



HAL
open science

Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation

Marine Paczesny

► **To cite this version:**

Marine Paczesny. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-00983072

HAL Id: dumas-00983072

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00983072>

Submitted on 24 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2014

N°

***Cannabis sativa* L. : Étude botanique et chimique.
Propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

PACZESNY Marine, Née le 30 septembre 1988 à Saint Martin d'Hères

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 22 avril 2014

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : **Dr Serge KRIVOBOK**, Docteur en Pharmacie et Maître de conférences
en Biologie Végétale et Botanique (directeur de thèse)

Membres :

Dr Gilles CORJON, Docteur en Pharmacie

Dr Isabelle PEPILLO, Docteur en Pharmacie

Dr Pascale PLEYBER, Docteur en Pharmacie

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L. A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L. A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

REMERCIEMENTS

À **Mr Serge Krivobok**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger et présider ma thèse, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A **Mr Gilles Corjon**, je vous remercie de vous être intéressé à mon sujet et de participer à mon jury.

À **Isabelle Pepillo**, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et d'avoir été un maître de stage exceptionnel.

À **Pascale Pleyber**, je vous remercie de m'avoir fait confiance et d'être présente dans mon jury.

À **mes parents et ma sœur**, merci pour votre soutien, vos encouragements durant ces si longues années d'étude. C'est grâce à vous que je suis devenue la personne que je suis maintenant.

À **mon pacsou**, pour ta patience et ton amour.

À **mes neveux**, Hugo et Tomy, vous êtes si chers à mon cœur.

À **mes grands parents**, mémé Lili, mémé Ginette et pépé Félix.

À **mes beaux frères, belles sœurs et à ma belle famille**.

À **mes cop's pharmaciennes**, les colocs pour nos éclats de rire, ma coco pour cette magnifique amitié, Julia, Mélanie, Manon, Pauline, Marjo, Mathilde...

À **l'équipe de la pharmacie de la Bièvre**, pour votre accueil et votre gentillesse à toutes.

À **l'équipe de la pharmacie de la Place**, c'était un plaisir de travailler avec vous toutes.

À **l'équipe de la pharmacie de Biol**, pour votre amour du métier et votre générosité incomparable.

À **l'équipe de la pharmacie Charles à la Frette** et à toutes les pharmacies où j'ai pu apprendre mon métier.

Enfin, je dédie cette thèse à ce petit être qui grandit en moi, mon bébé qui me donne force et amour chaque jour.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	1
LISTE DES TABLEAUX.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	3
LEXIQUE.....	4
INTRODUCTION ET HISTORIQUE.....	8
Partie I: La famille des Cannabacées.....	11
I.1. Classification de la famille des Cannabacées.....	12
I.2. Description de la famille des Cannabacées.....	14
I.2.1. Généralités.....	14
I.2.2. Le genre <i>Humulus</i>	15
I.2.2.1. Appareil végétatif.....	15
I.2.2.2. Appareil reproducteur.....	15
I.2.2.3. Utilisations du houblon.....	16
I.2.3. Le genre <i>Cannabis</i>	17
I.2.3.1. Appareil végétatif.....	17
I.2.3.2. Appareil reproducteur.....	18
I.2.3.3. Culture du Cannabis.....	20
a. Les deux variétés de Chanvre.....	20
a1. Le chanvre textile.....	20
a2. La variété « indienne » du chanvre.....	20
b. Les différents types de culture du cannabis.....	20
b1. Culture en extérieur.....	20
b2. Culture en intérieur.....	21
Partie II: Composition chimique de <i>Cannabis sativa</i> L.....	23
II.1. Les cannabinoïdes.....	24
II.1.1. Métabolisme des cannabinoïdes.....	24
II.1.2. Les ligands naturels : endocannabinoïdes.....	24
II.1.3. Les différentes variétés de cannabinoïdes exogènes naturels.....	25
II.1.4. Les paramètres pharmacocinétiques du THC.....	30
II.1.5. Variabilité des cannabinoïdes dans les plantes.....	30
II.1.5.1. Selon le sexe.....	31
II.1.5.2. Selon l'âge et les conditions de culture.....	31
II.1.5.3. Selon le type de chanvre.....	31
II.1.6. Utilisation du cannabis en tant que drogue.....	31
II.1.6.1. La marijuana.....	31
II.1.6.2. Le haschich.....	32
II.1.6.3. L'huile d'haschich.....	32
II.2. Les autres principes actifs du Cannabis.....	32
II.3. Le système cannabinoïde.....	33
II.3.1. Les récepteurs cannabinoïdes.....	33
II.3.1.1. Le récepteur CB1.....	33
II.3.1.2. Le récepteur CB2.....	33
II.3.2. Modification du système cannabinoïde lors de maladies.....	34

Partie III: Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : les applications médicales et les effets secondaires liés au cannabis.....	36
III.1. La plante et ses extraits en thérapeutique.....	37
III.1.1. La plante.....	37
III.1.2. Les extraits de plante.....	37
III.2. Les cannabinoïdes purs en thérapeutique.....	37
III.2.1. THC et CBD.....	37
III.2.2. Cannabinoïdes de synthèse.....	38
III.3. Les applications médicales.....	38
III.3.1. Prévention et traitement des nausées et vomissements.....	38
III.3.1.1. Associés aux chimiothérapies.....	38
III.3.1.2. Associés au VIH.....	39
III.3.2. Traitement de la douleur.....	39
III.3.3. Traitement des pathologies neurologiques.....	40
III.3.3.1. Sclérose en plaques.....	40
III.3.3.2. Maladie d'Alzheimer.....	40
III.3.3.3. Maladie de Parkinson.....	40
III.3.3.4. Épilepsie.....	40
III.3.4. Traitement de l'anorexie.....	41
III.3.5. Traitement du glaucome.....	41
III.3.6. Traitement de l'asthme allergique.....	41
III.3.7. Traitement des syndromes inflammatoires.....	42
III.3.8. Traitement des pathologies cardiovasculaires.....	43
III.3.9. Traitement en cancérologie.....	43
III.4. Les effets secondaires liés au cannabis.....	43
III.4.1. Les effets secondaires aigus.....	43
III.4.1.1. Effets psychoactifs.....	43
III.4.1.2. Effets physiques.....	44
III.4.2. Les effets secondaires à long terme.....	44
III.4.2.1. La fumée de combustion.....	44
III.4.2.2. Psychisme et facultés intellectuelles.....	44
III.4.2.3. Tolérance.....	45
III.4.2.4. Accoutumance.....	45
III.4.2.5. Effet rebond.....	45
III.4.3. Les manifestations cardiovasculaires et broncho-pulmonaires.....	46
III.5. Comparaison du cannabis aux autres drogues.....	49
III.6. Les effets de la prégnénone sur le cannabis.....	50
Partie IV: Réglementation du Cannabis en France et dans le Monde.....	52
IV.1. État des lieux – Historique de la réglementation.....	53
IV.2. Les différents statuts juridiques du cannabis.....	54
IV.2.1. Répression totale du cannabis.....	54
IV.2.2. La « fausse dépénalisation ».....	54
IV.2.3. La « dépénalisation totale ».....	55
IV.3. Exemples des statuts juridiques.....	57
IV.3.1. L'exemple espagnol.....	57
IV.3.1.1. La consommation de cannabis.....	57
IV.3.1.2. La détention de cannabis.....	57
IV.3.1.3. La vente de cannabis.....	58

IV.3.1.4. La culture du cannabis.....	58
IV.3.2. L'exemple des Pays-Bas.....	58
IV.3.2.1. La consommation de cannabis.....	58
IV.3.2.2. La détention de cannabis.....	58
IV.3.2.3. La vente de cannabis.....	59
IV.3.2.4. La culture du cannabis.....	60
IV.3.3. L'exemple français.....	60
IV.3.3.1. Les peines principales	60
IV.3.3.2. La peine complémentaire	61
IV.3.3.3. Les peines alternatives à la prison	61
IV.3.3.4. Les alternatives aux poursuites.....	61
IV.3.3.5. L'injonction thérapeutique	61
IV.3.3.6. Obligations de soin	61
IV.3.4. L'exemple des États-Unis.....	62
IV.4. Le cannabis médical.....	62
IV.4.1. Pour ou contre l'usage thérapeutique de la plante.....	62
IV.4.2. Le cannabis médical dans le monde.....	63
IV.4.2.1.SATIVEX®.....	63
IV.4.2.2. Les cannabinoïdes de synthèse en thérapeutique.....	65
a. MARINOL® (dronabinol).....	65
b. CESAMET® (nabilone).....	66
c. Lévonantradol.....	66
d. ACOMPLIA® (rimonabant).....	67
IV.5. L'opinion française en matière de cannabis.....	67
CONCLUSION.....	68
BIBLIOGRAPHIE.....	70
ANNEXES.....	80
SERMENT DE GALIEN.....	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La plus ancienne représentation du cannabis en Europe issue du « <i>Manuscriptum Dioscorides Constantinopolitanus</i> » datant du 1 ^e ou 2 ^e siècle après J.-C.	8
Figure 2 : Botanique de <i>Cannabis sativa</i> L.	11
Figure 3 : Schéma de la classification des Embryophytes ou plantes terrestres	12
Figure 4 : Classification APG 2003	13
Figure 5 : <i>Humulus lupulus</i> L.	15
Figure 6 : Appareil reproducteur de <i>Humulus lupulus</i> L.	16
Figure 7 : Lupulin sous différentes formes	17
Figure 8 : Feuille de <i>Cannabis sativa</i> L.	17
Figure 9 : Trichome sur une bractée de plante femelle.....	18
Figure 10 : Appareil reproducteur de <i>Cannabis sativa</i> L.	18
Figure 11 : Les plantes femelles de <i>Cannabis sativa</i> L.	19
Figure 12 : Les plantes mâles de <i>Cannabis sativa</i> L.....	19
Figure 13 : Structure chimique du THC	23
Figure 14 : Structure de l’anandamide et du 2-arachidonoyl glycérol	25
Figure 15 : Structures chimiques des dix grands groupes de cannabinoïdes	26
Figure 16 : Principales voies métaboliques du Δ -9-THC	28
Figure 17 : Structures des principaux cannabinoïdes	29
Figure 18 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2	34
Figure 19 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes	34
Figure 20 : Extrait liquide de cannabis distribué par une pharmacie américaine au début du XX ^e siècle	36
Figure 21 : Formule chimique de la prégnénone	50
Figure 22 : Diminution de l’effet du cannabis par la prégnénone	51
Figure 23: Législation du cannabis en Europe.....	55
Figure 24 : État des législations sur l’usage et la détention de cannabis au sein de l’UE des 28 (au 1 juillet 2013)	56
Figure 25 : Le cannabis dans le Monde	56
Figure 26: Formule chimique du dronabinol	65
Figure 27 : Formule chimique du nabilone	66
Figure 28: Formule chimique du lévonantradol	66
Figure 29: Formule chimique de rimonabant	67
Figure 30 : Évolution de l’opinion française sur les politiques publiques en matière de cannabis depuis 1999	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Paramètres cinétiques du THC chez l'homme.....	30
Tableau 2 : Usage de cannabis : signes pouvant caractériser une intoxication aigue, chronique et un sevrage	47
Tableau 3: Tableau comparatif du cannabis aux autres drogues.....	49
Tableau 4 : Tableau des troubles induits par différentes substances d'après le DSM-IV...	49

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

AEA : anandamide

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CBC : cannabichromène

CBD : cannabidiol

CBE : cannabielsoin

CBG : cannabigérol

CBL : cannabicyclol

CBN : cannabino

CBND : cannabinodiol

CBTL : cannabitriol

Δ -8-THC : Δ -8-tétra-hydrocannabinol

Δ -9-THC : Δ -9-tetrahydrocannabinol

FAAH : *fatty and aminohydrolase*

GABA : acide γ -aminobutyrique

OFDT : Observatoire français des drogues et toxicomanies

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des Nations Unies

LEXIQUE

Actinomorphe : fleur régulière comportant plusieurs plans de symétrie ou présentant une symétrie radiale.

Akène : fruit sec indéhiscent à une seule graine.

Albuminée : se dit d'une graine dont l'albumen est conservé après sa maturation et ne servira que lors de la germination.

Androcée : ensemble des organes reproducteurs mâles d'une fleur, les étamines. Placé dans la fleur entre la corolle et le gynécée.

Anémophile : se dit d'un végétal dont la pollinisation est assurée par le vent.

Angiospermes : plantes à ovules protégés par des ovaires.

Annuelle : qui ne vit qu'une seule saison ; la plante disparaît complètement pendant l'hiver (y compris les parties souterraines).

Anthères : Corps globuleux contenant les deux loges polliniques constituant la partie supérieure de l'étamine.

Anthère dorsifix : se dit d'une fleur dont le filet s'insère au milieu du dos de l'anthère.

Bractée : organe se trouvant à la base de la fleur permettant de protéger ses organes sexuels.

Calice : ensemble des sépales.

Calice urcéolé : se dit d'un calice renflé au milieu et rétréci à la partie supérieure, ressemblant à un grelot.

Cannelé : se dit d'un organe muni de côtes longitudinales saillantes, formant des sillons parallèles.

Carpelles : organes sexuels femelles de la fleur et renfermant le(s) ovule(s).

Composée : se dit de tout organe formé d'un ensemble d'éléments plus petits. Une feuille composée est un assemblage de folioles. Une ombelle composée est formée d'ombellules, elles-mêmes assemblées en ombelles, comme chez la carotte. Un fruit composé est constitué de nombreux fruits simples apposés ou soudés sur une tige unique, comme l'ananas.

Corolle : ensemble des pétales.

Cultivar : plante obtenue par les sélectionneurs et les hybrideurs qui, propagée par greffe, par bouture ou par semis, garde ses caractères propres.

Cyme : inflorescence composée dont l'axe principal terminé par une fleur, se ramifie en axes secondaires, eux mêmes terminés par une fleur.

Denté : se dit d'une feuille, d'un sépale ou d'un pétale bordé de dentelures à angle aigu.

Dicotylédones : ou Eudicots = plantes dont l'embryon possède deux cotylédons lui servant de réserve d'énergie.

Dioïque : se dit des végétaux portant fleurs mâles et fleurs femelles sur des sujets différents. Les plantes dioïques ne fructifient que si deux pieds au moins, un mâle et une femelle, sont suffisamment proches. Il ne pas les confondre avec les plantes autostériles, dont les fleurs, bien que bisexuées, ne peuvent être fécondées par le pollen du même sujet ou du même clone et nécessitent une pollinisation par un cultivar ou un clone différent.

Étamines : organe sexuel mâle de la fleur qui renferme les grains de pollen.

Eudicot = Dicotylédone : végétal dont la plantule présente à la germination deux cotylédons. Les Dicotylédones forment une classe regroupant la majorité des plantes à fleurs, l'autre classe étant celle, moins nombreuses des Monocotylédones. Outre leurs deux cotylédons à la germination, les Dicotylédones se caractérisent par leur nervation presque toujours ramifiée, alors quelle est parallèle chez les Monocotylédones, et par leurs pièces florales généralement assemblées par quatre ou cinq, ou par multiples de quatre et cinq. La plupart des arbres et arbustes feuillus sont des Dicotylédones. Aujourd'hui, on préfère parler de Magnoliidae pour respecter la logique latinisante de la systématique.

Feuilles alternes : se dit de feuilles qui sont disposées en alternance sur la tige.

Graine : organe résultant de la fécondation, servant à la perpétuation par voie sexuée et à la dispersion les végétaux supérieurs (Spermaphytes). La plupart des graines ont la faculté d'attendre, pour germer, des conditions favorables, mais leur faculté germinative décroît plus ou moins vite avec le temps.

Gymnospermes : plantes à ovules nus.

Gynécée : ensemble des organes femelles de la fleur.

Herbacée : plante frêle, non ligneuse, et dont les parties aérienne meurent après la fructification.

Inflorescence : ensemble de plusieurs fleurs, parfois d'un très grand nombre, portées par un pédoncule commun et disposées de façon invariable pour chaque espèce. Suivant le mode d'arrangement des fleurs, l'inflorescence peut porter divers noms : capitule (marguerite, dahlia), épi (glaïeul), racème (delphinium), panicule (lilas), ombelle (carotte), etc. Une inflorescence est dite terminale lorsqu'elle éclot à l'extrémité d'une tige et axillaire lorsqu'elle apparaît à l'aisselle d'une feuille.

Limbe : partie élargie d'une feuille, partie étalée d'un pétale ou un sépale.

Lobe : partie d'un organe - limbe de feuille ou pétale - délimitée par deux découpures franches. Une feuille d'érable typique est lobée, chaque lobe étant de surcroît denté. Les lobes peuvent prendre toutes sortes de formes, mais ils ne sauraient se confondre avec les folioles d'une feuille composée. En revanche, certaines folioles de feuille composée sont lobées.

Monocotylédones : ou Monocots = plantes dont l'embryon possède un cotylédon lui servant de réserve d'énergie.

Opposé : se dit de feuilles ou de bourgeons insérés deux à deux en vis-à-vis sur la tige.

Oppositipétale : se dit des étamines qui font face aux pétales.

Palmé : évoquant la forme d'une main. S'applique en général aux feuilles présentant plus de trois lobes profonds ou folioles issus d'un même point. Lorsque les échancrures séparant les lobes sont peu profondes, une feuille palmée est dite palmatilobée, lorsqu'elles atteignent environ le milieu du limbe, elle est dite palmatifide, lorsqu'elles découpent les lobes jusqu'au point d'attache sur le pétiole, elle est dite palmatiséquée.

Panicule : au sens strict, inflorescence en racème ramifiée, chaque ramification portant un nouveau racème. Par extension, s'applique à toute inflorescence ramifiée complexe.

Pauciflore : qualifie une plante qui ne renferme pas beaucoup de fleurs.

Périanthe : ensemble des enveloppes de la fleur, généralement composé du calice et de la corolle.

Pétiole : organe étroit reliant la feuille à la tige. Familièrement, " queue " de la feuille. Une feuille dépourvue de pétiole est dite sessile.

Racème : Inflorescence composée d'un axe principal portant des fleurs uniques alternes ou spiralées sur des pédicelles de longueur presque égale. Le point de croissance apical reste actif ;

il y a donc généralement pas de fleur terminale et les plus jeunes fleurs sont près de l'apex. Ce mode de croissance est appelé monopodial.

Sépales : pièces constituant l'enveloppe externe de la fleur.

Spermatophytes : plantes à graines.

Spiciforme : ressemble à un épi.

Stigmate : portion terminale du carpelle, et donc du pistil dans le cas de carpelles entièrement soudés, portée par le style. Souvent légèrement poisseux et doté en surface de cellules réceptrices, le stigmate capte les grains de pollen apportés par les insectes, les oiseaux mangeurs de nectar ou le vent. Les conditions physico-chimiques du stigmate activent les grains de pollen, et ceux-ci émettent alors en direction des ovaires des filaments tubulaires contenant le matériau génétique mâle destiné à imprégner les ovules afin de former les graines. Le stigmate peut revêtir des formes variées, telles que pommeau, galette, disque, étoffe, etc.

Stipule : petit appendice symétrique disposé de chaque côté du pétiole de certaines feuilles.

Strobile : regroupement terminal des sporophylles chez les Lycopodes, les Prêles et certaines fougères fossiles.

Style : partie allongée d'un carpelle supportant le stigmate.

Subcosmopolite : se dit d'une espèce dont l'aire de répartition s'étend sur plusieurs continents.

Thyrse : type d'inflorescence très ramifiée, plus large en son milieu, et dont la ramification est une cyme.

Uniloculaire : qualifie un ovaire à une seule loge.

Vivace : qui vit plus de deux années soit au dessus du sol en gardant les tiges ou les feuilles soit sous terre sous forme de bulbe, rhizome, tubercule.

Volubile : apte à grimper en s'enroulant en spirale autour d'un support. Sauf exception, chaque plante volubile décrit toujours sa spirale dans le même sens. La jeune pousse en quête de support décrit un large cercle dans le vide plusieurs fois par jour et, sitôt quelle détecte un corps solide, entreprend de s'y enrouler.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

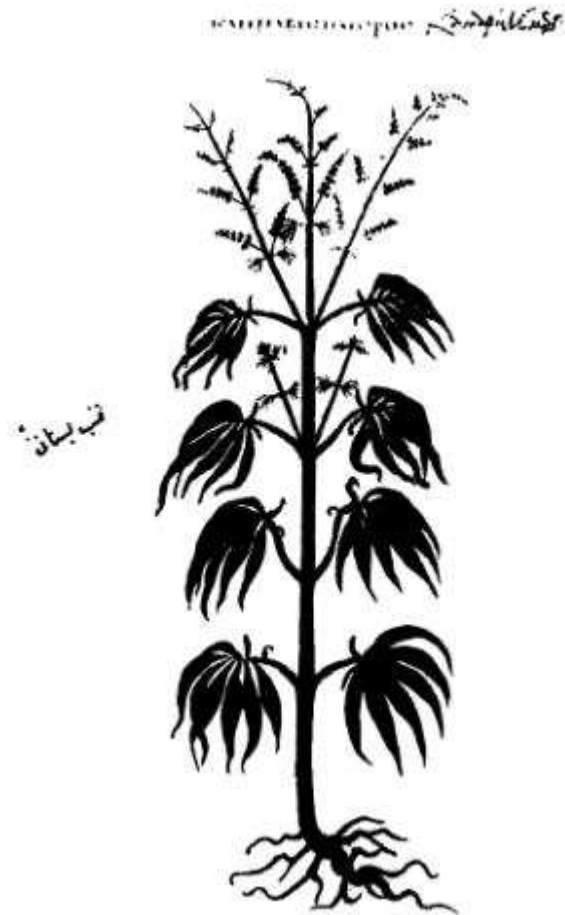


Figure 1 : La plus ancienne représentation du cannabis en Europe issue du « *Manuscriptum Dioscorides Constantinopolitanus* » datant du 1^e ou 2^e siècle après J.-C. (7) (l'illustration fut accompagnée plus tard par des commentaires en langue arabe. Musée britannique de Londres).

L'homme utilise les fibres et les graines de chanvre (*Cannabis sativa* L.) depuis très longtemps, son utilisation remontant aux origines des civilisations tant pour son intérêt agricole que pour ses propriétés médicinales et psychoactives. Sa trace fut retrouvée en Chine plus de mille ans avant notre ère : c'est le point de départ de la diffusion du cannabis vers les continents africains et européens à partir du XVI^e siècle puis vers les Amériques à partir du XVII^e siècle. Ce sont les Arabes qui introduisent le cannabis en Occident pour la confection des tissus et des cordes. Quant aux propriétés psychotropes de cette plante, elles étaient connues avant l'ère chrétienne ; les Chinois l'utilisaient au 15^e siècle avant J.-C. pour traiter les douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, en traitement antiémétique et comme anesthésiant.

De multiples présentations et noms existent :

- le *charas* en Inde, désignant la résine. Il n'est pas destiné à être fumé mais à être incorporé aux boissons ou à des friandises ;

- le *bhang* en Inde contenant les sommités fleuries mâles et femelles. Il est destiné à être fumé nature ou mélangé au tabac ;

- le *gandjah* en Inde, contenant uniquement les sommités femelles débarrassées des feuilles ;

- le chanvre cultivé au Moyen-Orient, comme le *gandjah*, additionné de toutes sortes d'ingrédients est nommé *haschich* ;

- le *dawamesk* ou drogue musquée, une épaisse confiture à base de résine ;

- en Afrique du nord, le chanvre est fumé seul ou mélangé au tabac : c'est le *takrouri* en Tunisie, ou le *kif* au Maroc ;

- en Amérique du Nord, il est nommé *marijuana* ou *Marie Jeanne* rappelant l'origine mexicaine du chanvre : il est principalement fumé mélangé au tabac.

Le cannabis est une drogue tantôt stupéfiante, tantôt hallucinogène : sa voie d'administration détermine l'intensité de la réponse psychologique. Il fut décrit par Beaudelaire comme agissant en trois phases. La première phase est décrite comme un décollage en douceur ; le cannabis ferait « planer ». La deuxième phase est une phase plus ou moins hallucinatoire, la drogue étant passive et impuissante. Enfin, la dernière phase est la phase de « descente », le sujet ayant tendance à s'endormir (7) (2) (112).

Se fut à partir du XX^e siècle que le cannabis fut prohibé ; le chanvre est classé stupéfiant par la convention de Genève en 1925 mais la France dans sa loi de 1916 en avait déjà fait une drogue. Dans les années 1950-60, les libéraux américains militaient pour une libéralisation de

l'utilisation de la plante. Le cannabis est aujourd'hui la substance psychoactive la plus universellement consommée (113).

Selon l'OMS, 200 millions d'hommes se drogueraient au cannabis. Le THC, une des molécules contenue dans le cannabis, se fixe sur certaines régions du cerveau et possède des propriétés psychotropes. La perception du cannabis par les médecins et les politiciens fluctue considérablement en fonction des pays. Beaucoup de pays comme le Canada, l'Allemagne, les Pays Bas, l'Espagne, treize états des États Unis, la République Tchèque, l'Autriche et Israël utilisent le potentiel thérapeutique du cannabis. Par contre, le climat et la situation dans d'autres pays restent difficiles tels qu'en France, Grèce et Suède (111).

Dans ce mémoire, nous développerons dans un premier temps la botanique de la famille des Cannabacées puis nous nous intéresserons dans une seconde partie à la composition chimique de *Cannabis sativa*. Nous verrons ensuite l'utilisation des cannabinoïdes et du cannabis en thérapeutique en développant les applications médicales potentielles du cannabis ainsi que ses effets indésirables. Ce mémoire s'achèvera sur la mise au point de la réglementation du cannabis en France et dans le Monde.

Partie I

La famille des Cannabacées



Figure 2 : Planche botanique de *Cannabis sativa* L. (113)

I.1. Classification de la famille des Cannabacées

L'embranchement des Spermatophytes (Figure 3) se divise en deux sous-embranchements : les Gymnospermes (plantes à ovules nus) et les Angiospermes (caractérisés par des plantes à ovules protégés par des ovaires, une double fécondation et une graine protégée par un fruit). Parmi les Angiospermes, on distingue la classe des Monocotylédones comprenant les plantes ayant un embryon à un seul cotylédon, et celle des Dicotylédones qui ont un embryon à deux cotylédons (1).

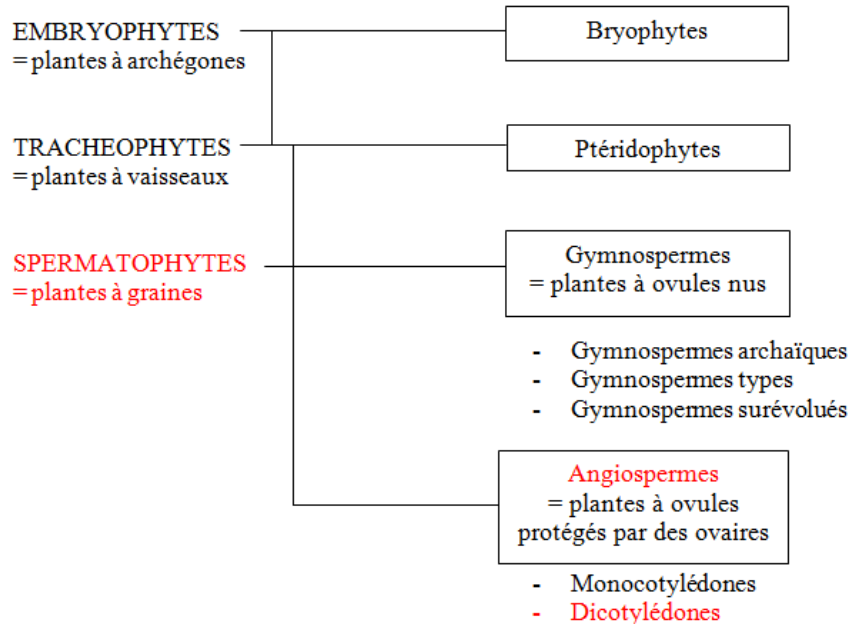


Figure 3 : Schéma de la classification des embryophytes ou plantes terrestres (1).

