

Le potentiel du cannabis thérapeutique

Parmi les nombreux composants du cannabis, deux sont particulièrement passés au crible : le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le THC a notamment des effets antinauséux, myorelaxants ou de stimulations de l'appétit alors que le CBD est anticonvulsif, analgésique ou encore anxiolytique. Des applications thérapeutiques sont exploitées pour des maladies comme la sclérose en plaques ou pour atténuer les effets secondaires de traitement lourds d'affections graves comme le cancer ou le SIDA. D'autres usages médicaux sont étudiés, notamment pour de nombreux problèmes inflammatoires, des douleurs chroniques ou pour les crises d'épilepsie. Le potentiel thérapeutique est aujourd'hui un champ de la recherche médicale prometteur. Si les études cliniques à grande échelle sont encore rares, il existe néanmoins de nombreuses études de petits échantillons ainsi que des retours de patients très encourageants.

Propriétés thérapeutiques du THC et du CBD

Deux principaux cannabinoïdes intéressent les chercheurs. Premièrement le THC, aux effets psychotropes prisés par les consommateurs, mais également aux nombreuses vertus thérapeutiques. Ensuite le CBD qui a des propriétés d'ordre thérapeutiques, sans effet psychotrope significatif. Toutefois, 120 autres molécules de cette famille ont été identifiées (i). Les multiples effets thérapeutiques du cannabis n'ont été que récemment répertoriés méthodiquement (ii).

Le THC a de nombreuses propriétés dont de puissants effets anti-vomitifs, anti-nauséux, anti-spastiques ou encore antidouleurⁱⁱⁱ. Le CBD n'a lui aucun effet intoxicant, n'est donc pas stupéfiant et peut même agir contre les propriétés psychoactives du THC ou être combiné avec ce dernier pour un effet analgésique accru. Il présente des effets analgésiques, anticonvulsifs, neuro-protecteurs et anxiolytiques^{iv}. Les principales

vertus thérapeutiques ont été répertoriées dans la table 1 à la fin du présent document.

Effets positifs sur la sclérose en plaques

L'une des possibilités thérapeutiques les plus encourageantes pour le THC et le CBD est celle dans le traitement des crampes musculaires et les spasmes symptômes de la sclérose en plaques. C'est l'affection la plus fréquente entraînant une invalidité permanente chez les jeunes adultes. Cette maladie est encore peu comprise et son caractère probablement auto-immun empêche d'arrêter sa progression.

« La tolérance est jugée bonne, les effets indésirables sont classés comme étant principalement modérés et passagers. »

Dr. Claude Vaney¹

Ainsi, l'atténuation des symptômes est la préoccupation centrale d'une amélioration de la qualité de vie. Les études qui ont été examinées notamment par méta-analyse de l'association médicale américaine (v) ont

¹ Vaney, C. (2015). Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques : possibilités et limites. Revue Médicale Suisse, 11(312-4), 312-314.

rapporté des effets intéressants selon les dimensions examinées.

Aujourd'hui en Suisse, les spasmes musculaires violents et douloureux peuvent être traités médicalement par le Sativex[®], un extrait de cannabis contenant une quantité égale de THC et de CBD. Il est ainsi possible notamment de réduire les doses d'opiacés en profitant de la synergie qui existe entre les deux effets analgésiques.

Ce type de traitement n'est pas systématiquement remboursé par les caisses, même si les demandes sont souvent acceptées, car les alternatives sont moins coûteuses. Néanmoins, la situation est difficile pour les patients qui doivent avancer l'argent nécessaire aux soins sans aucune garantie de résultats^(vi).

Apaisement durant le traitement du cancer ou du SIDA

Le cannabis a des propriétés contre les troubles de l'appétit et l'amaigrissement qui apparaissent souvent dans le cas des traitements lourds pour lutter contre le cancer ou le VIH. Ici, les cannabinoïdes peuvent agir en stimulant directement l'hypothalamus, partie du système cérébral active dans le contrôle de la faim, où sont présents de nombreux récepteurs cannabinoïdes et permettant une stimulation intense. De plus, les nausées sont réduites grâce à leurs propriétés anti-vomitives.

La présence de récepteurs du cannabis dans les intestins est également intéressante, car elle augmente lorsque la faim se fait sentir. Les résultats de recherches sur les effets sur la prise de poids^(vii) ou les nausées^(viii) des patients atteints par un cancer ou le VIH^(ix).

