

Les phytocannabinoïdes : mettre à jour notre image du *Cannabis Sativa L* ?

Nicolas Donzé

INTRODUCTION

Le cannabisⁱ, toujours vu comme une drogue dite “*douce*”, est avant tout la plante aux plus de 100 molécules, plus de 100 cannabinoïdes, avec le plus connu le THC, la molécule psychotrope, ainsi que de nombreux potentiels médicaments, dont le CBD. Pourtant, l'image du cannabis ne semble pas évoluer. “Religieusement”, certains y voient un outil pour la libération de nos soucis, alors que pour d'autres, cette plante est un poison destructeur de l'humanité. En fait, nos connaissances changent, les découvertes sur le métabolisme, les sites d'actions, les vertus thérapeutiques de cette plante nous permettent et même nous demandent de revoir notre appréhension naïve et émotionnelle de cette plante. Peut-être faut-il aujourd'hui, quitter l'esprit du “*Marihuana Tax Act*” de 1937¹.

Après la découverte de Raphael Mechoulam, en 1964, de la molécule active du *Cannabis Sativa L.*, le plus célèbre des cannabinoïdes, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol, ou Δ^9 -THC, la recherche a continué pour comprendre cette plante aux effets surprenants, à la fois psychotrope, mais avec de plus en plus d'études qui démontrent un grand pouvoir thérapeutique. Puis, dans les années 1990, la mise en évidence des récepteurs aux cannabinoïdes à la surface de presque toutes les cellules de notre corps et quelques années plus tard, des neurotransmetteurs “cousin” des cannabinoïdes, l'anandamide et le 2 arachidonyl-glycérol, que l'on classe dans la grande famille des endocannabinoïdes.

Dans la littérature récente, l'approche de cette plante a même changé. En effet, l'intérêt se concentre plus sur la cible des cannabinoïdes, à savoir le système endocannabinoïdeⁱⁱ qui devient un complexe réseau de signaux lipidiques, un endocannabinoïdome, qui joue un rôle dans le contrôle ou la modulation d'un grand nombre de processus pathologiques et physiologiques. Le système endocannabinoïde est constitué de récepteurs cannabinoïdes classiques (CB1 et CB2), également d'autres récepteurs (GPR55²) et des ligands dérivés de l'acide arachidonique, modulant l'activité des récepteurs comme les TRPV1³ et les PPAR- γ ⁴.

L'idée de cette revue est de ne pas laisser les brumes d'un seul cannabinoïde, le THC, masquer les qualités des plus de 100 autres constituants de cette plante.

¹ Le *Marihuana Tax Act Note 1* est une loi adoptée le 2 août 1937 aux États-Unis, instaurant la taxation de tous les acteurs¹ de la filière chanvre : importateurs, producteurs, industriels utilisateurs, intermédiaires commerciaux, prescripteurs tels que les dentistes, médecins et vétérinaires. Sans criminaliser directement l'usage ou la vente de cannabis, cette loi instaurait de lourdes peines (2 000 dollars d'amende et jusqu'à cinq ans d'emprisonnement) en cas d'infraction, ce qui dissuade son usage, compte tenu de l'importance du risque.

² Type de récepteur considéré récemment comme récepteur cannabinoïde qui jouerait un rôle dans la gestion de l'anxiété.

³ Récepteur qui module la sensation à la suite d'une brûlure et à la présence à la capsaïcine, ingrédient du poivre.

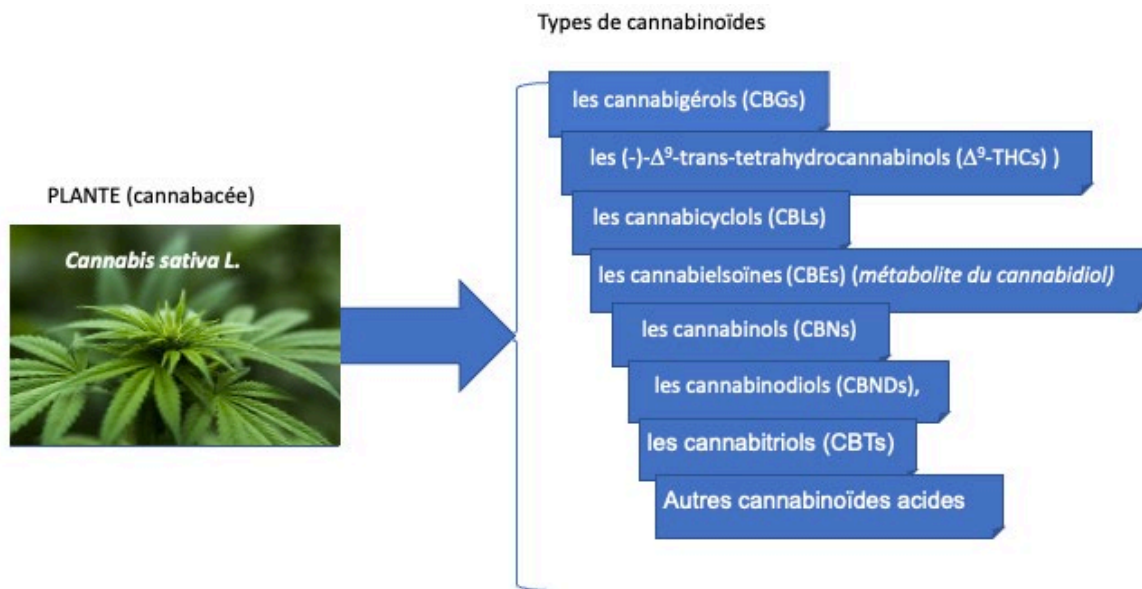
⁴ Récepteur qui module la fonction des adipocytes, le stockage des acides gras, le métabolisme du glucose, et peut-être signe de médicaments pour le traitement du diabète.