La famille des Cannabacées est une famille au sein des Dicotylédones. Selon la classification APG (*Angiosperms Phylogeny Group*) de 1998, modifiée en 2003 (APG II), la famille des Cannabacées appartient à l'ordre des Rosales (Figure 4).

Cladogramme des Angiospermes (APG II, modifié)

Principaux ordres d'Angiospermes, d'après l'APGII, modifié

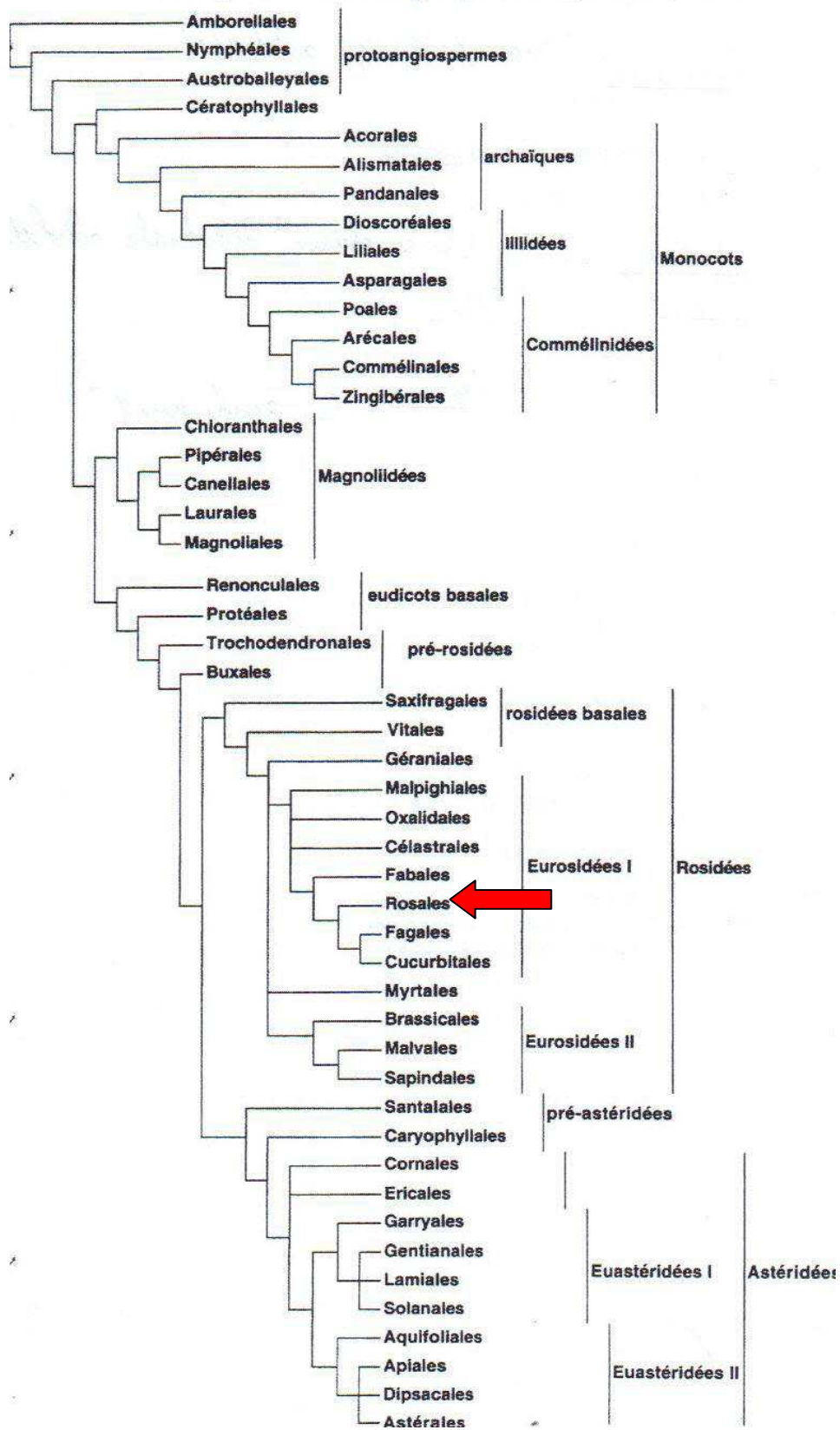


Figure 4 : Classification APG 2003 (1)

On peut ainsi situer la famille des Cannabacées comme suit :

- Embranchement des Spermatophytes (plantes à graine)
 - Sous embranchement des Angiospermes (plantes à ovaire)
 - Eudicots (embryon à deux cotylédons)
 - Eudiots évolués
 - Classe des Rosidées
 - Sous classe des Eurosidées I
 - Ordre des Rosales
 - **Famille des Cannabacées (2)**

I.2. Description de la famille des Cannabacées

I.2.1. Généralités

La petite famille des Cannabacées contient deux genres : *Cannabis* et *Humulus*. Le genre *Cannabis* est caractérisé par une seule espèce originaire d'Asie centrale et le genre *Humulus*, comprend trois espèces des régions tempérées. En France, se rencontre le Houblon, *Humulus lupulus* L., et le Chanvre, *Cannabis sativa* L. qui est cultivé depuis la plus haute antiquité et qui est devenu subcosmopolite.

Les Cannabacées regroupent des plantes herbacées annuelles ou vivaces, grimpantes et volubiles chez le genre *Humulus*, aromatiques et possédant un appareil sécréteur de résine (3).

Les feuilles sont alternes ou opposées, stipulées, pétiolées, entières ou composées-palmées, à limbe entier ou découpé.

Les inflorescences sont en cymes condensées :

- les fleurs mâles sont réunies en thyrses multiflores ouverts,
- les fleurs femelles en cymes spiciformes pauciflores condensées.

Minuscules et actinomorphes, ces fleurs sont régulières, unisexuées, dioïques. Elles sont groupées en inflorescences axillaires ou terminales, munies de bractées persistantes et le périanthe est simple. Le calice est composé de cinq sépales libres (fleurs mâles) ou partiellement soudés (fleurs femelles). La corolle est nulle. L'androcée est constituée de cinq étamines toutes fertiles, oppositisépales ; les anthères sont dorsifixes à déhiscence longitudinale. Le gynécée est formé de deux carpelles soudés chacun ne portant qu'un ovule anatrope et pendant ; le style est court et apical. L'ovaire supère est uniloculaire. La fleur femelle est constituée de deux carpelles. Le fruit est un akène à calice persistant ou non, à graine albuminée et à embryon courbe pour le genre *Cannabis*, et enroulé pour le genre *Humulus*. La pollinisation des fleurs est anémophile (4).

I.2.2. Le genre *Humulus*

I.2.2.1. Appareil végétatif

Le houblon, *Humulus lupulus* Linné, est une herbe volubile (Figure 5) à feuilles stipulées opposées, à nervation palmée et à lobes dentés (4).



Figure 5 : *Humulus lupulus* L. (5).

I.2.2.2. Appareil reproducteur

Les fleurs mâles sont en grappe allongée portée à l'aisselle des feuilles. Ses fleurs femelles sont groupées en cônes ou strobiles, assemblées en grappes à l'extrémité des rameaux : chaque cône est formé de l'assemblage de nombreuses bractées jaunâtres, devenant membraneuses à maturité, et supportant chacune à leur aisselle deux fleurs (Figure 6). Le fruit est un akène (5).

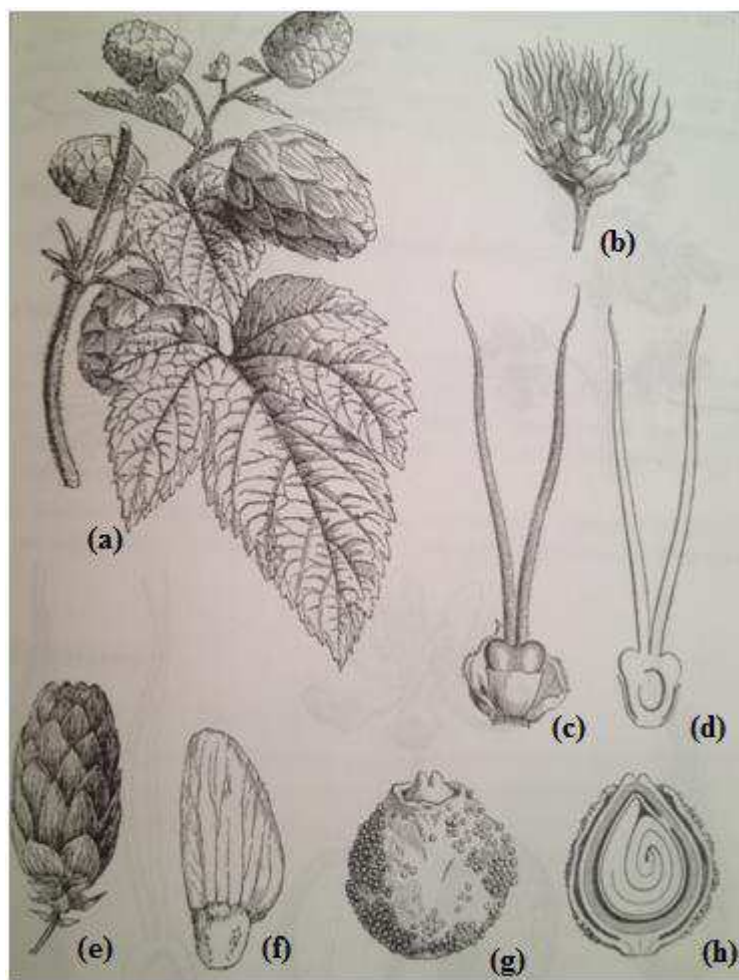


Figure 6 : Appareil reproducteur de *Humulus lupulus* L. (5).
Rameaux fructifères (a) ; inflorescence femelle (b) ; fleur femelle entière (c) et en coupe longitudinale (d) ; cône (e) ; bractée fructifère (f) ; fruit entier (g) et en coupe longitudinale (h).

I.2.2.3. Utilisations du houblon

On utilise principalement le houblon en brasserie ; avant la fermentation, on l'ajoute au décocté de malt. Ce sont des dérivés du phloroglucinol, la lupulone et l'humulone qui donnent l'arôme et l'amertume à la bière ; ces dérivés sont également bactéricides.

On utilise également le houblon en thérapeutique pour ses propriétés calmantes ; les principes de cette action ne sont pas connus, la plante contenant des flavonoïdes et des dérivés du méthylbuténol. Le houblon a également une réputation d'œstrogène du fait de la présence phyto-œstrogènes.

Le « lupulin » (Figure 7) qui peut être allergisant correspond aux poils sécréteurs des bractées (5).

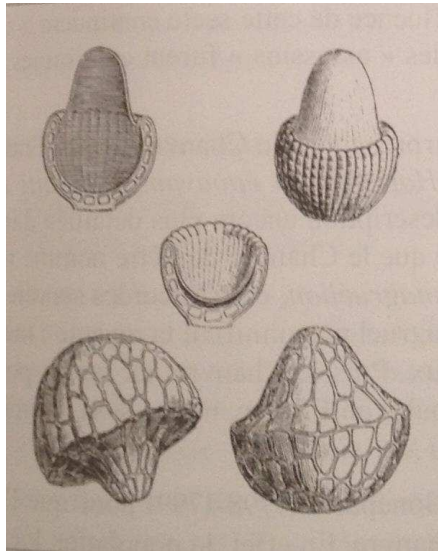


Figure 7 : Lupulin sous différentes formes (5).

I.2.3. Le genre *Cannabis*

I.2.3.1. Appareil végétatif

Le Chanvre (*Cannabis sativa* L.), est une herbe annuelle dressée, à tige cannelée pouvant atteindre de 1 à 4 mètres de haut. À la partie inférieure, les feuilles stipulées sont opposées, palmatiséquées avec 5 à 7 segments inégaux allongés et dentés (Figure 8). Vers le sommet de l'axe, les feuilles deviennent alternes, simples ou seulement à 3 segments.



Figure 8 : Feuille de *Cannabis sativa* L. (5).

Ces plantes présentent des poils à cystolithiques, des poils tecteurs et sécréteurs de résine. Les feuilles portent en effet 3 types de poils caractéristiques :

- les uns sont formés d'une cellule renflée à la base, où se déposent des cristaux de carbonate de calcium : ce sont les poils cystolithiques ;
- d'autres poils, également unicellulaires mais sans bulbe à leur base, tapissent les épidermes : ce sont des poils tecteurs ;
- d'autres enfin ont un pied volumineux se terminant par un amas de plusieurs cellules, chacune sécrétant de la résine : ce sont les poils sécréteurs (Figure 9), abondants dans les chanvres riches en résine, surtout sur les bractées qui entourent les fleurs femelles (5).



Figure 9 : Trichome sur une bractée de plante femelle (3).
La bractée fait environ 9 mm de long

I.2.3.2. Appareil reproducteur

Les pieds mâles sont plus grêles et moins feuillus que les pieds femelles (Figure 10) ; ses fleurs sont discrètes.

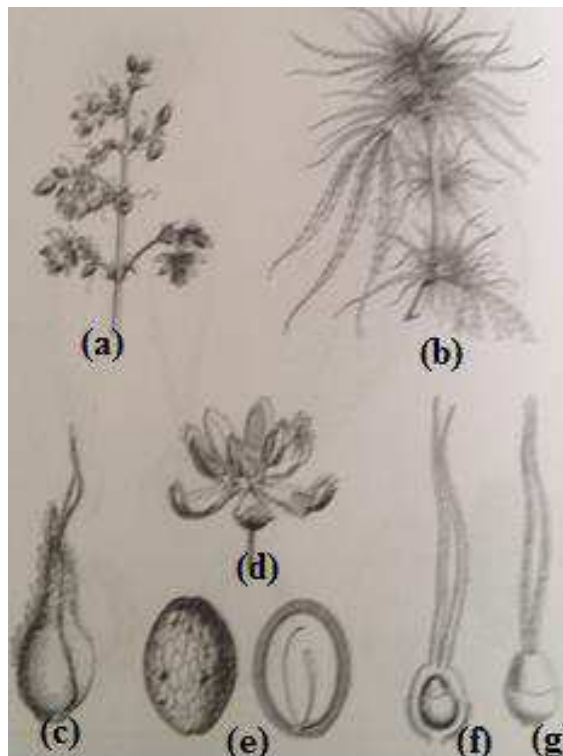


Figure 10 : Appareil reproducteur de *Cannabis sativa* L. (5).

Inflorescence mâle (a) ; inflorescence femelle (b); fleur mâle (c) ; fleur femelle entière et en coupe longitudinale (d) ; fruit enveloppé par la bractée (e) ; fruit entier (f) et en coupe longitudinale (g)

Les fleurs mâles sont réunies en panicules, réduites à 5 sépales verdâtres libres et 5 étamines épisépales à filets dressés dans le bouton floral.

Les fleurs femelles sont en cymes compactes, entremêlées de bractées : le calice urcéolé enveloppe l'ovaire bicarpellé, mais l'un des carpelles avorte et il n'y a qu'un seul ovule. Le fruit,

usuellement nommé « chènevis » est un akène ovoïde lisse, grisâtre, de 2,5 à 3,5 mm de long sur 2,5 à 3 mm de diamètre (5).

La répartition entre les sexes est proche de 50/50. À la germination, on ne peut pas distinguer les jeunes plantes mâles des femelles. C'est seulement durant la dernière phase de croissance, lorsque débute la formation des fleurs, que la détermination du sexe devient possible. Les plantes mâles développent de petits sacs de pollen qui serviront à féconder les plantes femelles à stigmates poilus et résineux.

Les fleurs femelles (Figure 11) possèdent deux longs stigmates blancs, jaunes ou roses, qui jaillissent de l'involucre d'un calice à paroi très mince et couverte de glandes qui sécrètent de la résine. Les fleurs femelles apparaissent par paire, à l'aisselle des feuilles. Leur calice, pas plus long que 3-6 mm, est complètement entouré d'un carpelle.

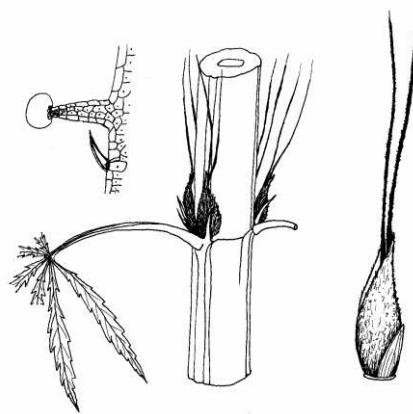


Figure 11 : Les plantes femelles de *Cannabis sativa* L. (6).

Les fleurs mâles (Figure 12) possèdent un calice muni de 5 sépales de quelque 5 mm de longueur, de couleur jaune, blanche ou verte. Elles fleurissent inclinées vers le bas et possèdent 5 étamines longues d'environ 5 mm. La surface supérieure des sépales est couverte de trichomes (poils) glanduleux.

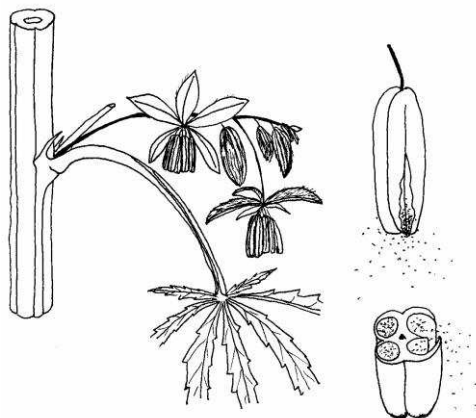


Figure 12 : Les plantes mâles de *Cannabis sativa* L. (6).

I.2.3.3. Culture du Cannabis

a. Les deux variétés de Chanvre

Le chanvre fait preuve d'une étonnante souplesse écologique, s'adaptant aux terrains et aux climats les plus divers. Il peut modifier simultanément sa biologie et ses propriétés ; son comportement est différent selon qu'il croît en pays tempéré ou en zone tropicale. Ainsi, on peut distinguer deux variétés : la variété textile et celle dite « indienne » (5).

a1. Le chanvre textile

Le chanvre textile est cultivé dans de nombreux pays où il sert à faire des cordes (particulièrement à l'époque de la marine à voile), des draps et des fils. Les cultures ou « cannebières » étaient nombreuses partout en France, comme l'atteste la toponymie. Ce chanvre textile élabore dans ses tiges de longues fibres séparées par rouissage ou immersion dans l'eau favorisant la désagrégation des tissus et la séparation des fibres (5).

a2. La variété « indienne » du chanvre

Dans les pays chauds, le chanvre sécrète une résine qui le rend poisseux au toucher ; cette résine est responsable des propriétés psychotropes. Mais la teneur en résine varie avec l'origine géographique : en Europe, le chanvre ne contient que des traces de résine alors qu'en climat tropical, cette teneur augmente au détriment de la qualité des fibres (5).

b. Les différents types de culture du cannabis

Le cannabis est une plante annuelle susceptible d'être cultivée en extérieur comme en intérieur pourvu que les apports en eau et en chaleur soient suffisants. Extrêmement résistant, il est rarement sujet aux maladies cryptogamiques et est uniquement sensible à un excès d'humidité. La plus grande partie du cannabis cultivé aujourd'hui dans les pays occidentaux provient de croisements effectués à partir de variétés dont le cycle végétatif est court : ces cultivars peuvent être produits en intérieur comme en extérieur, même dans des régions tempérées ou fraîches (6).

b1. Culture en extérieur

Elle est la plus largement utilisée dans les zones de production massive que ce soit pour les fibres ou la résine. Le chanvre est produit sous forme monoculture, certains pays favorisant les variétés monoïques car tous les pieds parviennent alors à maturité au même moment. Les producteurs clandestins peuvent planter le cannabis au milieu d'autres types de culture destinés à la masquer : longtemps, il fut ainsi parfois mêlé au maïs ou au tournesol, bénéficiant de l'arrosage des champs, demeurant masqué par les autres plantes, mais pouvant pâtir de traitements herbicides.

Il est actuellement plutôt cultivé en multipliant des surfaces très réduites, avec parfois quelques pieds simplement, dans des jardins ou des zones incultes. Pour exemples, deux régions sont connues pour leur production de cannabis en extérieur :

- à la Jamaïque, le cannabis pousse de façon « subspontanée » et n'a besoin de soins que sur une très courte période, soit environ trois semaines après sa germination. Il est possible d'obtenir deux récoltes chaque année. La drogue, nommée *ganjah*, est séchée au soleil. En principe, cette culture est interdite mais la législation n'est absolument pas appliquée. Face à l'accroissement des vols de ganjah en cours de séchage, les producteurs s'associent pour cultiver le cannabis sur des surfaces de plusieurs dizaines d'ares, organisant alors une étroite surveillance des plantations comme des zones de séchage ;

- au Liban, dans la vallée de la Bekaa, la saison commence par deux labours perpendiculaires suivis d'un désherbage. Le semis est réalisé à la volée (4 à 5 kg de semence par hectare), généralement en juin. Un roulage évite que les graines ne s'envolent et les protège des oiseaux. Les champs sont rapidement arrosés ou irrigués. Les agriculteurs arrachent les pieds mâles dès que la pollinisation est terminée, afin d'éclaircir les cultures et d'obtenir des pieds sans graines. Les plantes mettent quatre mois pour parvenir à maturité, la croissance pouvant atteindre quelques centimètres par jour. Les plantes sont d'autant plus riches en résine que le mois de septembre est chaud (6).

b2. Culture en intérieur

La culture personnelle du cannabis est aisée : nommé *grow-shops*, nombreuses sont les personnes en France comme dans d'autres pays européens à la pratiquer. Beaucoup d'informations sont disponibles sur internet et permettent d'acheter le matériel nécessaire et de s'initier aux techniques de culture en cycle court. De ce fait, les consommateurs de résine cultivent de plus en plus fréquemment en intérieur des variétés de cannabis riche en résine (Pays-Bas, Angleterre, France, États-Unis, Europe centrale).

Il existe aux Pays Bas, en Suisse et en Espagne des marchands de graine et de pieds spécialisés, proposant de nombreux cultivars, dont certains primés lors de concours organisés aux Pays Bas (*cannabis cup*), en Suisse (*cannatrade* depuis 2000, l'ancienne *cannaswiss cup*), en Espagne (*Expocannabis*, *spannabis*), aux États-Unis et dans d'autres pays encore (parfois dans une totale clandestinité). Il est possible de s'y procurer de la documentation sur le cannabis ainsi que le matériel requis (éclairage, humidificateur, engrais, etc.) pour la culture. La culture du cannabis en intérieur est très souvent, pour d'évidentes raisons pratiques, de type « hydroponique ». Elle se fait en serres ou également, fréquemment dans des sous-sols ou de simples placards.

Les producteurs, qui se limitent le plus souvent à l'obtention de cannabis pour une consommation personnelle ou partagée à petite échelle avec des amis, mettent en avant la qualité de leur production, la rentabilité de la pratique, son côté sécurisant discret, convivial (échange de graines, de pieds, de conseils).

En 2005, plus de 11% de la consommation française de cannabis était produite dans l'hexagone. La production nationale avoisinant ainsi 12% de la consommation totale de cannabis. Sur les 550.000 consommateurs quotidiens âgés de 12 à 75 ans, environ 200.000 recourent à la culture individuelle dont 140.000 ont exclusivement recours à cet approvisionnement et cultivent chacun entre sept et dix pieds, soit au total entre 28 et 36 tonnes de cannabis pour 0,9 à 1,3 millions de plants. L'herbe obtenue à partir de cannabis cultivé en France métropolitaine est de faible teneur en THC, avec un taux d'environ 8%. La valeur marchande de chaque production individuelle est estimée à environ 1.200€ ce qui se rapproche de la dépense annuelle estimée pour un consommateur quotidien, soit au total 160 millions d'euros (prix au gramme d'herbe estimé à 5€) (6).

Partie II

Composition chimique de *Cannabis sativa* L.

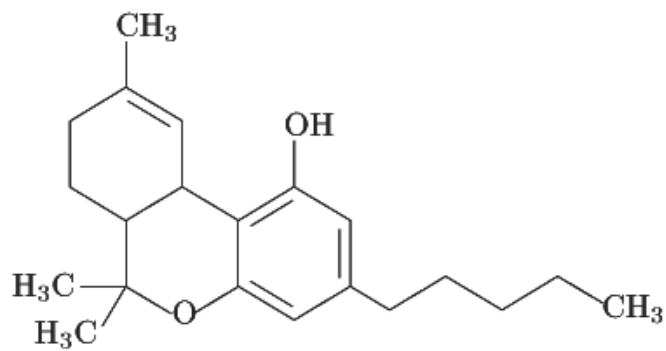


Figure 13 : Structure chimique du THC.

II.1. Les cannabinoïdes

II.1.1. Métabolisme des cannabinoïdes

Au départ, on trouve une substance banale dans le règne végétal : le limonène qui est un carbure qui doit son nom à l'essence de Citron (*lemon* en anglais) d'où il fut isolé la première fois. Le chanvre à une manière bien spécifique d'utiliser ce limonène. ; il le combine à un acide organique, l'acide olivétolique, pour former un corps original : l'acide cannabidiolique. À partir de celui-ci, s'enclenche une série de réactions chimiques qui conduisent à des phénols cycliques comprenant 21 atomes de carbone, successivement le cannabidiol, puis le tétrahydrocannabinol. Mais en réalité, il existe plusieurs THC qualifiés d'isomères, et dont les effets physiologiques ne sont pas identiques (5) (6).

II.1.2. Les ligands naturels : endocannabinoïdes

Les cannabinoïdes naturels du cannabis agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes, substances endogènes qui exercent une multitude de fonctions dans le corps humain. Ces endocannabinoïdes (du grec *endo* signifiant *dedans*) ou cannabinoïdes endogènes se retrouvent chez les êtres humains ainsi que chez les vertébrés (mammifères et oiseaux). Les cannabinoïdes naturels, tout comme les endocannabinoïdes, se lient à des sites spécifiques (appelés récepteurs cannabinoïdes) présents à la surface de nombreuses cellules pour déclencher les effets connus. Ensemble, les endocannabinoïdes et les récepteurs cannabinoïdes forment le système cannabinoïde endogène ou système endocannabinoïde qui joue un rôle important, notamment dans la régulation de l'appétit, dans la perception des informations sensorielles ou celles relatives à la douleur ainsi que dans la coordination des mouvements (7).

Le premier cannabinoïde endogène a été découvert en 1992 (8). Il a été baptisé anandamide (AEA), du sanscrit *ananda* signifiant bonheur suprême et d'*amide* du fait de sa structure chimique (Figure 14). Plus tard, d'autres endocannabinoïdes ont été isolés comme le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (9). Les endocannabinoïdes font partie des substances qui jouent un rôle de messagers naturels ; ils transmettent des informations concernant l'état de l'organisme aussi bien dans le cerveau que dans d'autres organes, provoquant ainsi des réactions au niveau des cellules. Ils appartiennent au groupe des principaux neurotransmetteurs d'inhibition et jouent un rôle important, par exemple comme frein à la libération excessive de glutamate dans le cerveau lors d'un manque d'approvisionnement en oxygène de ce dernier. C'est la raison pour laquelle, au stade actuel des recherches, l'une des principales fonctions attribuée aux endocannabinoïdes est la fonction protectrice des cellules nerveuses. D'autres neurotransmetteurs agissent sous l'influence des endocannabinoïdes comme les GABA, la

glycine, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine ainsi que les neuropeptides (enképhaline et endorphine). Souvent, les propriétés médicales du cannabis s'expliquent par l'effet interactif de ces messagers. Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements et l'influence exercée par les endocannabinoïdes sur l'acide GABA et sur l'acétylcholine est bénéfique dans le traitement de troubles neuromusculaires comme les spasmes ou les crampes (7).