Concernant le cancer, certaines études expérimentales avancent sur des pistes de traitement à base de cannabis directement

anti-cancérogènes qui pourraient réduire la croissance de cellules tumorales^(x).

Lutter contre les douleurs

Les cannabinoïdes permettent de lutter efficacement contre les douleurs chroniques (rhumatisme, migraines) et aiguës. Le sommeil est souvent facilité^{xi} et les effets analgésiques sont ressentis également chez des patients ayant des résistances aux antidouleurs conventionnels^{xii}. En outre, il semble que même de faibles doses de THC puissent permettre une amélioration notable avec des effets secondaires limités. L'association du cannabis avec les opioïdes est efficace et permet de réduire la quantité nécessaire de ces derniers pour un effet identique avec moins d'effets secondaires^{xiii}. Ainsi, les premiers résultats en provenance des États-Unis montrent que la consommation et les overdoses mortelles liées aux opioïdes diminuent dans les états qui ont légalisé le cannabis^{xiv} et que la consommation de médicaments analgésiques traditionnels chute parallèlement^{xv}.

« Dans un nombre grandissant de pays, les décideurs tâchent de trouver des moyens pragmatiques de gérer la situation en étant à la fois rationnel et compatissant par rapport à leurs concitoyens et ouvrent des possibilités de soulager leurs douleurs avec des médicaments à base de cannabis. »

Dr. Franjo Grotenhermen et Kirsten Müller-Vahl²

Il s'agit d'une application prometteuse car la prévalence des personnes souffrant de ce

² "In an increasing number of countries, policymakers try to find pragmatic ways to deal with this situation by both being rational and compassionate with their citizens and open possibilities to get relief from their suffering by the use of cannabis-based medicines." in Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. Critical Reviews in Plant Sciences, 35(5–6), 1–27.

type de symptômes est élevée, entre maladies chroniques et accidents.

Traitement de l'épilepsie, des maladies inflammatoires de Parkinson

Le cannabis est une plante aux effets très nombreux, dont les applications ne se limitent pas à ce que nous avons discuté ici. Il existe également de possibles usages thérapeutiques dans les cas d'épilepsie, où le cannabis peut réduire la fréquence des crises^(xvi), réduire les dyskinésies dans le cas de la maladie de Parkinson^(xvii). En outre, il a des effets anti-inflammatoires pouvant être utilisés pour lutter contre des maladies comme celle de Crohn^{xviii} ou antioxydants pour de larges applications^{xix}. Un plus large panorama est disponible dans la table 1 en fin de document.

Ces relations doivent toutefois faire l'objet d'études plus poussées et plus complètes. Fait réjouissant toutefois : les études réalisées à petites échelles et les rapports médicaux soulignent déjà le fort potentiel du THC et d'autres cannabinoïdes pour le traitement de plus de 50 maladies et pathologie. Il faudra des décennies pour examiner cela à travers des études de grandes ampleurs.

Historique des connaissances

Les propriétés thérapeutiques du cannabis sont connues depuis des siècles^(xx) et ont été exploitées dès l'Égypte ancienne^(xxi) puis dans la médecine ayurvédique^(xxii) et dans la médecine traditionnelle chinoise^(xxiii) où il était aussi bien employé dans des cas de maladies mentales que de rhumatismes. Alors que son usage s'est poursuivi dans ces régions, il a été importé seulement en 1839 en médecine occidentale par le médecin et scientifique écossais Sir William Brooke O'Shaughnessy. Les laboratoires

pharmaceutiques les plus importants s'en sont emparés pour des préparations industrielles aux effets sédatifs et analgésiques mais aussi pour le traitement de maladies "époussantes"^(xxiv).

Toutefois, au début du 20^e siècle, son attrait a drastiquement diminué en raison notamment des difficultés à standardiser les préparations et les dosages. Des facteurs moraux se s'y sont ajoutés, le cannabis ayant été inscrit dans les conventions internationales de l'opium. Coup de grâce en 1937 : les États-Unis^(xxv) l'interdisent. Le monde entier les suit à travers la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Toutefois, la recherche n'a pas été complètement stoppée et c'est en 1964 que Gaoni et Mechoulam ont identifié le fameux THC, le Δ -9-tétrahydrocannabinol^(xxvi), ouvrant de nombreuses et nouvelles possibilités. Puis, début des années 90 que l'on décrit avec précision le fonctionnement du système endocannabinoïde, soit les cannabinoïdes directement sécrétés par le corps humain^(xxvii).

