



HAL
open science

Les problèmes liés à l'utilisation thérapeutique du cannabis

Charlotte Saillard

► **To cite this version:**

Charlotte Saillard. Les problèmes liés à l'utilisation thérapeutique du cannabis. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03262023

HAL Id: dumas-03262023

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03262023>

Submitted on 16 Jun 2021

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.



THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement

Le 14 avril 2021

Par Charlotte Saillard

LES PROBLEMES LIES A L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DU CANNABIS

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Michel Brazier

Directeur : Monsieur le Docteur Eric Housieaux

Membre : Madame le Docteur Sylvie Songo

Thèse n°

A mon président de thèse,

Monsieur Michel BRAZIER

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Docteur en médecine et Docteur en pharmacie

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider ce jury.

Je vous remercie de nous avoir prodigué un enseignement de qualité pendant notre cursus.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Eric Housieux

Docteur en pharmacie – Professeur associé

Je vous remercie de m'avoir orienté sur ce sujet d'actualité très enrichissant et d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Merci pour votre patience, le temps précieux que vous m'avez consacré, vos conseils et nombreuses relectures.

Je vous remercie également pour votre aide lors de la sixième année, la transmission de vos savoirs qui m'ont permis de finir mes études plus sereinement.

Merci à vous mais aussi à Mme Housieux et Cécilia pour votre gentillesse et bienveillance.

Que ce travail soit l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Membre du jury :

A Madame Sylvie Songo

Docteur en pharmacie

Je te remercie mille fois d'avoir fait partie du jury après ce contretemps.

Merci pour ta disponibilité, merci pour ce que tu es tout simplement.

Très heureuse de t'avoir eu à mes côtés pour ce jour. Un vrai rayon de soleil !

Une belle fin après ces années d'amitiés.

Trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

***A mes parents**, pour être des modèles de courage, d'avoir toujours été là pour nous.*

Merci à vous pour les valeurs de vie (travail, famille, patrie selon St Eloi ☺) que vous nous avez transmises, de faire du travail une priorité ce qui me permet aujourd'hui d'accéder à cette belle profession.

***A mes sœurs, Chloé et Marion**, merci de m'avoir écoutée pendant les périodes d'exams, de stress, de découragements. Merci pour votre soutien pendant ces longues années d'études qui n'ont pas été un long fleuve tranquille ...*

***A Charlie, Amaury**, mes beaux-frères, merci de m'avoir encouragée mais aussi pour tous ces bons moments de vie en famille partagés qui réconfortent et qui aident à avancer.*

***A Philippine, Margaux, Victoire**, mes nièces **A Eloi** mon neveu,*

Quel plaisir de vous avoir à mes côtés, bientôt le chemin de l'école ..à vous de jouer ... !! tout mon soutien ☺

***A Isa, les cousines, la famille, Emile...** un soutien garanti !*

***A Noémie, Nono**, juste un énorme Merci d'avoir toujours été là depuis la PI après nos dures années de prépa ... j'ai toujours pu compter sur toi.*

Enfin on est bien aussi derrière un comptoir ! :D

J'ai gagné une super amie merci pour tout !

***A Anais**, merci pour ton amitié depuis toutes ces années. Merci pour ton soutien , ta rigueur qui m'a aidé à me structurer et nos fous rires partagés..*

***A Rayan, Geoffrey**, amis de galères juste merci d'avoir été là, le parfait trio qui se serre les coudes pour ne pas baisser les bras ...*

***A Mathilde, Alexis, Guillaume, Caroline, Margaux, les deux Justine** merci pour votre amitié, votre aide, votre soutien.*

A Lydie, Michèle, Pepe, quel plaisir de rentrer à Saint-Quentin pour partager des moments qui m'ont été précieux ; le ski, les repas partagés, quoi de mieux pour recharger les batteries ?

A mes amis du cheval, de prépa, du voyage qui m'ont permis d'être plus sereine au cours de mes études. Merci Céline pour les pauses café à répétition et l'entretien de mon amour de poney ☺ mon carburant !

*A Mme Ghighi et son équipe merci pour le stage de sixième année, merci pour la transmission de vos savoirs et de m'avoir encadré au cours de cette année.
J'en garderai un très bon souvenir.*

A la pharmacie Moyon, Mme Moyon, Christelle, Justine chez qui j'ai fait mon premier remplacement ; quel plaisir de travailler à vos côtés. Une super équipe qui donne le mal de la Picardie :).

A Monsieur Adam, pour votre accueil chaleureux et toute son équipe. Merci pour votre confiance, votre sympathie et d'avoir été un super guide de la Bretagne. Merci à Pierre -Yves d'avoir été mon booster de thèse de l'été :)

A Karine, Corinne, Grace, Tiphaine merci pour votre confiance, votre sympathie, les bonnes omelettes aux cèpes ! Révision en mycologie assurée par ici ...

A Emmanuelle, et toute son équipe, merci pour vos encouragements et votre soutien. L'âme bretonne aide à avancer. Merci Cora pour ton amitié et les conseils que tu as pu me donner.

A toutes les personnes qui ont partagé avec moi ces années d'études et que j'ai certainement oubliés, merci.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et mes condisciples, je jure :

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

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je m'y manque.

(Source : ordre des pharmaciens)

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Ma, mot chinois pour désigner le chanvre, symbolisant deux pieds de chanvre renversés séchant dans un séchoir.	14
Figure 2 : Préparations réalisées à base de chanvre en France et dispensées de la fin du 19 ^{ème} siècle jusqu'en 1953.	17
Figure 3 : Planche botanique de cannabis sativa (5)	18
Figure 4 : Trichomes sur le cannabis (8).....	20
Figure 5 : Divers produits à base de CBD retrouvés en vente libre dans un cadre non médical. ..	27
Figure 6 : Spécialités Cesamet® et Marinol® conditionnés	29
Figure 7 : Spécialité Sativex ®.....	30
Figure 8 : Spécialité Epidiolex®, extrait d'huile de cannabis	31
Figure 9 : Récapitulatif montrant la distinction entre les médicaments ayant une AMM et les préparations à base de cannabis.....	31
Figure 10 : Formes médicales standardisées produites par le laboratoire Bédrocan.....	34
Figure 11 : Extrait d'huile standardisée produit par la société canadienne	34
Figure 12 : 3 formes principales d'utilisation récréative du cannabis	36
Figure 13 : Sachet de K2 vendu sur internet (20).....	37
Figure 14 : Le professeur Méchoulam, pionnier de l'utilisation médicale du cannabis	52
Figure 15 : Situation de l'autorisation du cannabis médical en Europe	54
Figure 16 : Diagramme montrant la répartition des patients selon les indications retenues au cours de l'expérimentation.....	55
Figure 17 : Site de production au Portugal du canadien Tilray.....	60

TABLEAU :

Tableau 1 : Récapitulatif des formes récréatives du cannabis.....	38
Tableau 2 : Tableau concluant le rapport de l'académie américaine de médecine sur l'intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes.	39
Tableau 3 : Différents ratios associés aux formes d'utilisation du cannabis médical.....	60

TABLE DES MATIERES

Introduction 12

1- La plante 14

1-1 Historique médical 14

1-2 Description botanique 18

1-3-1 Les phyto-cannabinoïdes 21

1-3-2 Les terpènes 22

1-3-3 Divers chanvres et composition chimique spécifique 23

1-4 Mode d'action 23

1-4-1 Les récepteurs : 24

1-4-2 Les endocannabinoïdes : 24

1-4-3 Mécanisme d'action : 25

2- Utilisation du cannabis 26

2-1 L'usage industriel du cannabis 26

2-2 L'usage auto-thérapeutique : 26

2-2-1 En dehors du cadre officinal : 27

2-2-2 Dans le cadre officinal : 28

2-3 L'usage thérapeutique 29

2-3-1 Les spécialités pharmaceutiques qui ont une AMM bien établie selon une monographie spécifique. 29

2-3-2 Les « préparations à base de cannabis » : 33

2-4 L'usage récréatif 34

3- Obstacles et intérêts à l'utilisation de cannabis en thérapeutique 39

3-1 Le cannabis a-t-il un réel intérêt thérapeutique ? 39

3-2 Les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas plus efficaces que les médicaments de référence. 41

3-3 Toxicité du cannabis : 41

3-3-1 Les troubles psychiques : 41

3-3-2 Les troubles somatiques 43

3-3-3 Effets secondaires liés à la voie d'administration 44

3-3-4 Intoxication chez l'enfant : 44

3-4 Utilisation thérapeutique complexe du cannabis : 45

3-5 Risques de confusions sociales et juridiques faisant craindre à terme la légalisation du cannabis 46

3-5-1 Confusion sociale 46

3-5-2 Confusion juridique 47

3-6 Risques de détournement et d'usage 49

3-7 Offrir un cannabis thérapeutique contrôlé en termes de qualité et éviter son mésusage. 50

3-8 Mettre sur le marché un produit potentiellement efficace dont les patients sont actuellement privés 51

3-9 Comblent le retard pris par la France dans la recherche sur le cannabis médical et l'évolution de la thérapeutique 52

4-Expérimentation 55

4-1 Principes et éléments retenus par l'expérimentation. (42) 55

4-2 Place du pharmacien dans le dispositif 62

Conclusion 67

Introduction

Le cannabis ou chanvre indien est la drogue la plus utilisée en France. Sa consommation a fortement augmenté au cours de ces dernières années, particulièrement chez les jeunes.

On compte 3,9 millions de consommateurs dont 1,3 millions de consommateurs réguliers. 1/3 ont une consommation problématique et 10% se trouvent au stade de la dépendance. (1)

De par ses effets psychotropes, cette drogue classée stupéfiante permet à l'homme de chercher un bonheur perdu et lui donne l'impression, par l'intensité du rêve, d'être déconnecté de la réalité en ayant la possession immédiate du bonheur.

Son usage récréatif limite la perception selon laquelle il s'agit d'une simple drogue au sens péjoratif du terme, ayant des effets délétères pour la santé chez certains ; alors que d'autres considèrent le cannabis comme une drogue au sens premier du terme, à savoir une matière première nécessaire à la fabrication de médicaments ayant un potentiel thérapeutique certain.

Il est important de noter que les effets thérapeutiques de la consommation de cannabinoïdes naturels sont connus de très longue date. La plante est utilisée comme remède depuis l'Antiquité et des traces datant de - 10 000 ans avant J-C ont d'ailleurs été retrouvées dans les plus anciennes pharmacopées. C'est le fléau de la toxicomanie qui a prohibé l'usage de cette substance « stupéfiante » en dehors du cadre médical. Le cannabis a alors été retiré de la pharmacopée française en 1953.

Compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques dans le domaine des cannabinoïdes, son usage médical c'est à dire l'ensemble des dizaines de phyto-cannabinoïdes destinés purement à un usage médical est devenu de plus en plus toléré et légal dans un grand nombre de pays. La possession, l'usage et la vente de cannabis ont alors été rendu légaux.

La France, pays réticent au retour du cannabis médical dans la pharmacopée française après des années de prohibition et de répression, offre aujourd'hui une lueur d'espoir à ceux qui en ont besoin médicalement depuis l'autorisation de son expérimentation dès mars 2021 chez 3000 patients, dans le but de généraliser son accès aux soins.

Mais serons-nous capables d'encadrer son usage ? L'expérimentation sera-t-elle suffisamment rigoureuse ?

La médecine, la pharmacie et l'herboristerie seront-elles en mesure de se réapproprier cette plante et ses dérivés après toutes ces années de prohibition ?

Pour répondre à ces questions, nous présenterons dans un premier temps la plante à travers son histoire, sa description botanique et chimique et le mode d'action de ces cannabinoïdes puis nous détaillerons les différents usages que la plante peut avoir. Nous traiterons ensuite les obstacles et intérêts pouvant être liés à son utilisation. Nous finirons par présenter l'expérimentation mise en place en France, ce qui permet d'apporter des solutions afin de rendre possible la réintégration de la plante comme un « médicament » au sein du système de soin. Nous soulignerons l'importance du pharmacien, pilier indispensable à son bon usage.

1- La plante

1-1 Historique médical

Le cannabis, proche du houblon, que l'on appelle aussi « chanvre », est une plante de la famille des Cannabacées. Elle est retrouvée il y a environ 12 000 ans en Asie centrale et est utilisée à la fois comme nourriture de par ses graines, mais aussi pour confectionner des cordages et filets de par ses fibres. Elle peut également être utilisée comme agent psychoactif dans le cadre de pratique chamanique.

Le cannabis a été localisé sur les pentes himalayennes jusqu'au bassin méditerranéen, où rapidement, il a été reconnu pour ses propriétés thérapeutiques.

C'est au 7^{ème} siècle avant J-C que cette plante aurait été importée en Europe et en Russie puis sur le continent américain au 17^{ème} siècle suite à la colonisation européenne.

Dans un village chinois, remontant à plus de 10 000 ans avant J-C, des archéologues ont même retrouvés des petits pots décorés de fibres spiralées de chanvre.



Figure 1 : Ma, mot chinois pour désigner le chanvre, symbolisant deux pieds de chanvre renversés séchant dans un séchoir.

Cette représentation du produit récolté montre bien la culture du chanvre ancestral par l'homme à la fois pour ses graines à des fins alimentaires mais aussi pour sa tige à des fins textiles.(2)

Notons que la connaissance des vertus thérapeutiques du cannabis sont connues depuis des millénaires.