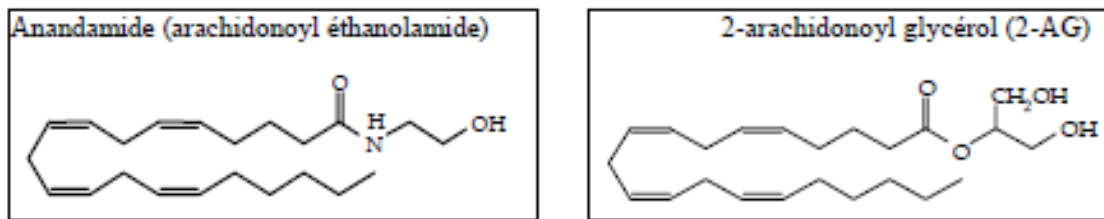


Figure 14 : Structure de l'anandamide et du 2-arachidonoyl glycérol.

Ces composés, de structure lipidique, ont une demi-vie très courte et sont catabolisés par une enzyme, la FAAH (*fatty acid aminohydrolase*). Ces ligands sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central, où ils vont moduler la libération de neurotransmetteurs. Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du Δ^9 -THC. L'anandamide et le 2-AG possèdent les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs classiques. Ceux-ci sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques, à partir desquelles ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action. L'anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques et peuvent être alors libérés par la cellule immédiatement après leur production (10) (11).

II.1.3. Les différentes variétés de cannabinoïdes exogènes naturels

À ce jour, environ 75 types de cannabinoïdes ont été identifiés. Ils se répartissent, pour la plupart d'entre eux, et d'après leur structure chimique de base, en dix grands groupes (Figure 15).

Cannabigérol (CBG)	$\Delta 8$ -tétrahydrocannabinol ($\Delta 8$ -THC)
Cannabichromène (CBC)	Cannabicyclol (CBL)
Cannabidiol (CBD)	Cannabielsoin (CBE)
$\Delta 9$ - tétrahydrocannabinol (THC)	Cannabinodiol (CBND)
Cannabinol (CBN)	Cannabitriol (CBTL)

Figure 15 : Structures chimiques des dix grands groupes de cannabinoïdes (12).

Les trois principaux sont :

- **cannabidiol (CBD)**,
- **Δ 9-tétracannabinol (THC)** (figure 13) et
- **cannabinol (CBN)**.

Les autres sont :

- cannabigérol (CBG),
- cannabichromène (CBC),
- Δ 8-tétra-hydrocannabinol (Δ 8-THC),
- cannabicyclol (CBL),
- cannabielsoin (CBE),
- cannabinodiol (CBND) et
- cannabitriol (CBTL).

Le cannabinol, concentré sous forme d'une huile dès 1896 ne fut purifiée qu'en 1933. Peu avant la seconde guerre mondiale, d'autres cannabinoïdes furent isolés comme le cannabidiol. L'acide cannabidiolique et le cannabigérol ne furent identifiés respectivement qu'en 1958 et 1959. Le Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC) à l'origine des propriétés psychoactives du chanvre, fut isolé en 1964 puis rapidement son analogue acide fut identifié. La description chimique de ces composés et leur synthèse ne furent possible qu'à la fin des années 1960 (115) (116).

Ces molécules, caractéristiques du genre *Cannabis* (Figure 15) sont des composés dérivés du benzopyrane, non azotés (il ne s'agit pas d'alkaloïdes), porteurs d'une fonction phénol. Toutefois, ces cannabinoïdes présentent moins d'intérêt que les précédents : il s'agit de substances inactives et présentes en faible quantité dans la résine (exemples : cannabigérol, cannabicyclols, cannabichromènes). Cannabivarol, tétrahydrocannabivarol ainsi que les acides correspondants sont des analogues du cannabinol et du tétrahydrocannabinol porteurs d'une chaîne propylique et non pentylique (6) (13).

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion (Figure 16), la quasi-totalité du Δ 9-THC est hydroxylée (principalement en 11-OH- Δ 9-THC) au niveau de la muqueuse intestinale (15), ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH- Δ 9-THC supérieure à celle du Δ 9-THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé (16).

Le THC et le CBD sont présents dans la plante fraîche contrairement au CBN. En effet, le CBN n'est pas un cannabinoïde naturel mais un produit de dégradation du THC, formé par oxydation.

Dans la plante, les cannabinoïdes sont synthétisés sous forme carboxylée (acides tétrahydrocannabinoliques, acide cannabidiolique...) et sont donc majoritairement présents sous cette forme (Figure 17). Ces dérivés d'acide sont instables et facilement convertis sous leur forme neutre par la chaleur, particulièrement lorsque le cannabis est fumé ou cuit en préparation culinaire.

Contrairement aux formes acides, ionisées et non liposolubles, les formes neutres sont non ionisées et donc liposolubles ; elles traversent dès lors facilement la barrière hématoencéphalique pour atteindre le cerveau, siège des effets psychotropes de la drogue.

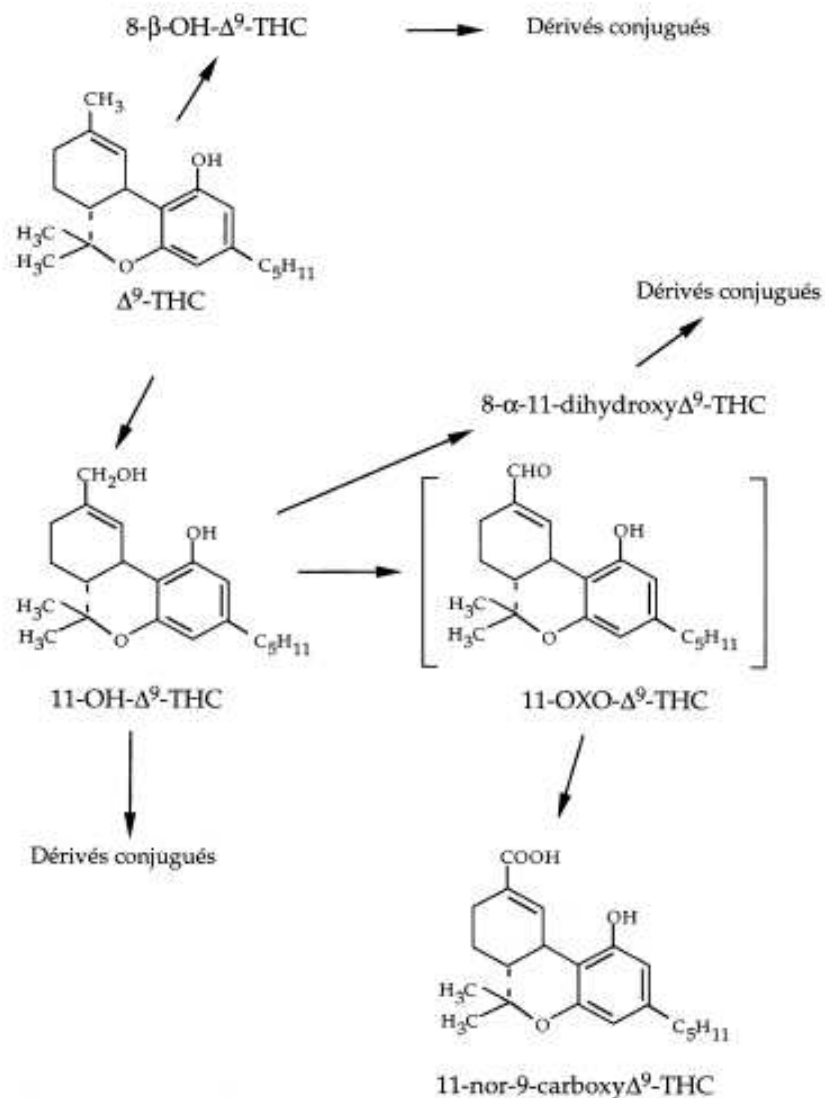
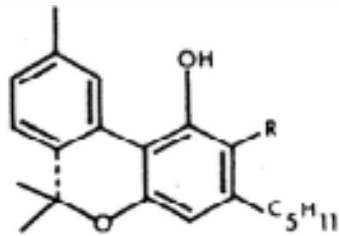
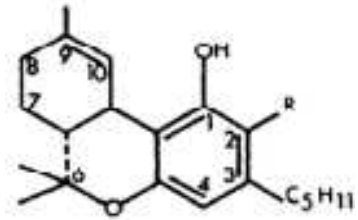


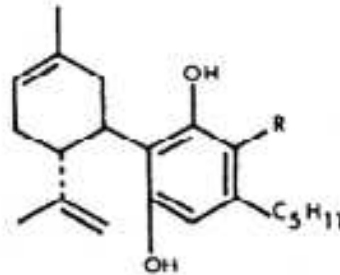
Figure 16 : Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC chez l'homme (14).



R = H cannabinoïde (CBN)
 R = COOH acide cannabinoïde (CBNA)
 (non psychotropes)



R = H Δ9 tétrahydrocannabinoïde (Δ9 THC)
 (psychotrope majeur)
 R = COOH Δ9 acide tétracannabinoïde
 (Δ9 THCA)
 (inactif mais donnant du THC dans la fumée)



R = H cannabidiol (CBD)
 R = COOH acide cannabidiolique (CBDA)
 (non psychotropes)

Figure 17 : Structures des principaux cannabinoïdes chez l'homme (6).

Des teneurs différentes en THC et en cannabidiols totaux permettent de distinguer 3 types de chanvre (17) :

- le type « drogue » est caractérisé par une forte teneur en THC (> 0,3%) et une très faible teneur en CBD (< 0,5%). Le cannabis est considéré comme une drogue quand le résultat de l'équation suivante est supérieur à l'unité :

$$(\% \text{ THC} + \% \text{ CBN}) / \% \text{ CBD}$$

où : % TCH est la concentration en THC totale ramenées sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimé en % ; CDB est la concentration en CBD total ramené sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimé en % ;

- le type « fibre » est défini par une très faible teneur en THC (< 0,2%) et une teneur élevée en CBD (> 0,5%). Le cannabis est considéré comme une fibre quand le rapport calculé par l'équation ci-dessus est inférieur à l'unité ;

- il existe également un type « intermédiaire » à teneurs élevées en THC ainsi qu'en CBD (18).

II.1.4. Les paramètres pharmacocinétiques du THC

Les cannabinoïdes vont subir une métabolisation dans l'organisme. Ils sont caractérisés par une forte lipophilie expliquant leur tropisme pour les tissus riches en lipides et leur important volume de distribution (Tableau 1).

	Inhalation	Ingestion
Résorption (%)	10 à 50	1 à 10
Pic plasmatique (min)	7 à 8	45
Pic plasmatique moyen (ng/mL)	Usage isolé: 8 à 10	2 à 4
	Usage chronique: 50 à 200	2 à 3
Effet maximum (min)	20 à 30	
Volume de distribution (L/kg)	5 à 15	
Liaison protéique (%)	99	
Métabolisme	Presque total (99% de la dose de THC) hépatique par systèmes microsomaux, avec hydroxylation en alcools variés (dont certains psychoactifs) réduits par des déshydrogénases	
Élimination (%)	Fécale : 30 à 50% en trois jours, avec cycle entéro-hépatique	
	Urinaire : 10 à 15% en trois jours, avec filtration rénale et réabsorption (les 20% demeurant dans l'organisme sont éliminés en deux à trois mois chez un usager chronique)	
Demie-vie	Usage isolé : 20 à 60 heures	
	Usage chronique : 20 à 30 heures	

Tableau 1 : Paramètres cinétiques du THC chez l'homme (111).

II.1.5. Variabilité des cannabinoïdes dans les plantes

La concentration des cannabinoïdes dans les plantes de cannabis est fonction de facteurs génétiques et environnementaux : lumière, température, humidité, oxygène, conditions de conservation des échantillons. Ils sont concentrés dans les sommités fleuries (teneur moyenne en THC de 10-12%), les feuilles (1-2%), les tiges et branches en contenant moins (0,1-0,3%).

S'agissant du THC, les analyses de la plante entière, desséchée, révèlent des concentrations moyennes oscillant habituellement entre 1 et 13% avec une moyenne proche de 8% en France mais parfois susceptibles d'excéder 20%. Cette concentration était estimée à 1% en moyenne dans les échantillons cultivés aux États-Unis et 3 à 5% pour la marijuana mexicaine en 1960 contre 10 à plus de 30 % pour les variétés sélectionnées pour leur forte teneur en THC et cultivées sous serres en Californie et aux Pays Bas : l'évolution croissante de cette teneur en THC constitue une réelle préoccupation de santé publique (6).

II.1.5.1. Selon le sexe

Les pieds femelles des variétés à résine sont considérés comme plus actifs : ils produisent effectivement plus de résine mais d'une concentration en THC identique. Les pieds mâles fleurissent plus précocement que les pieds femelles et présentent un pic dans la synthèse de THC plus précoce (6).

II.1.5.2. Selon l'âge et les conditions de culture

Le chanvre jeune ou cultivé dans les zones fraîches est surtout riche en acide cannabidiolique et en cannabidiol (environ 80 % des cannabinoïdes totaux) alors qu'il est pauvre en THC (moins de 0,2%). Lorsqu'il fait chaud, la plante prolonge les réactions biochimiques de biosynthèse impliquant la série des cannabinoïdes : la proportion d'acide cannabidiolique et de cannabidiol est moindre, alors que celle de THC s'élève. Les variétés à cycle court sont donc préférées des producteurs (6).

II.1.5.3. Selon le type de chanvre

Il existe une classification reposant sur une distinction du cannabis en deux groupes, selon la composition quantitative de la résine. Ainsi les variétés à fibre ne contiennent pas plus de 0,2% de THC. Toutefois, la seule considération de la teneur en THC de la plante ne facilite pas les contrôles analytiques et certains spécialistes proposent pour simplifier les contrôles légaux de déterminer la teneur en cannabidiol pour calculer le rapport THC/CBD, quasiment constant quelle que soit la partie de la plante analysée et l'époque du prélèvement.

La concentration de la résine varie pour les cannabinoïdes selon l'origine géographique de la plante. Une analyse chimique minutieuse peut apporter des renseignements sur l'origine de la drogue (6).

II.1.6. Utilisation du cannabis en tant que drogue

Le cannabis à usage récréatif est utilisé sous trois formes différentes: marijuana, haschich et huile de haschich. On les différencie tout d'abord selon leur teneur en THC, et ensuite sur la base de leur méthode de préparation à partir des plantes femelles.

II.1.6.1. La marijuana

La marijuana est caractérisée par une faible teneur en THC, de l'ordre de 2 à 6 %. Il s'agit de la forme la plus commune des dérivés du cannabis. Elle est composée des extrémités florales des

plants femelles (14). Celles-ci sont souvent mêlées de feuilles, éventuellement de tiges agglomérées sous pression. Le tout est séché à l'abri de la lumière et de l'humidité et réduit en fines lamelles. La texture ressemble à celle d'un thé grossièrement haché. Son odeur est forte et caractéristique. Depuis quelques années apparaissent aux Pays-Bas des variétés d'herbe de cannabis fortement dosées en THC, issues de nombreux croisements et de sélection des variétés les plus puissantes. Les taux en THC varient fréquemment entre 15-20% pouvant atteindre 25%. D'autres dénominations existent pour la marijuana : *herbe*, *kif* (maroc), *ganja* (jamaïque), *beuh*, *marie jeanne*, *yobi*.

II.1.6.2. Le haschich

Le haschich présente une plus forte teneur en THC de 5 à 40 %. Il est également appelé « résine de cannabis ». Sa préparation relève de deux méthodes distinctes. La première, très artisanale, consiste à frotter entre ses mains les parties résineuses de la plante encore sur pied, et ensuite à récolter la pâte qui adhère à la peau et à la pétrir pour fermer les fissures et les pores du haschich. La seconde consiste à tamiser les feuilles et les extrémités fleuries de la plante, préalablement séchées. La poudre brunâtre ou jaunâtre ainsi obtenue est compressée sous forme de « galette » ou de « barrettes ». La taille de ces barrettes peut être très variable. Il faut généralement 45 à 70 kg d'herbe pour faire un kg de haschich. Vendu au poids, ce produit est souvent coupé par des substances plus ou moins toxiques comme le henné, le cirage ou la paraffine. D'autres dénominations existent pour le haschich : *shit*, *teushi*, *teush*, *tenteu*, *chichon*, *hash*, *bédo*.

II.1.6.3. L'huile d'haschich

L'huile d'haschich contient une très forte teneur en THC (> 50%). C'est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse, nauséabonde. Elle est obtenue à partir de la macération des parties résineuses de la plante dans de l'alcool à 90°. Cet extrait est exposé au soleil afin d'évaporer l'alcool. Le produit ainsi obtenu est solidifié par chauffage dans le but de le rendre plus manipulable et ainsi faciliter sa commercialisation (18).

Marijuana, haschich et huile d'haschich peuvent être inhalés selon de nombreuses techniques ou ingérés dans diverses préparations.

II.2. Les autres principes actifs du Cannabis

Le chanvre est riche en sels minéraux provenant notamment de ses cystolithes et des cristaux d'oxalate de calcium présents dans ses tissus (6). La marijuana fraîchement coupée contient environ 1% d'huile essentielle, dont la plus grande partie (80 à 90%) est composée de

monoterpènes qui sont très volatils (s'évaporant donc rapidement). Une fois l'herbe bien séchée, le taux d'huile essentielle n'est plus que de 0,1%, et environ 50% de celle-ci se compose alors de sesquiterpènes beaucoup moins volatils (19).

II.3. Le système cannabinoïde

II.3.1. Les récepteurs cannabinoïdes

En 1987, il a été démontré pour la première fois que la plupart des effets attribués aux cannabinoïdes sont dus à leur liaison à des récepteurs spécifiques. Les récepteurs cannabinoïdes identifiés à ce jour (Figure 18), de type I (CB1) et de type II (CB2), se situent principalement sur les membranes des cellules du cerveau et de la moelle épinière. Ils sont également présents sur les cellules du cœur, de l'intestin, des poumons, des voies urinaires, de l'utérus, des testicules, des glandes internes, de la rate et des globules blancs (Figure 19). Selon l'endroit où se trouvent ces récepteurs, leur activation va provoquer des effets très différents, par exemple une inhibition des voies nerveuses véhiculant la douleur, une inhibition du processus inflammatoire, une modification de la perception du temps, un sentiment d'euphorie ou d'autres effets (7).

II.3.1.1. Le récepteur CB1

En 1990, Matsuda et coll. (21) ont publié le séquençage du premier récepteur au cannabis chez le rat ; c'est un récepteur membranaire classique (comportant 473 acides aminés) à sept traversées, interagissant avec les protéines G et comportant plusieurs sites potentiels de glycosylation. Le récepteur CB1 est retrouvé principalement dans le cerveau et la moelle épinière, et en petites quantités dans quelques organes périphériques : utérus, gonade, cœur, rate (18).

La liaison de l'anandamine ou des cannabinoïdes au récepteur CB1 entraîne une inhibition de l'adénylcyclase *via* la protéine Gi et une activation des MAP kinases *via* les sous-unités $\beta 8$. De plus, les cannabinoïdes modulent les canaux potassiques dans l'hippocampe et les canaux calciques dans le ganglion cervical supérieur (22).

II.3.1.2. Le récepteur CB2

Munro et coll. (23) ont découvert dans une lignée monocyttaire, un deuxième type de récepteur de cannabis (CB2), présent sur les globules blancs des animaux et de l'homme, et qui serait impliqué dans les effets immunosuppresseurs du cannabis. Possédant 44% d'identité de séquences en acides aminés avec le récepteur CB1, il est absent du système nerveux central, se retrouvant principalement au niveau sanguin : lymphocytes B, « *natural killer* » monocytes,

lymphocytes T. Comme ils le font au niveau des récepteurs CB1, les cannabinoïdes agissent, *via* le récepteur CB2, en inhibant l'adénylcyclase et en activant la cascade des MAP kinases. (22)

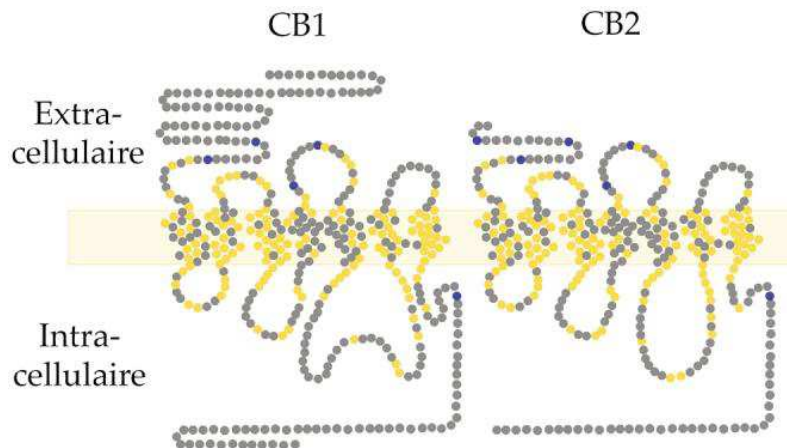


Figure 18 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (11).

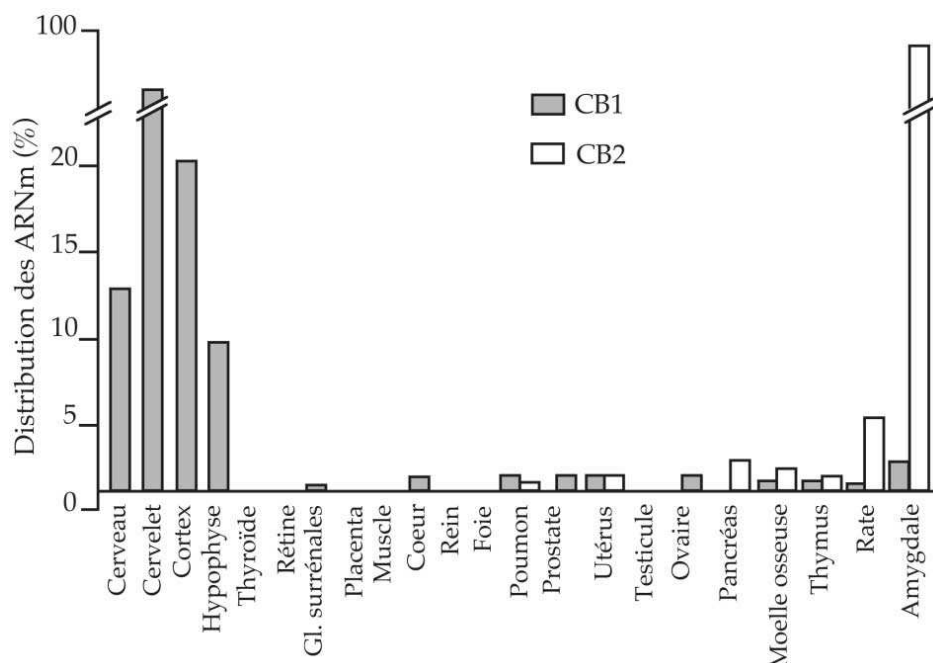


Figure 19 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes (11).

II.3.2. Modification du système cannabinoïde lors de maladies

Une telle multiplication du nombre de récepteurs aux cannabinoïdes dans certaines parties du corps et au cours de certaines maladies peut avoir pour résultat une meilleure efficacité des cannabinoïdes d'origine exogène. C'est la raison pour laquelle les fonctions naturelles du système endocannabinoïde sont sérieusement étudiées depuis plusieurs années, avec l'espoir de trouver de nouveaux médicaments grâce à une meilleure compréhension de ce système

complexe. La concentration en anandamide augmente dans les régions cérébrales responsables de la gestion de la douleur, afin de la calmer. Dans le cas de sous-alimentation, cette production s'accroît également pour mieux stimuler l'appétit (7).

Partie III

Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : les applications médicales et les effets secondaires liés au cannabis

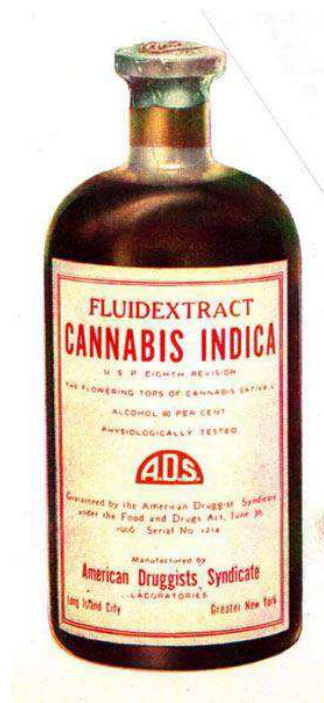


Figure 20 : Extrait liquide de cannabis distribué par une pharmacie américaine au début du XX^e siècle (113)

En thérapeutique, les cannabinoïdes peuvent être utilisés de deux façons : en utilisant la plante ou son dérivé immédiat (haschich ou marijuana) ou des extraits titrés de la plante, ou en utilisant les cannabinoïdes purs.

III.1. La plante et ses extraits en thérapeutique

III.1.1. La plante

Les partisans de l'usage de la plante ou de préparations dérivées revendiquent le côté naturel et peu toxique de ce type de traitement. Le cannabis est utilisé sous forme de haschich, de marijuana ou bien en gâteaux, confiseries (25). Le haschich correspond à la résine de cannabis qui est issue des glandes sécrétrices des feuilles et des fleurs. La plante est récoltée, séchée, tamisée puis compressée pour former des plaques. Le haschich contient une teneur variable en THC allant de 1 à 30%.

La marijuana, composée des extrémités florales des plantes femelles, est caractérisée par une faible teneur en THC, de l'ordre de 2 à 6 %. Elle est séchée à l'abri de la lumière et de l'humidité et réduit en fines lamelles (5).

III.1.2. Les extraits de plante

Dans les pays où ce médicament est agréé, le SATIVEX[®] peut être prescrit. Cet extrait de cannabis est sélectionné pour sa teneur en THC et CBD. Le CBD va se fixer sur les récepteurs CB1 et limiter les effets psychotropes du THC. Ce médicament s'administre par voie orale sous forme de spray : chaque bouffée de 100 µl délivre 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD (26). L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a accordé son AMM en France le 9 janvier 2014. L'indication thérapeutique demandée par le laboratoire Almirall, est très limitée : il s'agira uniquement du traitement symptomatique de la spasticité liée à la sclérose en plaques des patients adultes, résistante aux autres traitements. L'ANSM estime autour de 2.000 le nombre de patients potentiels alors que le laboratoire Almirall en avance 5.000 (27).

III.2. Les cannabinoïdes purs en thérapeutique

III.2.1. THC et CBD

Le dronabinol (MARINOL[®]) n'est autre que le THC lui-même mais obtenu par synthèse, et non par extrait de plante comme l'est le SATIVEX[®]. Le MARINOL[®] est indiqué par voie orale en Amérique du nord, en Australie, en Afrique du Sud et au Canada dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements pour les patients traités par anticancéreux et pour favoriser l'appétit chez les patients sidéens ou cancéreux. N'ayant pas d'AMM en France,

MARINOL[®] reçoit tout de même une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivré individuellement par le Ministère de la santé après de lourdes modalités administratives (28).

Le cannabidiol (CBD), le composé non psychoactif dominant dans la résine de cannabis pourrait avoir de multiples actions thérapeutiques (sédatif, anticonvulsivant, antipsychotique, anti-inflammatoire, neuroprotectrice) sans induire les effets indésirables centraux reportés avec le THC (29) (30).