LES CANNABINOÏDES ET LES PHYTOCANNABINOÏDES

Les cannabinoïdesⁱⁱⁱ sont définis comme des composants terpenophénolique du *Cannabis sativa L* et jusqu'à récemment le phénylterpénoïde, plus connu sous le nom de Δ^9 -THC et quelques-uns de ces dérivés naturels étaient considérés comme les seuls produits d'une plante présentant une action sur les récepteurs cannabinoïdes. Pourtant, depuis quelques années, de nombreux produits de plantes sans relation avec le cannabis ont montré une capacité de lier les récepteurs cannabinoïdes. Il y a donc les cannabinoïdes et les phytocannabinoïdes qui sont tous les produits de plantes capables d'interagir avec des récepteurs cannabis ou présentant les qualités chimiques des cannabinoïdes. Les phytocannabinoïdes les plus connus sont des dérivés des acides gras, des terpènes, des polyphénols et d'autres. Parmi les dérivés des acides gras, on trouve les N-acyléthanolamines (NAEs) qui augmente l'activité du système endocannabinoïdes (voir tableau 1). Le N-linoléoyléthanolamide et le N-oleoyléthanolamide que l'on trouve, entre autres dans le chocolat (*Theobroma cacao L*) qui diminue la destruction de l'anandamide. Certains N-alkylamides que l'on trouve dans l'*Echinacea spp* se lient avec les récepteurs CB₂ avec les mêmes effets anti-inflammatoires que l'anandamide et agissent également sur les PPAR- γ . Une autre famille de molécules est intéressante sont les terpènes. Par exemple, le bêta-caryophyllène, un composant important du *Cannabis Sativa L* est un agoniste complet du récepteur CB₂. Il présente des qualités anti-inflammatoires et analgésiques. Un autre célèbre terpène, la salvionin A est un agoniste du récepteur opioïde de type kappa et de récepteurs CB.

Molécule	Plante d'origine	Récepteur cible	Effets
N-acyléthanolamines (NAEs) ⇒ N-linoléoyléthanolamide ⇒ N-oleoyléthanolamide	<i>Theobroma cacao L</i> (chocolat)		Diminution de la destruction de l'anandamide
N-alkylamides	<i>Echinacea spp</i>	Récepteurs CB ₂ PPAR- γ	Anti-inflammatoires
Terpènes ⇒ bêta-caryophyllène ⇒ salvionin A	<i>Cannabis Sativa L</i> <i>Salvia divinorum</i>	Récepteurs CB ₂ Récepteurs CB et récepteur opioïdes kappa	Anti-inflammatoires Analgésiques

Les cannabinoïdes^{iv} isolés dans la plante de *cannabis sativa* (Cannabaceae) sont plus de 100 différents cannabinoïdes et sont classifiés en différents types : les cannabigérols (CBGs), les cannabichromènes (CBCs), les cannabidiols (CBDS), les (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinols (Δ^9 -THCs), les (-)- Δ^8 -trans-tetrahydrocannabinols (Δ^8 -THCs), les cannabicycloles (CBLs), les cannabielsoïnes⁵ (CBEs), les cannabinols (CBNs), les cannabinodiols (CBNDs), les cannabitriols (CBTs) et différents autres cannabinoïdes acides.