En Asie du Sud-Est : C'est en Chine que le plus vieux recueil de médecine écrit par le père de la médecine chinoise She Nung en - 2737 avant J-C mentionne le chanvre comme remède contre les douleurs d'origine rhumatismale, la crise de goutte, les absences mentales ou « maladie de la femme », le paludisme mais aussi le bérubéri. Il est mentionné dans son traité de pharmacologie les effets que le cannabis pouvait avoir : « en excès, le cannabis entraîne des visions de démons et pris sur le long terme, il permet de communiquer avec les esprits et alléger le corps ... ».

D'autres ouvrages chinois recommandent le chanvre pour traiter les douleurs, les règles douloureuses, l'hémorragie après l'accouchement et d'autres symptômes encore.

Le cannabis était aussi utilisé comme anesthésiant en mélangeant la résine de cannabis à du vin appelé Ma-yo lors d'opérations chirurgicales par le chinois Hua To (140-200 avant J-C).

Les utilisations du cannabis sont retrouvées à la fois en Chine mais aussi dans d'autres textes anciens en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique du Sud et en Amérique du Sud.

Au Moyen-Orient : Ce sont les tablettes en argile originaire de 2000 ans avant J-C qui sont retrouvées dans la bibliothèque du roi assyrien et qui mentionnent l'Azallû c'est à dire les graines de chanvre pour traiter les femmes d'un mal inconnu et soulager leurs contractions lors d'accouchements difficiles.

Dans les tombes d'Akhenaton et de Ramsès 2, en Égypte (1350 et 1224 avant J-C), ce sont des fragments de cannabis, fibres et pollens qui témoignent de son utilisation pour les cordages et la médecine.

Chez les arabes, c'est l'ouvrage du célèbre médecin Avicenne Al Quanun at Tibb qui mentionne le cannabis comme étant indiqué dans les pathologies neurologiques tels que l'épilepsie, la migraine mais aussi pour les règles douloureuses et les accouchements difficiles.

En Europe : Ce sont les auteurs classiques grecs et romains Hérodote, Homère, Démocrite puis les premiers pharmacologues, Dioscoride, Pline et Galien qui influencèrent la médecine occidentale au 16^{ème} siècle en y indiquant la plante dans leurs écrits.

- *Dioscoride* : « Le jus de graines fraîches, instillé dans les oreilles est utile dans le traitement des otalgies »

- *Pline* : « le jus de graine fait sortir de l'oreille les vers et les insectes qui y sont entrés, mais au prix de maux de tête. Mélangé à l'eau de boisson du bétail, il régularise le transit intestinal »

En Inde : Susruta-Samhita, grand traité de médecine, indique le cannabis comme remède contre le phlegme, la gastro-entérite accompagnée de diarrhée, fièvre associée aux troubles de la vésicule biliaire.

Des ouvrages de la médecine traditionnelle hindoue vont également décrire la Ganja et le Bhang (boissons à base de feuilles de cannabis, de sucre et d'épices) comme étant des moyens efficaces

pour stimuler l'appétit, soigner la lèpre, améliorer la qualité du sommeil, retrouver la bonne humeur mais aussi renforcer l'énergie vitale et comme aphrodisiaque.

Notons également que le cannabis fut l'une des plantes les plus utilisées en médecine ayurvédique notamment en cas d'épilepsie, de céphalées, d'hystérie, de névralgie, de maladies respiratoires, de douleurs liées aux règles et de contractions lors de l'accouchement.

A partir de la Renaissance : De nombreux travaux du médecin suisse Paracelse et de John Parkinson, médecin du roi d'Angleterre ont décrit les vertus du cannabis thérapeutique.

Dans l'histoire occidentale récente, on assiste aussi à une redécouverte des propriétés médicinales du chanvre et l'ensemble des rapports publiés sur ses vertus thérapeutiques entraîne un véritable engouement scientifique.

Au 19^{ème} siècle, c'est par les publications des observations en Inde de Sir William Brooke O'Shaughnessy, médecin irlandais, que l'usage thérapeutique du cannabis a retrouvé ses lettres de noblesse. La découverte des vertus thérapeutiques des fleurs de cannabis lui est ainsi attribuée et en fait le véritable pionnier en termes d'utilisation thérapeutique du cannabis en Europe occidentale.

En France, J-J Moreau, père de la psychiatrie française, décrit quant à lui les effets du hachich dans les maladies mentales après une trentaine d'années d'expérimentation à l'hôpital. Il crée d'ailleurs avec Théophile Gauthier le club des haschischins en 1844 afin d'étudier les effets du produit chez les artistes. Il conclue alors que le cannabis n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques dans les psychoses de façon évidente mais que les résultats dans les troubles dysthymiques sont convaincants.

A l'époque, le médecin de la reine Victoria écrit après trente années d'expérience que « le chanvre indien, à condition de l'administrer pur et avec précaution, est l'un des médicaments les plus précieux que nous disposons » (3).

Le corps médical a prouvé rapidement l'utilité du chanvre *indica* dans de nombreuses indications. Le cannabis fut par conséquent distribué dans les herboristeries d'antan.

Vers la fin du 19^{ème} siècle, l'entreprise Merck allemande devient le premier producteur de préparations cannabiques en Europe, que l'on nomme le *cannabinum*, *tannicum* commercialisés en 1882, le *cannabinon* commercialisé en 1882 et le *cannabin* commercialisé en 1889.

Ces médicaments administrés comme somnifères, analgésiques, antidépresseurs, ou en traitement contre l'hystérie, contre le délirium tremens et contre les psychoses furent mis sur le marché à la fin du 19^{ème} siècle et étaient pour la majorité administrés par voie orale sous forme de teinture mère, de préparations à usage externe ou inhalés comme des cigarettes contre l'asthme.

Des préparations prêtes à l'emploi de Bouroughs ou Wellcome en Grande Bretagne apparurent. Aux Etats-Unis, des préparations prêtes à l'emploi sont commercialisées par les groupes pharmaceutiques Squibb, Parke, Davis ou Eli Lilly.



Figure 2 : Préparations réalisées à base de chanvre en France et dispensées de la fin du 19^{ème} siècle jusqu'en 1953.

A cette époque, en Europe comme aux Etats-Unis, l'un des médicaments les plus vendu en officine était la teinture de cannabis.

En France, c'est à partir de 1866 que les pharmaciens proposent en toute légalité des mélanges préparés eux-mêmes à base de cannabis à partir d'extraits conservés dans des bocaux ornant leurs étagères. C'est à la fin du 19^{ème} siècle que son succès va toutefois commencer à décliner.

En Occident, le discours médical va distinguer l'usage médical du non médical du cannabis, du fait de l'augmentation de la toxicomanie liée à son usage. Le grand public y devient alors de plus en plus sensibilisé.

Parallèlement le taux d'addiction à l'opium et à la morphine est de plus en plus élevé, notamment chez les soldats français au cours de la première Guerre Mondiale, ce qui alerta également le gouvernement français.

Au 20^{ème} siècle, c'est le courant hygiéniste qui va discriminer l'usage des drogues naturelles au profit de nouveaux médicaments de synthèse tels que l'aspirine, les injectables et les dérivés opiacés. L'utilisation du cannabis en thérapeutique est alors réellement mise à l'écart.

D'autre part, avec le contexte socio-culturel et industriel défavorables ainsi que les pressions des États-Unis criminalisant toutes les activités liées aux stupéfiants dont le chanvre à travers les conventions de Genève de 1925, 1931 et 1936 limitèrent le commerce international du cannabis naturel à des seules fins médicales en imposant un contrôle très strict.

En France, dans ce contexte et de par l'augmentation de sa consommation récréative, son utilisation médicale régresse. La France finit alors par retirer définitivement le cannabis de sa pharmacopée en 1953 et ratifia en 1961 aux côtés de 72 autres états, la convention unique sur les stupéfiants des Nations-Unis, classant le cannabis au tableau 4 des substances les plus dangereuses, sans aucune utilité médicale, ce qui donne un coup d'arrêt à la recherche médicale.

En résumé, le 20^{ème} siècle marque la prohibition et l'extinction de la recherche sur le cannabis (4). Malgré l'interdit associé à l'usage de la plante depuis des années, serions-nous capables de réintégrer le cannabis dans la pharmacopée française ?

1-2 Description botanique



Figure 3 : Planche botanique de *cannabis sativa* (5)

Il a fallu attendre 1753 pour que Carl Von Linné, naturaliste suédois et auteur de la nomenclature binaire, fasse une description botanique de la plante en donnant au chanvre son nom scientifique définitif : *CANNABIS SATIVA* LINNE.

Embranchement : Spermatophytes (plantes à graines)

Sous embranchement : Angiospermes (plantes à ovaires)

Classe : Dicotylédones (embryons à deux cotylédons)

Ordre : Urticales

Famille : Cannabinacées

Genre : Cannabis

Espèce : Sativa

Variétés : Indica, ruderalis

Le cannabis est généralement considéré comme une plante monospécifique (*cannabis sativa L*) divisée en plusieurs sous espèces (*cannabis sativa ssp sativa* ; *cannabis sativa ssp indica*).

Les distinctions morphologiques et chimiques sont peu claires et varient selon l'environnement de manière continue (6).

Le cannabis est une plante annuelle dicotylédone à pétales de l'ordre des urticales faisant partie de la famille des cannabacées comportant deux genres : Cannabis et Humulus.

Il s'agit donc d'une plante phylogénétiquement proche du houblon.

Macroscopiquement, le cannabis ou chanvre est : une plante herbacée non ligneuse, de couleur verte, ayant pour caractéristique une odeur forte, pouvant atteindre des hauteurs allant jusqu'à 6 mètres selon les variétés lorsque les conditions sont optimales.

Toutes les parties de la plante (feuilles, tiges, fleurs) sont recouvertes de poils duveteux et présentent les caractéristiques suivantes :

- Les feuilles sont alternées, palmées et constituées de folioles elliptiques à bord dentés
- Les plants sont généralement découpés en 5 à 7 folioles ou segments
- La tige est droite, dressée, cannelée, plus ou moins ramifiée
- Les fleurs sont petites, verdâtres,
 - Soit femelles, regroupées en cymes compactes entremêlées de bractées et contenant des glandes résineuses

- Soit mâles, en bouquets très ramifiés, composés de 5 sépales et de 5 étamines.
- Les fleurs et petites feuilles contiennent des fines excroissances appelées trichomes responsables de la synthèse des cannabinoïdes, terpènes et autres composés à l'origine des vertus thérapeutiques de la plante (7) (8)
- Le fruit est un akène ovoïde.



Figure 4 : Trichomes sur le cannabis

1-3 Composition chimique de la plante

C'est à Méchoulam, professeur et chercheur à l'université hébraïque de Jérusalem en Israël, considéré aujourd'hui comme le père de la recherche sur le cannabis, que l'on doit les recherches sur le cannabis, réalisées avec son collègue Gaoni. Celles-ci ont porté notamment sur la composition et les principes actifs de la plante « cannabis sativa ».

Une dizaine de composants ont alors été identifiés mais seulement deux d'entre eux modifiaient le comportement des primates qu'ils utilisaient pour leurs tests.

Il a fallu attendre 1964 pour que ces deux chercheurs israéliens parviennent à isoler et synthétiser pour la première fois, les deux composants principaux majeurs du cannabis :

- **Le tetrahydrocannabinol (THC).**
- **Le cannabidiol (CBD) (9).**

Aujourd'hui, nous savons que les plants de cannabis contiennent plusieurs centaines de composés différents : Des cannabinoïdes, des huiles essentielles à composés terpéniques, des flavonoïdes, des acides gras, des pigments et bien d'autres familles de substances (10).

Les classes les plus importantes pharmacologiquement sont les cannabinoïdes et les terpènes.

1-3-1 Les phyto-cannabinoïdes

Ce sont les composés les plus importants sur le plan pharmacologique.

Les principaux représentants de ce groupe sont :

LE THC : LE TETRAHYDROCANNABINOL

LE CBD : LE CANNABIDIOL

LE CBN : LE CANNABINOL

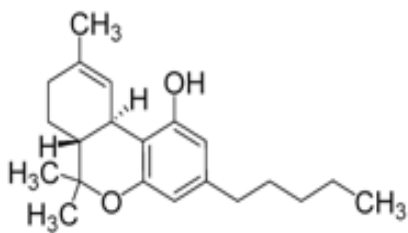
LE CBG : LE CANNABIGEROL

LE CBC : LE CANNABICHRMENE

Ces cannabinoïdes sont généralement présents dans la plante sous la forme d'acide carboxylé. En étant exposé à la lumière et à la chaleur, ces formes acides peuvent perdre leur groupement carboxyle peu stable et se retrouver à l'état neutre dans la plante.

Sous leur forme acide, ces composés ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont ainsi pas d'effets sur le système nerveux central (11). Sous l'action de la chaleur, leur forme neutre non ionisée, donc liposoluble sera quant à elle responsable des effets psychotropes via la traversée de cette barrière.

Le THC :



Il s'agit d'une molécule organique complexe, composé de 21 atomes de carbone, 30 atomes d'hydrogène et de 2 atomes d'oxygène. On parle de composés terpénophénoliques.

Il est le composant principal responsable de la majorité des effets psychoactifs du cannabis.

Listé comme stupéfiant, il est strictement interdit par la loi.

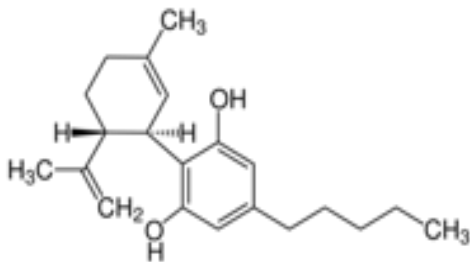
Le THC est concentré dans les sécrétions résineuses de la plante produites principalement au niveau des sommités florales ainsi que dans les feuilles à la suite d'un complexe de réactions en chaîne (10).