« L'incorporation de culture populaire et application de méthode scientifique par [William Brooke O'Shaughnessy dans les années 1830] ont rapidement mené à l'adoption d'extraits de cannabis et alcoolatures en Europe et en Amérique du Nord »

Ethan B. Russo³

Ce système, pourtant bien antérieur à la plante^(xxviii) en a néanmoins hérité l'appellation, d'une façon similaire à

³ "[William Brooke O'Shaughnessy] incorporation of folk knowledge and application of the scientific method quickly led to the adoption of cannabis extracts and tinctures in Europe and North America." Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chemistry and Biodiversity.

l'endorphine, abréviation de « endogenous morphine ». Il est composé de deux types de récepteurs présents en grande quantité dans le cerveau mais aussi dans d'autres tissus. Les molécules comme le THC et le CBD s'associent à eux grâce à leur forme à ces récepteurs^{xxxix} et les « activent ». L'endroit où se passe la stimulation endocannabinoïde va déterminer l'effet exact obtenu^{xxx}, agissant sur la mémoire, l'anxiété, la faim ou encore les comportements compulsifs. Les cannabinoïdes jouent un rôle particulièrement important dans l'activation d'autres neurotransmetteurs, notamment en calmant leurs sécrétions. Ils ont donc un effet neuroprotecteur, luttant contre une stimulation trop forte des cellules nerveuses (^{xxxix}).

Aujourd'hui, ce système complexe, que n'avons fait qu'effleurer, est très étudié afin de mieux saisir les mécanismes qui le caractérisent. Certains scientifiques ont postulé que de nombreuses conditions pathologiques peuvent être comprises comme des syndromes de déficiences du système endocannabinoïde^{xxxii}. Ainsi, ce n'est pas seulement les leçons du passé qui nous poussent à expérimenter des traitements utilisant les cannabinoïdes, mais également de nouvelles recherches mettant en avant d'autres propriétés. La procédure qui accompagne l'acceptation de préparation à base de cannabis est aussi complexe que celle qui concerne des produits entièrement inconnus (^{xxxiii}).

« [...] Moduler l'activité du système endocannabinoïde a offert des promesses thérapeutiques dans un grand nombre de maladies disparates et de conditions pathologiques [...] »

Pal Pacher, Sándor Bátkai et George Kunos⁴

La recherche continue

Malgré le potentiel, les recherches cliniques sur un nombre important de patients sont encore rares aujourd'hui et la plupart des études réalisées se concentrent sur de petits échantillons^{xxxiv}. Néanmoins, les résultats sont encourageants, ce qui fait que d'un côté, les patients et les médecins connaissent les vertus de la plante alors que de l'autre, les tests cliniques sont encore à leurs débuts, même s'ils sont encourageants. C'est ce que les chercheurs Grotenhermen et Mühlner-Vahl appellent le « dilemme du cannabis ». L'élargissement des études au niveau international ainsi qu'une attitude moins dogmatique, notamment en Europe et dans les Amériques, offre un horizon très encourageant. Elles devraient permettre aux patients de bénéficier de nouvelles thérapies au potentiel intéressant pour traiter des maladies pour lesquelles peu de solutions existent. En outre, les effets secondaires semblent relativement limités quand les patients sont suivis avec soin.

S'il existe un usage récréatif du cannabis, il est très probable que de nombreuses personnes en Suisse utilisent le cannabis pour soulager des symptômes ou traiter certaines conditions dans le cadre de la loi ou en dehors.

⁴ “[...] modulating the activity of the endocannabinoid system turned out to hold therapeutic promise in a wide range of disparate diseases and pathological conditions [...]” Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389–462.