Phytocannabinoids : Origins and Biosynthesis, Thies Gülk and Birger Lindberg Møller, Trends in Plant Science, October 2020, Vol 25, N° 10: 985-1004

Les préparations à base de phytocannabinoïdes ont été utilisées depuis longtemps en médecine humaine. Elles ont été investiguées pour leur activité antimicrobienne et antifongique et se sont montrées efficaces contre certaines maladies infectieuses chez l'humain et pourrait avoir des qualités antibiotiques intéressantes. Certains extraits de cannabis présentent^v une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positif de type *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*, ainsi que contre les bactéries Gram-négatif *Escherichia coli* et *pseudomonas aeruginosa*, mais ne présentent aucune activité contre les champignons pathogènes *Candida albicans* et *Aspergillus niger*. Lorsqu'ils sont testés séparément, le cannabigérol, le cannabidiol, le cannabichromène, le Δ^9 -THC, et le cannabinol présentent des activités antimicrobiennes contre les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline.

Chez les humains, les cannabinoïdes présentent différentes activités biologiques par leur interaction avec différents types de récepteurs cannabinoïdes (les récepteurs couplés à une protéine G (GPCRs), de type CB1 et CB2, des transporteurs d'ions (TRP) et des récepteurs de type PPAR γ). Le Δ^9 -THC exerce de nombreuses actions chez l'humain, comme une analgésie, une relaxation, une dysphorie, une tolérance et une dépendance. Cela est dû à l'action agoniste⁶ du Δ^9 -THC sur les récepteurs CB1. Le Δ^9 -THC est le principal constituant psychoactif du *Cannabis*. Le dronabinol (Marinol®) contient du

⁵ Métabolite du cannabidiol

⁶ En biochimie, un agoniste est une molécule interagissant avec un récepteur membranaire et activant celui-ci. L'agoniste imite en général le messageur endogène qui se lie habituellement avec le récepteur en question. Il peut être plus ou moins sélectif pour un type de récepteur.

Δ^9 -THC est indiqué comme anti-émétique chez des patients souffrants d'un cancer et sous chimiothérapie et comme stimulant de l'appétit chez des patients souffrants du SIDA. Il est également prescrit pour favoriser le sommeil. Le Δ^8 -THC est indiqué pour réduire la pression intraoculaire et est utilisé comme anti-glaucome.

Le CBD exerce ses effets pharmacologiques sur le système nerveux central et périphérique par son activité antagoniste⁷ sur les récepteurs CB1 et CB2, ainsi que par son action modulatrice des récepteurs opioïdes de type μ . Le CBD ne présente aucune toxicité entre 10 et 700 mg et se trouve par exemple dans une préparation comme l'Epidiolex® utilisé pour le traitement d'épilepsie résistante. Le CBD est anticonvulsif, anxiolytique, antipsychotique, antinausée, et anti rhumatoïde. L'administration de CBD diminue les effets psychotiques du Δ^9 -THC et diminue l'impact négatif du Δ^9 -THC sur la mémorisation. Ni le CBG, ni le CBC ne présentent de qualité psychotrope. Aucune étude sur les effets de ces molécules comme traitement en médecine n'ont été menée. Le Δ^9 -THCV est un antagoniste non psychoactif des récepteurs CB1 qui pourrait être utilisé pour le traitement d'intolérance au glucose associée à une obésité. Il existe encore d'autre phytocannabinoïdes (Δ^9 -THCA, cannabinoïdes acides) qui ne présente aucune activité psychotrope. De nombreuses études sont en cours pour une utilisation thérapeutique des phytocannabinoïdes, qui à part le Δ^9 -THC, ne présente aucune activité psychotrope.

⁷ Molécule interagissant avec un récepteur membranaire ou récepteur nucléaire et bloquant ou diminuant l'effet physiologique d'une autre molécule. L'antagoniste ne possédant pas de propriétés sur ce site de fixation (récepteur) empêche la fixation d'un ligand endogène.

LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

A l'origine^{vi}, il était supposé que les cannabinoïdes et les phytocannabinoïdes agissaient de manière non spécifique sur la membrane cellulaire. C'est en 1988, que William Anthony Devane et son équipe ont mis en évidence l'existence de sites de liaisons spécifiques aux phytocannabinoïdes situés dans tout le corps : les récepteurs CB1 et CB2.