La teneur en THC peut varier de 0 à 20 % selon les modes de culture, la sélection des plants ou encore le choix entre des plants femelles.

Le THC a un effet psychotrope recherché pour son usage récréatif mais peut également avoir des effets sur les différentes fonctions corporelles ce qui suscite son intérêt médical.

Son effet dépend à la fois de la dose consommée, de l'individu qui la consomme, du mode de consommation, mais aussi du contexte social de l'usage (12).

Le CBD :



Il est extrait du cannabis par Adams en 1940 et sa structure chimique est élucidé en 1963 par Méchoulam.

On remarqua que la structure chimique du CBD est très proche du THC.

La différence repose dans l'arrangement de ces atomes et plus particulièrement dans la position d'un seul atome d'hydrogène.

Il est le principal cannabinoïde non psychoactif du cannabis, non listé, donc non interdit par la loi. Le CBD agit comme un modulateur du THC en contrecarrant les effets du THC (9).

Il est connu pour avoir une action calmante sur le système nerveux central mais aussi une action bénéfique en tant qu'anti-inflammatoire, anti-nauséeux, hypnotique mais aussi, selon le professeur Méchoulam, « idéal dans le traitement de la schizophrénie » et un remède pertinent pour le diabète. Son potentiel thérapeutique est d'ailleurs étudié par de nombreux chercheurs.

LE CBN :

Il ne s'agit ici pas d'un cannabinoïde naturel mais du produit de dégradation du THC formé par oxydation par la lumière et la chaleur. Il n'a pas d'effet psychoactif.

D'autres composés mineurs issus de ce processus de dégradation ont été identifiés (11).

1-3-2 Les terpènes

Ils sont la seconde grande famille de composés présents dans les plants de cannabis. Ce sont des composés volatils retrouvés principalement dans les sécrétions résineuses de la plante lui conférant son caractère aromatique. Plus de 100 molécules sont identifiées.

La famille est généralement représentée par :

- **Le β -myrcène** aux effets analgésiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et anti-mutagéniques.
- **Le β -caryophyllène** à l'action anti-inflammatoire, cyto-protectrice et anti-malaria (9).

1-3-3 Divers chanvres et composition chimique spécifique

En fonction des teneurs en THC et cannabidiol totaux, formes neutres et acides additionnés, trois types de chanvre peuvent être distingués. Il est d'usage d'indiquer les teneurs en rapport THC / CBD selon le type de chanvre.

Les types chimiques différents sont :

- **LE TYPE FIBRE** : La teneur en THC est faible (< à 0,25 %) alors que le CBD est plutôt élevé (> à 0,50%) ; Ce cannabis est retrouvé principalement dans les pays aux climats tempérés (France, Russie, Hongrie). On parle de chanvre textile ayant un intérêt dans l'industrie textile et papetière.

- **LE TYPE DROGUE** pur : La teneur en THC est forte (> à 1 %) alors que la teneur en CBD est faible (CBD = 0). Il est retrouvé dans les pays au climat chaud (Mexique, Afrique du sud)

- **LE TYPE INTERMEDIAIRE** avec une teneur en THC et CBD > à 0,50 % que l'on retrouve le plus fréquemment dans les pays au climat méditerranéen. (13)

1-4 Mode d'action

On a mis en évidence l'existence d'un système endocannabinoïde que l'on retrouve chez tous les vertébrés et un grand nombre d'animaux vraisemblablement mis en place très précocement au cours de la phylogénèse des espèces.

Ce système est constitué par les récepteurs cannabinoïdes et leurs ligands naturels, les endocannabinoïdes.

1-4-1 Les récepteurs :

Les récepteurs CB1 :

Ils sont isolés à partir du cerveau de rat en 1990 et sont des récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants du système nerveux central et périphérique.

Ils s'expriment principalement dans les neurones du système nerveux central mais aussi dans les organes et tissus périphériques (les cellules musculaires striés, l'intestin, l'utérus, les organes génitaux et les cellules de la rétine).

Les récepteurs CB2 :

Ils sont isolés en 1993 et prédominent dans les tissus immunitaires : leucocytes, mastocytes, ganglions lymphatiques, amygdales, rate, thymus. On les retrouve aussi dans la moelle osseuse, le foie, le placenta et le système nerveux (central et périphérique).

Ces récepteurs ont été moins étudiés que les récepteurs CB1, probablement parce qu'ils ne sont pas liés à l'effet psychotrope du cannabis.

1-4-2 Les endocannabinoïdes :

Les dix dernières années de recherches ont permis de mettre en évidence l'existence de deux principaux endocannabinoïdes :

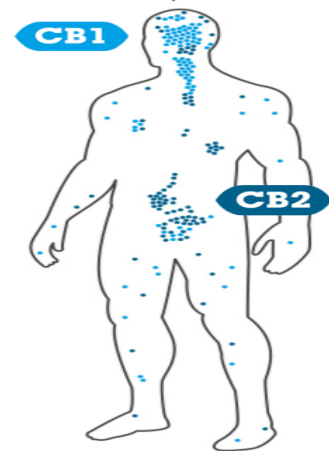
- **L'anandamide** (N-arachidonoyl-éthanolamine) :

Premier endocannabinoïde découvert et isolé par le professeur Mechoulam et deux autres chercheurs israéliens de l'université hébraïque de Jérusalem en 1992. Il est produit à partir de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la phospholipase-D du lipide membranaire NAPE et est quatre fois plus présent sur les récepteurs CB1 que sur les récepteurs CB2.

- **Le 2-AG** (2-arachidonylglycérol) :

Il est découvert peu de temps après l'anandamide et est retrouvé en plus grande concentration que l'anandamide dans l'organisme. Il est issu de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la

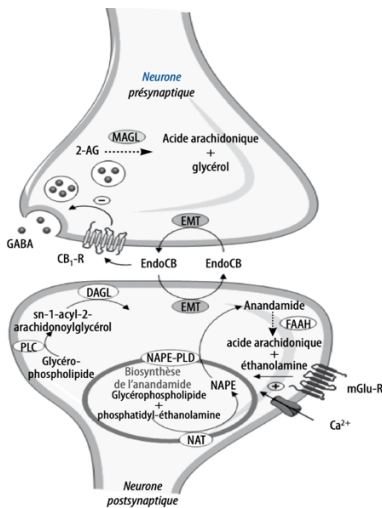
Présence & concentration
des récepteurs **CB1** et **CB2**
dans le corps humain



diacylglycéról lipase du lipide membranaire diacylglycéról et a autant d'affinité avec le récepteur CB1 qu'avec le récepteur CB2.

Ce système endocannabinoïde complexe s'exprime dans tout l'organisme et régule un nombre très vaste de processus physiologiques et physiopathologiques tels que le développement neural, la fonction cardio-vasculaire, l'inflammation, l'immunité, l'appétit, la régulation du stress et de l'état émotionnel et bien d'autres encore. Il a le rôle de gardien dans les compartiments de notre organisme et permet d'assurer l'état d'équilibre, l'homéostasie.

1-4-3 Mécanisme d'action :



Les deux principaux endocannabinoïdes ont un mécanisme d'action partiellement connu. C'est en réponse à un potentiel d'action ou à un stimulus biologique tel que le stress que les endocannabinoïdes sont fabriqués sur demande à partir de phospholipides membranaires afin de répondre aux besoins des cellules.

Plus précisément, ils sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, notamment dans le système nerveux central où ils vont moduler la libération des neurotransmetteurs classiques.

Les endocannabinoïdes jouent le rôle de neurotransmetteurs d'inhibition rétrograde, c'est-à-dire qu'au niveau du neurone post synaptique, ils vont assurer un rétrocontrôle négatif de l'influx afférent du neurone présynaptique, qu'ils soient inhibiteurs (acide γ -aminobutyrique, glutamate) ou excitateurs (dopamine, noradrénaline, acétylcholine).

L'état de la science laisse à penser que les vertus du cannabis s'expliquent par l'action de ces cannabinoïdes sur le système endocannabinoïde du corps humain en modulant l'activité des récepteurs cannabinoïdes. Les cannabinoïdes vont activer les mêmes voies de signalisation que leur analogue endogène. Ainsi ils vont impacter de nombreux organes et fonctions.

Pour finir, notons que la pharmacologie du cannabis est d'autant plus complexe qu'il existe une synergie d'action de tous ses composés. Leurs effets et leur intensité peuvent donc varier en fonction des concentrations des différentes molécules.

Des études cliniques sont donc nécessaires pour caractériser ses effets dans sa globalité, mais aussi pour déterminer les posologies selon la pathologie. Une meilleure connaissance de la pharmacologie de la transmission endocannabinoïde est aussi essentielle afin de permettre de mieux comprendre les implications physiologiques, pathologiques et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques (14).

2- Utilisation du cannabis

Les usages du cannabis sont multiples et la plante peut varier selon l'usage qui en est fait.

On distingue :

2-1 L'usage industriel du cannabis

Elle est la seule espèce de chanvre cultivée en France. Sa teneur en THC est $< 0,2\%$. Ce chanvre est légal et utilisé pour confectionner habits, cordages et voiles. L'espèce utilisée est plus longue et produit peu de fleurs. Les parties utilisées sont essentiellement ses tiges et ses graines. A l'heure actuelle, les produits commerciaux à base de CBD sont issus du chanvre industriel.

2-2 L'usage auto-thérapeutique :

Le chanvre a également une teneur en THC $< 0,2\%$. Il est donc considéré comme légale, « non stupéfiant » et en vente libre. Il contient majoritairement du cannabidiol, principe actif non psychotrope aux nombreuses vertus recherchées et connues pour faciliter le sommeil, la récupération ou comme anti-stress par exemple. Il est le cannabis que l'on utilise afin de rechercher un mieux-être. La production et la vente de CBD sont autorisées à condition uniquement que la molécule soit extraite des fibres et de la graine uniquement.

Nicolas Authier, médecin psychiatre spécialisé en pharmacologie et addictologie, précise qu'il s'agit du cannabis que l'on peut fumer pour nous aider à dormir, à nous détendre. Il est aussi le

cannabis consommé par les adolescents angoissés ou encore ayant une maladie psychiatrique pour les apaiser, les soulager.

On retrouve ces produits auto-thérapeutiques :

2-2-1 En dehors du cadre officinal :

Les boutiques coffee shop, les grandes surfaces, les magasins de diététique, les sites internet commercialisent des produits dérivés du cannabis sous toutes ses formes tels que des produits d'alimentation, des compléments alimentaires, des liquides pour cigarettes électroniques, des cosmétiques ou encore des fleurs séchées dédiées à la vaporisation ou infusion, des gommes à mâcher mais aussi des sucettes ou encore des boissons pétillantes et autres produits divers.

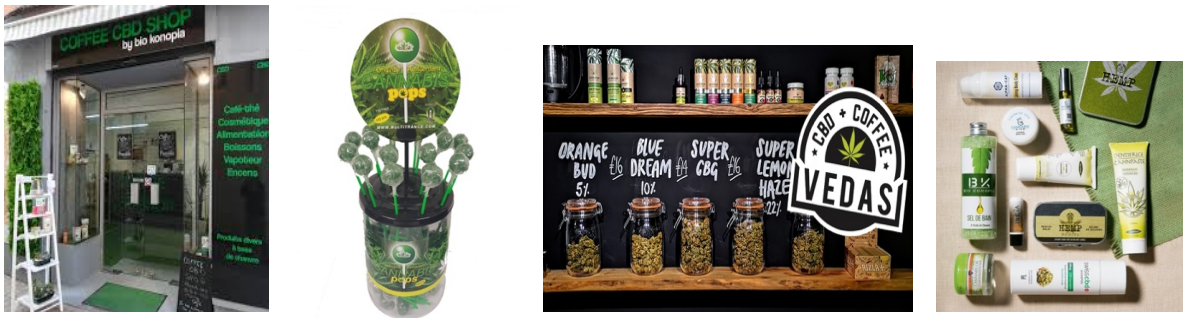


Figure 5 : Divers produits à base de CBD retrouvés en vente libre dans un cadre non médical.

La provenance, l'authenticité et la qualité proposées ne sont pas toujours garanties. Certains produits peuvent même comporter des substances interdites par la législation et potentiellement dangereuses pour la santé, ce qui nécessite de faire preuve de la plus grande vigilance comme les autorités sanitaires l'ont rappelé (14).

2-2-2 Dans le cadre officinal :

Nous retrouvons aujourd'hui le produit **Valdispert®** *cannabis sativa* capsules vendu sans ordonnance en pharmacie. Il est indiqué en cas de stress, pour retrouver calme et sérénité. Ce produit prend le statut de complément alimentaire au contrôle moins strict qu'un produit pharmaceutique. Il n'a donc pas le statut de cannabis thérapeutique. Nous sommes ici d'avantage dans une stratégie marketing plutôt que dans un cadre médical.

La spécialité contient :

- L'**huile de Cannabis sativa**, *Cannabis sativa* L. : capsules contenant 250 mg de cannabidiol. Elle est obtenue à partir de graines de chanvre industriel.

- La **Valériane**, *Valeriana officinalis* : dosée à 120 mg. Elle aide à faire face sereinement au stress et contribue à une relaxation optimale.

Ce produit ne contient ni substance illégale psychotrope (THC) ni CBD ajouté.

Si les normes qualité ne sont pas aussi strictes que pour les produits pharmaceutiques, le réseau officinal garantit toutefois :

- La qualité des produits (contrôle de leur provenance)
- La qualité de la formulation offrant des actifs 100 % naturels de haute qualité
- Une production contrôlée et conforme à la législation française
- Des produits issus de variétés de chanvre réglementés
- Une Conformité à la législation française et européenne (15).