Table 1 : Effets thérapeutiques du cannabis étudiés et possibles applications

Effets thérapeutiques	Exemple de traitement et de conditions	Cannabinoïdes
Anti-vomitif, anti-nauséeux	Réduction des nausées et vomissements dus à la chimiothérapie.	THC, CBD combiné au THC
Antipsychotique	Schizophrénie, psychose	CBD haut dosage
Anxiolytique ; anti-anxieux	Anxiété, syndrome de stress posttraumatique	CBD
Baisse de la pression oculaire	Glaucome	THC
Antidouleur, analgésique	Douleurs chroniques d'origine neurogène, rhumatismes, migraines, douleurs liées à des lésions de la colonne, combinaison possible avec des doses réduites d'opioïdes	THC, CBD
Sédatif	Troubles du sommeil (syndrome des jambes sans repos)	CBD
Augmentation de l'appétit et amélioration du goût	Inappétence et perte de poids (par exemple en cas de traitement contre le SIDA ou anorexie)	THC, potentiellement le CBD
Myorelaxant, anticonvulsif et antispasmodique	Symptômes de la sclérose en plaques, épilepsie, conséquences de lésions de la colonne, maladie de Parkinson, dystonie	THC, CBD
Psychoactif	Antidépresseur Potentiels effets secondaires indésirables (mais diminué par le CBD)	THC (<i>le CBD diminue ces effets</i>)
Anti-tumeur	Cancer	THC, CBD
Anti-inflammatoire	Inflammations chroniques, maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique de l'intestin	CBD, THC
Anti-compulsif	Syndrome de la Tourette, tics	THC, CBD
Vaso et bronchodilatation	Diminution des symptômes négatifs dans des cas de maladies respiratoires, asthmes	THC
Neuroprotecteur et antioxydant	Protection des cellules nerveuses	CBD, THC

Sources :

Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 1–27. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1265360>

Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>

-
- ⁱ ElSohly, M. A. (2016). My Journey with Cannabis: Past, Present and Future. Presentation at the SACM Conference, Basel, Switzerland.
- ⁱⁱ Pertwee, R. G. (2014). *Handbook of Cannabis* (Vol. XXXIII). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 1–27. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1265360>
- ⁱⁱⁱ Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- ^{iv} Vaney, C. (2015). Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Revue Médicale Suisse*, 11(312–4), 312–314.
- ^v Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Lakhan, S. E., & Rowland, M. (2009). Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology*, 9, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-59>
- Vaney, C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Jobin, P., Tschopp, F., Gattlen, B., Hagen, U., ... Reif, M. (2004). Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis*, 10(4), 417–424. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1048oa>
- ^{vi} Hehli, Simon. 2017 "Prämiengelder für Cannabis". *Neuer Zürcher Zeitung*, 29 février 2017 <https://www.nzz.ch/schweiz/hanfmedikamente-praemiengelder-fuer-cannabis-ld.153684>
- ^{vii} Regelson, W., Butler, J., & Schultz, J. (1976). Delta-9-THC as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients". In *The Pharmacology of Marijuana* (pp. 763–776).
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., ... Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10(2), 89–97. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0885392494001174>
- Plasse, T. F., Gorter, R. W., Krasnow, S. H., Lane, M., Shepard, K. V., & Wadleigh, R. G. (1991). Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(3), 695–700. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90385-F](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90385-F)
- ^{viii} Machado Rocha, F. C., Stéfano, S. C., De Cássia Haiek, R., Rosa Oliveira, L. M. Q., & Da Silveira, D. X. (2008). Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*, 17(5), 431–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x>
- ^{ix} Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., ... Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10(2), 89–97. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0885392494001174>
- Ellis, R. J., Toperoff, W., Vaida, F., van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, B., ... Atkinson, J. H. (2009). Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 672–80. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.120>
- ^x Guzman, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature reviews.Cancer*, 3(10), 745–755. <https://doi.org/10.1038/nrc1188>
- ^{xi} Serpell, M., Ratcliffe, S., Hovorka, J., Schofield, M., Taylor, L., Lauder, H., & Ehler, E. (2014). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*, 18(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x>