Récepteurs du système endocannabinoïde

Les récepteurs CB1 sont particulièrement présents dans les régions motrices et sensibles du cerveau vu l'importance de leurs actions sur la motivation et la connaissance. Les récepteurs CB1 sont exprimés rapidement dans le fœtus aux différentes périodes fœtales. Des expériences chez le rat, montrent que le nombre des récepteurs CB1 augmente entre la période de l'adolescence et l'âge adulte. La distribution des CB1 présente des différences entre le cerveau d'un enfant et celui d'un adulte. Les CB1 sont abondants dans la matière blanche pendant l'enfance mais diminuent à l'âge adulte. La question se pose de savoir si cette répartition différente pourrait exercer une influence sur le changement de comportement de l'enfance à l'âge adulte. Les récepteurs CB1 sur la partie présynaptique des neurones. Cette position facilite leur mission à savoir l'inhibition de la libération d'autres neurotransmetteurs. L'activation des récepteurs CB1 stimule l'action d'enzymes qui module la plasticité synaptique⁸, la migration des cellules et la possible croissance neuronale. Alors que l'on imaginait que les CB2 ne se situaient que dans les cellules du système immunitaires, ces récepteurs ont été également observés dans le système nerveux central, mais en nombre moins important que les CB1.

Agoniste endogène du système endocannabinoïde.

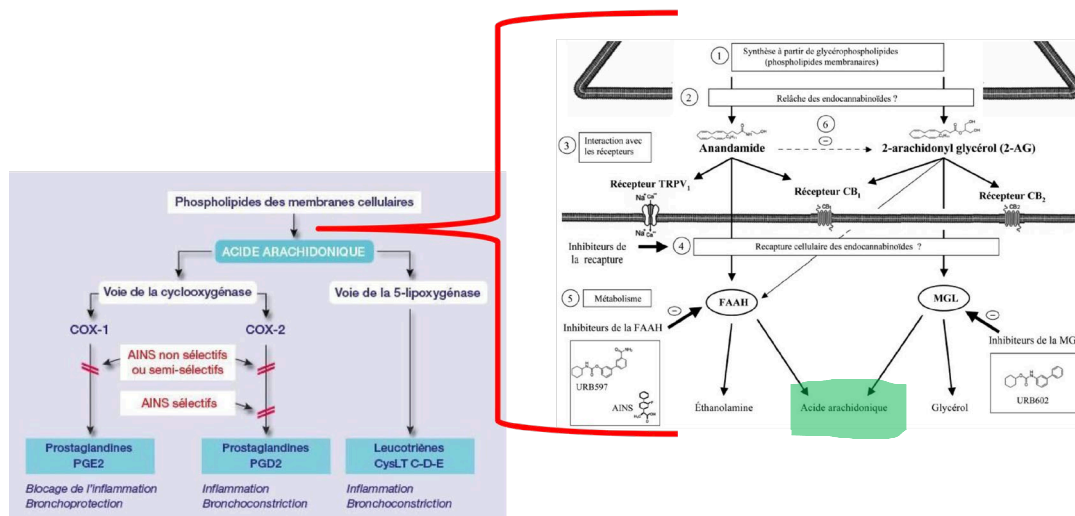
La découverte des récepteurs cannabinoïdes a laissé penser que des molécules endogènes qui pourrait stimuler ou inhiber ces récepteurs soient également présent dans le corps humain. Le fait que le THC, qui par un heureux hasard se lie à ces récepteurs soit un lipide, a conduit à l'hypothèse que des cannabinoïdes endogènes soient également des lipides. Dans ce contexte, deux composés ont été identifiés, un dans le cerveau, le N-arachidonyle éthanolamine (Anandamide, du sanscrit ananda, qui veut dire joie suprême) et un autre dans les tissus périphériques, le 2-AG (2 arachidonyle-glycérol). Contrairement aux autres neurotransmetteurs, ces deux molécules ne sont pas stockées dans des vésicules, mais synthétisés lorsque cela est nécessaire. Contrairement aux THC, qui se métabolise lentement, les endocannabinoïdes sont rapidement éliminés par un transport transmembranaire. Dans la cellule, l'anandamide est transformé en acide arachidonique et en éthanolamine grâce à l'action d'une enzyme (FAAH).

⁸ Capacité du système nerveux de former et de défaire des connexions entre les neurones (synapses).

L'ENDOCANNABINOÏDOME

La définition^{vii} classique du système endocannabinoïde est un système complexe composé de deux récepteurs à cannabis (CB1 et CB2), de ligands endogènes (les endocannabinoïdes) et de 5 enzymes nécessaires à leur synthèse et leur dégradation. Mais la recherche a mis en évidence l'existence de nombreuses autres molécules qui agissent comme endocannabinoïdes. Ce sont de longues chaînes d'acide gras. Vu l'existence d'une pléthore de molécules qui ont des fonctions communes avec les endocannabinoïdes, on parle désormais d'endocannabinoïdome. Selon le système de classification IUPHAR⁹, un endocannabinoïde est un composé endogène capable de lier et d'activer les récepteurs CB1 et CB2. À ce jour, au moins 9 de ces endocannabinoïdes "classiques" sont connus et tous sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés ou d'acide oléique. De nouvelles molécules ont été mises en évidence qui sont des dérivés de différents acides gras. Les endocannabinoïdes sont structurellement liés à différentes classes d'acides gras (amides, esters, éthers...) Ces molécules agissent également sur des récepteurs différents des classiques CB1 et CB2 (récepteurs GPR55, GPR18, GPR119, TRPA1, TRPV1, PPAR etc).