Selon le syndicat professionnel du chanvre « bien-être », ces produits n'ont pas vocation à soigner de pathologies, ni à apporter une sensation de plaisir, d'ivresse de par leurs effets psychotropes. Ils doivent par conséquent être distingués du cannabis thérapeutique mais aussi du récréatif (14).



2-3 L'usage thérapeutique

A la différence du cannabis auto-thérapeutique, le cannabis thérapeutique a pour vocation de soigner des pathologies et est utilisé dans un cadre médical bien précis, réglementé, nécessitant une prescription.

La France, comme bon nombre de pays, a autorisé des médicaments à base de composés du cannabis. Restée longtemps conservatrice sur l'accès réglementé au cannabis brut ou transformé à des fins médicales, elle commence à évoluer et à s'ouvrir sur l'usage des préparations de cannabis à visée médicale, en mettant en place une expérimentation dès mars 2021.

2-3-1 Les spécialités pharmaceutiques qui ont une AMM bien établie selon une monographie spécifique.

Ces cannabinoïdes synthétiques sont des produits fabriqués chimiquement en laboratoire et développés suite à de longues recherches pour le monde médical. Elles ont fait l'objet d'essais cliniques approfondis et leur sûreté, efficacité et effets indésirables ont été évalués.

On distingue principalement **4 médicaments issus des cannabinoïdes de synthèse et d'un extrait pur de cannabis** (cannabidiol ou CBD) autorisés actuellement dans certaines pathologies avec des conditions précises de prescription médicale.

- Le **Cesamet® (Nabilone)**, dérivé synthétique du THC.
- Le **Marinol® (Dronabinol)**, analogue de la synthèse du THC.

Ils sont indiqués tous les deux dans le traitement des nausées et vomissements dus à une chimiothérapie anticancéreuse mais aussi pour stimuler l'appétit (16).



Figure 6 : Spécialités Cesamet® et Marinol® conditionnés

Ces deux spécialités sont accessibles sur prescription hospitalière et soumis au régime d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative. Les demandes annuelles à traiter se limitent uniquement à quelques centaines de patients.

Le Cesamet® peut aussi être prescrit comme somnifère ou soulager les douleurs chroniques sous ATU nominative à caractère dérogatoire.

Le Marinol® peut lui être indiqué dans les indications suivantes : « *douleurs résistantes aux traitements standards, affections inflammatoires du système nerveux, maladie d'Unverricht-lundborg (troubles génétiques de l'épilepsie), stimulation de l'appétit, syndrome de Gilles de la Tourette (affection neurologique de type génétique), dystonie résistante aux traitements usuels, douleurs paroxystiques* ». Cet analogue synthétique d'extrait de cannabis est peu utilisé et sa prescription est réservée uniquement aux médecins exerçant dans un centre antidouleur.

- **Le Sativex® (nabiximols):**



Figure 7 : Spécialité Sativex ®

Il s'agit d'un mélange équimolaire de THC et de CBD sous forme d'aérosols pour pulvérisation buccale ayant obtenu une AMM en 2014 dans « *le traitement symptomatique d'appoint des manifestations de la spasticité, liée à une sclérose en plaques, chez des patients insuffisamment soulagés par les traitements anti spastiques de référence.* »

Cette spécialité n'est à ce jour pas commercialisée en France faute d'accord sur le prix entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire espagnol Almirall détenteur du produit qui le propose à un prix excessif de 600 euros et non justifié après demande des laboratoires. Il est en revanche commercialisé dans 17 pays européens.

Son taux de remboursement n'est estimé qu'à 15 % car la commission de la transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS) a jugé que ce produit n'avait pas de réel avantage thérapeutique. (17)

- **L'Epidiolex® (cannabidiol) :**

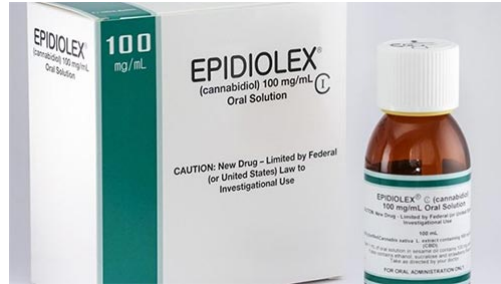


Figure 8 : Spécialité Epidiolex®, extrait d'huile de cannabis

Il s'agit d'un extrait d'huile de cannabis, composé de 98 % de CBD extrait de la plante se présentant sous forme de sirop, de suspension buvable ou de capsules. (16)

Cette spécialité est commercialisée par le laboratoire GW pharmaceuticals et est disponible sur prescription en France comme adjuvant au clobazam (Urbanyl®) dans le cadre d'une ATU nominative depuis 2018 pour la prise en charge de certaines formes d'épilepsie rare et sévère de l'enfant de plus de 2 ans (*syndrome de Dravet et Lennox Gastaut*). (17)

Exemples de médicaments et de leurs principes actifs			
Médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché	Cesamet et Canemes Contient de la nabilone Cannabinoïde de synthèse similaire au THC	Marinol et Syndros Contient du dronabinol THC de synthèse	Sativex Contient du nabiximols À base de plantes, quantités approx. égales de CBD/THC
	Epidiolex Contient du cannabidiol CBD d'origine végétale		
Préparations à base de cannabis	Cannabis brut	Préparations magistrales	Préparations standardisées de cannabis
Composition en THC/CBD variable			

(14)

Figure 9 : Récapitulatif montrant la distinction entre les médicaments ayant une AMM et les préparations à base de cannabis

En France, à l'heure actuelle, la seule possibilité de prescription légale est la prescription dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative qui est des plus restrictives. Beaucoup de médecins ignorent d'ailleurs cette possibilité. Une ATU de cohorte serait sans doute moins contraignante et permettrait une meilleure information des médecins, notamment dans les services de neurologie et de cancérologie.

Rappelons qu'il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation :

- **L'ATU nominative :**

Elle ne concerne qu'un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande, sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients.

- **L'ATU de cohorte :**

Elle concerne un groupe ou un sous-groupe de patients qui sont surveillés et traités suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations et concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées.

Elles sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- Lorsque les spécialités sont destinées à diagnostiquer, prévenir ou traiter des maladies graves ou rares
- Lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché. Elle permet ainsi l'autorisation exceptionnelle de la spécialité si elle ne bénéficie pas d'une AMM ou ne fait pas l'objet d'un essai clinique
- Lorsque leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

2-3-2 Les « préparations à base de cannabis » :

Contrairement aux spécialités vues précédemment, les préparations sont des produits dérivés du cannabis qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché mais qui peuvent présenter des bénéfices pour un usage médical. Ces produits ne sont donc pas reconnus comme des spécialités pharmaceutiques faute d'AMM ou d'ATU en cours.

Leur composition varie en fonction de l'espèce de cannabis, des conditions de culture mais aussi de la façon dont elles sont stockées. Leur efficacité dans les essais cliniques est par conséquent difficile à évaluer.

On distingue :

- **Les préparations magistrales :**

Le cannabis brut est transformé par un pharmacien conformément à une prescription médicale spécifique pour un patient donné.

- **Les préparations standardisées :**

Le cannabis brut est transformé par le fabricant en gélules par exemple sous forme de lots de taille plus importante. Certains pays y ont accès soit par culture ou importation dans leur pays.

Prenons l'exemple des Pays-Bas, pays pionnier dans la vente légale de cannabis à des fins médicales en pharmacie depuis 2003 et qui met à disposition des formes naturelles dans les pharmacies produites par l'usine Bédrocan, seule en Europe à produire du cannabis médical, et où la distribution est contrôlée par le ministère de la santé.

Ce cannabis médical peut être exporté dans d'autres pays tels que la Finlande, l'Italie ou l'Allemagne. Il est délivré sur prescription et présenté sous forme d'herbe séchée répondant à des normes pharmaceutiques strictes (contrôles des teneurs en bactéries, en métaux lourds, en pesticides, ...). Les médecins recommandent de l'utiliser sous forme d'infusion, inhalation ou à l'aide d'un vaporisateur.

Les trois variétés disponibles aux teneurs en principes actifs THC/CBD titrées connues et reproductibles sont : **Bedrocan®** sous forme de préparations de fleurs de cannabis, **Bediol®** sous forme de granulés ou encore **Bedrobinol®**. (14)



Figure 10 : Formes médicales standardisées produites par le laboratoire Bédrocan

D'autres pays tel que le Canada où l'utilisation du cannabis médical est autorisée depuis 2016, c'est la société canadienne Tilray qui met à disposition une large gamme de produits standardisés tels que des extraits huileux. (13)



Figure 11 : Extrait d'huile standardisée produit par la société canadienne

Certains pays permettent aux patients d'avoir accès à des préparations magistrales et d'autres d'avoir accès à des préparations standardisées. Précisons que ces préparations ne sont pour l'instant pas autorisées en France, d'où la mise en place d'une expérimentation.

2-4 L'usage récréatif

Le cannabis à usage récréatif contient des concentrations élevées en THC qui lui procurent des effets psychotropes importants. Sa consommation, très souvent lors de rencontres sociales, va contribuer à apporter au consommateur une sensation de plaisir, d'ivresse, va améliorer son humeur et son bien-être.

Malgré l'interdit de l'usage récréatif du cannabis en France en raison de son illégalité, le cannabis est la drogue la plus largement répandue dans notre société après l'alcool, le tabac ou la caféine.

- En tête du classement européen, la France fait partie des 10 pays les plus consommateurs au monde.
- Près de la moitié des adultes l'ont déjà expérimenté et 1 français sur 10 en est un usager dans l'année. Le taux d'expérimentation a été pratiquement multiplié par 4 en 25 ans.
- En 2017, 25 % des usagers dans l'année, de 18 à 64 ans présentent un risque d'usage problématique ou de dépendance.
- Les jeunes générations à savoir les adolescents et les jeunes adultes (18-25 ans) sont les plus gros consommateurs. (17)

Cette prévalence élevée liée à une banalisation du produit en fait un réel problème de santé publique. (18)

Le cannabis récréatif peut circuler sous 3 formes principales :

- **L'herbe de cannabis :**

Il s'agit d'un mélange de sommités fleuries, de feuilles séchées ou encore de tiges qui s'effritent en poudre. Ce produit est connu sous le nom de *marijuana, grass, herbe, tea*.

Sa teneur en THC dépend à la fois de l'espèce, du mode de culture mais aussi de la maturation de la plante. Elle varie de 2 à 10 % mais peut parfois être supérieure. Elle peut être utilisée pure ou mélangée au tabac et est essentiellement fumée sous forme de « joint », narguilé ou pipe à eau. L'ingestion est également possible lorsqu'elle est mêlée à des pâtisseries ou à des boissons.

- **La résine**

Il s'agit des sécrétions résineuses, des sommités florifères et fructifères du cannabis recueillies, séchées, compressées sous la forme de plaques, barrettes de couleur verte, brune ou jaune selon les régions de production. Elle est connue sous le nom de *haschich*.

La teneur moyenne en THC est de 10 à 30 %.

Elle peut être fumée sous forme de « joint », pipe à eau (chicha, bang, bong), mélangée avec du tabac, de la cire, de la terre, du henné ou de l'huile de vidange ou ingéré.

- **L'huile**

Elle est obtenue après solubilisation de la résine d'une plante de cannabis femelle dans un solvant ou distillations répétées des feuilles et est très riche en THC. Elle est utilisée par dépôt sur une cigarette ordinaire ou servir au remplissage des recharges utilisées pour les cigarettes électroniques. Elle est dénommée *goudrons* ou *oil*.

L'huile de cannabis non légale en France est à distinguer de l'huile de chanvre ou huile de CBD. La première a une concentration importante en THC et par conséquent des propriétés psychotropes alors que la deuxième ne contient pas de substance psychoactive, est légale et est utilisée pour ses vertus thérapeutiques.

Le THC extrait peut être dissout dans des huiles (amande, arachide) pour la confection de pâtisseries nommées « space cake » ou dissout dans des boissons lactées ou des crèmes.

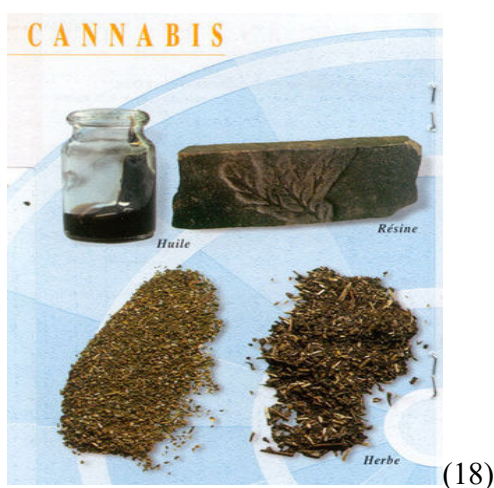


Figure 12 : 3 formes principales d'utilisation récréative du cannabis

- **Les cannabinoïdes de synthèse à des fins récréatives :**

De fin 2017 à fin 2018, 179 cannabinoïdes de synthèse ont été identifiés sur le marché européen (19). Ils sont fabriqués par des laboratoires clandestins qui se sont créés partout dans le monde.

Ces drogues de synthèse, illégales, sont créées artificiellement pour reproduire l'effet des cannabinoïdes naturels comme le THC mais sont plus puissantes et dangereuses pour la santé.

Ils sont en général retrouvés pulvérisés sur un mélange de plantes séchées et de poudres légales. Ils sont vendus sur Internet sous leurs noms commerciaux de *spice*, *flakka*, *k2* par les dealers, sous forme de petits sachets inoffensifs destinés à être vaporisés, inhalés ou ingérés. (20)



Figure 13 : Sachet de K2 vendu sur internet

Ces nouveaux dérivés exercent une puissante activité pharmacologique. Leurs effets secondaires sont donc beaucoup plus importants que ceux constatés avec le THC.