III.2.2. Cannabinoïdes de synthèse

Le nabilone (CESAMET[®]) est un dérivé de synthèse du THC indiqué par voie orale dans la prévention et le traitement des nausées et vomissement sous traitement anticancéreux, et dans l'anorexie. Il est actif également sur les douleurs neuropathiques et indiqué dans la fibromyalgie. Il est commercialisé aux États-Unis, Canada, Australie, Royaume Uni, en Irlande et Espagne (25).

Le rimonabant (ACOMPLIA[®]), un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 indiqué pour réduire l'appétit et traiter l'obésité, était commercialisé dans divers pays à partir de 2006 dont la France. Il fut retiré du marché en 2007 pour avoir été à l'origine d'effets indésirables psychiques graves (dépression, tentative de suicide) (25).

III.3. Les applications médicales

III.3.1. Prévention et traitement des nausées et vomissements

III.3.1.1. Associés aux chimiothérapies

Les plus importantes études scientifiques sur l'utilisation thérapeutique du THC et du cannabis ont été menées sur les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses. En 2002, des tests sur des animaux ont révélé que le CBD était également bénéfique dans le traitement des nausées (31). Cela montre que certains cannabinoïdes, dépourvus d'effets psychotropes comme le cannabidiol, pourrait être utilisé contre les nausées liées aux chimiothérapies. Une première étude menée en 1975 (32) comparait un antiémétique habituel au THC ; elle concluait sur l'efficacité du traitement à base de THC pour calmer les nausées lors d'une chimiothérapie. Au cours des vingt années suivantes, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence l'efficacité des traitements à base de THC pour atténuer les nausées chez les patients suivant une chimiothérapie anticancéreuse. Des effets secondaires ont été fréquemment rencontrés comme l'euphorie, des vertiges, une sédation, des baisses de tension artérielle, des hallucinations et des angoisses (33). Au cours de ces dernières années, la part d'importance des cannabinoïdes dans le traitement des nausées liées aux thérapies anticancéreuses a fortement diminué. En effet,

l'utilisation de nouveaux médicaments comme les antagonistes à la sérotonine 5-HT₃ (sétrons) étaient plus bénéfiques que les produits naturels issus du cannabis (34).

III.3.1.2. Associés au VIH

Des patients ayant reçu un traitement antirétroviral ainsi que des gélules de dronabinol ou de la marijuana fumée pour atténuer les nausées et vomissements, ont vu diminuer considérablement leurs symptômes ; les nausées et vomissements étant des effets indésirables fréquents des antirétroviraux, l'observance du traitement est alors améliorée (35).

III.3.2. Traitement de la douleur

Divers cannabinoïdes exerceraient une activité antalgique centrale reconnue (36) qui serait liée à une inhibition de la transmission GABAergique induite par leur interaction avec les récepteurs CB₁ (37). Cette activité, voisine de celle de la codéine, reste inférieure à l'activité de la morphine. Les effets du THC peuvent toutefois exposer à des troubles de l'humeur du type dépression, surtout lorsqu'ils sont administrés par voie générale (38). Le recours au CBD ou l'usage local du THC permettraient de limiter ces effets iatrogènes en conservant une activité antalgique. En 2001, l'association allemande pour le cannabis médical a réalisé une enquête qui a montré que les produits dérivés du cannabis et le dronabinol ont été utilisés avec succès dans le traitement de beaucoup de maladies (39) :

- arthrose,
- hernie discale,
- fibromyalgie,
- règles douloureuses,
- migraine et autres céphalées,
- affaiblissements musculaires,
- névralgies,
- neurofibromatose,
- douleurs post-zostériennes,
- hernies hiatales,
- lumbago.

Aux États-Unis, des enquêtes semblables menées sur des milliers d'utilisateurs de cannabis ont démontrés que le traitement des douleurs chroniques comptait parmi les principales causes d'usage médicales de cannabis (40). Le dronabinol serait tout aussi efficace bénéfique que la codéine (41). Une interaction entre opiacés et THC augmente le bénéfice thérapeutique (42), de

même pour un extrait qui contient CBD et CBN (43). L'association à faibles doses de THC à des opiacés a un effet synergique et réduit l'importance de l'intolérance aux opiacés.

III.3.3. Traitement des pathologies neurologiques

III.3.3.1. Sclérose en plaques

Une enquête menée en 1997 (44) sur des patients atteints de sclérose en plaques et consommant du cannabis de façon illégale confirmait une amélioration d'un grand nombre de symptômes, dont la spasticité, les tremblements, les douleurs, les troubles de la sensibilité et l'angoisse. De plus, les patients témoignaient d'une réduction de la gêne urinaire, de la rétention urinaire, des incontinences urinaires et fécales (45). Le système cannabinoïde endogène semble jouer un rôle important dans les troubles de la spasticité (46) ; il semblerait en effet que l'organisme produit et libère une plus grande quantité de cannabinoïdes endogènes afin de répondre à la spasticité. L'apport exogène de THC permet ainsi de réduire cette spasticité (47) (48) (49).

III.3.3.2. Maladie d'Alzheimer

En inhibant l'acétylcholinestérase et en freinant l'amyloïdogénèse, le THC pourrait contribuer à améliorer symptomatologiquement les patients et à freiner l'évolution de la maladie d'Alzheimer (25) (50). Une étude (51) a démontré que les cannabinoïdes pouvaient protéger les cellules nerveuses de l'effet toxique des β -amyloïdes. Des dépôts anormaux, également appelés des dépôts de plaquettes, ont été observés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ; les protéines impliquées dans ces dépôts sont les protéines β -amyloïdes et les protéines τ . Il est probable qu'un taux élevé de ces β -amyloïdes dans le cerveau pourrait conduire à la formation de ces plaquettes, probablement responsables des lésions cérébrales.

III.3.3.3. Maladie de Parkinson

Les traitements à la lévodopa provoquent souvent chez les patients parkinsoniens une dyskinésie ; à l'aide d'un traitement au cannabidiol ou au dronabinol, ces dyskinésies ont pu être atténuées autant sur l'intensité que sur la durée (52) (53).

III.3.3.4. Épilepsie

Quelques études ont rapporté que le cannabidiol aurait un effet réducteur de la fréquence des crises malgré des résultats parfois contradictoires (54) (55) (56).

III.3.4. Traitement de l'anorexie

Le THC, tout comme l'anandamide physiologique, exerce une puissante action orexigène correspondant à une forte augmentation de l'appétit, souvent décrite chez les fumeurs de cannabis, avec une appétence spécifique pour les mets sucrés (25). Le système cannabinoïde endogène, localisé dans l'hypothalamus, fait partie du système cérébral fortement complexe contrôlant l'appétit. Il est donc intéressant de constater que de nombreux récepteurs cannabinoïdes se situent dans les intestins et que, lorsque la sensation de faim se manifeste, le nombre d'endocannabinoïdes augmente dans cette région. En revanche, après avoir mangé, la concentration d'endocannabinoïdes se normalise de nouveau (57).

Inefficaces dans le traitement des troubles de la conduite alimentaire, ils sont utiles chez les patients cachectiques suite à une affection néoplasique (58) ou une infection par le VIH à un stade avancé ou lors de la maladie d'Alzheimer (59). Cette propriété est due à leurs actions antiémétiques, sur la cinétique digestive et sur leur potentiel anxiolytique à faibles doses. C'est d'ailleurs une des indications du dronabinol.

III.3.5. Traitement du glaucome

Une première constatation montre que l'inhalation de cannabis pouvait diminuer la pression intraoculaire (60). Le THC réduit la production du liquide intraoculaire, augmente l'écoulement de ce dernier et préserve la capacité visuelle (61) ; en effet, des récepteurs cannabinoïdes sont localisés sur les vaisseaux sanguins et ont un effet dilatateur de ces petits vaisseaux permettant une meilleure irrigation sanguine. Ils jouent également le rôle de capteur de radicaux libre et d'antagonistes de la libération de glutamate protégeant ainsi les nerfs (62) (63).

III.3.6. Traitement de l'asthme allergique

Le $\Delta 9$ -tétracannabinol (THC) est un bronchodilatateur puissant. Dans le traitement de l'asthme, les préparations à base de cannabis se sont assurées une place importante dans la pharmacopée de la médecine occidentale à partir du milieu du XIX^e siècle. Entre la fin du XIX^e et le début du XX^e siècle, les cigarettes contre l'asthme, contenant notamment des produits issus du cannabis (appelé à l'époque *chanvre indien*), étaient très largement utilisées (7) (25).

Dans une étude (64), des réactions asthmatiques ainsi que des contractions douloureuses des bronches ont été provoquées après inhalation chez huit patients. Dans les dix minutes qui ont suivi l'inhalation de cannabis, les spasmes se sont atténués. À cause de son effet irritant sur les muqueuses, il n'est néanmoins pas recommandé de fumer du cannabis. En revanche, il serait préféré en thé ou mélangé dans des gâteaux (7). Puisque dans le traitement de l'asthme, le

mécanisme d'action du THC est différent de celui des traitements médicamenteux, il est tout à fait possible d'associer le THC à d'autres formes de traitement. En 1984, Gong et coll. (65) ont montré que l'effet thérapeutique reste constant pour une administration *per os* de 20 mg de THC durant vingt jours. Cela démontre qu'il est possible d'administrer le THC même à long terme ; de plus, les actions antiallergiques et anti-inflammatoires du THC peuvent également être très bénéfiques dans le traitement de l'asthme.

III.3.7. Traitement des syndromes inflammatoires

En modulant l'équilibre entre les prostaglandines pro et anti-inflammatoires, la cannabidiol pourrait exercer une action anti inflammatoire ; il joue ainsi un effet protecteur vis-à-vis de l'inflammation cellulaire (25).

Le cannabis, en plus d'un effet calmant sur les douleurs abdominales, a également permis de réduire la posologie du traitement anti-inflammatoire chez une patiente atteinte de la maladie de Crohn (66).

Dans les années 1970-80, les propriétés anti-inflammatoires du THC et des produits extraits du cannabis ont été expérimentées sur les animaux. En 1973, Sofia et coll. (67) ont été les premiers à découvrir que, dans un modèle animal, le THC réduisait les réactions inflammatoires de cinq substances sur onze étudiées. Globalement, le THC n'a pas donné autant de bons résultats que les deux autres substances anti-inflammatoires (aspirine et cortisone). Par contre, dans certaines formes d'inflammations, le THC a été plus efficace que l'aspirine et dans un cas, a montré des résultats équivalents à la cortisone.

De nombreuses études expérimentales ont démontré le potentiel anti-inflammatoire des cannabinoïdes ; ces recherches ont démontré que le THC exerce une influence sur la concentration des cytokines, médiateurs intercellulaires sécrétés par des leucocytes spécifiques, les lymphocytes T. Ces cytokines jouent le rôle de messagers du système immunitaire dans le cas de certaines réactions allergiques et inflammatoires. Le THC réduit la quantité de ces cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF α et l'interféron- γ en bloquant une sécrétion anormalement importante de la part des lymphocytes T. Un taux trop élevé de ces cytokines est observé lors d'arthrites rhumatoïdes et d'inflammations intestinales chroniques comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Il contribue ainsi au développement du processus inflammatoire. Le nombre de récepteurs cannabinoïdes augmente davantage dans un intestin inflammé que dans un intestin sain, afin de présenter plus de sites de liaison aux cannabinoïdes. Des propriétés anti-inflammatoires du THC-COOH, l'un des principaux métabolites du THC, ont également été mises en évidence (68) ; son mécanisme d'action ressemble à celui de l'aspirine, bloquant une

enzyme appelée cyclooxygénase. Toutefois, l'action du THC-COOH est plus spécifique du fait qu'il n'inhibe pas toutes les formes de cyclooxygénases mais uniquement celles provoquant l'inflammation. C'est la raison pour laquelle le THC-COOH n'entraîne pas les effets secondaires connus de l'aspirine, à savoir des lésions intestinales pouvant aller jusqu'à des saignements. Le THC est métabolisé dans le foie en son dérivé acide (THC-COOH) dont les traces peuvent être retrouvées dans l'urine après consommation de cannabis ou de THC. Des essais cliniques avec un produit de synthèse dérivé du THC-COOH (CT-3 ou acide ajulémique) ont montré que cette substance réduit les inflammations et les douleurs chez des patients atteints d'arthrite (69).

III.3.8. Traitement des pathologies cardiovasculaires

Une étude menée sur des rats chez qui un infarctus du myocarde avait été déclenché montre que plusieurs symptômes liés à l'insuffisance cardiaque ont pu être évités chez ces animaux ayant reçu une administration quotidienne d'un cannabinoïde (70).

La consommation de cannabis induit une tachycardie et une vasodilatation importante et a un effet bénéfique au niveau cardiovasculaire vis-à-vis des collapsus et de l'ischémie myocardique. Les interactions complexes et parfois contradictoires entre les récepteurs CB1 et CB2, la fonction plaquettaire, la tension artérielle et le rythme cardiaque suggèrent qu'une modulation pharmacologique du système endocannabinoïde constituerait une cible thérapeutique pertinente dans le traitement ou la prévention de l'athérosclérose (71) (72).

III.3.9. Traitement en cancérologie

L'action anti proliférative des dérivés du cannabis a été démontrée sur des modèles animaux (73) et en culture cellulaire (74) (75). De plus, chez l'homme, le THC peut entraîner la mort par autophagie des cellules malignes à l'origine du cancer du cerveau (gliome malin) (76).

III.4. Les effets secondaires liés au cannabis

III.4.1. Les effets secondaires aigus

III.4.1.1. Effets psychoactifs

La consommation de cannabis est ressentie par le consommateur comme un effet psychoactif agréable entraînant un état de relaxation, une légère euphorie, un bien être, une modification de la perception temporelle, des troubles de la mémoire à court terme ainsi qu'une perception sensorielle accrue. Lorsque le dosage du cannabis est plus élevé, d'autres signes peuvent apparaître comme la peur, l'anxiété, des crises de panique, un effet de fatigue (en contradiction

avec l'effet stimulant). Des troubles de la mémoire, de l'attention, de la réactivité, de la motricité fine et de la coordination locomotrice peuvent être aussi perçus (7).

III.4.1.2. Effets physiques

En contrepartie des effets psychoactifs, des effets physiques sont également connus : une diminution de la salivation avec bouche et gorge sèches, une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de la tension artérielle (7).

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en THC : dix minutes après la prise de cannabis, la fréquence cardiaque, les débits cardiaques et cérébraux augmentent. La tachycardie peut être responsable de palpitations, la pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée et la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées (78).

Au niveau broncho-pulmonaire, le cannabis a une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire liée à son action parasympatholytique périphérique (80). L'action directe du THC ainsi que le potentiel irritant muqueux des produits de combustions (81) se traduisent par la survenue d'une toux.

Les effets oculaires du cannabis se manifestent par l'apparition des « yeux rouges » du fait d'une vasodilatation ainsi que des irritations conjonctivales et une mydriase (11).

On peut également noter une augmentation de l'appétit (82). Le sujet peut également avoir une sensation de bouche sèche par diminution de la sécrétion salivaire ainsi que des troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale.

III.4.2. Les effets secondaires à long terme

III.4.2.1. La fumée de combustion

Le risque majeur d'apparition de troubles chroniques n'est pas lié au cannabis lui-même mais à la façon dont il est consommé de nos jours, principalement sous forme de cigarettes. Les produits de combustion issus de la fumée endommagent les muqueuses et provoquent une toux chronique (81). Une cigarette de cannabis est équivalente à quatre cigarettes de tabac : les risques entre les cigarettes de cannabis et de tabac seraient identiques. Mais aucune étude ne prouve que le cannabis fumé augmenterait le risque de cancer (82).

III.4.2.2. Psychisme et facultés intellectuelles

Nombreuses sont les études démontrant le caractère déclencheur de schizophrénie du cannabis ou de psychose schizophrénique chez les patients prédisposés à ce type de trouble (84) (85).

En fonction de la durée et de l'intensité de la consommation, peuvent apparaître de légers troubles de la mémoire, de l'attention et de la faculté d'organiser les informations complexes (7) (86) (87).

III.4.2.3. Tolérance

La tolérance se définit comme une diminution de l'intensité des effets d'une substance lorsque son dosage est constant dans la durée. Elle se caractérise par une accélération du processus de dégradation des cannabinoïdes, une augmentation du seuil de stimulation des récepteurs cannabinoïdes, une diminution du nombre de ces récepteurs. Lors d'une consommation prolongée de cannabis, le système nerveux s'adapte aux nouvelles conditions : le phénomène est réversible en quelques semaines. Le développement de la tolérance est faible et est fonction du dosage et de la durée de consommation. À doses faibles et pour certaines indications thérapeutiques (relaxation musculaire, stimulation de l'appétit), le phénomène de tolérance se développe très peu, même après plusieurs mois de traitement (7).

Le « cannabisme chronique » rassemble donc des signes rencontrés au cours de l'intoxication cannabique aiguë, avec une intensité diminuée du fait de la tolérance pharmacodynamique. Par exemple, la tachycardie enregistrée à la suite d'une nouvelle prise de cannabis est moins importante que lors de la première prise (88).

III.4.2.4. Accoutumance

Le risque d'accoutumance est faible pour le cannabis même après une consommation prolongée. Cependant, des troubles du sommeil, une sudation excessive, une irritabilité d'origine nerveuse peuvent apparaître durant quelques jours. Mais la dépendance psychique est possible chez les sujets ayant une fragilité d'esprit. Lors de l'utilisation du cannabis à des fins médicales, le risque de dépendance psychique est également très faible (8).

III.4.2.5. Effet rebond

L'effet rebond se définit comme une intensification des symptômes après l'arrêt d'un médicament. Ce phénomène est bien connu avec le cannabis: il existe une légère augmentation de la pression oculaire qui revient à la normale après quelques jours d'arrêt. Si la consommation est plus importante, le phénomène de rebond est plus élevé (8).

III.4.3. Les manifestations cardiovasculaires et broncho-pulmonaires

Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque, une hypotension et une bradycardie attribuée à la réduction du tonus sympathique central, la stimulation des récepteurs CB1(89) et la diminution du facteur endothélial EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing factor*) (90).

L'exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques : bronchites chroniques avec toux chronique, expectorations, râles sibilants et voix enrouée en raison d'une laryngite chronique (11).

Signes	Intoxications aiguës	Intoxications chroniques	Sevrage
Physique	Œil		
	Myosis (très inconstant), conjonctivite (fréquente), perturbations de la vision des couleurs (forte dose), sécheresse lacrymale.		
	Poumons		
	Bronchodilatation, bronchoconstriction (haschich mal desséché et riche en allergènes fongiques ou autres), irritation des muqueuses (disparaît rapidement).	Diminution de l'efficacité ventilatoire, diminution de l'échange gazeux, action cancérigène (supérieure à celle du tabac seul, du fait des substances chimiques contenues dans la préparation et du mode d'inhalation).	
	Système cardio-vasculaire (action sympathique et parasymphatique)		
	Tachycardie (fréquente, avec augmentation de 30 à 60 battements/min lors de l'inhalation) vasodilatation périphérique hypotension orthostatique (fortes doses).	Augmentation du volume plasmatique.	
	Neurologie		
	Tremblements (rare), incoordination motrice, effet orexigène.	Tremblements.	
	Endocrinologie		
	Hypothermie (rarissime, avec deux cas décrits chez des enfants ayant mangé du haschich).	Diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du volume testiculaire, diminution des taux de testostérone et de prolactine (discuté), gynécomastie.	
	Gastro-entérologie		
	Sécheresse buccale, nausées (rares), activité anti-émétique.	Sécheresse buccale.	
	Urologie (action sympathomimétique probable)		
Rétention urinaire (forte dose et rarissime: quelques cas décrits).			

Signes	Intoxications aiguës	Intoxications chroniques	Sevrage
	Immunologie		
		Diminution de certaines défenses immunitaire.	
Psychiques	<p>Les signes dépendent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la dose - des antécédents du sujet - du contexte environnemental. <p>Ils sont exacerbés par l'usage d'autres drogues (alcool) ou de médicaments. Ils sont caractérisés par : euphorie, bien-être, parfois somnolence, dysphorie (rare, surtout chez des usagers novices), perturbation de l'humeur, augmentation des perceptions sensorielles, diminution de la mémoire à court terme, ictus amnésique, anxiété, attaques de panique (rare), psychose toxique (rare), paranoïa (rare), hallucinations (rare), actes agressifs (très rares), "flash-back".</p>	<p>Syndrome amotivationnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apathie, - difficultés de concentration, - retrait social (ce point reste polémique et semble réfuté par une majorité de spécialistes), - diminution du sommeil paradoxal, - épisodes psychotiques plus ou moins prolongés et récurrents, - schizophrénie. 	<p>Les signes sont dépendants de la durée de l'intoxication et de la personnalité du sujet.</p> <p>Pour beaucoup d'auteurs, le cannabis ne donne pas lieu à une dépendance physique ; les signes observés parfois au sevrage ont une origine psychosomatique traduisant alors une forte dépendance psychique (usage par des sujets ayant des antécédents psychotiques notamment) : excitation, anxiété, troubles du sommeil (généralement insomnie), actes agressifs (rares).</p>

Tableau 2 : Usage de cannabis : signes pouvant caractériser une intoxication aigue, chronique et un sevrage (111).

III.5. Comparaison du cannabis aux autres drogues

Une utilisation chronique de cannabis peut entraîner une dépendance physique et psychique mais qui est moins caractérisée qu'avec les opiacées, la cocaïne, l'alcool, les benzodiazépines et le tabac (Tableau 3). Les troubles induits par le cannabis sont également moins importants que pour les autres drogues (Tableau 4).

	Opiacés	Cocaïne	Alcool	Benzo-diazépines	Cannabis	Tabac
Dépendance physique
Dépendance psychique
Troubles neurologiques	-	-	-
Toxicité globale	
Risques sociaux	-
- : effet nul . : effets très faibles .. : effets faibles ... : effets moyens : effets importants : effets très importants						

Tableau 3: Tableau comparatif du cannabis aux autres drogues (91)

	Délinum par intoxication	Délinum du sevrage	Démence	Trouble amnésique	Trouble psychotique	Trouble de l'humeur	Troubles anxieux	Dysfonctions sexuelles	Troubles du sommeil
Alcool	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Amphétamines	x				x	x	x	x	x
Caféine							x		x
Cannabis	x				x		x		
Cocaïne	x								
Hallucinogènes	x				x	x		x	x
Nicotine									
Opiacés	x				x	x		x	x
Phencyclidine	x				x	x	x		
Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Solvants volatils			x		x	x	x		

x indique que cette catégorie figure dans le DSM-IV

Tableau 4 : Tableau des troubles induits par différentes substances d'après le DSM-IV (92)

III.6. Les effets de la prégnénone sur le cannabis

Deux équipes de recherche de l'INSERM dirigée par P. V. Piazza et G. Marsicano ont récemment découvert que la prégnénone (Figure 21), molécule produite par le cerveau, agit comme un mécanisme de défense naturelle contre les effets nocifs du cannabis chez les animaux (93). Elle empêche le THC, principal principe actif du cannabis, d'activer pleinement son récepteur cérébral, le récepteur CB1. En identifiant ce mécanisme, ces équipes permettraient de mettre en marche de nouvelles approches pour le traitement de la dépendance au cannabis.

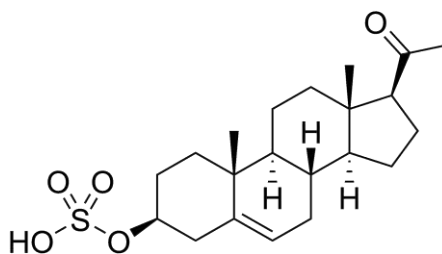


Figure 21 : Formule chimique de la prégnénone (93).

Plus de 20 millions de personnes dans le monde sont addictes au cannabis dont un peu plus d'un million et demi de personnes en France. Au cours des dernières années, la dépendance au cannabis est devenue l'une des principales raisons de la demande de traitement dans les cliniques traitant la toxicomanie. La consommation de cannabis est particulièrement élevée (de l'ordre de 30 %) chez les personnes de 16 à 24 ans, une population particulièrement sensible aux effets nocifs de la drogue. Deux grands problèmes de comportement sont associés à la consommation de cannabis régulière chez l'homme : les déficits cognitifs et une perte générale de motivation. Ainsi, en plus d'être extrêmement dépendants de la drogue, les utilisateurs réguliers de cannabis montrent des signes de perte de mémoire et un manque de motivation qui rendent très difficile leur insertion sociale. Valle et coll. (93) ont étudié le rôle potentiel de la prégnénone ; jusqu'à maintenant, la prégnénone a été considérée comme le précurseur inactif utilisé pour synthétiser toutes les autres hormones stéroïdiennes (progestérone, œstrogènes, testostérone). Ces chercheurs ont découvert que la prégnénone a un rôle fonctionnel très important : il fournit un mécanisme de défense naturel qui peut protéger le cerveau contre les effets nocifs du cannabis. Lorsque de fortes doses de THC (bien supérieures à celles inhalées par les utilisateurs réguliers) activent le récepteur CB1 des cannabinoïdes, ils déclenchent également la synthèse de prégnénone ; celle-ci se lie ensuite à un site spécifique sur les mêmes récepteurs CB1 et réduit les effets du THC (Figure 22).

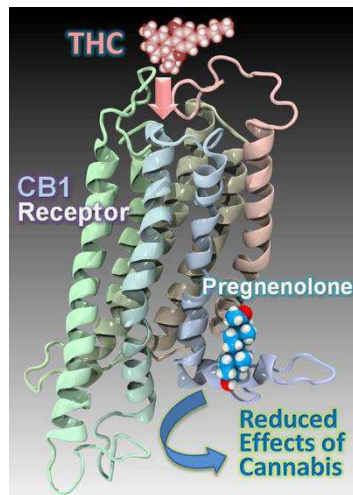


Figure 22 : Action de la prégnénolone pour diminuer l'effet du cannabis (93).

Ce mécanisme de protection ouvre les portes à une nouvelle approche thérapeutique. Au niveau neurobiologique, la prégnénolone réduit considérablement la libération de dopamine provoquée par le THC. Toutefois, elle ne peut pas être utilisée comme un traitement puisqu'elle est mal absorbée *per os* et est rapidement transformée en d'autres stéroïdes. Les chercheurs ont ainsi développé des dérivés de la prégnénolone pouvant être bien absorbés et stables (93).

Partie IV

Réglementation du Cannabis en France et dans le monde

IV.1. État des lieux – Historique de la réglementation

Le droit international du cannabis commença à se développer au XIX^e siècle, principalement sous l'impulsion des États-Unis qui décidèrent à cette époque de s'engager dans une vaste action de lutte contre la drogue (94). Après la seconde guerre mondiale, sous l'égide de l'ONU, deux traités furent conclus sur les stupéfiants :

- la convention unique sur les stupéfiants en 1961 portant sur les drogues naturelles,
- et la convention de Vienne sur les psychotropes en 1971 se penchant sur les drogues de synthèse.

La convention de 1961, concernant entre autres le cannabis, est actuellement ratifiée par 149 états sur les 184 inscrits à l'ONU dont la France. Cette ratification concerne la possibilité de l'usage thérapeutique de la plante stupéfiante ; si la plante peut faire l'objet d'un usage thérapeutique, elle sera contrôlée mais pas prohibée. L'accès à un marché légal est alors possible, comme pour le cas des barbituriques, analgésiques, tranquillisants et autres amphétamines. Si aucun usage thérapeutique n'est connu, la plante est alors prohibée : production, commerce et consommation sont interdits (exemple des dérivés du coca (cocaïne), des dérivés des opiacés (opium, héroïne)).

La convention de 1971 concerne le THC, principe actif principal du cannabis, et fonctionne selon la même logique. En 1961 et 1971, l'usage thérapeutique du cannabis n'était pas reconnu et cette substance considérée comme dangereuse fut prohibée.