Un autre élément^{viii} intéressant est la synthèse de l'acide arachidonique, élément important de la réponse inflammatoire. Il apparaît en effet que le métabolisme de l'anandamide et du 2-AG conduit à la production d'acide arachidonique.



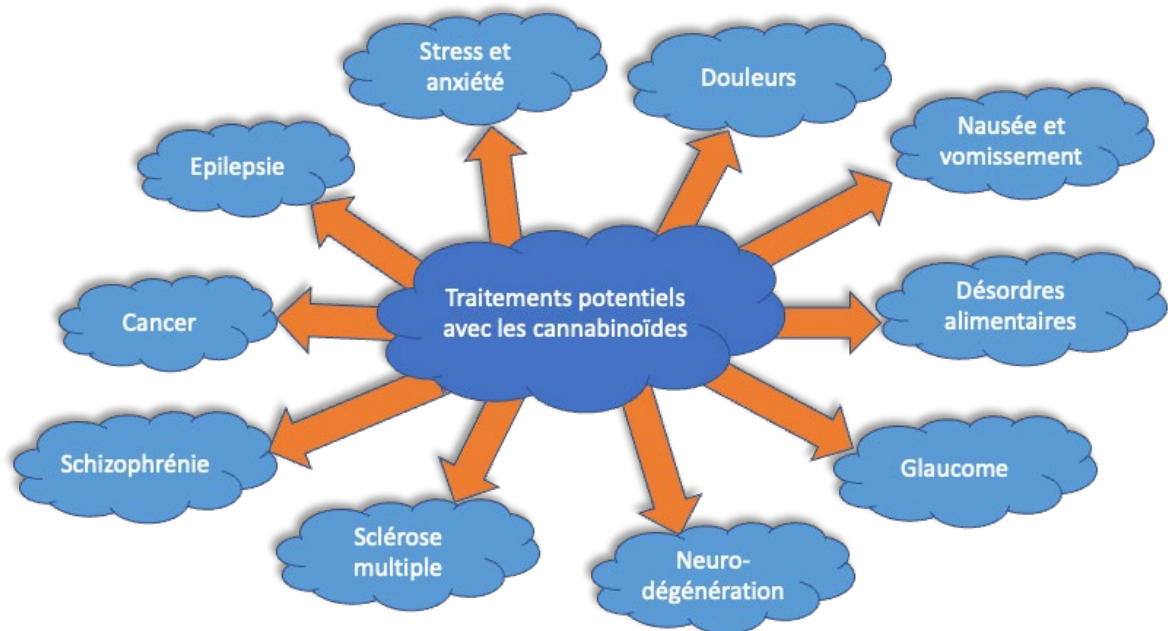
La mise^{ix} en évidence de ces molécules endocannabinoïdes (eCB) et de l'endocannabinoïdome vont probablement modifier notre approche de la neurobiologie et de la physiologie humaine.

⁹ The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)

LE CANNABIDIOL : mini-REVIEW

Le cannabidiol^x est un composant majeur, non psychotrope de la plante de *Cannabis Sativa* dont on mesure de plus en plus les effets thérapeutiques. Il présente également une grande sécurité d'utilisation. Les effets secondaires sont rares et surtout légers : fatigue, diarrhée ou augmentation de la température. De plus, l'interaction avec d'autres médicaments présente en général, peu de risques. Il n'y a, en effet pas de preuve de développer une dépendance ou d'une consommation abusive du CBD l'annonce le " World Health Organisation Expert Committee on Drug Dependence^{xi}".

Les effets supposés du CBD, activité anti-inflammatoire, antioxydant, anticonvulsive, anxiolytique et cytotoxiques sont médiés par l'activation, entre autres, des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (comme agoniste faible), des récepteurs cannabinoïdes de type 2 (comme agoniste inverse), des récepteurs sérotoninergiques 1a (5-HT1A), de la protéine G couplé au récepteur 55 (GRP55), de la protéine G couplé au récepteur 18 (GRP18) et au récepteur



S.P.H. Alexander / Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 64 (2016) 157 - 166

Une étude clinique^{xii} indiquent que le cannabidiol (CBD), le composant principal non addictif du cannabis par son action avec les récepteurs sérotonine 5HT1A, pourrait posséder des effets analgésiques et anxiolytiques. Une expérience montre qu'en augmentant la dose de CBD (0.1 – 1.0 mg/kg) l'activité des neurones sérotoninergiques diminuent. Une injection répétée de CBD (5 mg/kg/jour) en sous-cutanée pendant 7 jours, peut augmenter la sécrétion de sérotonine. Un traitement de 7 jours de CBD diminue l'allodynie¹⁰ mécanique, l'anxiété et normalise l'activité de la sérotonine.