Ils présentent une toxicité physique, psychique, des risques d'abus et de dépendance et peuvent même parfois engager le pronostic vital (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, coma, décès). Selon l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, plus de 100 décès en Europe entre 2016 et 2017 ont été associés à leur consommation (21).

La distinction des usages du cannabis est donc impérative pour éviter amalgames, confusions mais aussi pour limiter sa banalisation et son mésusage. Le professeur Méchoulam tout comme le professeur Authier insiste sur cette distinction entre le cannabis « récréatif » et le cannabis « médical ». Le professeur Authier souligne en effet que l'usage thérapeutique de préparations pharmaceutiques calibrées prescrites pour soigner bénéficie d'une surveillance médicale et n'a donc rien à voir avec un « joint » d'herbe ou de résine de cannabis obtenu illégalement en deal de rue, utilisé de manière récréative et dont la qualité n'est pas contrôlée.

Malheureusement l'usage récréatif du cannabis et ses dérives mettent un frein à son usage thérapeutique. Passer par une expérimentation est essentiel pour permettre un accompagnement médical à moindre risque.

Tableau 1 : Récapitulatif des formes récréatives du cannabis.

<u>Formes</u>	Herbe	Résine	Huile	Cannabinoïdes de synthèses
<u>Composition</u>	Sommités fleuries, feuilles séchées, tiges.	Sécrétions résineuses, sommités florifères et fructifères (Compressées sous forme de barrette).	Solubilisation de la résine d'une plante de cannabis femelle dans un solvant ou distillations répétées.	Mélanges de plantes séchées ou de poudres pulvérisées de cannabinoïdes de synthèses fabriquées par des laboratoires clandestins.
<u>Noms</u>	Marijuana, grass, tea	Haschich	Goudrons ou oil.	Spice, flakka, k2 (Vente sur internet)
<u>Teneurs</u>	2 à 10 %	10 à 30 %	Très riches en THC	Molécules imitant les effets du THC (plus nocifs)
<u>Utilisations</u>	Pure ou mélangée au tabac, fumée (pétard, joint, pipe à eau) Ou Ingérée	Fumée en mélange avec du tabac, de la cire, de la terre, du henné ou de l'huile de vidange Ou ingérée	Fumée Ou ingérée (space cake)	Fumés (sous forme de e-liquide pour cigarette électronique ou poudre incorporée dans cigarette ou joint), Vaporisés ou Inhalés

3- Obstacles et intérêts à l'utilisation de cannabis en thérapeutique

3-1 Le cannabis a-t-il un réel intérêt thérapeutique ?

En raison de l'absence d'intérêts thérapeutiques démontrés et des craintes de son usage toxicomaniaque, la plante a été retirée de la pharmacopée il y a une soixantaine d'année.

On s'interroge actuellement et depuis les travaux du professeur Méchoulam sur la pertinence de ce choix.

Récemment, deux importants rapports ont été consacrés à l'intérêt thérapeutique potentiel des cannabinoïdes à partir de la littérature scientifique existante. (11)

- Le premier a été réalisé et publié par l'Académie américaine de médecine en 2017. Il repose sur l'intérêt du cannabis médical dans diverses pathologies en se basant sur une revue systématique de la littérature avec un haut niveau de preuve (10 700 résumés). Ce premier rapport montre que l'intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes reste modéré et limité dans de nombreuses indications.
- Le second, a quant à lui été réalisé par un comité international d'experts après analyses d'articles publiés et a conclu à l'intérêt modéré des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs chroniques, de la spasticité mais aussi à des preuves limitées dans le traitement des nausées et vomissements chez les patients traités sous chimiothérapie, dans les troubles du sommeil et dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Niveau de preuve	Indication
Élevé	Dans le traitement des douleurs chroniques (cannabis) Comme agent anti-émétique dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits (cannabinoïdes oraux). Pour améliorer la spasticité chez les patients souffrant de sclérose en plaque (cannabinoïdes oraux)
Modéré	Pour le traitement des troubles du sommeil chez les patients souffrant d'apnée du sommeil, de fibromyalgie, de douleurs chroniques, et sclérose multiple (cannabinoïdes, principalement le nabiximols)
Limité	Augmentation de l'appétit et diminution de la perte de poids chez les patients HIV+ au stade Sida (cannabis et cannabinoïdes oraux) Amélioration clinique de la spasticité de la SEP (cannabinoïdes oraux) Amélioration des symptômes de Gilles de la Tourette (THC en capsules) Amélioration des symptômes de l'anxiété, chez les individus souffrant de phobie sociale (cannabidiol) Amélioration des symptômes de stress post traumatique (nabilone)

Tableau 2 : Tableau concluant le rapport de l'académie américaine de médecine sur l'intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes.

Alors que les témoignages et expériences personnelles montrent les potentialités thérapeutiques du cannabis, les éléments avancés principalement par les contradicteurs sont les suivants :

- Le niveau de preuve et les bénéfices escomptés ne sont que modestes
- La plupart des recherches se fondent sur des déclarations subjectives ne pouvant donc pas être comparées à des essais cliniques. L'interprétation des données est alors difficile
- Les essais cliniques contrôlés ne démontrent aucune preuve d'efficacité
- Les études sont jugées susceptibles d'être biaisées parce qu'elles utilisent de petits échantillons de patients, sont mal contrôlées ou ne comparent pas le cannabis ou les cannabinoïdes avec un placebo ou un médicament actif
- Les produits et les préparations à base de cannabis utilisées sont variées et donc susceptibles d'avoir une composition différente, ce qui rend difficile l'interprétation des données
- Un manque de connaissance sur le lien physiologique qui existe entre les substances et leurs effets ce qui est un frein pour affirmer le potentiel thérapeutique certain du cannabis
- Les expériences sont menées parfois uniquement sur les animaux et donc ne peuvent pas affirmer avec exactitude leur effet sur l'humain
- Il existe un manque de preuves solides scientifiques de l'efficacité des principes actifs une fois isolés et purifiés chimiquement
- Les connaissances sur la pharmacocinétique et la pharmacologie du THC ne plaident pas en faveur de son usage thérapeutique. Le THC est lipophile, a une longue rémanence dans l'organisme et engendre par conséquent des effets psychoactifs prolongés, des effets ébriés, des troubles de la vigilance, des perturbations de l'état de conscience pendant plusieurs heures après arrêt de la consommation. (19) (13).
- Du point de vue de l'académie française de médecine, une mise en garde a notamment été publiée en 2010 en ce qui concerne son utilisation. Elle indique que le cannabis est un faux médicament, qu'il s'agit d'une vraie drogue et que son bénéfice n'est pas certain. (22)

Si de nombreux éléments remettent en question l'intérêt du cannabis en thérapeutique, un certain nombre de cannabinoïdes ont démontré leur efficacité au cours d'essais cliniques validés par la communauté internationale et ont montré des résultats éclairants.

Le professeur Méchoulam a d'ailleurs présenté dans le cadre de la présentation de l'observatoire espagnol médical les progrès scientifiques passés, présents et futurs qui ont démontré le potentiel thérapeutique du cannabis (23).

3-2 Les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas plus efficaces que les médicaments de référence.

Très souvent, si le THC a une certaine efficacité dans une indication, ce cannabinoïde de synthèse est considéré comme ayant une efficacité le plus souvent inférieure à des médicaments de référence du fait d'un manque de spécificité à l'origine d'un effet principal médiocre et d'une multitude d'effets secondaires. Ceci en fait une substance non indispensable et remplaçable et l'invalide donc en tant que médicament (13).

Exemple :

Dans une étude montrant que le THC diminue la pression intra oculaire dans le glaucome :

Les bénéfices affichés ne sont que modestes, les méfaits psychiques et somatiques peuvent être graves voir très graves et il existe en plus, actuellement sur le marché, déjà d'autres classes de médicaments aux effets prouvés anti-glaucomeux (24) (8).

De même, les effets antiémétiques du THC sont jugés comme étant seulement mineurs par rapport à ceux d'autres classes de médicaments à savoir les sétrons (Granisétron, ondansétron) ou les inhibiteurs NK1 (Aprépitant) dont l'action est à la fois très sélective et très puissante (25).

Son intérêt est donc remis en question.

3-3 Toxicité du cannabis :

Le cannabis présente indiscutablement une toxicité pouvant être liée à sa composition, à plusieurs facteurs (variétés, mode de culture, utilisation) mais également à son mode de consommation.

3-3-1 Les troubles psychiques :

- **Dépendance :**

Le THC peut entraîner une addiction avec le risque de développer une dépendance.

Le pouvoir addictif du THC s'apprécie d'ailleurs par le nombre de ses usagers réguliers dépendants (1400 000 en France) et de ses usagers quotidiens et multi-quotidiens. (13)

Qu'il soit d'origine naturelle ou de synthèse, le cannabis entraîne des sensations semblables au plaisir en lien avec la libération de dopamine qui prennent naissance dans l'aire du tegmentum ventral (à la partie postérieure du cerveau, dans le mésencéphale). Ainsi, lorsque la drogue cesse d'agir, la chute de la transmission dopaminergique accumbique entraîne un déplaisir, avec un sentiment de frustration, de mal être. C'est ce qui entraîne la dépendance psychique. (26)

Plus la plante est concentrée en THC, plus le risque de dépendance augmente. Ce sont donc les variétés à but récréatif qui présentent aujourd'hui des taux de plus en plus élevés en THC qui majorent le risque de dépendance. Cet effet peut cependant être limité par l'action antagoniste du CBD.

En consommant précocement du cannabis, le risque de développer ultérieurement une dépendance à une ou plusieurs drogues est aussi plus important.

- **Tolérance :**

Lorsque le cannabis est consommé, une tolérance se développe également. Etant donné que le THC a une demi-vie d'élimination très longue du fait de sa distribution dans l'organisme, l'utilisateur régulier consommera la drogue qu'une fois tous les trois jours et va conserver un certain niveau de stimulation de ses récepteurs CB1(27). Cependant, au fil des usages, une tolérance se développe, et les effets de la drogue vont baisser d'intensité, ce qui va l'inciter à augmenter les doses et à augmenter la fréquence d'administration. Le sujet passe alors d'une consommation occasionnelle à un usage régulier.

- **Effet rebond :**

De par son action sur le système nerveux central, l'arrêt brutal du cannabis peut être à l'origine de l'intensification de ses symptômes.

Prenons pour exemple la spasticité qui réapparaît une fois que le cannabis est arrêté. Ce phénomène est comparable à l'arrêt des hypnotiques qui peut entraîner des insomnies une fois que ces derniers sont arrêtés.

Ce phénomène dépend du dosage. Ainsi, en cas de consommation importante et prolongée, les risques de voir apparaître des phénomènes de rebond sont par conséquent plus élevés (29).

- **Autres effets :**

Sur le plan clinique, la consommation de cannabis peut aussi être associée à :

- Des effets sur la cognition, la mémoire, les performances éducatives ce qui est un réel problème de santé publique pour les adolescents français l'expérimentant précocement
- Des troubles psychiatriques, des effets sur l'humeur (symptômes maniaques, anxiété, dépression avec augmentation du risque suicidaire, sensation d'ivresse alcoolique)
- Un risque de décompensation ou d'aggravation de la schizophrénie
- Des effets sur l'éveil, l'attention, l'équilibre, sur la coordination motrice, le tout participant au bilan meurtrier des accidents de la route
- Des comportements hétéro-agressifs
- Des effets psychostimulants, facilitant ainsi le passage à d'autres drogues : tabac, alcool, opiacés. (13)

3-3-2 Les troubles somatiques

Selon Patrick Mura, Bertrand Brunet et Caroline Kovarski experts du cannabis, les conséquences somatiques de l'usage du cannabis ont été ignorées pendant très longtemps et n'ont été évaluées que récemment.

- Bronchites et troubles respiratoires sévères
- Troubles cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angor, tachycardie, accidents vasculaires cérébraux) et vasculaires tel que des artérites
- Troubles digestifs, hyperémèses cannabiques chez les consommateurs chroniques accompagnés du « syndrome de la douche chaude » (nausées, douleurs abdominales, asthénie, sueur froide, hypothermie)
- Troubles endocriniens : Le cannabis, perturbateur endocrinien, modifie les sécrétions hormonales, diminuant ainsi la qualité des spermatozoïdes pouvant être à l'origine d'une infertilité ou encore augmenter le risque de kystes ovariens de par son effet anti-oestrogénique

- Risques de maladies infectieuses telles que papillomavirus, chlamydia, les candidoses et tout particulièrement des problèmes dentaires en cas de consommation régulière (13).

3-3-3 Effets secondaires liés à la voie d'administration

Lorsque le cannabis est fumé : le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire est trois fois plus important car elle est la voie la plus rapide vers l'intoxication. De plus, la difficulté d'établir son dosage exact accentue ce risque.

Historiquement, cela fait plus de 40 ans que les dernières cigarettes thérapeutiques aux effets anticholinergiques muscariniques destinées aux asthmatiques (belladone, jusquiame, stramoine) ont disparu des étagères des pharmacies. Elles ont été abandonnées en raison de l'inflammation des voies respiratoires qu'engendraient leurs fumées, du caractère cancérigène des goudrons produits par la combustion des éléments végétaux, mais aussi pour limiter le risque de détournement. Il n'est donc pas imaginable de retrouver les cigarettes en pharmacie dans un souci de santé publique.