De nos jours, de nombreux états américains autorisent le cannabis à des fins thérapeutiques ; les Pays-Bas et la Belgique se sont aussi engagés sur cette voie. Depuis 2002, des permis de fumer du cannabis peuvent être délivrés au Canada à certains patients atteints d'une grave maladie (95). Les conventions de 1961 et 1971 ont été faites par des pays occidentaux et non par des pays du Sud comme le Maroc, la Jamaïque, l'Inde et l'Afrique du Sud qui sont des producteurs traditionnels du cannabis.

La convention de 1961 vise à instaurer une prohibition très large des substances psychotropes : usage, possession, commerce, distribution, importation, exportation, élaboration et culture du cannabis. Mais d'après l'article 33 de cette convention, cela concerne « *la détention de stupéfiants sans autorisation légale* ». Cette convention n'oblige pas non plus à sanctionner pénalement l'usage et la possession pour usage. Elle ne fait pas de distinction entre drogues dures et douces. À l'exemple de l'Espagne, l'Italie, l'Irlande, les Pays-Bas, le Portugal, le Luxembourg et le Royaume-Uni utilisent la distinction entre drogue dure et drogue douce pour moduler les sanctions en fonction de la dangerosité des produits (96). Ainsi, le droit international

fixe une limite mais laisse une liberté aux États concernant la réglementation du cannabis. Les traités laissent ainsi aux États la liberté de procéder à une dépénalisation du cannabis sans renier l'adhésion aux conventions de l'ONU : la suppression des sanctions pénales pour l'usage et la possession peut être remplacée par des sanctions administratives. Ainsi, le choix de la prohibition totale du cannabis relève d'un choix politique et non d'une obligation juridique.

IV.2. Les différents statuts juridiques du cannabis

Il existe trois modèles de statuts juridiques concernant le cannabis (figure 23) :

- l'usage simple du cannabis est prohibé ainsi que la possession pour usage : la répression maximale est rare dans le Monde mais c'est le cas de la France ;

- l'usage du cannabis n'est pas prohibé mais des sanctions pénales sont prévues pour la possession pour usage ; on peut nommer ce modèle, « la fausse dépénalisation ». C'est le plus répandue en Europe ;

- ni l'usage, ni la possession pour usage n'est sanctionné pénalement ; cette dépénalisation du cannabis est un choix minoritaire dans le Monde.

La légalisation signifie que l'usage de drogue est autorisé et que sa production et sa commercialisation sont également permises. La dépénalisation, en revanche, supprime les sanctions pénales (amende et emprisonnement) associées au comportement d'usage sans nécessairement supprimer l'interdit et prévoit éventuellement d'autres formes de sanction (amendes administratives par exemple).

IV.2.1. Répression totale du cannabis

La répression totale du cannabis est présente dans les pays suivants : Finlande, Grèce, Suède, Norvège, Turquie, Russie, certains pays de l'Est... Ce sont des systèmes de répression pour usage. Certains pays connaissent des sanctions bien plus dures comme la peine de mort : Chine, Iran, Malaisie, les Philippines.

La France fait donc partie de l'un des régimes de répression les plus sévères dans le monde : prohibition totale visant l'usage, la possession et le trafic (97).

IV.2.2. La « fausse dépénalisation »

L'usage simple n'occasionne aucune sanction. Des sanctions pénales existent pour la possession pour usage personnel (même en petite quantité). Ce système est suivi par une quarantaine d'états américains, l'Autriche, l'Allemagne, le Danemark, l'Irlande, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Belgique. Ce modèle est hétérogène et contradictoire.

IV.2.3. La « dépenalisation totale »

L'Espagne, l'Italie, le Portugal, le Luxembourg et plus d'une dizaine d'États américains pratiquent la dépenalisation totale. Dans ces pays, l'usage n'est pas réprimé et la possession fait l'objet de sanctions administratives et non pénales : amendes, contraventions.... Il s'agit bien ici, de dépenalisation et pas de légalisation. Ce système fut mis en place en 1975 en Italie, en 1976 aux Pays-Bas et en 1982 en Espagne.

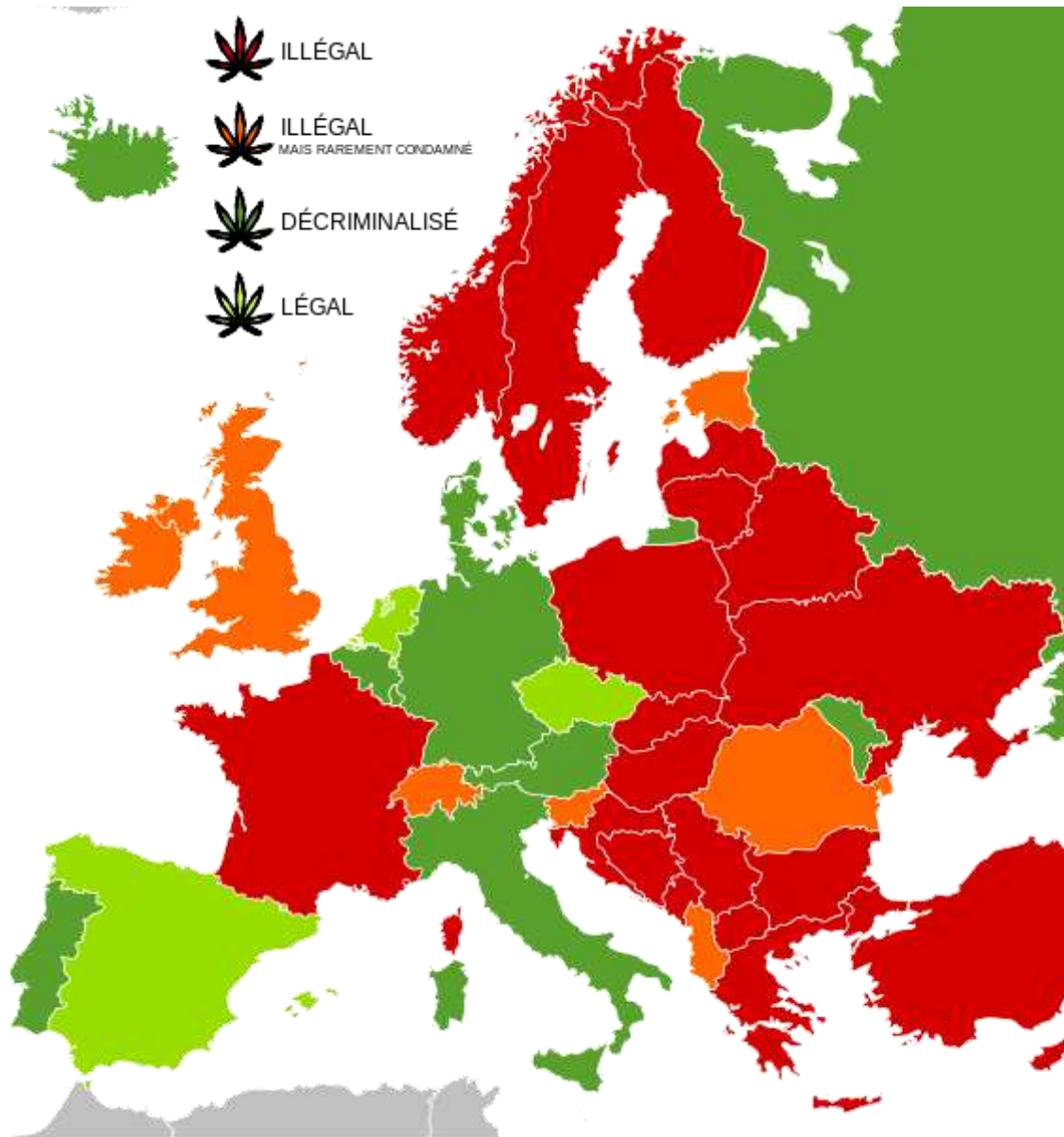


Figure 23: Législation du cannabis en Europe (96).

IV.3. Exemples des statuts juridiques

Dans tous les pays du Monde, toute vente, cession, production, culture, exportation, importation sont sanctionnées pénalement en accord avec les prescriptions des conventions internationales de 1961, 1971 et 1988 sur le trafic illicite.

IV.3.1. L'exemple espagnol

IV.3.1.1. La consommation de cannabis

En 1982, l'Espagne dépénalisa totalement l'usage et la possession de cannabis (98) mais aussi d'autres drogues. L'usage public du cannabis en fit une augmentation préoccupante avec l'apparition dans les villes de « scènes ouvertes de drogues » où la drogue est consommée, achetée et vendue ouvertement devant les passants. Un accroissement du sentiment d'insécurité se fit ressentir. À la différence des Pays-Bas, le cannabis n'est pas séparé des autres drogues entraînant une augmentation de la consommation de drogues dures.

La loi du 21 février 1992 abandonna la dépénalisation des drogues dont le cannabis mais avec une nuance : l'usage et la possession de cannabis dans les lieux publics sont sanctionnés par des mesures administratives mais non pénales (97). Ainsi, la loi organique du 21 février 1992 sur la protection de la sécurité civile prévoit que « *la consommation dans les lieux publics, voies, établissements ou transports publics* » constituent une « *infraction administrative grave* ». Les sanctions administratives encourues sont :

- une amende comprise entre 300 et 30.000 €,
- la confiscation des produits stupéfiants,
- la suspension du permis de conduire.

En revanche, la loi de 1992 prévoit que l'exécution de ces sanctions peut être suspendue si le contrevenant suit une cure de désintoxication. (99)

IV.3.1.2. La détention de cannabis

Le code pénal interdit la détention des produits stupéfiants lorsqu'elle tend à « *promouvoir, à favoriser ou à faciliter leur consommation illégale* ». La simple détention liée à la consommation personnelle n'est donc pas une infraction pénale. Pour le cannabis, les juges excluent en général toute sanction lorsque la quantité détenue n'excède pas 50 grammes. En revanche, le code pénal considère la détention en vue de l'approvisionnement de tiers comme une infraction, qui est punie comme la vente (99).

IV.3.1.3. La vente de cannabis

D'après l'article 368, du code pénal, elle constitue une infraction ; la sanction consiste en une peine de prison d'une durée d'un à trois ans ainsi qu'une amende dont le montant est le double de la valeur de l'objet du délit. Lorsque l'infraction revêt un caractère d'extrême gravité, les sanctions peuvent être alourdies (de quatre à six ans d'emprisonnement et une amende s'élevant au sextuple du montant de l'objet du délit) (99).

IV.3.1.4 La culture du cannabis

La culture du cannabis est punie de la même façon que la vente.

IV.3.2.L'exemple des Pays-Bas

La loi du 12 mai 1928 portant dispositions relatives à l'opium et à d'autres produits stupéfiants, dite *Loi sur l'opium*, a été modifiée pour la dernière fois en 1999. Depuis 1976, elle établit une distinction entre deux catégories de drogues, en fonction des risques qu'elles représentent pour la santé : drogues dures (opiacés, dérivés de la coca, huile de cannabis, ecstasy, LSD, etc.) et drogues douces (le cannabis et ses dérivés (autres que l'huile)) (100) (101).

IV.3.2.1. La consommation de cannabis

Tout comme elle interdit toute opération portant sur les drogues de la première catégorie, la loi sur l'opium interdit toutes les opérations liées aux drogues de la seconde catégorie, c'est-à-dire l'exportation, l'importation, la culture, la préparation, l'élaboration, la fabrication, la transformation, la vente, la livraison, la fourniture, le transport et la détention. En revanche, elle n'en interdit pas la consommation. Cette tolérance générale n'exclut pas des interdictions particulières : dans les écoles et les transports publics, par exemple. De même, les maires peuvent prendre des arrêtés interdisant la consommation de produits stupéfiants dans la rue ; la loi communale précise que les contrevenants sont passibles d'une peine de prison de plus de trois mois ou d'une amende d'environ 2.300 € (99).

IV.3.2.2. La détention de cannabis

La détention des drogues de la seconde catégorie, dont le cannabis, est interdite. Aux termes de la loi sur l'opium, cette infraction est sanctionnée différemment selon que l'infraction est involontaire ou non. Dans le premier cas, la loi qualifie l'infraction de contravention et prévoit une peine de prison limitée à un mois ou une amende. Dans le second cas, l'infraction est un délit ; la peine de prison peut atteindre deux ans et une amende. Cependant, la loi précise que

l'alourdissement de la sanction lié au caractère volontaire de l'infraction ne s'applique pas lorsque le contrevenant ne détient pas plus de trente grammes de cannabis. Cette disposition concerne uniquement le cannabis. Pour les autres drogues douces, la quantité maximale n'est pas déterminée, la loi la définit comme « limitée » et « destinée à la consommation personnelle ». Les nouvelles directives du parquet général relatives à la recherche, à la poursuite et à la sanction des infractions liées à la drogue sont entrées en vigueur le 1er janvier 2001.

Pour ce qui concerne la détention du cannabis, elles précisent que :

- jusqu'à 5 grammes, l'affaire doit être classée car la quantité détenue correspond à la consommation personnelle ;
- entre 5 grammes et 30 grammes, il s'agit d'une contravention à laquelle la sanction pénale prévue par la loi s'applique, mais la recherche de ce type d'infraction ne constitue pas une priorité (99).

IV.3.2.3. La vente de cannabis

La loi sur l'opium prévoit les mêmes sanctions pour la vente des drogues douces que pour leur détention, avec les mêmes atténuations pour le cannabis. Depuis 1999, elle précise toutefois que, lorsque la vente revêt un caractère professionnel, l'infraction est qualifiée de délit. Elle est alors sanctionnée d'une peine de prison d'au plus quatre ans ou d'une amende pouvant atteindre 45.000 € (99).

Les Pays-Bas se démarquent par ses coffee shops où il est possible d'acheter du cannabis et de le consommer sur place. Le système de légalisation du cannabis y est très large : ce pays serait le plus tolérant en matière de réglementation du cannabis. À partir de 1976, les Pays-Bas se sont lancés dans une politique plus tolérante en matière de réglementation du cannabis. Cinq règles doivent être suivies par les coffee shops :

- la quantité vendue par personne est limitée à 30g,
- il est interdit de vendre du cannabis aux mineurs,
- pas de publicité,
- pas de nuisances aux voisinages,
- pas de drogues dures dans les coffee shops. (97)

La consommation est en revanche autorisée sur place, la proportion de consommateurs étant moins grande chez les néerlandais qu'elle ne l'est en France, surtout chez les jeunes (102).

Le système de légalisation n'est pas contrôlé (comme en France pour l'alcool) : pas de choix des exploitants, pas de contrôle du nombre d'établissements, pas de taxes de marchandises et pas de vérification de la qualité des produits. La multiplication des établissements entre 1980 et 1990

est considérable : 30 en 1980, 2.000 en 1990. De plus, les pratiques commerciales sont douteuses : démarchage téléphonique, envoi de prospectus à domicile, cartes de fidélité, publicités sur internet, vente à crédit ou par correspondance (103).

Ainsi, à partir de 1996, une série de changements bouleverse les habitudes :

- limite de la vente à cinq grammes de cannabis par personne (à la place de 30 g par personne),
- diminution à 1.000 le nombre de coffee shops,
- fermeture du coffee shop qui ne respecte pas les critères : interdit de vendre de l'alcool, le coffee shop n'a pas le droit détenir plus de 500 g de cannabis (le maire ayant le droit de refuser l'ouverture de nouveaux établissements),
- la culture est interdite mais tolérée à dix pieds par personne pour usage personnel (97).

IV.3.2.4. La culture du cannabis

La culture du cannabis aux Pays-Bas est à la sixième place de la production agricole du pays : il existe des croisements des variétés avec 20% de THC (quatre fois plus que dans l'herbe classique) et des concours agricoles tous les ans : *Cannabis cup* récompensant la meilleure herbe.

IV.3.3. L'exemple français

Les sanctions réellement prononcées varient grandement ; en effet, les magistrats tiennent compte de la situation personnelle de l'utilisateur et disposent de nombreuses options pénales.

IV.3.3.1. Les peines principales

L'utilisateur encourt un an d'emprisonnement, 3.750 euros d'amende ou l'une de ces deux peines ; cette peine peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et/ou 75.000 euros d'amende lorsqu'elle a été commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel (y compris intérimaire) d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport (104).

IV.3.3.2. La peine complémentaire

L'utilisateur encourt également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du code pénal (104).

IV.3.3.3. Les peines alternatives à la prison

Le délit d'usage de stupéfiants étant puni d'emprisonnement, les magistrats peuvent prononcer, à la place de l'emprisonnement, diverses peines privatives ou restrictives de liberté : des peines alternatives aux peines de prison et/ou d'amende : suspension du permis de conduire, confiscation de véhicule appartenant au condamné, retrait du permis de chasser, interdiction d'exercer une activité professionnelle ou sociale notamment lorsque les facilités que procure celle-ci ont été sciemment utilisées pour commettre l'infraction (cf. article 131-6 du code pénal) (104).

IV.3.3.4. Les alternatives aux poursuites

Il s'agit d'une réponse judiciaire créée en 1999, applicable pour de nombreux délits, dont celui d'usage de stupéfiants, et qui suppose l'acceptation de la personne poursuivie. Ainsi, l'utilisateur majeur peut se voir proposer diverses mesures qui, si elles sont exécutées, entraînent l'arrêt des poursuites ; ces mesures peuvent être notamment :

- le paiement volontaire d'une amende de composition d'un maximum de 1.900 euros,
 - l'exécution d'un travail non rémunéré d'un maximum de 60 heures au profit de la collectivité,
 - la remise de son permis de conduire ou de chasser au tribunal pour une durée maximale de 4 mois,
 - la réalisation d'un stage payant de sensibilisation aux dangers de l'usage de stupéfiants
- (104).

IV.3.3.5. L'injonction thérapeutique

Le Procureur peut enjoindre à un usager, même mineur, de se soigner, les poursuites étant alors suspendues. Si l'utilisateur ne se plie pas à cette injonction ou s'il est à nouveau interpellé pour usage de cannabis, le procureur de la République peut décider soit une nouvelle injonction thérapeutique, soit traduire l'utilisateur devant le tribunal correctionnel (104).

IV.3.3.6. Obligations de soin

À tous les stades du processus pénal, les juges peuvent recourir à une mesure d'obligation de soins. Contrairement à l'injonction thérapeutique décidée au premier stade des poursuites par le

procureur de la République et réservée à l'usager de stupéfiants, ces mesures sont applicables à tous les justiciables présentant un problème de dépendance (drogues illégales, alcool), et quelle que soit l'infraction initiale concernée : infraction à la législation sur les stupéfiants, ou tout autre crime ou délit. Elles sont ordonnées par le juge d'instruction, par le tribunal ou par le juge d'application des peines (104).

IV.3.4. L'exemple des États-Unis

En 1970, les États-Unis mettent en place un texte de répression du cannabis nommé *controlled substances act* (105). La possession à des fins personnelles, le trafic et la culture sont sanctionnés : il n'existe pas de sanction pénale pour l'usage simple mais des sanctions pénales pour possession pour usage de cannabis. Un fumeur de cannabis serait arrêté toutes les 45 secondes, soit 200.000 personnes en 2000. Le taux de consommation est l'un des plus élevés du Monde malgré un lourd système de répression. En 1997, le cannabis est au quatrième rang des cultures aux États-Unis. Dans onze états (Alabama, Californie, Caroline du Sud, Connecticut, Colorado, Hawaï, Kentucky, Maine, Nebraska, Rhode Island, Tennessee) la marijuana est la première culture agricole.

IV.4. Le cannabis médical

IV.4.1. Pour ou contre l'usage thérapeutique de la plante

Les partisans de l'usage de la plante argumentent l'usage thérapeutique du cannabis par les points suivants :

- le cannabis possède une bonne tolérance ;
- l'utilisation à l'aide de vaporisateurs évite l'inhalation de goudrons cancérigènes ;
- il existe des inégalités entre les législations.

Au contraire, les arguments en défaveur de l'usage de cette plante sont :

- le nombre insuffisant d'études scientifiques ;
- la possibilité de recourir à des médicaments industriels et contrôlés ;
- l'impossibilité d'obtenir des effets reproductibles avec l'utilisation d'une plante aussi riche en produits pharmacologiquement actifs présents à des taux très variables ;
- mélangé au tabac, le cannabis présente un danger du fait de l'inhalation de produits de combustion de la plante (goudrons) ;
- il existe un risque non négligeable de confusions sociales et juridiques à cause de la coexistence d'un cannabis thérapeutique et d'un cannabis drogue ;

- l'existence de médicaments légaux à base de THC pur ou de cannabinoïdes de synthèse (dronabinol, nabinol) (28).

IV.4.2. Le cannabis médical dans le monde

Au Canada, en Grande-Bretagne, en Australie, aux Pays-Bas, en Belgique, en Suisse ainsi que dans vingt États américains, la prescription médicale de cannabis ou de dérivés est possible. Aux Pays-Bas, des pharmacies sont autorisées à dispenser du cannabis depuis 2003.

Depuis de nombreuses années, l'université du Mississippi aux États-Unis est autorisée par le gouvernement à produire du cannabis destiné à la recherche clinique. Dès 2000, le Colorado avait légalisé l'usage médical du cannabis organisant l'accès à cette plante et ses dérivés dans un contexte thérapeutique. Il fut rapidement suivi par d'autres États américains. Des sociétés commerciales se sont dédiées à la production de cannabis en culture hydroponique à des fins médicales : *Medicine Man*, *Good Meds*, *3D cannabis*... Au Colorado, les usagers doivent présenter une carte autorisant l'achat du cannabis dans des *dispensaries* spécialisés, la détention maximale étant de 56 g d'herbe. Actuellement, dans ce seul État, 110.000 américains peuvent fumer ou consommer par ingestion (gâteaux, confiseries, boissons...) du cannabis sur ordonnance. Le chiffre d'affaire annuel est de 200.000 millions de dollars (28). Des spécialités médicales à base de cannabis sont disponibles sur le marché : SATIVEX[®], MARINOL[®], CESAMET[®] mais leurs commercialisations diffèrent en fonction des pays.

IV.4.2.1.SATIVEX[®]

En France, le décret n°2013-473 du 5 juin 2013 (journal officiel du 7 juin 2013) (Annexe 1) a permis au Ministère de la santé d'ouvrir la possibilité que des médicaments dérivés du cannabis puissent solliciter une AMM. Sept mois plus tard, le 8 janvier 2014, l'ANSM accorde au SATIVEX[®] une AMM ; ce médicament est déjà commercialisé depuis plusieurs années dans d'autres pays européens (Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Suède, République Tchèque, Royaume-Uni), au Canada, aux États-Unis et en Nouvelle Zélande.

Ce médicament est une association de deux extraits provenant de deux plants génétiquement sélectionnés et clonés de cannabis : une plante riche en THC et une autre plante riche en CBD livrant deux extraits : Tetrabinex et Nabidiolex. Conditionné sous forme de spray buccal, il doit être pulvérisé sous la langue ou à l'intérieur des joues. En France, il pourra être prescrit chez certains patients atteints de sclérose en plaques pour soulager les contractures sévères (spasticités) résistantes aux autres traitements. Le risque de mésusage de ce médicament impose une prescription ainsi qu'une délivrance très stricte ; cette molécule suivra la législation des

stupéfiants et devra ainsi être prescrit sur une ordonnance sécurisée. Le traitement devra être initié par un neurologue ou un médecin rééducateur hospitalier pour une durée de 28 jours. Les renouvellements du traitement pourront être faites par un médecin généraliste. En France, il semblerait qu'environ 2.000 patients pourraient être concernés. Les effets indésirables connus sont les suivants : impressions vertigineuses, fatigue, somnolence, troubles gastro-intestinaux, sécheresse de la bouche et inconfort muqueux (28). Le THC est présent à 27 mg/mL et le CBD à 25 mg/mL, ce dernier possédant des effets thérapeutiques et pouvant diminuer les effets psychotropes du THC (106) (107). Ce médicaments sera contre indiqué dans les cas suivants : maladies cardiovasculaires, antécédents de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, chez les patients ayant moins de 18 ans, lors de grossesse, allaitement ou lorsqu'une femme est en âge de procréer (preuve d'une contraception efficace).

Notons que des associations d'usagers revendiquent le côté négatif du SATIVEX[®] :

- certains patients ne supportent pas l'alcool de l'excipient, même en petite quantité ;
- la dose unitaire délivrée par le dispositif est suffisante pour des patients naïfs au cannabis mais parfois insuffisante chez des sujets habitués à utiliser du cannabis ;
- la proportion de THC et CBD (ratio de 1) ne convient pas à tous les patients. En effet, la formulation du médicament élimine de nombreux cannabinoïdes et flavonoïdes naturellement présents dans le cannabis qui seraient probablement à l'origine de l'activité de la plante entière et de ses dérivés ;
- la formulation en spray serait moins efficace que la vaporisation.

SATIVEX[®] possède deux présentations de flacon : un flacon de 5,5 ml contenant 48 pulvérisations (environ 4 à 6 jours de traitement) et un flacon de 10 ml contenant 90 pulvérisations (environ 7 à 11 jours de traitement). Une pulvérisation correspond à 100 µl de solution. Le flacon doit être conservé au réfrigérateur (deux ans maximum) et devra être gardé à température ambiante durant 28 jours après ouverture (108).

Commercialisé depuis 2005 au Canada, SATIVEX[®] possède une extension d'indication dans ce pays. En effet, il peut être prescrit comme traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou intense qui sont déjà traité par un puissant traitement opioïde (109).

IV.4.2.2. Les cannabinoïdes de synthèse en thérapeutique

a. MARINOL[®] (dronabinol)

Le dronabinol (Figure 26) n'est autre qu'un analogue synthétique du THC, n'étant pas extrait de la plante.

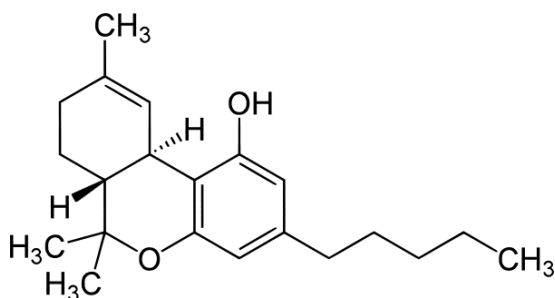


Figure 26: Formule chimique du dronabinol

Il est commercialisé sous le nom de MARINOL[®] aux États Unis, au Canada, en Afrique du Sud, en Australie et en Nouvelle Zélande. Il est indiqué dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements chez les patients sous traitement anticancéreux ainsi que pour favoriser l'appétit chez les patients sidéens ou cancéreux.

En France, il est disponible uniquement sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative délivrée par la Ministère de la Santé depuis 2001 aux médecins qui en font la demande pour des patients particuliers. Il peut être obtenu dans le traitement des douleurs chroniques. Le formalisme administratif important limite l'accès au MARINOL[®]. Il suit la législation des stupéfiants. En effet, entre 2001 et 2009, seulement 74 ATU ont été acceptées pour le dronabinol.