Une hypothèse pour comprendre l'activité du CBD se trouverait dans son effet agoniste sur le récepteur sérotonine de type 5-HT1A et la régulation de l'anandamide, dans des situations psychiatriques, et son effet agoniste sur les récepteurs vanilloïdes (TRPV1), les récepteurs opioïdes μ et δ pour la régulation de la douleur et sur son effet inhibiteur du TNF- α dans des conditions inflammatoires.

On peut le voir, les actions de ce cannabidiol ne s'arrêtent pas uniquement sur le système endocannabinoïde. Le mécanisme^{xiii} exact d'action est encore inconnu. Un mécanisme proposé est l'action antagoniste non compétitive sur les récepteurs de type CB1 et CB2. Présents dans le système nerveux central (SNC), particulièrement dans les régions responsables de la perception de la douleur. Dans une étude de Laprairie et al, l'hypothèse de l'action du CBD est qu'il est un modulateur allostérique¹¹ négatif (NAM) sur l'internalisation du CB1 présente une action sur le recrutement des protéines arrestin 2^{xiv}. Les récepteurs de type CB2 sont plus souvent associés au système immunitaire. Ainsi un effet antagoniste contre ces résultats induit une inhibition de la réponse inflammatoire. Une étude sur des ovaires de hamster par Thomas et al. suggère que même à faible concentration, le CBD peut interagir avec les récepteurs CB1 et CB2 et induire une réponse thérapeutique en combinaison avec du THC. Pourtant, il se peut que le CBD agisse sur d'autres récepteurs que les CB. Par exemple les récepteurs GPR3 (G protein-coupled receptor 3). Ce GPR3 est exprimé dans le cerveau et est impliqué dans le développement neuronal, la douleur et la régulation de l'émotion.

Le CBD peut être absorbé de différentes façons. La plus commune est de le fumer. Cette voie n'est pas appréciée dans un contexte médical. La vaporisation est considérée comme une alternative plus saine, qui permet l'obtention d'un effet au pic rapide en moins de 10 minutes. La biodisponibilité du CBD est d'environ 30 % et dépend de la technique d'inhalation utilisée. Une administration orale est possible, mais vu la qualité lipophile du CBD la biodisponibilité se situe à environ 6 %. Le CBD principalement métabolisé dans le foie, présente une demi-vie d'élimination entre 18 et 32 heures.

¹⁰ douleur provoquée par un stimulus qui ne cause habituellement pas de douleur.

¹¹ Propriété d'une enzyme dont l'activité est modifiée lorsque sa structure spatiale tertiaire ou quaternaire est transformée par une molécule organique fixée à un site différent du site actif de l'enzyme. (Larousse)

Interactions avec d'autres médicaments.

Une étude^{xv} sur 8 semaines a étudié les interactions entre le clobazam (anticonvulsivant) et le CBD chez 12 enfants souffrants d'épilepsie réfractaire. Un traitement au CBD sous forme orale au début avec 5 mg/kg avec une augmentation par semaine de 5 mg/kg jusqu'à 25 mg/kg. Il a été observé que la co-administration de CBD augmente la concentration plasmatique du clobazam de 60 à 80 %, et de 300 à 500 % pour le métabolite actif du clobazam (norclobazam). Cela a permis de diminuer la dose quotidienne de clobazam à environ 1 mg/kg/jour. Comme le métabolisme du clobazam et du CBD demandent l'action des CYP3A4 et CYP2C19, il est important d'en tenir compte lors de thérapies combinés avec ces deux molécules.

Cannabidiol comme traitement.

La douleur chronique^{xvi} peut être récurrente ou chronique et peut durer des mois. A la suite de l'épidémie des opioïdes, les cannabinoïdes sont devenus un sujet d'intérêt. Comme le CBD ne présente ni d'effet psychoactif ni d'effets secondaires graves, il devient un candidat dans la pharmacopée moderne.

