR de M, Ribeiro NP de O, e Silva AC de O, Hallak JEC, Crippa JAS, Nardi AE, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. juin 2012;34:S104-17.
19. Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, S. Thiessen M, Carroll C, Bonn-Miller MO. Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. *Clinical Psychology Review*. févr 2017;51:15-29.
20. Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *Journal of Psychiatric Research*. avr 2019;111:134-9.
21. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 juill 2013;45(3):199-210.
22. Moinas M, Angerville B, Naassila M, Dervaux A. P.007 Frequency of anxious and depressive symptoms in a population of cannabidiol users. *European Neuropsychopharmacology*. nov 2020;40:S5.
23. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041.
24. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1 janv 2014;40(1):23-30.
25. Reinarman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoactive Drugs*. juin 2011;43(2):128-35.
26. Lankenau SE, Ataiants J, Mohanty S, Schrage S, Iverson E, Wong CF. Health conditions and motivations for marijuana use among young adult medical marijuana patients and non-patient marijuana users. *Drug Alcohol Rev*. févr 2018;37(2):237-46.
27. Lintzeris N, Mills L, Suraev A, Bravo M, Arkell T, Arnold JC, et al. Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal access: the 2018–2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18). *Harm Reduct J*. déc 2020;17(1):37.
28. Sueur C. État des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des « substances hallucinogènes » au 21e siècle. *Psychotropes*. 2017;23(3):125.
29. McFadden BR, Malone T. Homegrown perceptions about the medical use and potential abuse of CBD and THC. *Addictive Behaviors*. 1 avr 2021;115:106799.

30. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *European Journal of Internal Medicine*. 1 mars 2018;49:7-11.
31. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 juin 2015;313(24):2456.
32. Webb CW, Webb SM. Therapeutic benefits of cannabis: a patient survey. *Hawaii J Med Public Health*. avr 2014;73(4):109-11.
33. Manning K, Garey L, Paulus DJ, Buckner JD, Hogan JBD, Schmidt NB, et al. Typology of cannabis use among adults: A latent class approach to risk and protective factors. *Addictive Behaviors*. 1 mai 2019;92:6-13.
34. Lintzeris N, Driels J, Elias N, Arnold JC, McGregor IS, Allsop DJ. Medicinal cannabis in Australia, 2016: the Cannabis as Medicine Survey (CAMS-16). *Med J Aust*. 3 août 2018;209(5):211-6.
35. Turna J, Balodis I, Munn C, Van Ameringen M, Busse J, MacKillop J. Overlapping patterns of recreational and medical cannabis use in a large community sample of cannabis users. *Comprehensive Psychiatry*. 1 oct 2020;102:152188.
36. Yamamori Y, Hindocha C, Yim J, Jones A, Walker H, Lewis G, et al. P.3.03 The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: A neurocognitive imaging study. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29:S680.
37. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. déc 2019;6(12):995-1010.
38. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy*. nov 2013;24(6):511-6.
39. Weinberger AH, Zhu J, Levin J, Barrington-Trimis JL, Copeland J, Wyka K, et al. Cannabis use among US adults with anxiety from 2008 to 2017: The role of state-level cannabis legalization. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 sept 2020;214:108163.
40. Buckner JD, Joiner TE, Schmidt NB, Zvolensky MJ. Daily marijuana use and suicidality: The unique impact of social anxiety. *Addictive Behaviors*. 1 avr 2012;37(4):387-92.
41. Baborik AL, Sterling SA, Campbell CI, Weisner C, Ramo D, Satre DD. Medical and non-medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. *J Affect Disord*. 1 déc 2018;241:8-14.
42. Karanges EA, Suraev A, Elias N, Manocha R, McGregor IS. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 3 juill 2018;8(7):e022101.
43. Park J-Y, Wu L-T. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: A review. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 août 2017;177:1-13.
44. Osborn LA, Lauritsen KJ, Cross N, Davis AK, Rosenberg H, Bonadio F, et al. Self-Medication of Somatic and Psychiatric Conditions Using Botanical Marijuana. *J Psychoactive Drugs*. déc 2015;47(5):345-50.

45. Smith JM, Mader J, Szeto ACH, Arria AM, Winters KC, Wilkes TCR. Cannabis Use for Medicinal Purposes among Canadian University Students. *Can J Psychiatry*. mai 2019;64(5):351-5.
46. Sarvet AL, Wall MM, Keyes KM, Olfson M, Cerdá M, Hasin DS. Self-medication of mood and anxiety disorders with marijuana: Higher in states with medical marijuana laws. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 2018;186:10-5.
47. Wall MM, Liu J, Hasin DS, Blanco C, Olfson M. Use of marijuana exclusively for medical purposes. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2019;195:13-5.
48. Keyhani S, Steigerwald S, Ishida J, Vali M, Cerdá M, Hasin D, et al. Risks and Benefits of Marijuana Use: A National Survey of U.S. Adults. *Ann Intern Med*. 4 sept 2018;169(5):282-90.
49. Goulet-Stock S, Rueda S, Vafaei A, Ialomiteanu A, Manthey J, Rehm J, et al. Comparing Medical and Recreational Cannabis Users on Socio-Demographic, Substance and Medication Use, and Health and Disability Characteristics. *Eur Addict Res*. 2017;23(3):129-35.
50. Hall W, Hoch E, Lorenzetti V. Cannabis use and mental health: risks and benefits. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. févr 2019;269(1):1-3.
51. Buckner JD, Zvolensky MJ, Schmidt NB, Carroll KM, Schatschneider C, Crapanzano K. Integrated cognitive behavioral therapy for cannabis use and anxiety disorders: Rationale and development. *Addictive Behaviors*. mars 2014;39(3):495-6.