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation sont délivrées dans les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU nominatives et les ATU de cohorte. L'ATU nominative concerne un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. L'ATU de cohorte concerne un groupe ou un sous-groupe de patients. Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

b. CESAMET[®] (nabilone)

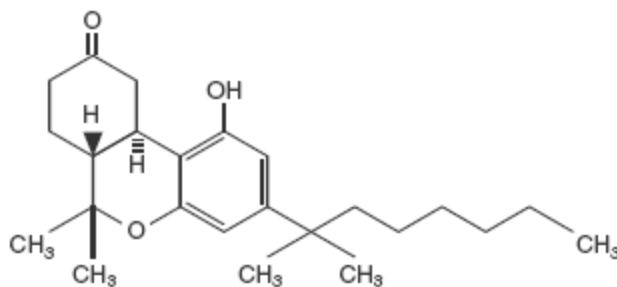


Figure 27 : Formule chimique du nabilone

La nabilone (Figure 27) sortit sur le marché au milieu des années 1980 aux USA mais ne fut commercialisée que peu de temps ; elle s'utilisait à cette époque comme antiémétique, pour palier des symptômes tels que les nausées et vomissements fréquents suite à un traitement anticancéreux. L'entreprise *Valeant Pharmaceuticals International*, siégeant en Californie, a racheté le brevet en 2004 et l'a commercialisé sous le nom de CESAMET[®] au milieu de la dernière décennie pour combattre les mêmes symptômes ; il fut distribué au Canada, en Australie, au Royaume Uni, en Irlande et en Espagne, s'étendant par la suite à d'autres pays. CESAMET[®] est conditionné en boîte de 20 capsules dosées de 0,5 à 1 mg de nabilone. Il est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements de patients sous traitement anticancéreux, anorexie et fibromyalgie. CESAMET[®] n'est pas commercialisé en France.

c. Lévonantradol

Lévonantradol (Figure 28), analogue synthétique du dronabinol, est un cannabinoïde de synthèse soluble mis au point par le laboratoire Pfizer en 1980. Il est susceptible d'être administré en intramusculaire en tant qu'antiémétique et antidouleur. Beaucoup plus puissant que le THC, il ne fut jamais commercialisé du fait de ses nombreux effets indésirables sur le système nerveux central.

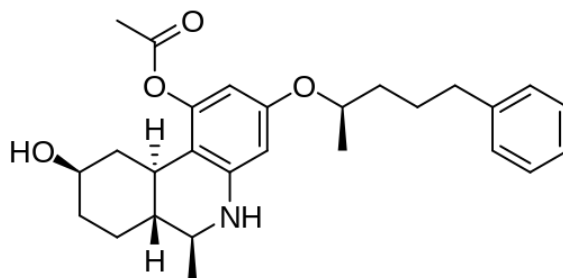


Figure 28: Formule chimique du lévonantradol (110)

d. ACOMPLIA® (rimonabant)

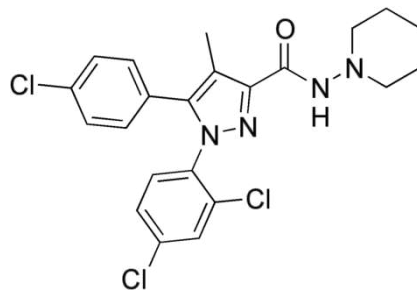


Figure 29: Formule chimique de rimonabant

Commercialisé par divers pays dès 2006, ACOMPLIA® (Figure 25) fut commercialisé en France en 2007 dans le traitement de l'obésité du fait de ses propriétés anorexigènes en antagonisant les récepteurs CB1. Il fut retiré du marché en 2008 à cause des risques suicidaires et des troubles de l'humeur.

IV.5. L'opinion française en matière de cannabis

L'Observatoire Français des Drogues et toxicomanies (OFDT) a récemment publié les résultats de son étude EROPP 2012 « Perception et opinion des français sur les drogues » (Figure 30)

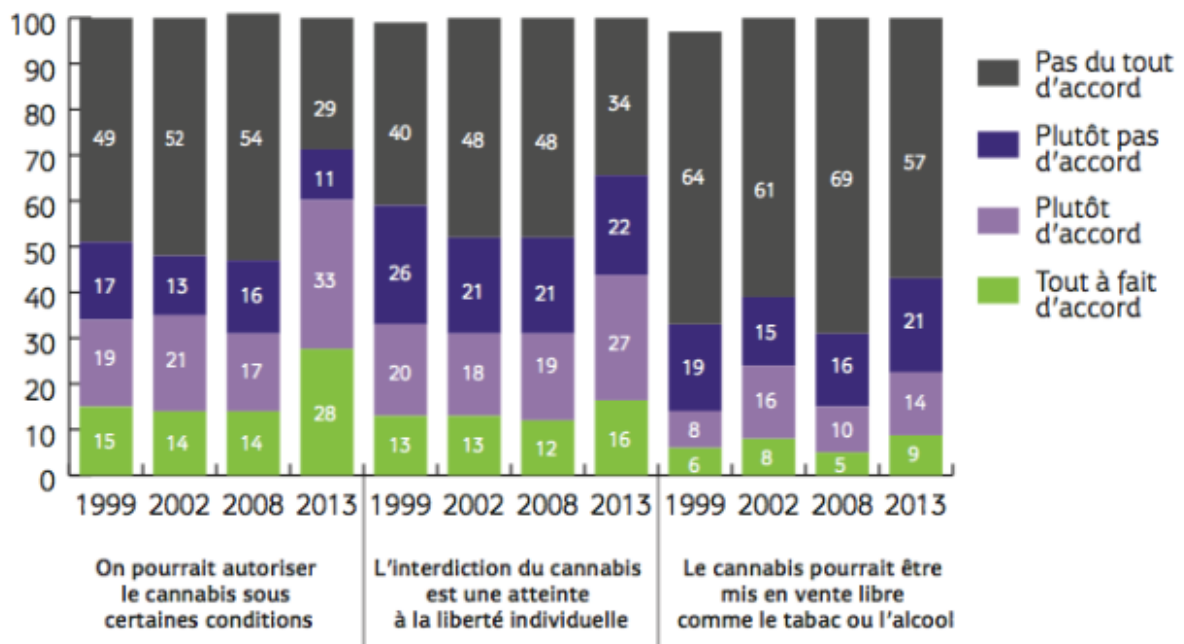


Figure 30 : Évolution de l'opinion française sur les politiques publiques en matière de cannabis depuis 1999 (114)

TITRE : *Cannabis sativa* L. : Étude botanique et chimique. Propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation.

CONCLUSION

Longtemps utilisé pour son intérêt agricole, les graines et les fibres de cannabis sont utilisées depuis des milliers d'années pour ses vertus médicales puis prohibé à cause de son détournement à des fins psychoactives.

À ce jour, environ 75 types de cannabinoïdes sont identifiés dont les trois principaux sont le tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN). Le THC possède un large spectre de propriétés dont les effets psychoactifs et médicaux. Le CBD, quant à lui, ne possède pas d'effet psychoactif.

Le champ des applications médicales est très varié et de nombreuses études mettent en évidence le côté bénéfique de l'utilisation de cannabis dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies ou aux patients atteints du VIH, dans le traitement de la douleur, des pathologies neurologiques, de l'anorexie, du glaucome, de l'asthme allergique, des syndromes inflammatoires, des pathologies cardiovasculaires et en cancérologie.

Les systèmes de réglementation divergent dans le monde et il existe souvent une confusion entre légalisation et dépénalisation du cannabis. La France possède l'un des systèmes de répression le plus strict : l'usage simple ainsi que la possession de cannabis sont punis par la loi. La parution au journal officiel en juin 2013 d'un décret concernant la possibilité d'autorisation de médicaments dérivés de cannabis rouvre le débat sur sa dépénalisation. L'ANSM a accordé en janvier 2014 une autorisation de mise sur le marché au médicament SATIVEX[®] alors qu'il est déjà commercialisé dans de nombreux pays européens et dans le monde. Ce médicament uniquement autorisé pour soulager la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques suivra la législation des stupéfiants dans les pharmacies. Peu connu en France, un autre médicament dérivé du cannabis nommé MARINOL[®] avait déjà une autorisation temporaire

d'utilisation mais est très peu utilisé étant donné que seulement 74 ATU ont été accordés entre 2001 et 2009. D'après l'ODFT, une majorité de français est pour la première fois favorable à l'utilisation du cannabis sous certaines conditions.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13 mars 2014

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBUOT

LE PRÉSIDENT DU JURY

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Serge Krivobok', written in a cursive style.

Dr Serge KRIVOBOK

BIBLIOGRAPHIE

- (1) www.mobot.org/MOBOT/Research/APweb/welcome.html (dernière consultation: avril 2014)
- (2) JUDD W.S., CAMPBELL C.S., KELLOGG E.A. & STEVENS P. (2002) Botanique systématique : une perspective phylogénétique. Ed. De Boek Université, Paris, 467 pp.
- (3) http://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae (dernière consultation: janvier 2014)
- (4) JACQUES F. (1997) Flore de la polynésie française. Ed. Orstom, Paris, 387 pp.
- (5) BOTINEAU M. (2010) Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur. Ed. Tec & Doc, Paris, 1335 pp.
- (6) RICHARD D., SENON J.L. (2010) Que sais-je? Le Cannabis. Ed. Presses universitaires de France, Paris, 128 pp.
- (7) GROTENHERMEN F. (2009) Cannabis en médecine: Un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Ed. Indica, Selestat, 212 pp.
- (8) DEVANE W., HANUS I., BREUER A., PERTWEE R. & STEVENSON L. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* **258**: 1946-49.
- (9) MECHOULAM R., FRIDE E., BEN-SHABATS S., MEIRI U. & HOROWITZ M. (1998) Carbachol, an acetylcholine receptor agonist enhances production in rat aorta of 2-arachidonoyl glycerol, a hypotensive endocannabinoid. *Eur. J. Pharmacol.* **362** : R1-R3.
- (10) PIOMELLI D., GIUFFRIDA A., CALIGNANO A. & RODRIGUEZ DE FONSECA F. (2000) The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends pharmacol sci.* **21** : 218-24.
- (11) Inserm (2001) Cannabis: quels effets sur le comportement ? 428 pp.
- (12) BROWN D.T. (1998) Cannabis: the genus cannabis. Ed. Harwood Academic, Amsterdam, 272 pp.
- (13) PERTWEE R. (1999) Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr. Med. Chem.* **6**: 635-65.
- (14) GARRETT E.R. (1979) Pharmacokinetics and disposition of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Adv. Biosci.* **22**: 105-21.

- (15) GREENE M.L., SAUNDERS D.R.(1974) Metabolism of tetrahydrocannabinol by the small intestine. *Gastroenterology* **66**: 365-72.
- (16) LAW B., MASON P.A., MOFFAT A.C., GLEADLE R.I. & KING L.I. (1984) Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J. Pharm. Pharmacol.* **36**: 289-94.
- (17) HILLIG K., MAHLBERG P. (2004) A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *American Journal of Botany* **91**: 966-975.
- (18) SEUTIN V., SCUVEE-MOREAU J., QUERTEMONT E. (2010) Regard croisé sur le cannabis. Ed. Mardagon, Paris, 279 pp.
- (19) <http://www.principesactifs.org/terpenes-et-modulation-des-effets-du-cannabis/> (site de l'association principes actifs : dernière consultation : février 2014)
- (20) PALAZZOLO J., ROURE L. (2005) Le cannabis, du plaisir au risque : Tout comprendre pour mieux prendre en charge. Ed. Med-Line, 219 pp.
- (21) MATSUDA L., LOLAIT S., BROWNSTEIN M., YOUNG A. & BONNER T. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of a cloned cDNA. *Nature* **346**: 561-564.
- (22) Académie des sciences. (1997) Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis. Ed. Tec Doc Lavoisier, 72 pp.
- (23) MUNRO S., THOMAS K., ABU-SHAAR M. (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. **365**: 61-65.
- (24) RAYNAL-ROQUES A. (1999) La botanique redécouverte. Ed. Belin, Paris, 512 pp.
- (25) GIRAULT L. (2009) Cannabis et cannabinoïdes en médecine. *Actualités pharmaceutiques*. **496**: 19-25.
- (26) HANUS L. (2009) Pharmacological and therapeutics secrets of plant and brain (endo) cannabinoïdes. *MED. Res. Rev.* **29**: 213-71.
- (27) CLAVREUL L., HECKETSWEILER C. (2014) Le Sativex, médicament à base de cannabis, autorisé en France. *Le Monde*.

- (28) TOURNEUR N. (2014) Le cannabis thérapeutique arrive en France. *Le quotidien du pharmacien* **3059**: 5-8.
- (29) ZUARDI A.W. (2008) Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **30**: 271-80.
- (30) LUVONE T., ESPOSITO G., DE FILLIPPIS D., SCUDERI C. & STEARDO L. (2009) Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders ? *CNS Neurosci. Ther.* **15**: 65-75.
- (31) MECHOULAM R., PARKER L.A. & GALLILY R. (2002) Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects by. Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Hebrew University of Jerusalem, Israel. *J. Clin. Pharmacol.* **42**:11S-19S.
- (32) SALLAN S.E., ZINBERG N.E. & FREI E. (1975) Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *New England Journal of Medicine* **293**: 795-97.
- (33) TRAMER M.R., CARROLL D., CAMPBELL F.A., REYNOLDS D.J., MOORE R.A. & MCQUAY H.J. (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Br. Med. J.* **323**: 16-21.
- (34) MACHADO ROCHA F.C., STEFANO S.C., DE CASSIA HAIEK R., ROSA OLIVEIRA L.M. & DA SILVEIRA D.X. (2008) Therapeutic use of cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients : systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Care.* **17**: 431-43.
- (35) DE JONG B.C., PRENTISS D., MCFARLAND W., MACHEKANO R. & ISRAELSKI D.M. (2005) Marijuana use and its association with adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons with moderate to severe nausea. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.***38**: 43-6.
- (36) MANZANARES J., JULIAN M.D. & CARRASCOSA A. (2006) Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr. Neuropharmacol.* **4**: 239–57.
- (37) HOSKING R.D. & ZAJICEK J.P. (2008) Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Oxford Journals* **101**: 59-68.
- (38) KARST M. & WIPPERMANN S. (2009) Cannabinoids against pain : Efficacy and strategies to reduce psychoactivity : a clinical perspective. *Expert Opin Investing drugs.* **18**: 125-33.

- (39) GROTENHERMEN F. (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* **42**: 327-60.
- (40) GIERINGER D. (2001) Cannabis “Vaporization” A Promising Strategy for Smoke Harm Reduction. *Journal of Cannabis Therapeutics.* **1**: 153-70.
- (41) NOYES R., BRUNK S.T., AVERY D.H. & CANTER A. (1975) The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* **18**: 84-89.
- (42) HOLDCROFT A., SMITH M., JACKLIN A., HODGSON H., SMITH B., NEWTON M. & EVANS F. (1997) Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* **52**: 483-88.
- (43) LYNCH M.E. & CLARK A.J. (2003) Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* **25**: 496-98.
- (44) CONSROE P., MUSTY R., REIN J., TILLERY W. & PERTWEE R.G. (1997). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* **38**: 44-48.
- (45) HAGENBACH U., GHAFOOR N., BRENNEISEN R., LUZ S. & MÄDER M. (2001) Clinical investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an alternative therapy for overactive bladders in spinal cord injury (SCI) patients? Congress on Cannabis and the Cannabinoids, Cologne, Germany: International Association for Cannabis as Medicine, 10.
- (46) BAKER D., PRYCE G., CROXFORD J.L., BROWN P., PERTWEE R.G., HUFFMAN J.W. & LAYWARD L. (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, **404**: 84-87.
- (47) CLIFFORD D.B. (1983). Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, **13**: 669-71.
- (48) HAGENBACH U., LUZ S., BRENNEISEN R., MÄDER M. (2003) The treatment of spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol in patients with spinal cord injury. IACM 2nd Conference on Cannabinoids in Medicine, Cologne, 12-13 September 2003, International Association for Cannabis as Medicine.)
- (49) BRENNEISEN R., EGLI A., ELSOHLY M.A., HENN V. & SPIESS Y. (1996) The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* **34**: 446-52.

- (50) CAMPBELL V.A. & GOWRAN A. (2007) Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *British Journal of Pharmacology*. **152**: 655–62.
- (51) MILTON N.G. (2002) Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. *Neurosci. Lett.* **332**: 127-30.
- (52) SNIDER S.R. & CONSROE P. (1985) Beneficial and adverse effects of cannabidiol in a Parkinson patient with sinemet-induced dystonic dyskinesia. *Neurology*. **35**: 201.
- (53) SIERADZAN K.A., FOX S.H., BROTCHE J.M. (1998). The effects of the cannabinoid receptor agonist nabilone on L-DOPA-induced dyskinesia in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, **13S2**: 29.
- (54) CUNHA J.M., CARLINI E.A., PEREIRA A.E., RAMOS O.L., PIMENTEL C., GAGLIARDI R., SANVITO W.L., LANDER N. & MECHOULAM R. (1980) Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. **2**: 175-85.
- (55) TREMBLY.B., SHERMAN M. (1990) Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari/Crete.
- (56) CONSROE P., SANDYK R. (1992) Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In: Murphy L, Bartke A, eds. Marijuana/Cannabinoids, *Neurobiology and Neurophysiology*. 459-524.
- (57) GREENBERG., KUEHNL J., MENDELSON J.H., BERNSTEIN J.G. (1976) Effects of marijuana use on body weight and caloric intake in humans. *Psychopharmacology*. **49**: 79-84.
- (58) BEAL J.E., OLSON R., LAUBENSTEIN L., MORALES J.P., BELLMAN P. YNGCO B., LEFKOWITZ L., PLASSE T.F. & 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**: 89-97.
- (59) VOLICER L., STELLY M., MORRIS J., MC LAUGHLIN J. & VOLICER B.J. (1997) Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **12**: 913-19.
- (60) HEPLER R.S. & FRANK I.M. (1971) Marijuana smoking and intraocular pressure. *Journal of the American Medical Association* **217**: 1392.

- (61) GROTENHERMEN F. (2004) Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches potenzial. Bern: Huber, 507 pp.
- (62) HAMPSON A. (2001) Cannabinoide als Neuroprotektiva gegen Ischämie. Bern: Huber. 507 pp.
- (63) YAZULLA S. (2008) Endocannabinoids in the retina: From marijuana to neuroprotection *Progress in Retinal and Eye Research* **27**: 501-526.
- (64) TASHKIN D.P., SHAPIRO B.J., LEE Y.E. & HARPER C.E. (1975) Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *American Review of Respiratory Disease*. **112**: 377-86.
- (65) GONG H., TASHKIN D.P., SIMMONS M.S., CALVARESE B. & SHAPIRO B.J. (1984) Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **35**: 26-32.
- (66) GRINSPOON L. & BAKALAR J.B. (1994) Marihuana - Die verbotene Medizin. Frankfurt am Main: Zweitausendeins
- (67) SOFIA R.D., NALEPA S.D., HAKAKAL J.J. & VASSAR H.B (1973). Anti-edema and analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **186**: 646-55.
- (68) BURSTEIN S. Das therapeutische Potenzial der ajulämischen Säure (CT3). Bern: Huber, 2001.
- (69) KARST M., SALIM K., BURSTEIN S., CONRAD I., HOY L. & SCHNEIDER U. (2003) Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. **290**: 1757-62.
- (70) WAGNER J.A., HU K., KARCHER J., BAUERSACHS J., SCHATER A., LASER M., HAN H. & ERTI G. (2003) CB1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in rats with myocardial infarction. *British Journal of Pharmacology*. **138**: 1251-8.
- (71) MACH F., MONTECUCCO F. & STEFFENS S. (2008) Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis *British Journal of Pharmacology*, **153**: 290–298.

- (72) MENDIZÁBAL V.E. & ADLER-GRASCHINSKY E. (2007) Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *British Journal of Pharmacology*, **151**: 427–40.
- (73) GALVE-ROPERH I., SANCHEZ C., CORTÉS M.L., GOMEZ DEL PULGAR T., IZQUIERDO M. & GUZMAN M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide-accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.*, **6**: 313- 19.
- (74) SANCHEZ C., GALVE-ROPERH I., CANOVA C., BRACHET P. & GUZMAN M. (1998). Delta-9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett.*, **436**: 6-10.
- (75) JACOBSSON S.O., WALLIN T. & FOWLER C.J. (2001). Inhibition of rat C6 glioma cell proliferation by endogenous and synthetic cannabinoids. Relative involvement of cannabinoid and vanilloid receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**: 951-959.
- (76) SALAZAR M., CARRACEDO A. & al (2009) Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J. Clin. Invest.* **119**: 1359–72.
- (77) WEISS J.L., WATANABE A.M., LEMBERGER L., TAMARKIN N.R. & CARDON P.V. (1972) Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **13**: 671- 684.
- (78) ARONOW W.S. & CASSIDY J. (1974) Effects of marihuana and placebo marihuana on angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1974, **291**: 65-67.
- (79) TASHKIN D.P., SHAPIRO B.J. & FRANK I.M. (1973) Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral D9- tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N. Engl. J. Med.* **288**: 985-89.
- (80) TASHKIN D.P., SHAPIRO B.J. & FRANK I.M. (1974) Acute effects of smoked marijuana and oral D9- tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **109**: 420-28.
- (81) TASHKIN D.P. (2001) Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001, **7**: 43-61.

- (82) WILLIAMS C.M., ROGERS P.J. & KIRKHAM T.C. (1998) Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol. Behav.* **65**: 343-346.
- (83) HASHIBE M., MORGENSTERN H., CUI Y. TASHKIN D.P., ZHANG Z.F., COZEN W., MACK T.M. & GREENLAND S. (2006) Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15**: 1829-34.
- (84) ZAMMIT S., ALLEBECK P., ANDREASSON S., LUNDBERG I. & LEWIS G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* **325**: 1199.
- (85) ARSENEAULT L., CANNON M., POULTON R., MURRAY R., CASPI A. & MOFFITT T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* **325**: 1212-13.
- (86) FERRARO D.P. (1980) Acute effects of marijuana on human memory and cognition. *NIDA. Res. Monogr.* **31**: 98-119.
- (87) HALLW., SOLOWIJ N. & LEMON L. (1994) The health and psychological consequences of cannabis use. Monograph series. Department of human services and health eds, Australia, 153 pp.
- (88) GIBBINS R.J., MCDUGALL J., MILES C.G. & MARSHMAN J.A. (1976) Tolerance to marijuana-induced tachycardia in man. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* **39**: 65-76.
- (89) VIDRIO H., SANCHEZ-SALVATORI M.A. & MEDINA M. (1996) Cardiovascular effects of (-)-11-OHdelta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **28**: 332-36.
- (90) FLEMING I., SCHERMER B., POPP R. & BUSSE R. (1999) Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists. *Br. J. Pharmacol.* **126**: 949-60.
- (91) ROQUES B., AEBERHARD, BESSON M.J., CAMI J., LEPINE J.P., STINUS L., BEAUVÉRIE P., BIOUR M., GIROS B., MALDONADO R. & VALLEUR M.. (1998) Problèmes posés par la dangerosité des "drogues" : rapport du Professeur Bernard Roques au secrétaire d'Etat à la Santé. Paris, Secrétariat d'Etat à la Santé, 195 pp.

- (92) ANONYME. (1994) American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). Washington DC.
- (93) VALLEE M., VITIELLO S., BELLOCCHIO L., & al. Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication. *Science*, 2014; **343**: 94.
- (94) CABELLARO F. & BISOUS Y. (2000) Droit de la drogue. Paris, Dalloz, 34-36.
- (95) LAROCHE M. (2009) Le cannabis, une drogue aux vertus thérapeutiques. *Le monde*.
- (96) <http://www.ofdt.fr/> (site de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies : dernière consultation : février 2014)
- (97) MAUREL L. (2003) Comparaison des systèmes de réglementation du cannabis dans le monde : éléments pour un débat public. *Médecine et droit*. 7-26.
- (98) FERRET J. (2000) L'autre Europe des drogues, politiques des drogues dans cinq pays d'Europe : Espagne, Portugal, Hongrie, Pologne et Bulgarie. *La documentation française*. 34 pp.
- (99) Service des affaires européennes (2002) Les documents de travail du sénat : la dépénalisation de la consommation de cannabis. N°LC 99.
- (100) GOMART E. & MARTINEAU H. (2000) Politiques et expérimentations récentes sur les drogues aux Pays-Bas, OFDT. 155 pp.
- (101) COSTES J.M. (2001) Les coffee-shops aux Pays-Bas : la tolérance à la néerlandaise, Paris, OFDT. 4 pp.
- (102) INSERM (2001) Cannabis: Effects of consumption on health.
- (103) JENSEN A. (1991) Cannabis à Amsterdam, Une géographie du haschich et de la marijuana. Paris : les éditions du lézard. 210 pp.
- (104) <http://www.drogues.gouv.fr/> (dernière consultation : février 2014)
- (105) <http://www.norml.org> (site de l'association militant pour la légalisation du cannabis : dernière consultation : février 2014)
- (106) GUY G.W., WHITTLE B.A. & ROBSON P.J. (2004) The medicinal uses of cannabis et cannabinoïdes. Londres, *Pharmaceutical. Press*. 488 pp.

- (107) NERON A. & THIFFAULT R. (2006) Douleurs neuropathiques : des anciennes aux nouvelles modalités thérapeutiques. *Le médecin du Québec*. **41**: 69-79.
- (108) ANSM. (2013) Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013.
- (109) http://www.bayer.ca/files/sativex_fs_fd_109461_f%20_GW_.pdf (site de bayer : dernière consultation : mars 2014)
- (110) STUART-HARRIS R.C., MOONEY C.A. & SMITH I.E. (1983) Levonantradol: a synthetic cannabinoid IN the treatment of severe chemotherapy-induced nausea and vomiting resistant to conventional anti-emetic therapy. *Clin. Oncol.* **9**: 143-46.
- (111) RICHARD D. & SENON J.L. (1995) Le cannabis: revue bibliographique générale. *Toxibase*, 1-85.
- (112) ARVEILLER J. (2012) Le cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale. *L'évolution psychiatrique*. **78**: 451-484.
- (113) <http://ufcmed.org/> (site de l'association UFCM : dernière consultation: mars 2014)
- (114) TOVAR M.L., LE NEVET O. & BASTIANIC T. (2013) Perception et opinions des français sur les drogues, *Tendance OFDT*. **88**: 1-6.
- (115) GAONI Y. & MECHOULAM R. (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **86**: 1646-47.
- (116) DEVANE W.A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R.G., STEVENSON L.A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A. & MECHOULAM R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. **258**: 1946-49.

ANNEXES

Annexe 1 : Décret du 7 juin 2013.

Annexe 2 : Commission des stupéfiants et des psychotropes – Compte rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013.

Annexe 1 : Décret du 7 juin 2013

JORF n°0130 du 7 juin 2013

Texte n°13

DECRET

Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés

NOR: AFSP1308402D

Publics concernés : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; titulaires d'autorisation de mise sur le marché ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique ; professionnels de santé ; pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ; pharmaciens d'officine.

Objet : permettre la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés, conformément à la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Entrée en vigueur : le présent décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le texte modifie l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour permettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou ses dérivés et autoriser les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-8 et R. 5132-86 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Article 1

L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Devant le premier alinéa, il est inséré un I ;

2° Devant le quatrième alinéa, il est inséré un II ;

3° Après le cinquième alinéa, il est ajouté un III ainsi rédigé :

« III. — Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. »

Article 2

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 5 juin 2013.