D'autres méthodes d'administration plus sûres et plus précises ne générant aucun composé toxique tel que la vaporisation en-dessous du point de combustion ou l'infusion dans de l'eau chaude ou encore l'introduction de gouttes d'huiles dans la bouche sont donc envisagées.

Le choix de la voie d'administration est pour cette raison une préoccupation majeure afin de limiter le risque de toxicité. (13)

3-3-4 Intoxication chez l'enfant :

Chez l'enfant, des intoxications faisant suite à une ingestion accidentelle de la résine de cannabis sont de plus en plus décrites.

Les principaux signes cliniques d'intoxication chez l'enfant sont :

- Symptômes neurologiques tels que la somnolence, le coma
- Troubles cardiovasculaires avec principalement une hypertension et une tachycardie
- Troubles respiratoires comprenant apnée et hypoventilation

Une hospitalisation était nécessaire pour la plupart des enfants.

Au cours du comité du docteur Luc de Haro, médecin généraliste à Marseille s'exprimant au nom des centres antipoison, il est expliqué que les accidents pédiatriques sont un phénomène récent et que le nombre d'ingestions de résine et leur impact neurologique croient. Le changement dans la production du cannabis (formes hybrides) rend le cannabis de plus en plus dosé en THC et explique cette gravité croissante.

L'ANSM souligne d'ailleurs que la teneur moyenne en THC dans le haschich « a triplé en dix ans pour atteindre 23% » (28) (29).

3-4 Utilisation thérapeutique complexe du cannabis :

La difficulté de l'utilisation thérapeutique du cannabis réside dans le fait que la variabilité interindividuelle de la réponse au cannabis dépend de facteurs multiples :

- L'âge
- La génétique (susceptibilité à l'addiction parfois plus marquée)
- La façon dont la personne se sent, l'effet recherché, le milieu dans lequel elle se trouve, son alimentation, sa consommation concomitante d'alcool, de drogues illicites, de médicaments ou de remèdes à base de plantes
- Le mode de consommation (occasionnel, chronique)
- Les diverses méthodes de consommation
- Le mode d'administration (fumé, oral, sublingual)
- La quantité consommée.

D'autres facteurs concernant la plante peuvent également modifier la réponse thérapeutique et rendre difficile son utilisation médicale :

- Sa composition variable (teneur en THC /CBD variable) selon le moment de la récolte, la méthode de culture, le climat, le lieu de culture, la génétique de la plante. Il est alors difficile d'obtenir des concentrations fixes en principes actifs et de déterminer une unique dose thérapeutique avec précision
- Sa large gamme d'espèces et de variétés (*indicas*, *sativas*, hybrides) aux proportions différentes de composants actifs

- Sa gamme complexe de composants actifs ayant individuellement ou en combinaison des indications médicales connues ou potentielles
- Sa pharmacologie complexe (synergie d'action ou antagonisme d'action entre les différentes molécules qui composent la plante).

Le cannabis n'est pas un traitement unique, mais toute une gamme de solutions thérapeutiques. L'approche personnalisée pour obtenir un bénéfice maximal est donc nécessaire. L'ensemble de ces variables incompatibles avec le modèle standard de prescription et la non-reproductibilité possible en font une thérapeutique complexe. (30)

3-5 Risques de confusions sociales et juridiques faisant craindre à terme la légalisation du cannabis

3-5-1 Confusion sociale

Il existe un risque de confusion sociale de par la coexistence d'un cannabis « drogue » et d'un cannabis « thérapeutique ». Le problème réside dans le fait que le cannabis a plusieurs finalités d'usage.

- Pour les détracteurs :

Selon l'académie nationale de pharmacie : parler de cannabis « thérapeutique » est une dénomination « abusive et dangereuse » qui « trompe les attentes des patients ». En effet, l'expression « thérapeutique » entraîne une « banalisation de préparations de cannabis » qui peuvent comporter des risques pour la santé. L'académie ajoute qu'elles ne présentent pas les mêmes garanties que des médicaments (31).

Le plus gros danger comme le signale l'académie, serait que le cannabis passe pour une substance sans danger voire bienfaitrice. Il faut donc garder en tête que le cannabis reste une drogue qui n'est pas sans risque et qu'il ne peut être banalisé.

Selon l'académie de médecine : « toute appellation 'médicale' ou 'thérapeutique' appliquée à un produit n'ayant pas suivi un long processus réglementaire, est abusive et illicite » car le statut de médicament « dépend d'un processus rigoureux de contrôle, d'analyse des risques et de validation ». (32)

- Pour les partisans :

Selon le Dr Authier, chef du service de pharmacologie médicale au CHU de Clermont-Ferrand et président du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur le cannabis thérapeutique :

Il y a une évolution dans les termes officiellement évoqués. Le terme "**cannabis à visée thérapeutique**" a évolué en "**cannabis médical**". Le Professeur Authier explique bien que l'on parle de finalité d'usage et qu'il ne s'agit pas d'affirmer abusivement que le cannabis soigne. Ce terme s'oppose à celui de "cannabis non médical" qui a d'autres finalités d'usage à savoir auto-thérapeutique ou festif.

3-5-2 Confusion juridique

La loi française ne fait pas la distinction entre les chanvres suivants et les déclare tous illégaux.

- Le chanvre « récréatif » concentré en THC et donc considéré comme stupéfiant de par ses effets psychotropes
- Le chanvre à usage « bien-être » contenant majoritairement du CBD, substance non stupéfiante sans effets psychotropes
- Le chanvre « thérapeutique » contenant du THC et CBD dans différents ratios, contrôlé et encadré sur prescription.

La législation européenne explique que les produits autorisés en Europe doivent contenir moins de 0.2% de THC. Le CBD qui respecte cette norme est donc légal. Mais du côté de la législation française, on note une grande différence face à la législation européenne.

En France, la loi autorise uniquement les tiges et les graines et le commerce du CBD ne peut se faire que si la plante contient 0% de THC. La présence d'une faible quantité de THC dans le CBD le rend illégal.

La loi en vigueur en France ne permet pas de savoir si le cannabidiol est autorisée. Il n'est ni légal ni illégal. (33) De plus, seuls les pharmaciens ont le droit de vendre « des produits présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies », les produits à base de CBD exposés comme ayant des vertus thérapeutiques sont donc illégaux.

Le flou juridique est bel et bien présent et peut entraîner des confusions à l'origine d'une banalisation, d'un mésusage tout en freinant l'accès au cannabis médical. Soulignons que légaliser le cannabis thérapeutique ne veut pas dire légaliser le cannabis récréatif ou de « bien-être » retrouvé en vente libre sur l'ensemble du territoire.

De par l'existence d'une telle confusion juridique, des questions peuvent se poser :

- Ne faut-il pas éduquer la société et éclaircir les lois avant la mise en place de l'expérimentation et la légalisation généralisée du cannabis thérapeutique ?
- Ne devons-nous pas considérer les produits dérivés du cannabis à base de CBD comme produit pharmaceutiques pour leur assurer un contrôle strict dans un cadre médical ?
- Le cannabis, aux vertus existantes depuis des millénaires dans de nombreuses pathologies doit-il être condamné devant une société décadente et l'abus illicite compensatoire de son utilisation ? Doit-on freiner l'accès aux personnes qui en ont médicalement besoin par une législation répressive sur le cannabis sans distinguer ses usages ?
- Ne devons-nous pas le légaliser médicalement afin de favoriser les recherches, les essais cliniques et élargir les connaissances que cette plante vertueuse pourrait nous apporter ?

Les avis concernant la légalisation du cannabis divergent selon les spécialistes :

- Pour le professeur Costentin, pharmacologue et membre de l'académie de pharmacie et de médecine :

La légalisation du cannabis thérapeutique est la porte ouverte à la légalisation du cannabis récréatif. Il est convaincu que légaliser le thérapeutique va banaliser la « drogue » récréative en la travestissant en médicament et que la légalisation du récréatif va augmenter de manière considérable le nombre des consommateurs déjà importants dans notre pays.

- Pour le docteur Nicolas Authier, médecin psychiatre et spécialiste en pharmacologie :

La légalisation du cannabis « bien-être » qui se répand de plus en plus doit être pris avec des réserves. Selon lui, la molécule n'est pas anodine, ses vertus sont peu démontrées et son utilisation est avant tout un business. Il évoque l'effet placebo des produits à base de CBD qui n'est pas écarté. De par son caractère naturel et son rituel de prise comme la tisane à la verveine que l'on prend

avant d'aller se coucher complète Pascal Douek, spécialiste du cannabis médical, les patients pourraient y être sensibles.

- Pour le professeur Méchoulam :

Les décisions politiques qui se rapportent à la légalisation du cannabis sont des questions d'ordre sociale qui doivent être conçues dans un cadre sociétal. Pour lui cela n'a rien à voir avec la légalisation du cannabis médicale conçu dans un cadre médical. Il prononce : « si les citoyens américains de tel ou tel état décident d'approuver l'usage récréatif du cannabis, et bien qu'il en soit ainsi. Je me dois quand même d'ajouter qu'à mon avis, les décisions politiques qui le concernent ne devraient pas être fondées seulement sur les propriétés médicales du cannabis. » (34).

L'enjeu pour le bon usage cannabis est donc à la fois sociétal, médical mais aussi éthique comme nous le verrons par la suite. La distinction entre les différents usages doit donc bien être faite mais le contexte qui s'y rapporte doit aussi être pris en compte pour solutionner les problématiques.

3-6 Risques de détournement et d'usage

Alors qu'en France, les consommateurs de cannabis récréatif sont en hausse, le risque de détournement du cannabis à usage médical vers un cannabis à usage récréatif se pose, d'où la nécessité d'un encadrement strict de son usage.

Afin d'éviter ces éventuels détournements vers un usage récréatif, le comité scientifique chargé de la mise en œuvre du cannabis médical a distingué et discuté sur deux statuts que le cannabis pouvait prendre. Soit le statut de plante médicinale avec un cannabis disponible en vrac ou en sachet nécessitant une inscription à la pharmacopée ou soit le statut de médicament avec une plante qui entre dans une préparation pharmaceutique car il est interdit de prescrire et de délivrer des substances classées comme stupéfiants si elles ne sont pas contenues dans une préparation ou une spécialité. Le Conseil national de l'ordre des pharmaciens a privilégié la préparation pharmaceutique magistrale et hospitalière avec possibilité de sous-traitance et des modalités d'approvisionnement et de transport strictes pour limiter au maximum le risque de détournement (35).

Soulignons que le risque de détournement existe déjà avec bon nombre d'autres médicaments addictogènes comme la morphine, l'oxycodone, le fentanyl. La liste est très longue. Des molécules dont l'usage récréatif est interdit peuvent donc aussi être utilisées dans un cadre thérapeutique. Prenons l'exemple de la morphine dont le dérivé qui est l'héroïne est un stupéfiant totalement interdit.

Le cadre médical est un moyen de lutte évident contre les détournements.

3-7 Offrir un cannabis thérapeutique contrôlé en termes de qualité et éviter son mésusage.

Une autre problématique est l'utilisation du cannabis récréatif en automédication à des fins thérapeutique.

A l'heure actuelle, le risque est d'autant plus élevé du fait que :

- La marijuana et la résine de cannabis vendues en Europe ont des concentrations de plus en plus élevées en THC selon les analyses de saisies. La majorité provient du Maroc ou de la culture des variétés hybrides qui se sont développées
- La France est le premier pays d'Europe à privilégier la forme la plus fortement dosée en THC à savoir la résine
- L'auto-culture du cannabis se développe : elle est réalisée dans des conditions optimales de lumière, de température, d'hygrométrie avec des variétés de graines sélectionnées et achetées le plus souvent sur Internet.

L'automédication avec le cannabis non contrôlé et celui que les patients font pousser est donc une sérieuse problématique. Les taux de THC ne sont pas maîtrisés et la toxicité augmente de plus en plus. Le contrôle de la teneur en THC et CBD par le biais d'une vente légale réglementée et un encadrement médical rigoureux limiterait ainsi les risques d'automédication du cannabis récréatif.

3-8 Mettre sur le marché un produit potentiellement efficace dont les patients sont actuellement privés

- **En ne légalisant pas le cannabis médical, la France prive les patients d'un traitement qui pourrait s'avérer efficace.**

Face à la demande forte des patients percevant un réel soulagement, souvent en dernier recours après échec des traitements conventionnels ne pas leur accorder cette thérapie pose un réel problème d'éthique. *Ne doit-on pas donner la liberté aux médecins d'évaluer le rapport bénéfice / risque et de permettre l'accès aux soins aux personnes qui en ont véritablement besoin ?*

Plusieurs exemples où l'usage du cannabis a considérablement amélioré la prise en charge des patients sont retrouvés dans la littérature.

Exemple du Colorado où les équipes du mensuel national geographic se sont penchés sur le cas de Lily Rowland 9 ans et Addelyn Patrick 2 ans et demi atteints de crises d'épilepsie sévères. (36)(37)

Sans traitement, ces enfants subissent des crises à répétition et de violentes convulsions. Cependant, en ingérant du cannabidiol sous forme d'huile, leur nombre a diminué considérablement et est passé à quelques crises par jour sans effets secondaires alors qu'ils étaient dans un état partiellement végétatif avec les médicaments de la médecine moderne.

- **En ne légalisant pas le cannabis thérapeutique, les patients vont continuer à être dans l'obligation de se fournir en produits non contrôlés auprès du marché noir et à être dans l'illégalité.**

Aujourd'hui, les malades se fournissent soit sur le marché noir soit dans un pays où l'utilisation est légale ou ils ont recours à l'autoproduction.

Ceci est un réel problème puisque les citoyens vont continuer à se soigner de manière non sécurisée et non suivie tout en soutenant le trafic illégal.