-
- xii Wilsey, B., Marcotte, T., Tsodikov, A., Millman, J., Bentley, H., Gouaux, B., & Fishman, S. (2008). A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J. Pain*, 9(6), 506–521. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.12.010>
- xiii Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E., & Benowitz, N. L. (2011). Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(6), 844–851. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.188>
- xiv Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O., Barry, C. L., B, C., & PO, C. (2014). Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999–2010. *JAMA Internal Medicine*, 174(10), 1668. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4005>
- xv Bradford, A. C., & Bradford, W. D. (2016). Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D. *Health Affairs (Project Hope)*, 35(7), 1230–6. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1661>
- xvi Cunha, J. M., Carlini, E. a, Pereira, a E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., ... Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175–85. <https://doi.org/10.1159/000137430>
- xvii Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., ... Crippa, J. A. S. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson’s disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1088–1098. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- xviii Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Dotan, I., Lansky, E. P., Sklerovsky Benjaminov, F., & Konikoff, F. M. (2013). Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn’s Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(10), 1276–1280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.034>
- Naftali, T., Lev, L. B., Yablecovitch, D., Yablekovitz, D., Half, E., & Konikoff, F. M. (2011). Treatment of Crohn’s disease with cannabis: an observational study. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 13(8), 455–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910367>
- xix Tang, C.-H., Wang, X.-S., & Yang, X.-Q. (2009). Enzymatic hydrolysis of hemp (*Cannabis sativa* L.) protein isolate by various proteases and antioxidant properties of the resulting hydrolysates. *Food Chemistry*, 114(4), 1484–1490. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.11.049>
- Girgih, A. T., He, R., Malomo, S., Offengenden, M., Wu, J., & Aluko, R. E. (2014). Structural and functional characterization of hemp seed (*Cannabis sativa* L.) protein-derived antioxidant and antihypertensive peptides. *Journal of Functional Foods*, 6, 384–394. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.11.005>
- Girgih, A. T., Udenigwe, C. C., & Aluko, R. E. (2011). In Vitro Antioxidant Properties of Hemp Seed (*Cannabis sativa* L.) Protein Hydrolysate Fractions. *Journal of the American Oil Chemists’ Society*, 88(3), 381–389. <https://doi.org/10.1007/s11746-010-1686-7>
- xx Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 1–27. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1265360>
- xxi Nunn, J. F. (John F. (2002). *Ancient Egyptian medicine*. University of Oklahoma Press.
- xxii Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal of Psychoactive Drugs*, 13(1), 23–34. <https://doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>
- xxiii Schultes, R.E.1973. Man and marihuana. *Natural History Vol.82(7)*: 58-64.
- xxiv Zuardi, Antonio Waldo. "History of cannabis as a medicine: a review." *Revista Brasileira de Psiquiatria* 28.2 (2006): 153-157.
- xxv Bonnie, R. J., & Whitebread, C. H. (1999). *The marijuana conviction : a history of marijuana prohibition in the United States*. Lindsmith Center. Retrieved from <https://www.ncirs.gov/App/abstractdb/AbstractDBDetails.aspx?id=185042>
- xxvi Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1971). The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 93(1), 217–224. <https://doi.org/10.1021/ja00730a036>
- xxvii Pacher, P., Batkai, S., & Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 389–462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- xxviii McPartland, J. M., Matias, I., Di Marzo, V., & Glass, M. (2006). Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene*, 370(1–2), 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.11.004>

-
- Elphick, M. R., & Egertova, M. (2009). Cannabinoid receptor genetics and evolution. *The Cannabinoid Receptors*, 123–149. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-503-9_5
- ^{xxix} Nagy, I., et al. "An historical introduction to the endocannabinoid and endovanilloid systems." *Cannabinoids and the Brain*. Springer US, 2008. 3-13.
- ^{xxx} Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- ^{xxxi} Melis, M., Pillolla, G., Bisogno, T., Minassi, A., Petrosino, S., Perra, S., ... Pistis, M. (2006). Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. *Neurobiology of Disease*, 24(1), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.010>
- Azad, S. C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglgänsberger, W., & Rammes, G. (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 10(2), 116–28. <https://doi.org/10.1101/lm.53303>
- Kamprath, K., Marsicano, G., Tang, J., Monory, K., Bisogno, T., Marzo, V. Di, ... Wotjak, C. T. (2006). Cannabinoid CB1 Receptor Mediates Fear Extinction via Habituation-Like Processes. *Journal of Neuroscience*, 26(25). Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/26/25/6677.short> .
- ^{xxxii} Russo, E. B. (2008). Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinology Letters*, 29(2), 192–200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404144>
- Sarchielli, P., Pini, L. A., Coppola, F., Rossi, C., Baldi, A., Mancini, M. L., & Calabresi, P. (2007). Endocannabinoids in Chronic Migraine: CSF Findings Suggest a System Failure. *Neuropsychopharmacology*, 32(6), 1384–1390. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301246>
- ^{xxxiii} Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 1–27. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1265360>
- ^{xxxiv} Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2017). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(5–6), 1–27. <https://doi.org/10.1080/07352689.2016.1265360>