Une étude^{xvii} en double aveugle, randomisé, sur des patients connus pour des souffrances neurologiques diagnostiquées a été récemment conduites. Tous ces patients étaient cliniquement stables, mais les traitements standards ne présentaient aucun effet. Dans cette étude, les patients ont été traités pendant 2 semaines. Les paramètres testés étaient la douleur, les spasmes musculaires, la spasticité, la perte de contrôle de la vessie. L'utilisation de CBD seul a présenté des résultats statistiquement significatifs pour le traitement de la douleur par rapport au placebo. Pour les autres paramètres, une amélioration par rapport au placebo fut observée, mais cela n'était pas statistiquement significatif. L'utilisation de CBD:THC améliore statistiquement les spasmes musculaires, mais pas la douleur ou le contrôle de la vessie.

Une autre étude^{xviii} montre que le cannabis médical (CBD, CBD : THC) pourrait être utile pour diminuer la consommation de benzodiazépines, dont on connaît les propriétés addictogènes. Cette étude montre que sur une cohorte de 146 patients sous traitement de benzodiazépine, environ 45 % ont cessé l'usage de leur traitement de benzodiazépines après 6 mois.

Dans une étude^{xix}, il a été également observé que le Cannabidiol peut agir comme anxiolytique lors d'un test de prise en parole en public. L'objectif est de comparer les effets aigus de différentes doses de CBD et de placebo chez des volontaires devant parler en public, qui est bon test pour observer l'anxiété. 57 hommes en bonne santé ont reçu une dose orale de CBD en trois différentes concentrations : 150 mg (n=15), 300 mg (n=15), 600 mg (n= 12) ou placebo (n=15). Comparé au placebo, une dose de 300 mg de CBD réduit significativement l'anxiété durant le discours. Ce n'est pas le cas ni, avec les concentrations de 150 mg, 600 mg et le placebo.

CONCLUSION

A la lecture de la littérature, on voit bien que le cannabis ne doit plus être considéré comme une simple plante qui engendre des débats obsolètes quant à sa légalisation ou son interdiction. Plus qu'un poison, le cannabis et les cannabinoïdes sont un monde de molécules qui sans être la panacée, pourraient, voire devraient être utilisés dans la pharmacopée moderne. Respectant le principe du *'primum non nocere'*, le cannabidiol, par exemple, présente de nombreuses vertus et garde un avantage intéressant : sa faible toxicité.

De plus, grâce à la découverte du système endocannabinoïde et de l'ensemble des molécules qui constituent l'endocannabinoïdome, de nouvelles perspectives très intéressantes s'ouvrent pour le développement de nouvelles thérapies.

Aujourd'hui la médecine moderne devrait oser, devrait essayer, des traitements à base de cannabinoïdes, dont le CBD. Cette molécule pourrait remplacer ou compléter, des traitements aux opioïdes, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, aux benzodiazépines, au paracétamol et d'autres. Alors essayons.

Post scriptum.

On peut lire dans la presse suisse récente qu'*"une commission parlementaire ouvre la porte à la levée de l'interdiction du cannabis"*. Ce "cannabis" vise celui que l'on fume de manière dite festive. Le parlement souhaite également revoir les lois qui impliquent l'usage du "cannabis" médical. Cette volonté de notre parlement présente une approche qui ne tient pas compte des nouvelles découvertes de la science moderne. Lorsque les parlementaires discutent du sujet de cannabis, à quoi font-ils référence? En fait, ils ne considèrent que le THC ou le CBD. La loi sur les stupéfiants a d'ailleurs été modifiée afin de préciser le taux autorisé de THC légal en Suisse.

Dans l'article 2, sous la rubrique "définitions" de la loi sur les stupéfiants^[1] (LStup, 812.121), sont considérés comme stupéfiants sous le point a : "les substances et préparations qui engendrent une dépendance et qui ont des effets de type morphinique, cocaïnique ou cannabique, et celles qui sont fabriquées à partir de ces substances ou préparations ou qui ont un effet semblable à celles-ci."

En ce qui concerne les cannabinoïdes, l'ordonnance du DFI les définit comme, des substances psychotropes, des précurseurs et des adjuvants chimiques" (OTStup-DFI) du 30 mai 2011 (812.121.11). Cette ordonnance énumère la liste des substances soumises à contrôle (Art 1) et précise les informations suivantes pour les produits cannabiques :

Cannabis	Plante de chanvre ou parties de plante de chanvre présentant une teneur totale moyenne en THC de 1,0 % au moins et tous les objets et préparations présentant une teneur totale en THC de 1,0 % au moins ou fabriqués à partir de chanvre présentant une teneur totale en THC de 1,0 % au moins.
chanvre	voir sous cannabis
chanvre, boutures	pour les plantes de chanvre présentant une teneur totale en THC de 1,0 % au moins
chanvre, extrait	voir sous cannabis
chanvre, graines	pour les plantes de chanvre présentant une teneur totale en THC de 1,0 % au moins.
chanvre, huile	voir sous cannabis
chanvre, résine haschich	