La rigueur scientifique n'est pas toujours appliquée en dehors du cadre médical. La qualité des produits thérapeutiques n'est pas garantie et des substances interdites par la législation, potentiellement nocives peuvent même être retrouvées dans ces produits.

L'analyse de neuf e-liquides annoncés comme étant des extraits 100% naturels de CBD par les toxicologues légistes de la Virginia Commonwealth University a notamment montré que l'un d'entre eux présente du dextrométhorphanne et que les quatre autres contiennent un cannabinoïde synthétique, appelé Spice, qui cause de l'anxiété, de la psychose, de la tachycardie voire le décès (38).

3-9 Comblent le retard pris par la France dans la recherche sur le cannabis médical et l'évolution de la thérapeutique

C'est dans les pays qui ont légalisé le plus rapidement le cannabis thérapeutique que se sont fait la plupart des découvertes notamment en Israël où le cannabis est légal depuis 1999.

Dans ce pays, depuis les travaux du professeur Méchoulam, les recherches scientifiques sur le cannabis médical n'ont donc pas cessé de se développer et le pays est devenu un pionnier dans le domaine de l'usage médical du cannabis de par ses nombreuses études et essais cliniques dédiés à la plante. 60 000 patients utilisent aujourd'hui du cannabis médical comme médicament, le plus souvent faute d'un traitement suffisamment efficace dans leur pathologie. (39)



(40)

Figure 14 : Le professeur Méchoulam, pionnier de l'utilisation médicale du cannabis

L'État israélien a dépénalisé l'usage du cannabis médical. Ainsi le ministère de la santé a mis en place un programme pionnier pour son utilisation. Le gouvernement tente même de promouvoir son usage dans le reste du monde en autorisant son exportation. L'industrie du cannabis thérapeutique s'est alors développée de la culture jusqu'aux services d'approvisionnements.

Le cannabis récréatif reste toutefois illégal. Toute consommation et vente de cannabis en dehors du cadre médical est interdite.

Dans une interview, le professeur Méchoulam nous livre des conseils au sujet du cannabis médical qu'il est nécessaire de prendre en compte.

Il recommande :

- Des essais cliniques bien encadrés dans le but de développer les traitements médicaux à base de cannabis qui ne peuvent se faire selon lui uniquement sur la base d'essais cliniques multiples et solides. En Israël, la liste des patients et maladies pouvant être traitées avec du cannabis s'allongent et les médecins israéliens deviennent de moins en moins réticents face à la prescription. Ainsi les recherches et études cliniques se développent.
- Le développement de la recherche fondamentale en matière de cannabinoïdes comme celles basées sur l'étude du système cannabinoïdes endogènes et ses implications sur la physiologie humaine.
- La standardisation universelle pour qu'ils soient reconnus.
- La régulation de son usage afin d'autoriser son accès en tant que thérapie tout en contrôlant son mésusage. Pour le professeur, l'état a son rôle à jouer afin que le cannabis soit utilisé de manière rationnelle.
Aujourd'hui, le marché du cannabis est dérégulé sans réel contrôle de la qualité des produits de leur sûreté.
- La formation des médecins dans leur cursus à propos du cannabis médical pour limiter leur réticence à le prescrire. Israël forme ses médecins mais a aussi créé parallèlement un diplôme pour former aux métiers du cannabis médical dans des usines de production ou dans des exploitations de cannabis.

Aujourd'hui, ce sont 30 pays (22 européens) qui ont légalisé le cannabis médical. Israël, les Pays-Bas et le Canada sont les précurseurs.

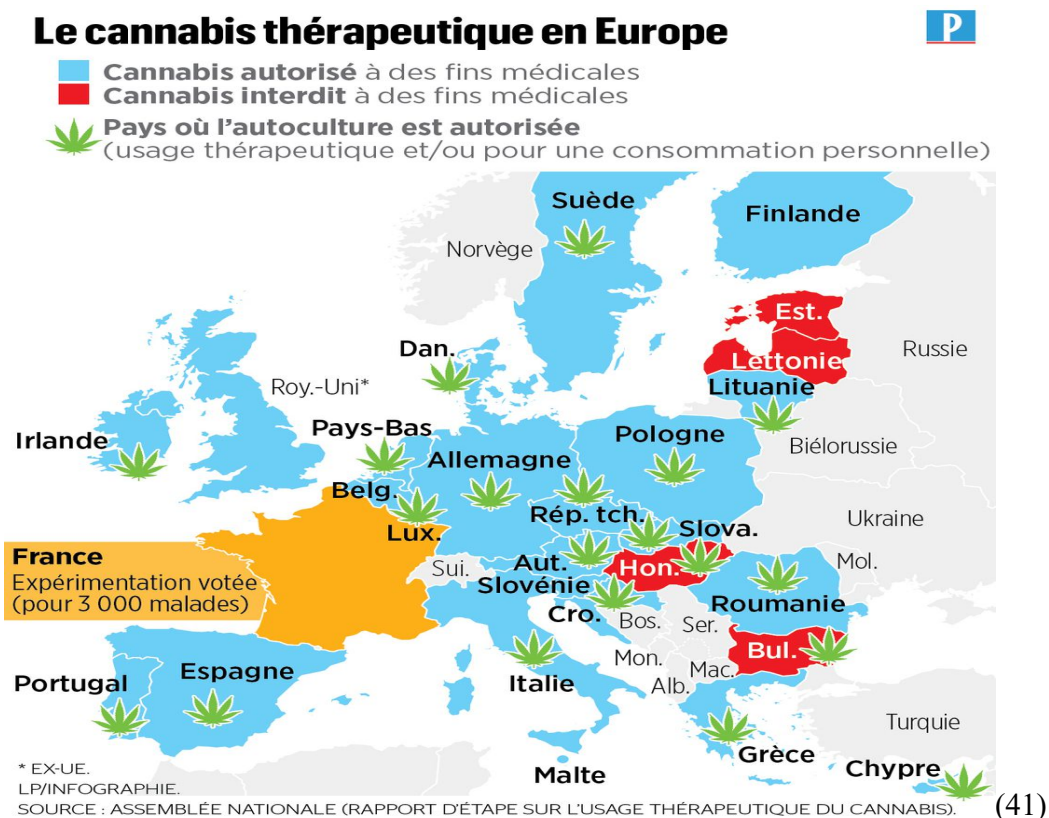


Figure 15 : Situation de l'autorisation du cannabis médical en Europe

La France, malgré son industrie pharmaceutique développée, ne fait pas partie de ces pays et sa législation peut-être trop répressive constitue un frein à son accès médical et aux progrès scientifiques (risque de poursuite judiciaire, bureaucratie compliquée et manque de financements). Face à ce retard dans l'utilisation du cannabis médical, l'expérimentation mise en place par l'ANSM en 2021 permettra son accès thérapeutique en allant dans le sens des conseils du professeur Méchoulam.

Nous allons maintenant voir les éléments retenus par les autorités sanitaires pour encadrer son usage et faire avancer la situation en France.

4-Experimentation

Dans ce contexte et sous l'autorité de l'ANSM, la France s'est donc positionnée en faveur d'une expérimentation du cannabis à usage médical.

Cette expérimentation a pour objectif d'évaluer en situation réelle le circuit de prescription et de délivrance mais aussi l'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces conditions. Son objectif secondaire est de recueillir les premières données françaises d'efficacité et de sécurité afin de déterminer si l'usage médical du cannabis est généralisable à l'échelle du territoire.

4-1 Principes et éléments retenus par l'expérimentation. (42)

- Indications retenues au cours de l'expérimentation :

L'expérimentation débute le 31 mars 2021 pour 2 ans. Elle va permettre l'accès au cannabis médical pour 3000 patients suivis pendant au moins 6 mois dans 5 indications jugées pertinentes et retenues par l'ANSM dans le cas où le soulagement est insuffisant et / ou la tolérance avec les thérapeutiques déjà accessibles qu'elles soient médicamenteuses ou non sont mauvais.

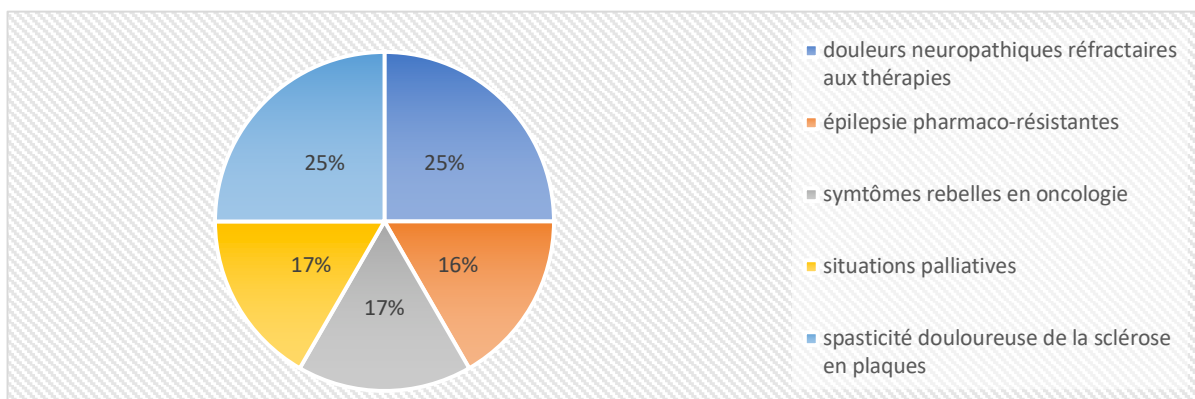


Figure 16 : Diagramme montrant la répartition des patients selon les indications retenues au cours de l'expérimentation

Ces 5 indications sont les plus pertinentes et retenues par l'ANSM après discussion avec les sociétés savantes et associations de patients.

Elles sont celles qui ont un niveau de preuve dans la littérature scientifique le plus élevé.

Du fait du manque de preuves scientifiques, les autres indications ne sont pas incluses dans l'expérimentation.

- Lieu et inclusion dans l'expérimentation :

Les patients concernés sont inclus directement par les centres hospitaliers de référence (200 sélectionnés par l'ANSM) spécialisés dans les 5 indications retenues. Ils sont les seuls à pouvoir mener la consultation d'inclusion.

En revanche, si le patient n'est pas suivi dans l'une de ces structures, il doit prendre contact avec son médecin traitant ou son spécialiste afin qu'il soit adressé à une structure de référence listée et publiée sur le site de l'ANSM.

- Les trois formes pharmaceutiques contenant du THC et CBD retenues par l'ANSM.

- **Les sommités fleuries ou granulés pour l'inhalation par vaporisation.**

Ce dispositif de vaporisation aura le statut de dispositif médical. Notons que l'usage de cigarette sera toutefois proscrit pour limiter toute toxicité. En effet, la combustion liée à la forme fumée expose le patient à l'inhalation de goudrons nocifs pour la santé.



- **Des extraits solubilisés dans une matrice huileuse pour les capsules par voie orale ou forme galénique équivalente.**



- **Des extraits solubilisés dans une matrice huileuse pour une forme orale ou sublinguale tel que le flacon.**



On retrouve soit des formes à effet immédiat tel que les présentations destinées à l'inhalation ou les présentations sublinguales comme l'huile soit des formes à effet prolongé telles que les capsules d'huiles et les solutions buvables.

- Les trois ratios de formulation fixés par le cahier des charges :

- **Le THC dominant** (THC 20 : CBD 1)
- **Ratio équilibré** (THC 1 : CBD 1)
- **Le CBD dominant** (THC 1 : CBD 20)

Les formulations contiennent les deux composés majeurs du cannabis dont le THC. Elles prennent alors le statut de stupéfiant et suivront par conséquent la réglementation des stupéfiants.

Le choix de ratios permet d'avoir des produits bien définies suivant leur teneur en THC/CBD et donc d'obtenir des standards pharmaceutiques.

Le choix de la formulation et du ratio va dépendre à la fois de l'indication, de la cinétique recherchée en regard de la pathologie mais aussi des effets iatrogènes associés au cannabis.

- Un dispositif sécurisé par des conditions de prescription et de délivrance définies.

- La prescription du cannabis médical sera réalisée dans un premier temps et uniquement par des médecins spécialistes (neurologues, oncologues) exerçant dans les centres de référence hospitalière prenant en charge les 5 indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements accessibles jusqu'à stabilisation puis dans un second temps par les médecins traitants qui pourront prendre le relais une fois que le patient sera stabilisé après échanges avec les centres de référence.
- Les médecins sont volontaires mais surtout formés au préalable et auront pour mission :
 - De limiter la toxicité mais aussi de permettre une bonne acceptabilité du produit notamment en début de traitement en adaptant la posologie par titration afin d'obtenir la dose minimale efficace.

- D'informer au moment de la prescription son patient sur les précautions particulières d'utilisation du cannabis médical, leurs effets indésirables éventuels, les contre-indications mais aussi leur effet sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de certaines machines. Un document produit par l'ANSM contenant ces informations leur sera remis.
- De maintenir l'accès au médicament si le rapport bénéfice / risque est favorable au moment de la prescription.
- De réaliser des consultations de suivi chaque mois en structure de référence pour les consultations classique ou en cabinet de ville en cas de renouvellement afin de recueillir les effets bénéfiques et indésirables du traitement. Le suivi est obligatoirement de 6 mois pour le patient.
- La dispensation sera quant à elle réalisée dans un premier temps uniquement par les pharmacies à usage intérieur lors la phase de stabilisation puis par les pharmacies d'officine de ville une fois que le patient sera stabilisé.
- Les pharmaciens sont volontaires, formés au préalable et auront pour mission :
 - De renseigner obligatoirement comme les médecins le registre national de suivi des patients avant de dispenser le cannabis médical. Ce registre va assurer la sécurisation du médicament et le bon suivi du patient par une bonne traçabilité, la pharmacovigilance et l'addictovigilance.
 - De s'assurer au moment de la dispensation que le prescripteur ait bien suivi la formation et qu'il ait bien renseigné à son tour le registre national de suivi du patient.
 - De vérifier que le patient possède son attestation d'inscription au registre mais aussi son ordonnance sécurisée conforme avant la délivrance.