Jean-Marc Ayrault

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales
et de la santé,
Marisol Touraine

Annexe 2 : Commission des stupéfiants et des psychotropes – Compte rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Secrétariat des Commissions

Commission des stupéfiants et psychotropes

Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Luc de HARO
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Laurent MICHEL

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM
Audrey SERRA, coordonnateur pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Sandrine DE FAGET, évaluateur qualité pharmaceutique chimique DP-NEURHO
Augusto FERNANDEZ, évaluateur clinique DP-NEURHO
Carole LE SAULNIER, directrice de la Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)
Stéphane LUCAS, pôle Stupéfiants et Psychotropes, évaluateur contrôle du marché DP-NEURHO
rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants DP-NEURHO
Emilie MONZON, pôle STUP, évaluateur clinique DP-NEURHO
Florent PERIN-DUREAU, directeur de la Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO

Autres participants de l'ANSM

Laura ANDREOLI, évaluateur vigilance DP-NEURHO
Yseult BRUN, évaluateur en pharmacocinétique EVAL
Marie-Anne COURNE, chef de pole Stupéfiants et Psychotropes DP-NEURHO,
Catherine DEGUINES, chef de produit Neurologie, psychiatrie, anesthésie DP-NEURHO
Juliette DUBRUL, évaluateur réglementaire DM-DAJR
Aldine FABREGUETTE, pôle Stupéfiants et Psychotropes (STUP), évaluateur contrôle du marché DP-NEURHO,
Elsa GRANGIER, évaluateur pré-clinique GENER
An LE, chef de produit Homéopathie, médicaments à base de plantes, préparations et ASMF, GENER
Cyndie PICOT, évaluatrice Grossesse DM-SURV
Charlotte PION, pôle STUP, évaluateur addictovigilance DP-NEURHO
Elena SALAZAR, inspecteur, Direction de l'Inspection DI
Isabelle SIMONET, évaluateur DOLORH publicité Professionnelle rhumatologie– antalgie pneumologie ORL allergologie stomatologie

Autres participants :

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Catherine ZOOMMEROFF, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1.	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SÉANCE DU 20 JUIN 2013 (AVIS)	4
2.	ADOPTION DU RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION (AVIS)	4
3.	ANNONCE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS (INFORMATION)	6
4.	DOSSIERS THÉMATIQUES	6
4.1	Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique	6
	Conditions de prescription et de délivrance et Plan de Gestion des Risques du Sativex, solution pour pulvérisation buccale (Avis)	6
	Bilan à 5 ans du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone et perspectives de modification des CPD (Information)	14
5.	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATIONS)	17

La séance est ouverte à 14 heures 05, sous la présidence de Michel MALLARET.

1. Approbation du compte-rendu de la séance du 20 juin 2013 (Avis)

Michel MALLARET rappelle à la Commission l'importance de la relecture de ce compte rendu et invite les membres de la Commission à faire part de leurs éventuelles demandes de modification.

Fabrice OLIVET souhaite remplacer en page 19 la phrase « *Fabrice OLIVET l'a rencontré mais s'est toutefois senti gêné par la démarche, en l'associant par la suite à l'affaire judiciaire qui oppose Merck et Arrow générique* » par « *Fabrice OLIVET l'a rencontré et a tenu à informer la commission de sa démarche, en l'associant par la suite à l'affaire judiciaire qui oppose Merck et Arrow générique* ».

Joëlle MICALLEF souhaite compléter en page 13 la phrase « *Elle invite à cet effet l'ANSM à s'appuyer sur le centre de pharmacovigilance de Bordeaux* » comme suit « *Elle invite à cet effet l'ANSM à s'appuyer sur les centres de pharmacovigilance et de pharmacodépendance de Bordeaux* ».

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité, le compte-rendu de la séance de la Commission du 20 juin 2013 sous réserve des modifications précitées.

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

2. Adoption du règlement intérieur de la commission (Avis)

David MORELLE présente les dernières évolutions du règlement intérieur qui font notamment suite aux travaux du service des Affaires Juridiques réalisés pendant l'été visant à harmoniser les libellés existant entre les règlements intérieurs des différentes instances. Il propose de détailler les principales modifications de fond apportées :

- Article 11-1 : Les membres de la Commission sont invités à déclarer tout nouveau conflit d'intérêts avec les dossiers à examiner lors de la séance, ce qui était déjà le cas auparavant mais pas explicitement indiqué dans le règlement intérieur
- Article 11-2 :
 - ❖ Les experts entendus en plus des membres « n'assistent » ni à la délibération ni au vote (au lieu de « ne participent pas »),
 - ❖ En cas de téléconférence pour les experts supplémentaires, les termes « ...dans les conditions permettant d'assurer la collégialité des débats » et « ...dont les débats sont retransmis de façon continue » ont été supprimés,
- Article 11-4 :
 - ❖ La règle est désormais le vote à main levée consigné « nominativement »,
 - ❖ Si l'un des membres le demande, il est possible de voter à bulletin secret,
- Article 13-5 : La communication sur les dossiers traités par la commission est « mise en œuvre » par l'ANSM (et non pas « de la responsabilité de l'ANSM »),
- Article 13-6 : Dans la mention relative à la nature des liens de parenté, il est précisé que la nature des liens d'intérêts détenus par ces proches parents et le montant des sommes perçues ou des participations financières ne sont pas rendus publics »,
- Article 14 : Le principe est de concilier la transparence avec le respect de l'obligation de réserve et de confidentialité nécessaires pendant le temps de la décision afin d'en préserver l'indépendance :
 - ❖ Comme la loi l'exige l'ANSM rend publics les ordres du jour et les comptes rendus de séance. Elle a choisi d'y ajouter le cas échéant des extraits vidéo des diapositives présentées,
 - ❖ Les débats des commissions sont confidentiels (sans préjudice du point précédent),
 - ❖ Les données, dossiers et documents soumis à l'examen des membres, peuvent être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus de caractère préparatoire, c'est-à-dire dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi.

Michel MALLARET confirme qu'il était important de préciser cela afin d'éviter toute polémique sur l'ordre du jour avant les séances et éviter d'éventuels écarts médiatiques. Il demande si un expert peut prendre la parole après la commission ou après que le compte rendu soit validé. Dans le cas d'une campagne de l'ANSM sur une classe de médicaments, il paraît judicieux de coordonner les déclarations publiques d'un expert avec les communications de l'ANSM, dans un souci de cohérence des prises de parole.

David MORELLE considère qu'il est nécessaire d'éviter des expressions médiatiques ou publiques avant que l'ANSM n'ait pris sa décision finale et préparé la communication associée. En effet, des conséquences non maîtrisées pourraient intervenir sur la base de l'avis d'une commission qui est consultatif. Si les experts sont sollicités, il les invite à prendre contact avec l'Agence afin qu'elle convienne de la démarche à suivre afin de répondre à cette sollicitation. Il est important que l'Agence conserve la maîtrise de la communication relative aux décisions qu'elle prend. Entre le moment où l'avis consultatif est rendu par la Commission et la prise de décision par l'ANSM, il invite à une certaine réserve.

Michel MALLARET estime qu'un expert ne peut pas attendre pendant une trop longue période avant de s'exprimer et s'enquiert du délai moyen entre ces deux étapes.

David MORELLE rappelle que selon le règlement intérieur, il existe un délai de trois mois entre la réunion et la publication du compte rendu. L'objectif du Directeur Général est que le compte rendu soit publié un mois après la réunion de la Commission, l'ANSM doit être réactive dans ses décisions afin qu'elles soient prises simultanément. Cet objectif va également systématiser l'approbation des comptes rendus par courrier électronique. .

Joëlle MICALLEF souhaite, dans un souci de transparence, être informée lorsque l'ANSM donne son nom aux journalistes

David MORELLE rappelle que l'identité des membres de la Commission est publique. Certains journalistes peuvent donc directement les contacter. Il invite les membres de la Commission à ne pas hésiter à contacter l'ANSM dans ce cas.

Si un journaliste interroge un membre de la Commission sur sa position et que celle-ci n'est pas directement englobée dans la décision prise par l'ANSM, Marie BONNET demande si ce membre peut s'exprimer en toute transparence ou s'il doit veiller à bien distinguer sa profession de sa position d'expert au sein de l'ANSM.

David MORELLE estime que la vigilance est nécessaire dans le sens où l'expert ne doit pas se positionner comme un porte-parole de la Commission mais s'exprimer en son nom personnel.

Claude MAGNIN demande si les décisions finales de l'ANSM sont rendues publiques sur son site.

Carole LE SAULNIER répond que les décisions les plus importantes sont suivies d'un communiqué de presse ou sont publiées sur le site internet de l'Agence. D'autres décisions sont simplement publiées au JO. Elle invite les membres de la Commission à contacter l'ANSM, qui peut les informer de la prise de décision.

David MORELLE indique que de nombreux dossiers qui passent en Commission sont relayés par les médias et méritent une communication de l'Agence.

Fabrice OLIVET estime que dans la mesure où les comptes rendus sont publiés, certains experts peuvent être interrogés sur la position qu'ils ont pu adopter en séance et qui n'est pas forcément en accord avec la décision finale. La publication des comptes rendus rend leur liberté de parole absolue.

Carole LE SAULNIER confirme que les opinions minoritaires sont consignées dans le compte rendu et qu'il n'est pas question de ne pas permettre aux experts de s'exprimer.

Michel MALLARET invite la Commission à adopter les modifications proposées dans le règlement intérieur et ne note aucune opposition au vote à main levée.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité son règlement intérieur.

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

3. Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 19 septembre 2013.

4. Dossiers thématiques

4.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique

Conditions de prescription et de délivrance et Plan de Gestion des Risques du Sativex, solution pour pulvérisation buccale (Avis)

Nathalie RICHARD rappelle qu'en France, le cannabis et sa résine sont inscrits sur la liste des substances classées comme stupéfiants. Le décret 2013-473 a modifié en juin 2013 l'article du code de la santé publique qui interdisait toutes les opérations portant sur le cannabis. Ce décret permet maintenant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques mais à la seule condition qu'il soit contenu dans une spécialité disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La modification de ce texte a permis en France le dépôt auprès de l'ANSM de la demande d'AMM de Sativex (juillet 2013). Auparavant, seule l'utilisation du tétrahydrocannabinol (THC) était autorisée en France à des fins thérapeutiques.

Actuellement, la seule indication revendiquée pour Sativex dans le cadre de la demande d'AMM est « *d'améliorer les symptômes des patients adultes atteints de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui un essai initial du traitement a démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité* ». La posologie moyenne est de 8 pulvérisations/jour avec une posologie maximale de 12 pulvérisations/jour. Le traitement est réévalué après quatre semaines.

Sativex est commercialisé dans d'autres pays. Sa première AMM lui a été accordée en 2005 au Canada, avec des indications un peu plus larges. En Europe, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, les demandes d'AMM ont été effectuées en plusieurs vagues. L'AMM a été octroyée au Royaume-Uni et en Espagne (2010), en Autriche, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Italie et Suède (2011) et en Belgique, Finlande, Irlande, Islande, Luxembourg, Pays Bas, Norvège, Pologne, Portugal et Slovaquie (2012) pays dans lesquels Sativex n'est pas encore commercialisé. En 2013, GW Pharma Limited a déposé une demande d'AMM en France via une procédure européenne en repeat-use qui correspond à une quatrième vague de reconnaissance mutuelle. Ce dossier a été examiné au sein de l'ANSM dans ses différents volets (qualité pharmaceutique, efficacité, sécurité...). L'Agence a posé des questions à la firme qui lui a apporté un certain nombre de réponses. La procédure s'achèvera le 15 octobre 2013.

La Commission est interrogée aujourd'hui pour rendre un avis sur les conditions de prescription et de délivrance et les conditions d'accès au Sativex en France.

L'évaluateur de l'ANSM présente les principales données pharmaceutiques du produit. Sativex se présente sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale contenant deux extraits mous de la plante *cannabis sativa*, le tétrahydrocannabinol (THC) (27 mg/ml) et le cannabidiol (CBD) (25 mg/ml). Le produit pourra être commercialisé sous deux présentations de flacon : un flacon de 48 pulvérisations (5,5 ml) et un flacon de 90 pulvérisations (10 ml), chaque pulvérisation contenant 100 µl de solution. Au titre des excipients utilisés on peut citer les solvants propylène glycol et éthanol anhydre. L'huile essentielle de menthe poivrée est utilisée comme arôme. Les flacons utilisés sont en verre brun de type I et sont équipés d'une pompe doseuse.

Nathalie RICHARD précise que la France a posé un certain nombre de questions au laboratoire sur le conditionnement, en le souhaitant notamment à l'épreuve des enfants. Actuellement, la pompe doseuse et le flacon ne sont pas « child proof », mais l'embout est serti sur le flacon de verre ce qui limite fortement la possibilité d'ouverture facile.

L'évaluateur de l'ANSM présente les données cliniques d'efficacité. La première étude, GWMS0001 est considérée comme exploratoire car seuls 39 patients sur les 160 inclus, étaient atteints d'une sclérose en plaque avec spasticité. Elle est négative pour le score « composite » et pour la spasticité (non statistiquement significatif). Les études GWMS0106 et GWCL0403 sont considérées comme pivots dans une première demande formulée en 2006 et qui n'a pas abouti : pour l'étude GWCL0403, les critères d'efficacité présentent une différence non significative par rapport au placebo. L'étude GWMS0106 est

considérée comme positive, avec une diminution de 1,11 point contre 0,59 point dans le groupe Placebo. L'efficacité du produit est basée sur la dernière étude GWSP0604 : dans une première phase A, tous les patients inclus ont reçu le médicament à dose progressive jusqu'à la dose efficace après 4 semaines. Les patients présentant une amélioration de 20 % étaient inclus dans la phase B avec une randomisation Sativex versus Placebo. Au bout de 8 semaines, les patients qualifiés de répondeurs ont présenté une amélioration de 30 %. Cette étude a montré une efficacité sur la spasticité, avec 74 % des patients répondeurs dans le groupe Sativex versus 51 % de patients dans le groupe Placebo.

Plusieurs études d'efficacité à long terme ont été réalisées. Les études GWMS001EXT et GWEXT0102 n'ont démontré un maintien d'efficacité que de manière indirecte. L'étude GWSP0702 montre un maintien d'efficacité comparé au placebo et une impression globale d'amélioration par les patients et les soignants.

Les données de sécurité d'emploi impliquent 1 500 patients atteints de SEP dans des essais cliniques contre placebo et des études ouvertes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des quatre premières semaines d'exposition sont des étourdissements et de la fatigue. Des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées après l'administration de la dose initiale. On peut également citer des symptômes psychiatriques transitoires et d'intensité légère à modérée (anxiété, illusions, modifications de l'humeur et idées paranoïaques), une désorientation ou confusion, des picotements au niveau du site d'application, douleur et gêne buccales, dysgueusie, ulcération buccale et glossodynie.

Compte tenu des données d'efficacité et de sécurité, le rapport bénéfice/risque est positif pour la population définie dans l'indication. Le produit étant actuellement en procédure européenne, un plan de gestion des risques a été établi et implique un suivi de pharmacovigilance traditionnel, un PSUR (rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) semestriel, la mise en place d'un registre de données pour les patients traités et une étude en double aveugle à long terme des effets de Sativex sur les fonctions cognitives.

Les derniers PSUR disponibles sont le n°15 qui a pris fin en octobre 2012 et le n°16 terminé en avril 2013 qui est en cours d'évaluation. Un registre a été mis en place avec les patients traités au Royaume-Uni et inclura prochainement les patients d'Allemagne, de Belgique et d'Australie. Mis à part les effets indésirables détaillés dans les RCP (Résumé des caractéristiques du produit), il ne montre pas de risque d'abus ou de détournement.

L'évaluateur de l'ANSM aborde les risques potentiels liés à l'utilisation de Sativex. Le principal risque est une utilisation hors AMM, dans la mesure où Sativex dispose d'une AMM plus large au Canada qu'en Europe qui inclut également une utilisation dans les douleurs liées à la SEP et les douleurs neuropathiques. Dans la littérature, il a été décrit dans la prise en charge des douleurs cancéreuses, les nausées et vomissements post-chimiothérapie et l'anorexie dans le Sida.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM délivre des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour le Marinol (dronabinol) dans lesquelles les indications sont plus larges et se rapprochent des indications de Sativex au Canada.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le risque d'abus d'utilisation de Sativex par les patients a été évalué par le laboratoire chez des patients habitués à utiliser du cannabis à des fins récréatives. Le potentiel d'abus bien que faible est réel. D'autre part, les flacons ne sont pas équipés de bloqueur de dose et certaines boîtes proposées par le laboratoire peuvent contenir jusqu'à 12 flacons. Au maximum, un flacon de 10 ml correspond à 11 jours de traitement.

Le troisième risque potentiel est un risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant. Le système de sertissage du flacon évite que les enfants puissent l'ouvrir et en boire le contenu mais ils peuvent néanmoins pulvériser des doses. Le laboratoire, interrogé par l'ANSM, affirme que le risque n'est pas mortel et que la dose de THC restait inférieure aux doses évaluées chez l'animal.

Enfin, le risque de détournement à des fins récréatives paraît faible. Le pic plasmatique et le temps d'apparition du pic plasmatique du cannabis fumé sont, respectivement, plus élevée et plus court que ceux de Sativex.

Sur les sept années notifiées, aucun cas d'intoxication pédiatrique, d'abus ou de détournement n'a été rapportés.

Ces risques potentiels nécessitent néanmoins plusieurs mesures de minimisation des risques :

- L'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance dès la commercialisation de Sativex,
- La demande de l'agence visant à inclure des patients français dans le registre européen a été refusée par le laboratoire qui considère que la population des patients français est similaire à celle

des patients allemands et anglais déjà inclus dans le registre. L'ANSM réitérera sa demande, considérant que les modalités d'accès et la prise en charge différeront en France et qu'il est important que les patients français soient inclus dans cette surveillance.

- Des conditions d'accès restreintes en plus de l'ordonnance sécurisée et de la prescription limitée à 28 jours,
- Une information des professionnels de santé et éventuellement des patients (fiche patient remise lors de la prescription de Sativex).

Les questions posées aujourd'hui à la Commission sont les suivantes :

- Etes-vous favorables à une prescription initiale :
 - ❖ Hospitalière ?
 - ❖ Réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation ?
 - ❖ Annuelle ?
 - ❖ Semestrielle ?
- Etes-vous favorables à un renouvellement non restreint en ville (tout médecin) ?
- Etes-vous favorables à ne pas restreindre davantage la durée de prescription et de délivrance de 28 jours ?

Michel MALLARET propose, avant de répondre à ces questions, de discuter des risques potentiels et des points de vue des uns et des autres sur la spécialité. Il relève dans le dossier une insuffisance d'information sur les interactions.

Nathalie RICHARD explique que l'ANSM a évalué en interne la problématique des interactions et a interrogé le laboratoire à ce sujet, en envisageant d'éventuelles modifications de l'AMM.

Joëlle MICALLEF s'interroge sur les effets de Sativex sur la vigilance dans le cadre de la conduite automobile.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les effets sur la conduite automobile figurent bien parmi les items recueillis dans le registre des effets indésirables. Il est précisé dans la rubrique 4.7 du RCP que Sativex peut provoquer des vertiges et des étourdissements ou une somnolence pouvant affecter la conduite automobile. Il est précisé que si ces effets indésirables sont observés, le patient ne doit pas conduire ni utiliser des machines.

Florent PERIN-DUREAU estime que la conduite automobile en elle-même est complexe pour cette population concernée par l'utilisation de Sativex, du fait de leur pathologie et des autres traitements médicamenteux.

Michel MALLARET considère que la question même de l'aptitude à la conduite automobile devrait être posée aux médecins spécialistes de la Sécurité Routière du groupe de travail « médicament et conduite d'engins ». Ce groupe devra se prononcer sur le sujet et pourrait aboutir à un classement de niveau 3, compte tenu du taux de THC impliqué.

Nathalie RICHARD précise que le groupe de travail n'existe plus à l'agence mais confirme néanmoins que le niveau d'aptitude sera examiné attentivement.

Claude MAGNIN demande quels sont les liens de parenté de Sativex avec le baclofène et si une potentialisation des effets antispastiques liée à leur association a été rapportée chez des patients souffrant de troubles neurologiques.

Michel MALLARET précise que, le baclofène est un agoniste GABA-B qui n'a aucun effet sur les récepteurs cannabinoïdes. Il n'est pas exclu que certains patients associent les deux produits, ce qui éventuellement pourrait poser problème par accumulation des effets indésirables cognitifs. On peut envisager également des effets additifs voire synergiques sur la spasticité.

Jean-Michel DELILE demande si l'on sait pour quelle raison la firme a demandé une AMM avec cette seule indication.

L'évaluateur de l'ANSM ne sait pas sur quelles données le laboratoire a reçu son AMM au Canada dans les différentes indications. Toutefois, il n'existe à ce jour pas d'essai clinique dans d'autres pathologies que la SEP.

Mireille BECCHIO demande si les risques suicidaires ou de psychose, signalés dans les effets secondaires à long terme, peuvent apparaître dès les quatre premières semaines.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que des hallucinations ou une paranoïa, expliquées par l'agonisme du THC sur le récepteur CB1, peuvent apparaître transitoirement en début de traitement par Sativex, et disparaître spontanément. Dans le RCP, Sativex est contre indiqué chez des patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de psychose ou de troubles psychiatriques.

Michel MALLARET ajoute que certains patients arrêtent leur traitement lorsqu'ils ressentent ces symptômes transitoires, ce qui peut expliquer certains résultats décevants des études. Faute de registre, il demande ce que prévoient les autorités pour contrôler le risque d'utilisation hors AMM et s'il existe des moyens de suivi.

Nathalie RICHARD précise qu'un plan renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance sera mis en place, ainsi qu'un suivi des chiffres de ventes et des conditions d'accès et de prescription. Ces suivis pourront être effectués via les données de l'Assurance Maladie et les centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance. La population cible pour Sativex en France sera restreinte (environ 1 000 patients dans le cadre de cette indication) ce qui pourrait permettre aux Centres d'addictovigilance et de pharmacovigilance de réaliser un suivi plus rapproché de ces patients. Les utilisations hors AMM seront cadrées par les conditions de prescription et de délivrance restreintes. Il est notamment proposé une prescription restreinte aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation. L'ANSM œuvrera fortement pour intégrer la France dans le registre européen. Un registre spécifique des patients français peut également être envisagé.

Florent PERIN-DUREAU indique que la Direction de la Stratégie, qui est en relation avec l'Assurance Maladie et a accès au SNIIRAM, peut s'assurer que les patients bénéficiant de Sativex sont bien inscrits dans une ALD (Affection de Longue Durée) correspondant à la SEP.

Joëlle MICALLEF suggère de comparer les données de vente et les données de remboursement.

Nathalie RICHARD confirme que cet indicateur avait été utilisé pour un médicament coûteux, ce qui avait permis de montrer 60 % d'écart entre le nombre de médicaments vendus et le nombre de médicaments remboursés.

Marie BONNET demande, dans l'hypothèse où le traitement serait initié en neurologie hospitalière et pourrait être renouvelé en médecine de ville, quelle serait la place du psychiatre ou du neuropsychologue dans le circuit du patient.

Michel MALLARET estime que ces spécialistes pourront intervenir en complément des prescripteurs, dans le suivi des effets indésirables, voire dans l'étude sur les troubles cognitifs à long terme ou la contre-indication en cas de psychose préexistante.

Luc DE HARO considère que même si le risque d'intoxication pédiatrique est faible Une publication du CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) et du CAP (Centre Antipoison) de Marseille a montré que plus l'enfant est jeune, plus l'intoxication est grave. Ces intoxications ne sont pas négligeables.

Nathalie RICHARD confirme que l'ANSM s'est saisie de cette question, d'autant plus que Sativex avant ouverture doit être conservé au frais (maximum 2 ans) et peut être conservé à température ambiante pendant 28 jours après ouverture. Le risque est que l'enfant trouve dans l'enceinte réfrigérée un flacon non ouvert. Il sera nécessaire de mettre en place une communication vers les parents pour limiter ce risque.

Michel MALLARET note qu'une boîte peut contenir 12 flacons et demande quelle est la quantité maximale que peut obtenir une personne sur 28 jours, en fonction de sa pathologie et si ces quantités peuvent être limitées.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'un flacon de 5,5 ml représente un traitement de 4 à 6 jours et un flacon de 10 ml 7 à 11 jours. L'ANSM n'a pas le pouvoir d'empêcher le laboratoire de produire des boîtes de 12 flacons mais peut demander à la HAS (Haute Autorité de Santé) que les conditionnements excédant un mois de traitement ne soient pas remboursés.

Nathalie RICHARD ajoute que la non-commercialisation en France de la boîte de 12 flacons peut être envisagée avec le laboratoire.

Michel MALLARET demande si la durée de délivrance peut être raccourcie. Ce qui peut néanmoins gêner les patients. L'objectif est de limiter le nombre de flacons accessibles pour un mois. Une surveillance des pratiques pourrait également être effectuée.

Vivien VEYRAT note que si le pharmacien est tenu de délivrer 28 jours de traitement, il devra commander une boîte de 10 flacons, la déconditionner et n'en délivrer que quelques-uns à chaque fois. Par ailleurs, des difficultés sont à craindre compte tenu des conditions de conservation en enceinte réfrigérée. L'évaluateur de l'ANSM précise que certaines boîtes ne contiennent que 1 à 6 flacons.

Michel MALLARET demande quelle est la durée de conservation du produit s'il n'est pas réfrigéré.

Nathalie RICHARD indique que la seule solution est de disposer d'une enceinte réfrigérée sécurisée dédiée à ce seul médicament.

Luc DE HARO précise, concernant les risques d'intoxication chez l'enfant, qu'il n'existe pas de réseau de toxicovigilance au Canada en dehors du Québec et qu'il est de ce fait difficile de savoir s'il y en a eu depuis la commercialisation de Sativex dans ce pays.

Nathalie RICHARD répond que les données PSUR du Royaume-Uni et d'Allemagne sont également disponibles. Le PSUR allemand n'a pas fait ressortir d'éléments particuliers, même si le recul est faible. Les PSUR relatifs au Sativex sont semestriels. Elle confirme à Michel MALLARET qu'une information sur la prévention de l'intoxication accidentelle chez l'enfant doit être ajoutée au plan de minimisation des risques.

Mireille BECCHIO demande s'il est possible d'insister auprès du laboratoire afin qu'il mette en place un conditionnement sécurisé vis-à-vis des enfants.

Florent PERIN-DUREAU précise que les pouvoirs réglementaires de l'agence vis-à-vis des conditionnements des médicaments sont assez limités.

Michel MALLARET invite à présent la Commission à s'exprimer sur les risques d'abus par les patients.

Jean-Michel DELILE a noté quelques cas d'abus, uniquement repérés chez des personnes usagères de cannabis à titre récréatif. Doit-on en déduire qu'aucun cas d'abus n'a été relevé chez des personnes qui n'étaient pas usagères de cannabis à titre récréatif ?

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'étude réalisée par le laboratoire répond aux critères de la FDA (Food and Drug Administration) selon lesquels le potentiel abus et dépendance d'une molécule est évalué chez des sujets présentant des antécédents d'usage de substances psychoactives, ce qui permet de s'assurer qu'ils reconnaissent bien les effets. Sur les sept années de commercialisation, seuls deux cas d'abus anecdotiques ont été rapportés.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que dans le registre des patients anglais allant de juin 2010 à avril 2012, un seul cas d'abus a été rapporté, sans effets indésirables.

Michel MALLARET aborde à présent le risque de détournement à des fins récréatives. On peut toutefois redouter des cas d'abus par des usagers. Les centres d'addictovigilance, les CEIP devront identifier les possibles cas de détournement.

Fabrice OLIVET souligne la complexité de ce dossier, liée notamment aux représentations véhiculées par le mot « cannabis ». Elles jouent à la fois sur un potentiel excès de précaution par rapport aux effets indésirables et du point de vu des patients elles vont attirer l'attention des personnes qui sont consommateurs de cannabis. L'étroitesse de l'indication protège d'un accès public large et vise des personnes en situation de souffrance. Pour réduire les risques de détournement, comment traduire dans les notices d'utilisation le peu d'intérêt de ce produit pour un usage récréatif ? Dans les cas d'usage récréatif dont il a connaissance avec Sativex, il s'agit fréquemment de personnes qui cherchent à essayer et sont déçus par le peu d'effet. Il est finalement plus simple pour eux d'accéder au marché du cannabis.

Michel MALLARET considère que dans la surveillance du risque d'utilisation hors AMM, il sera nécessaire de préciser aux médecins que Sativex ne sert à traiter ni une dépendance au cannabis dans le cadre d'un sevrage progressif ni d'une substitution. Les médecins, confrontés à de grosses consommations de cannabis avec des dépendances fortes et des conséquences neuropsychologiques non négligeables, ne doivent pas prescrire Sativex dans ce cas. Ce problème devra également être évoqué dans la communication.