On constate donc, que dans cette ordonnance, le cannabis est illégal, lorsque la concentration en THC est supérieure à 1.0 % et lorsqu'il s'agit de résine de chanvre. Cette distinction est surprenante et laisse penser que l'on ne considère pas la plante de cannabis et ses dérivés à la lumière des publications scientifiques récentes. En effet, la plante de *cannabis sativa* est riche de plus de 100 différents cannabinoïdes, dont, seul le THC est euphorisant et altère nos capacités à interagir de manière contrôlée avec le monde. Les autres cannabinoïdes n'induisent pas ces effets délétères. Ainsi, peu importe l'origine du THC que ce soit du chanvre, de la résine, des graines, ou quelques préparations, seule une concentration inférieure à 1.0 % est relevant. Le législateur a probablement oublié de classer correctement la résine qui devrait, dans ce tableau, contenir l'information "voir sous cannabis".

Une nouvelle réflexion sur ces cannabinoïdes devrait être menée au vu non seulement des nombreux et récents travaux de recherches sur le système endocannabinoïdes, mais également par rapport à la distinction fondamentale à considérer entre drogues et médicaments. Ne l'oublions pas : une drogue est un xénobiotique¹² consommé par une personne en bonne santé, alors qu'un médicament est un xénobiotique consommé par une personne souffrant d'une maladie.

¹² Un xénobiotique (du grec ancien ξενος « étranger » et βιος « vie ») est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle

REFERENCES

- ⁱ *Therapeutic potential of cannabis-related drugs*, Stephen P.H. Alexander, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 64 (2016) 157 - 166
- ⁱⁱ *Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist?*_Jürg Gertsch, Roger G Pertwee and Vincenzo Di Marzo ;*British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 523–529
- ⁱⁱⁱ *Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist?*_Jürg Gertsch, Roger G Pertwee and Vincenzo Di Marzo ;*British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 523–529
- ^{iv} *Phytocannabinoids : Origins and Biosynthesis*, Thies Gülk and Birger Lindberg Moller, *Trends in Plant Science*, October 2020, Vol 25, N° 10: 985-1004
- ^v *Antimicrobial activity of Cannabis sativa L.* *J. Chinese Med.* 2012, 3, 61-64, Ali.E.and Almagboul
- ^{vi} *The endocannabinoid System ant the Brain*, Raphael Mechoulam and Linda A. Parker, *Annu. Rev. Psychol.* 2013. 64 : 6.1 – 6.27
- ^{vii} *Endocannabinoidome*, Iannotti Fabio Arturo, Piscitelli Fabiana, November 2018 in eLS. John Wiley & Sons, Ltd : Chichester.
- ^{viii} *The Endocannabinoidome*, *The World of Endocannabinoids and Related Mediators*; Vincent di Marzo, Jenny Wang (Academic Press), 2014
- ^{ix} *Endocannabinoidome*, Iannotti Fabio Arturo, Piscitelli Fabiana, November 2018 in eLS. John Wiley & Sons, Ltd : Chichester.
- ^x *A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations*, S.A. Millar et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1888–1900
- ^{xi} 19003_40th ECDD TRS report_For Web.pdf (who.int)
- ^{xii} *Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain* Danilo De Gregorioa , Ryan J. McLaughlinb , Luca Posaa,c, Rafael Ochoa-Sancheza , Justine Ennsa , Martha Lopez-Canula , Matthew Abouda , Sabatino Maioned , Stefano Comaia,e, Gabriella Gobbia,c,* January 2019-Volume 160-Number 1 www.painjournalonline.com
- ^{xiii} *Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain* Ivan Urits et al, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 34 (2020) 463e477
- ^{xiv} *Endocytose des récepteurs couplés aux protéines G*, Mark G.H. Scott, Alexandre Benmerah, Stefano Marullo, *MEDECINE/SCIENCES* 2004; 20 : 78-83
- ^{xv} *Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, et al. Drug–drug interaction between clobazepam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia.* 2015;56:1246–1251.
- ^{xvi} *Ivan Urits, et al Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 34 (2020) 463 - 477
- ^{xvii} *Wade DT, Robson P, House H, et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil* 2003 Feb;17(1):21e9.
- ^{xviii} *Chad Purcell, Cannabis and Cannabinoid Research Volume 4, Number 3, 2019, Reduction of Benzodiazepine Use in Patients Prescribed Medical Cannabis*
- ^{xix} *Linares IM Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test J Psychiatry . Jan-Feb* 019;41(1):9-14.