Jean-Michel DELILE confirme que les prescriptions pour l'aide au sevrage sont un des usages hors AMM au Québec, alors que quelques études ont montré que Sativex n'était pas efficace dans ce cas.

Mireille BECCHIO demande s'il ne serait pas envisageable d'accorder une ATU au Sativex pour les douleurs cancéreuses, dans la mesure où le Marinol utilisé dans cette indication est moins dosé.

Nathalie RICHARD précise que réglementairement, un médicament qui bénéficie d'une AMM ne peut bénéficier d'une ATU.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que cette discussion a également lieu au sein de la Commission initiale. On peut constater que l'usage hors AMM de certains médicaments, présents sur le marché depuis plusieurs dizaines d'années, peut être pertinent. Dans ce cas, l'Agence peut accorder des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) dans l'objectif d'inciter le fabricant à demander une extension d'indication. Par contre, on ne peut que se limiter à l'AMM pour un médicament dont la demande est faite en 2013. Ces indications hors AMM qui peuvent être intéressantes donnent l'occasion de développer des essais cliniques.

Michel MALLARET propose à présent de discuter des questions relatives aux conditions de prescription et de délivrance.

Michel MALLARET estime que la limitation de prescription initiale aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation paraît logique du fait de la pathologie et du suivi habituel des patients.

Claude MAGNIN approuve le fait que la primo-prescription soit spécialisée mais ne souhaite pas qu'il y ait de distinction entre les médecins hospitaliers et de ville.

Fabrice OLIVET rappelle que plus le nombre de prescripteurs est étroit, plus le syndrome « fantasmagorique » du cannabis risque de renforcer chez les prescripteurs la réticence à prescrire Sativex, au détriment des patients.

Michel MALLARET souhaite que cette réticence à prescrire ne survienne pas, d'autant plus que ces patients sont en échec avec d'autres médicaments. La possibilité de leur proposer cette thérapeutique devrait intéresser les médecins.

Claude MAGNIN souligne le fait que l'irruption des patients dans la demande de traitement caractérise ces dernières années. Le millier de patients en impasse thérapeutique fera probablement pression sur les prescripteurs réticents.

Jean-Michel DELILE doute que les patients souffrant de troubles spastiques et de douleurs associées soient confrontés à de telles réticences des médecins. Dans ce type de trouble, les prises de contact avec les médecins sont récurrentes. La restriction de la prescription proposée ne devrait pas poser de problème en termes de prise de contact avec les spécialistes.

Michel MALLARET propose de discuter de la question concernant une prescription initiale en ville ou à l'hôpital et rappelle que les médecins de médecine physique et réadaptation sont rares en milieu libéral.

Mireille BECCHIO précise qu'en province, les rares neurologues ont fréquemment un pied à l'hôpital.

Florent PERIN-DUREAU assure que cette question a fait débat au sein de l'Agence. Plus les détournements sont forts, plus l'Agence doit ensuite restreindre leur utilisation, ce qui dessert les patients à qui ils sont utiles. Il est donc préférable de cibler l'accès aux médicaments le plus en amont possible plutôt que de réagir à une problématique en créant des contraintes aux patients qui en ont besoin. Les patients concernés ont tous des SEP évoluées et sont déjà intégrés dans un circuit complexe entre le neurologue et le médecin de médecine physique et passent fréquemment par le circuit hospitalier. Il apparaît donc sensé de se baser sur une primo-prescription hospitalière, avec ensuite un renouvellement libre. Ces patients ont, une ou plusieurs fois par an, des séjours à l'hôpital, à l'occasion desquels un point est fait par le collectif médical. Le reste du temps, il apparaît moins contraignant pour le patient de se rendre mensuellement chez son médecin traitant, dans la mesure où la prescription est limitée à 28 jours. Compte tenu de la population concernée, ces restrictions n'ont pas paru être une contrainte supplémentaire pour ces patients et leurs prescripteurs. La durée de prescription pourra être élargie d'ici deux ou trois ans si aucun problème n'est signalé.

Ahmed SALMI demande si l'Agence a envisagé une délivrance uniquement en milieu hospitalier, ce qui éviterait le problème de stockage mentionné précédemment.

Michel MALARET estime que cette solution restreindrait également de façon importante l'accessibilité des patients au produit.

Nathalie RICHARD confirme que la question s'est posée. On ne peut pas obliger les patients, dont certains ont des problèmes de mobilité, à venir régulièrement à l'hôpital simplement pour obtenir leurs traitements. L'objectif est également de ne pas avoir de stock de médicaments trop important chez les patients.

Vivien VEYRAT estime que la problématique de contrainte de conservation reste entière. Pour une délivrance de médicaments du matin pour l'après-midi, le pharmacien ne pourra pas respecter stricto sensu le code de la santé publique sur les conditions de conservation du médicament.

Michel MALLARET pense que si le grossiste livre Sativex deux heures avant la délivrance, le pharmacien peut le stocker dans son casier de stupéfiants.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que la même problématique a été soulevée avec un autre médicament stupéfiant et s'est résolue avec des enceintes réfrigérées fermant à clé. Dans le cadre des bonnes pratiques relatives à la chaîne du froid, le pharmacien a l'obligation d'enregistrer les températures. De nouvelles générations d'enceintes réfrigérées avec enregistrement de température et qui ferment à clé existent.

Ahmed SALMI assure que ce stockage représentera une énorme contrainte sur le terrain et amènera un blocage de la part des pharmaciens d'officine. Les autres spécialités de stupéfiants ne doivent pas être mélangées avec les produits du froid.

Florent PERIN-DUREAU s'engage à apporter une réponse pragmatique à cette problématique lors de la prochaine Commission.

Michel MALLARET confirme qu'il serait regrettable de devoir se limiter à une délivrance hospitalière pour ce seul argument de stockage.

Bruno MERGABANE suggère que le pharmacien stocke Sativex dans une petite boîte fermant à clef et la place dans son enceinte réfrigérée qui elle n'est pas fermée à clef.

Nathalie RICHARD salue cette excellente idée.

Marie BONNET défend la solution d'une délivrance hospitalière pour l'initiation de la prescription et soulève la question de la multidisciplinarité et du suivi des effets indésirables.

Michel MALLARET entend cet argument, tout en rappelant que les médecins libéraux se doivent de déclarer les effets indésirables et de participer aux études.

Michel MALLARET introduit la question suivante et considère que la prescription semestrielle est préférable car elle permet d'arrêter le médicament plus rapidement s'il est inefficace. L'inconvénient est de forcer le patient à revenir voir son médecin plus régulièrement, mais cette maladie difficile oblige le patient à rencontrer fréquemment le prescripteur.

Claude MAGNIN estime que d'un point de vue pratique, un patient atteint d'une SEP voit son neurologue au minimum une fois par an. La raison plaide en faveur d'une prescription renouvelable tous les six mois, car il s'agit du rythme normal d'un suivi neurologique dans une SEP avancée.

Michel MALLARET demande aux membres s'ils ont des commentaires sur la question portant sur un renouvellement non restreint en ville. Il est lui-même favorable au renouvellement par tout médecin.

Mireille BECCHIO le rejoint, dans la mesure où le médecin de ville est en première ligne, qu'il peut identifier les effets secondaires et suit également les familles. Cette proposition facilitera la vie des patients.

Michel MALLARET demande aux membres s'ils souhaitent une diminution de la durée de prescription et de délivrance de 28 jours

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'une prescription a généralement une durée maximale de 12 mois. La Commission s'oriente vers une prescription initiale réservée à un type de spécialiste, qui peut être faite dans la limite de 12 mois, 6 mois, 3 mois si la Commission juge que le patient doit revoir le spécialiste dans cet intervalle. Pendant cet intervalle, dans la mesure où il s'agit d'un stupéfiant avec une prescription de 28 jours obligatoires, le médecin de ville pourra effectuer les renouvellements.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend les avis suivants sur les conditions de prescription et de délivrance de Sativex, solution pour pulvérisation buccale :

- avis favorable (12 voix pour, 1 abstention) à une prescription initiale réservée aux neurologues et aux médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation ;

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

Abstention : OLIVET Fabrice.

- avis favorable (10 voix pour, 3 voix contre) à une prescription initiale à l'hôpital et en ville ;

Pour : AUTHIER Nicolas, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien.

Contre : BECCHIO Mireille, BONNET Marie, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

- avis favorable (11 voix pour, 2 voix contre) à une prescription initiale semestrielle ;

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

Contre : DE HARO Luc, MEGARBANE Brunot.

- avis favorable (13 voix pour) à un renouvellement non restreint en ville (tout médecin) ;

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

- avis favorable (13 voix pour) à ne pas restreindre davantage la durée de prescription et de délivrance de 28 jours.

Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.

Bilan à 5 ans du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone et perspectives de modification des CPD (Information)

Nathalie RICHARD explique que ce bilan est proposé aujourd'hui dans le cadre de la prochaine publication des résultats de l'étude Méthaville, mise en place par l'ANRS en 2008 et dont l'objectif était de mesurer l'impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville sur les pratiques à risque de transmission de l'Hépatite C. L'ANSM envisage par ailleurs de réévaluer la durée maximale de prescription de méthadone, actuellement fixée à 14 jours. Lors d'une prochaine réunion, des éléments plus précis seront soumis pour avis à la Commission.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la méthadone sirop est commercialisée depuis 2005 en traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La méthadone gélule a été commercialisée en 2007 en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. En 2008, un suivi national de toxicovigilance et d'addictovigilance a été mis en place pour les deux formes, avec un bilan annuel. Ce suivi est réalisé par le centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) et le CEIP de Marseille.

Lors de ce suivi, plusieurs risques ont été identifiés, notamment des intoxications pédiatriques, des décès, des tentatives de « sniff » de la forme gélule, des injections à partir de la gélule et du sirop, des prises occasionnelles et des prises par des sujets naïfs. Ce bilan s'inscrit dans la volonté des prescripteurs et des patients d'avoir un accès à la méthadone plus facile.

Sur 5 ans, 71 cas d'intoxication pédiatrique ont été notifiés : 25 avec la méthadone gélule, 46 avec la méthadone sirop avec un âge médian pour les deux formes de 2 ans. La dose médiane ingérée est estimée à 30 mg pour la forme gélule et 15 mg pour la forme sirop. Parmi ces intoxications pédiatriques, 5 concernent une méthadone provenant de Belgique, dont les dosages sont différents des dosages français. La majorité des intoxications sont de gravité de niveau 1 ou 2 (nulle à minime), quelques-unes sont de niveau 3 à 5 (modérée à mortelle). C'est la grande réactivité des parents qui a permis de limiter la gravité des intoxications. Les services d'urgences sont le principal lieu de prise en charge. La description des circonstances des intoxications montre que 23 gélules ont été ingérées alors qu'elles étaient en dehors de leur blister, sachant que ces blisters sont sécurisés et n'ont pas été ouverts par les enfants. Pour la forme sirop, 23 flacons étaient déjà ouverts et 12 flacons ont été ouverts par les enfants.

Plusieurs mesures pour diminuer le risque d'intoxication pédiatrique ont été prises au cours des précédents bilans, en supplément du bouchon « child-proof » et du blister sécurisé : l'ajout d'informations et de recommandations sur le risque d'intoxications pédiatriques dans le RCP notice et étiquetage pour les deux formes (2011), une lettre d'information aux professionnels de santé (2011), une lettre remise au patient lors de la prescription (2011), une demande auprès du laboratoire de sécuriser davantage le flacon (2013) à laquelle il a proposé une augmentation du couple de serrage (en cours d'examen par l'ANSM) et une autorisation exceptionnelle d'utiliser des affiches d'information dans les lieux de primo-prescription (2013).

L'enquête DRAMES coordonnée par le CEIP de Grenoble a montré que le nombre de décès directement liés à la méthadone augmente au fil des années, passant de 64 sur 217 en 2008 à 68 sur 260 en 2009, 88 sur 247 en 2010 et 121 sur 280 en 2011. Pour plusieurs décès, soit la méthadone était la seule substance psychoactive associée soit il s'agissait de sujets naïfs. Les données préliminaires sur 2012 montrent que sur 51 fiches rapportées, 25 sont liées à la méthadone.

Le suivi d'addictovigilance rapporte via le réseau d'addictovigilance et le laboratoire 79 cas d'abus et de détournement pour la forme gélule, 122 cas pour la forme sirop et 97 cas non précisés sur les 5 années. Il s'agit en majorité d'hommes avec une obtention illégale de méthadone. Les voies d'administrations détournées sont la voie IV (notamment pour la forme sirop), le sniff, la voie orale (sous forme de parachute), la voie orale par dilution dans un verre et l'inhalation pour la forme gélule. La méthadone a été associée à d'autres substances psychoactives dans 27 cas pour la forme gélule, 67 cas pour le sirop et 56 cas pour une forme non précisée. Plusieurs décès non inclus dans DRAMES sont également rapportés. Lors de la dernière année de suivi, sur 121 notifications, au moins 39 rapportent une prise occasionnelle de méthadone ou par un sujet naïf.

Ce bilan à 5 ans conclut à :

- une persistance des intoxications pédiatriques avec toutefois une bonne réactivité des parents permettant de diminuer la gravité des intoxications,
- l'augmentation du nombre de décès impliquant la méthadone à mettre en parallèle avec la diminution du nombre de décès impliquant l'héroïne,
- l'augmentation du nombre de notifications de mésusages, en particulier liés à l'obtention illégale, au sniff de la gélule, à la prise occasionnelle et à la prise par des sujets naïfs.

Le suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance est maintenu et de nouvelles mesures sont prises en 2013, notamment l'affichage dans les lieux de primo-prescription et un bouchon sécurisé child-proof plus performant.

Nathalie RICHARD rappelle qu'actuellement, le médicament est soumis à une primo-prescription en Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) avec un renouvellement possible par tout médecin. Cet accès limité empêche un certain nombre de patients d'avoir accès à la méthadone dans de bonnes conditions, avec le risque qu'ils se tournent vers le marché noir ou d'autres solutions pour acquérir le traitement. La première perspective de modification des conditions de prescription et de délivrance est une primo-prescription possible par certains médecins généralistes. Les médecins généralistes qui ont participé à l'étude Méthaville ont bénéficié d'une formation particulière. Et même il est difficile d'envisager de restreindre la prescription à certains types de médecins généralistes, il demeure indispensable que les médecins généralistes qui pourraient primo prescrire la méthadone ne puissent le faire que sous certaines conditions (formation par exemple). Le groupe TSO (traitement de substitution aux opiacés) de la DGS mène actuellement une réflexion sur cette problématique avec les syndicats de médecins, de pharmaciens. La deuxième perspective est un allongement de la durée de prescription de la méthadone qui est aujourd'hui limitée à 14 jours.

Michel MALLARET ouvre la discussion et note que cette spécialité n'a pour le moment pas induit un trop grand nombre de détournements par injection, mais pose le problème des intoxications pédiatriques, des intoxications parfois mortelles et de cas de dépendance primaire et de mésusage chez des sujets naïfs. La méthadone et la buprénorphine ont permis d'obtenir une importante diminution de la consommation d'héroïne et des décès associés et réduisent la contamination par le VIH.

Claude MAGNIN précise tout d'abord être totalement favorable au décompte des effets indésirables de la méthadone et pour la sécurité du patient, mais rappelle que l'on peut interpréter différemment les chiffres en faisant varier le nombre de notificateurs, de personnes recevant les notifications, la population concernée... Il suggère d'examiner s'il existe une corrélation claire entre le nombre de patients traités par méthadone et l'augmentation des décès liés à la méthadone. Par ailleurs, il ne ressort pas de différence significative entre la forme sirop et la forme gélule en termes de risques. Dans ce cas, pourquoi la forme gélule ne pourrait-elle pas être envisagée dans le cadre de la primo-prescription ?

Michel MALLARET confirme que plus le nombre de patients traités est important, plus le nombre de décès liés à l'héroïne diminue. L'augmentation du nombre de décès liés à la méthadone peut être en partie liée à l'augmentation du nombre d'usagers de méthadone. Toutefois, il apparaît que le nombre de décès par milliers de patients exposés à la méthadone est quatre à cinq fois plus important que celui de patients exposés à la buprénorphine. Cela n'occulte pas les problèmes d'injections et le risque de contamination VIH ou VHC associés à la buprénorphine, mais ce phénomène est à prendre en compte et justifie une plus grande prudence avec la méthadone.

Nathalie RICHARD estime que le nombre de cas DRAMES en valeur absolue est relativement constant depuis 2008. C'est la proportion de décès par méthadone qui augmente.

Michel MALLARET invite à faire preuve de prudence dans la communication lorsque les chiffres sur le nombre de décès par méthadone sont présentés en mentionnant en parallèle le nombre de décès par héroïne « évités ».

Claude MAGNIN précise que son interrogation ne visait pas à minimiser le phénomène.

Michel MALLARET explique que la forme gélule est prescrite après une année de stabilisation, au bout de laquelle les abus devraient être moins importants et autoriseraient un suivi moins serré des patients globalement plus stabilisés. Il considère que la prescription gélule ne doit être proposée qu'aux patients stabilisés, mais que la durée de prescription pourrait être élargie. Enfin, plus de 50 000 patients ont déjà une prescription de méthadone donc la primo-prescription est déjà faite et le potentiel de patient héroïnomanes n'est pas suffisamment important pour justifier l'élargissement de la primo-prescription de méthadone.

Fabrice OLIVET estime que la forte augmentation de l'utilisation de méthadone au cours des cinq dernières années pourrait être liée à l'introduction de la gélule et des relais en ville de plus en plus nombreux, néanmoins, les chiffres vont au-delà puisque la moitié des patients utilisent la forme sirop. Pour une partie des patients, il semble que la méthadone soit le produit de référence pour sortir de l'addiction aux opiacés et cette augmentation est à son avis davantage liée à une demande qu'à une offre. La progression de la demande relativise l'impact de ces décès ou intoxications, liés à la nature même de la substance et qui doivent être rapportés à la situation antérieure à l'introduction de méthadone où l'on observait davantage d'overdoses aux opiacés. Concernant les intoxications pédiatriques, il s'étonne de la tranche d'âge prise en

compte (2 à 15 ans), dans la mesure où le flacon sécurisé ou le blister ne sont pas des obstacles pour les adolescents.

L'évaluateur de l'ANSM cite 8 cas d'enfants de moins de trois ans qui ont pu ouvrir le flacon sécurisé.

Michel MALLARET considère que cette information justifie le besoin d'un bouchon très sécurisé. Concernant la remarque relative à la demande, une étude nord-américaine qui met les patients sous méthadone ou buprénorphine dans les mêmes conditions de suivi médico-psychologique et social présente globalement des résultats de maintien équivalents à six mois. Les effets psycho actifs peuvent être cependant sensiblement différents. La demande en France peut être différente dans la mesure où les statuts et les conditions d'accès de ces deux substances diffèrent.

Jean-Michel DELILE estime que les données d'intoxications pédiatriques valident ce qui avait été imaginé à l'époque de l'introduction de la forme gélule, notamment sur le plafonnement des dosages par gélule dans la mesure où les gélules belges semblent faire le plus de dégâts. Il ne note pas de différence importante en termes d'intoxication entre les deux conditionnements, mais rappelle que le contexte réglementaire est plus contraint pour la forme gélule qui vise des patients stabilisés. L'absence de différence ne démontre donc pas que la gélule est plus ou moins dangereuse que le sirop.

Le fait marquant est que le nombre de décès sous méthadone augmente par rapport à la baisse de décès par héroïne. Sous cet angle, la buprénorphine présente une sécurité d'emploi plus importante. Aussi, dans le cadre de la discussion sur les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone, il ne faut pas, en voulant faciliter l'accès des patients au traitement, perdre de vue les caractéristiques de ce produit, loin d'être anodines. Le niveau d'exigence doit rester supérieur à celui fixé pour la buprénorphine. Un certain nombre d'usagers d'héroïne a déjà été mis sous traitement, notamment grâce aux efforts réalisés par les antennes décentralisées et les CSAPA pour améliorer l'accès à ces traitements. Enfin, la plupart des études montrent qu'à plus long terme, la rétention sous traitement de méthadone est supérieure et celle de la buprénorphine, ce qui peut expliquer la croissance de la part relative à la méthadone. Il ne faut pas perdre de vue ces intoxications dans la réflexion menée sur les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone.

Claude MAGNIN ajoute que la diminution de la pureté de l'héroïne rapportée par les patients pourrait expliquer la baisse des intoxications graves à l'héroïne. Par ailleurs, il estime que la notion d'état stabilisé est floue et ne peut pas se limiter au délai d'un an de traitement et à l'absence d'opiacées dans les analyses d'urine.

Michel MALLARET reconnaît que ce terme est flou mais est parlant pour les malades.

Fabrice OLIVET va dans le sens de Claude MAGNIN. Pour un certain nombre de patients, la stabilisation à la méthadone consiste à pouvoir consommer des opiacées sans courir les risques liés à la situation d'héroïnomanie. Pour certains héroïnomanes, la solution de la substitution ne peut passer que par la méthadone, dont les effets sont plus proches de ceux de l'héroïne par rapport à la buprénorphine. Ces effets plus proches sont également à l'origine des plus grands risques liés à l'utilisation de la méthadone. La progression du nombre de personnes substituées augmente significativement et laisse espérer que l'ensemble des héroïnomanes pourront être touchés. A ce titre, la méthadone est encore désavantagée dans le contexte français par rapport à la buprénorphine.

Nicolas AUTHIER estime que la notion de stabilisation dépend de l'objectif du patient. Certains patients sont usagers et veulent encore consommer ponctuellement des opiacés. Les critères épidémiologiques issus de l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires) rapportent qu'environ 25 % des patients sont réguliers dans leur délivrance et leur posologie, aussi bien pour la méthadone que pour la buprénorphine. La notion de stabilité est très difficile à mettre en œuvre. En pratique, les patients demandent eux-mêmes à passer à la gélule après 12 mois de traitement, sans pour autant être abstinents. Il considère que la notion de durée de prescription est très importante. Si le patient va bien, une ordonnance tous les 28 jours lui paraît suffisante. La délivrance peut quant à elle être fixée à 14 jours, compte tenu des risques pour le patient et son entourage.

Enfin, il rappelle que Méthaville n'a pas été modélisé pour déterminer si la méthadone devait ou non être prescrite par tout médecin généraliste en médecine de ville, mais par des médecins généralistes formés voire addictologues.

Nathalie RICHARD confirme avoir précisé qu'il s'agissait de certains médecins généralistes formés. Le sujet est de déterminer ce qu'il est possible d'installer réglementairement et en terme de contrôles pour permettre à un certain type de médecins ciblés de primo-prescrire la méthadone.

Nicolas AUTHIER assure que la primo-prescription de méthadone existe déjà en ville. Faut-il s'adapter à cette réalité de terrain, potentiellement dangereuse, ou poser des contraintes très spécifiques ?

Michel MALLARET estime qu'il ne faut pas s'adapter à une situation délétère. L'ANSM a beaucoup insisté sur l'usage dans le cadre de l'AMM ces dernières années, les médecins prennent de gros risques à prescrire hors AMM. Par ailleurs, il considère que pour les patients stabilisés, la piste consistant à élargir la durée de prescription tout en restreignant la délivrance est intéressante.

Nathalie RICHARD assure que l'ANSM sait que certains médecins généralistes délivrent des primo-prescriptions ou délivrent deux ordonnances lors d'une même consultation. Il ne s'agit pas de s'adapter à une situation défavorable à la santé publique.

Claude MAGNIN est favorable à l'élargissement de la prescription à 28 jours. Cependant, une question devra se poser sur l'éligibilité des patients à cette prescription de 28 jours, au regard de la posologie, de la stabilité... Il rappelle que les premières causes d'interruption prématurée du traitement sont les contraintes du traitement. Il faut faire en sorte que les conditions de cette thérapeutique aillent dans le sens du bénéfice du patient.

L'objectif premier de Méthaville était de vérifier qu'en primo-prescrivant la méthadone en ville, l'incidence et la prévalence du VHC diminuaient. Ce premier objectif a été modifié au cours de l'étude afin de passer à un second objectif, à savoir déterminer s'il existe un risque supplémentaire à primo-prescrire la méthadone en ville plutôt qu'en CSAPA. La réponse serait négative. Les médecins qui ont prescrit dans le cadre de l'étude étaient tous formés. Le groupe TSO de la DGS s'est donc saisi de la question de la formation des médecins à la primo-prescription de méthadone en ville. Cette formation pourrait déboucher sur l'habilitation d'un certain nombre de médecins prescripteurs, qui répond au besoin de sécurisation.

Nathalie RICHARD précise qu'a priori la DGS a « missionné » le groupe TSO, il ne s'est pas saisi du sujet.

Fabrice OLIVET estime que l'hypocrisie est le cœur du sujet. Le doublement de la posologie pour obtenir une durée équivalente à 28 jours est aussi ancien que la prescription de méthadone. Cette pratique médicale est certes risquée mais fortement liée à une demande des patients. La mise en avant de la transmission du VHC et du VIH permettait aux politiques de faire passer plus facilement cette réflexion. Il considère que la Commission d'experts n'a pas à entrer dans ces considérations, qui sont avant tout politiques. La méthadone est un outil, la substitution est à bénéfice généraliste. Les résultats de Méthaville doivent être examinés avec précaution. La formation passe avant tout par l'expérience de la substitution. La notion même de généraliste est en cause.

Michel MALLARET confirme que tous souhaitent lutter contre l'hypocrisie et lutter contre les complications liées à des dérapages. Les discussions de ce jour serviront pour les futures réflexions concernant les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone.

5. Questions diverses (Informations)

En l'absence de questions diverses, la séance est close à 17 heures 10.

La prochaine séance de la Commission se tiendra le 21 novembre 2013.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

***Cannabis sativa* L. : Étude Botanique et chimique. Propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation.**

RÉSUMÉ :

L'homme utilise les fibres et les graines de chanvre (*Cannabis sativa* L.) depuis très longtemps, son utilisation remontant aux origines des civilisations tant pour son intérêt agricole que pour ses propriétés médicinales et psychoactives. L'aspect botanique, la composition chimique de *Cannabis sativa* sont abordés dans ce mémoire ainsi que les applications thérapeutiques potentielles du cannabis et sa réglementation de par le Monde.

Le champ des applications médicales du cannabis est très varié et de nombreuses études mettent en évidence le côté bénéfique de son utilisation dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies ou aux patients atteints du VIH, dans le traitement de la douleur, des pathologies neurologiques, de l'anorexie, du glaucome, de l'asthme allergique, des syndromes inflammatoires, des pathologies cardiovasculaires et en cancérologie.

Les systèmes de réglementation divergent dans le Monde ; il existe souvent une confusion entre légalisation et dépénalisation du cannabis. L'ANSM a accordé en janvier 2014 une AMM pour le médicament SATIVEX[®] alors qu'il est déjà commercialisé dans plusieurs pays européens et dans le Monde. Ce médicament uniquement autorisé pour soulager la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques devra suivre la législation des stupéfiants au sein des officines.

MOTS CLÉS : Cannabis - THC – Cannabacées – *Cannabis sativa* – Réglementation – Applications médicales.

THÈSE SOUTENUE LE 22 AVRIL 2014

PAR : Marine PACZESNY

816, Montée du chemin noir

38260 GILLONNAY

Email : paczesny.marine@orange.fr

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury :

Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie et Maître de conférences en Biologie Végétale et Botanique (Directeur de thèse)

Membres du jury :

Dr Gilles CORJON, Docteur en Pharmacie

Dr Isabelle PEPILLO, Docteur en Pharmacie

Dr Pascale PLEYBER, Docteur en Pharmacie