- Un dispositif sécurisé par la sélection rigoureuse de fournisseurs et de laboratoires répondant à un cahier des charges précis établis par l'ANSM et garantissant la qualité des produits dispensés.

Après appel à candidature, L'ANSM a sélectionné :

- **6 paires de fournisseurs et de fabricants :**
- **Les fournisseurs :**

La filiale européenne Aurora qui fournit les produits sous forme de fleurs séchées dans trois dosages différents.

Le canadien Tilray qui dispose un site de production au France pour fournir les médicaments sous forme d'huile à THC dominant et équilibrés en THC et CBD.

L'australien Lille green pharma pour les formes huile ou le CBD domine.

L'israélien Panaxia pharmaceutical industries pour fournir les formes gélules à ingérer.

Emmac life science partenaire des laboratoires *Boiron*.

Althea company pty partenaire du laboratoire *Bouchara recordati*.

- **Les laboratoires établissements pharmaceutiques exploitants partenaires des fournisseurs :**

Medipha santé, Neuraxpharm France, BBoiron, Intsel Chimos sas, Bouchara Recordati, Ethylpharm.

Les fournisseurs mettent à disposition leur dispositif à titre gratuit et assure donc la gratuité du cannabis médical pour le patient. Seuls les acteurs économiques étrangers qui produisent déjà du cannabis thérapeutique sont pour le moment en mesure de nous fournir cette matière première.

Les producteurs sont sélectionnés en binôme avec un établissement pharmaceutique qui est chargé de distribuer les médicaments à base de cannabis. Il existe un fournisseur principal et un fournisseur secondaire en cas de défaillance du premier pour chacune des trois présentations.

- **9 lots de fleurs séchées, de formes orales ou d'huiles de cannabis** définies selon les trois ratios précédents et selon un cahier des charges strictes.

Figure 17 : Site de production au Portugal du canadien Tilray



Ratios	Ratio THC dominant	Ratio équilibré THC/CBD	Ratio CBD dominant
Lots	<p>Lot 1.1: Fleur THC > 8 %, CBD < 1 %</p> <p>Lot 1.2: Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1mg/ml</p> <p>Lot 1.3: Forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml</p>	<p>Lot 2.1: Fleur THC et CBD > 5 %</p> <p>Lot 2.2: Huile THC et CBD > 5 mg/ml</p> <p>Forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml</p>	<p>Lot 3.2: Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml</p> <p>Lot 3.4: Fleur THC < 5 % CBD > 5 %</p> <p>Lot 3.5: Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml</p>
Nom Fournisseurs principaux	-Aurora europe gmbh -Tilray -Panaxia pharmaceutical industries	-Aurora europe GmbH -Tilray -Panaxia pharmaceutical industries	-Little green pharma -Aurora europe pharma -Little green pharma

Tableau 3 : Différents ratios associés aux formes d'utilisation du cannabis médical.

Ces entreprises qui fournissent le cannabis médical répondent à un cahier des charges stricte et par conséquent à des exigences bien précises de la production au produit finit. La qualité des produits, la reproductibilité des traitements et la sécurité des patients sont donc garanties. Cette sélection permet à la France de commencer directement son expérimentation avec des médicaments contrôlés, répondant à des normes strictes et prêts à être utilisés par les patients.

Ces fournisseurs présents dans bon nombre de pays ont été choisis pour :

- **Leur Expérience :**

Ils servent déjà des dizaines de milliers de patients dans le monde et leurs installations de culture et de production sont certifiées bonnes pratiques de fabrication.

- **Leur Rigueur scientifique :**

Ils assurent la plus haute qualité et pureté des produits afin de délivrer un produit sécurisé pour le patient.

- **Leur Recherche et développement :**

Ils s'engagent dans la recherche scientifique en réalisant un travail partenaire avec les universités par exemple pour faire progresser les applications cliniques des cannabinoïdes.

En légalisant le cannabis thérapeutique, la France pourrait voir se développer ses propres essais cliniques et contribuer ainsi à l'évolution du cannabis comme une thérapeutique à part entière.

- **Leur Suivi :**

Ils collaborent avec les médecins notamment pour suivre les événements indésirables potentiels.

- **La Précision et la qualité de leur préparation :**

Ils fournissent des produits standardisés avec des formulations appropriées et un dosage mesuré et cohérent. De plus ces produits sont développés à partir d'une analyse complète, une documentation détaillée (certificats d'analyse, profils de stabilité) et leur pureté et concentration sont vérifiées.

- **La Sécurité du circuit de leur distribution de produits :**

Le circuit de distribution des produits est sécurisé selon les modalités du cahier des charges et la réglementation des médicaments stupéfiants.

Les produits sont emballés mais aussi expédiés dans des conditions de sécurité très strictes. (43)



Schéma 1 : Photos montrant l'expertise de la société Tilray au Canada

- Un dispositif sécurisé par des professionnels de santé formés.

La formation des professionnels de santé est pilotée par l'ANSM et construite avec des praticiens français et étrangers ayant déjà l'expérience du cannabis thérapeutique.

Elle s'effectue en ligne gratuitement et contient des modules communs aux pharmaciens et médecins et des modules qui leur sont spécifiques.

L'objectif de cette formation est l'acquisition de connaissances générales sur le cannabis, le système endocannabinoïde, les voies d'administrations, les formes, les effets indésirables et les interactions avec d'autres médicaments et précautions d'emploi.

Les professionnels de santé vont ainsi acquérir les compétences nécessaires à la bonne prise en charge du patient et au bon usage du cannabis thérapeutique.

Le cadre drastique encadré par des professionnels de santé formés est donc le moyen de lutte primordiale contre les problèmes liés à l'usage du cannabis thérapeutique.

Nous verrons que le pharmacien en tant que dernier rempart a un rôle central dans l'encadrement et l'atténuation des problèmes éventuels lié à son usage au sein de ce dispositif par les missions de santé qui lui sont attribués.

4-2 Place du pharmacien dans le dispositif

- Rôle du pharmacien dans la vérification de la conformité de l'ordonnance et le respect de la législation en vigueur.

Le cannabis médical ayant le statut de stupéfiant, le pharmacien vérifiera qu'il est bien prescrit sur une ordonnance sécurisée, non renouvelable et limité à 28 jours. Le nom de la pharmacie doit y être mentionné et le délai de trois jours doit être respecté. Le renouvellement de la prescription pourra être effectué par tout médecin préalablement formé.

- Rôle du pharmacien dans la sécurisation de la délivrance.

Le pharmacien doit être très vigilant et écarter tout risques liés à la prescription en vérifiant ses contre-indications et interactions médicamenteuses éventuelles.

- Les contre-indications absolues
- Allergie au cannabis : Il s'agit d'un phénomène rare et qui peut être dû à l'ensemble des composants du cannabis.
- Les contre-indications relatives
- Les troubles psychiatriques graves, principalement la psychose schizophrénique et l'aggravation des psychoses.
Le cannabis peut présenter des effets bénéfiques pour des personnes atteintes de graves troubles psychologiques ou troubles bipolaires mais des précautions sont à prendre en particulier chez les jeunes patients.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent : Comme toute consommation de médicaments ou de drogues le cannabis doit être évité pendant la grossesse et le temps de l'allaitement (44).
- Les interactions médicamenteuses :

- **Le cannabidiol :**

Le thésaurus des interactions médicamenteuses mis à jour par L'ANSM depuis octobre 2020 nous montre les interactions avec le cannabidiol.

Déconseillé avec inducteurs enzymatiques :

- La rifampicine
- Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) : risque de perte d'efficacité par diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol.

Précaution d'emploi avec :

- Le tacrolimus : L'interaction cannabidiol-tacrolimus peut être responsable d'une augmentation de la toxicité du tacrolimus.

Contre indiqué avec :

- Le millepertuis : Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.

- **Le THC :**

De par ses effets psychotropes, le THC peut interagir avec l'alcool, les médicaments tel que les benzodiazépines, les anticholinergiques muscariniques d'action centrale. Le THC interagit avec la glycoprotéine P et affecte tout comme le CBD la fonction des cytochromes p 450 impliqués dans le métabolisme de divers médicaments d'où le risque d'interactions non négligeable avec bien d'autres classes de médicaments (anticoagulants, anticancéreux).

De par sa cinétique lente, sa longue rémanence dans l'organisme du fait de sa lipophilie, le THC peut aussi être responsable d'interactions au très long cours ce qui est à prendre en considération. (13)

- Rôle du pharmacien dans le suivi des patients.

Comme nous l'avons vu précédemment, les pharmaciens, tout comme les prescripteurs une fois formés auront pour mission d'inscrire les patients et de renseigner le registre national à chaque consultation ou dispensation des médicaments. Une attestation leur sera remise après inscription.

Le registre permet d'évaluer à la fois la faisabilité du circuit et son acceptabilité par le patient (délai de présentation de l'ordonnance, facilité de trouver une pharmacie) mais aussi de recueillir les données sur l'efficacité, les posologies dispensés, les effets indésirables et les retentissements sur la qualité de vie.

Ces informations de suivi seront recueillies et leur analyse sera confiée au directeur de l'ANSM. Ceci va permettre aux autorités de santé de prendre après analyse les bonnes mesures pour préserver la santé publique, encadrer les conditions d'utilisations ou même diffuser des informations afin d'encadrer le bon usage du médicament. Le pharmacien est un acteur clé du système de pharmacovigilance dans ce cadre expérimental.

- Rôle important du pharmacien dans la lutte contre le mésusage :

En première ligne dans la relation patient/médicament, le pharmacien a pour mission de repérer les patients aux risques de mésusages de par les questions qu'il peut poser au comptoir.

Et peut notamment participer au repérage des patients au risque de détournements de par le contexte au moment de la dispensation (refus de présenter sa carte vitale) ou de par des modifications de prescription (ordonnance falsifiée, modification de la posologie, durée de prescription, non-conformité, chevauchement).

Tous mésusages, abus ou dépendance doit être déclarés au centre régional de pharmacovigilance et tous vols ou détournements doit être déclarés sans délai à l'Agence régionale de santé.

Le pharmacien est donc aussi un acteur clé du système d'addictovigilance.

Le cadre expérimental permet aussi de limiter les détournements de par :

- La restriction de la prescription initiale à certains spécialistes hospitaliers.
- Le choix par le conseil national de l'ordre des pharmaciens de la préparation pharmaceutique magistrale avec une possibilité de sous-traitance et un encadrement drastique des modalités de transport et d'approvisionnements.
- La détention du cannabis médical en pharmacie dans une armoire ou un local fermé à clef avec système d'alerte ou de sécurité renforcée, la surveillance des produits stockés en continu sa chaîne d'approvisionnement sécurisée.

Pour Nathalie Richard, directrice adjointe des médicaments psychotropes et stupéfiants à l'ANSM, le risque zéro de détournement n'existe pas mais les « verrous » mis en place par l'expérimentation vont rendre les abus très compliqués.

- Rôle de conseil du pharmacien :

De par sa formation, le pharmacien aura un rôle de conseil pour favoriser le bon usage du cannabis médical.

- Éviter l'automédication afin de limiter les risques potentiels d'interactions médicamenteuses.
- Éviter l'auto-culture, l'usage du cannabis « récréatif » à des fins thérapeutique.
- Déconseiller la conduite automobile de par la baisse de la vigilance que le cannabis médical peut entraîner.
- Tenir hors de portée des enfants le cannabis médical pour prévenir les risques d'intoxication.
- Recommander une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer. Elle sera d'ailleurs demandée par le prescripteur lors de la première consultation.
- Conseiller sur les modalités d'administrations, les dosages, les modalités de prises.
- Conseiller de signaler tout effets indésirables afin qu'il puisse être analysés et signalés au centre régional de pharmacovigilance.

- Rappeler au moment de la délivrance que la plante n'est pas anodine et sans toxicité et informer le patient de la possibilité de déclarer des effets indésirables sur le site internet de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

Comme nous avons pu le voir, le cadre officinal est un élément essentiel pour permettre le bon usage du cannabis médical et sécuriser son accès par un bon accompagnement médical.

Le pharmacien doit ainsi imposer une grande prudence car son caractère naturel n'implique pas son innocuité.

Conclusion

Le cannabis est l'une des plus anciennes plantes médicinales connues. Depuis des années, les preuves et témoignages se multiplient. Ceci a d'ailleurs amené l'ONU à le reconnaître en 2020, alors qu'il était considéré jusque-là comme plante stupéfiante aux intérêts médicaux jugés trop faibles.

Alors que le cannabis thérapeutique est légalisé dans bon nombre de pays, la France évolue dans le sens de son autorisation en débutant son expérimentation dès mars 2021.

Comme nous avons pu le voir, malgré l'opportunité que cela représente, les obstacles liés à son utilisation thérapeutique sont nombreux. Pour répondre aux problèmes éventuels liés à son usage médical, des restrictions sont mises en place par l'expérimentation pour permettre de sécuriser la prescription, la délivrance, la distribution mais également le suivi des patients. L'encadrement médical limite la toxicité et minimise les risques éventuels de détournements vers une consommation récréative. En outre, elle permet de dispenser des produits de qualité, standardisés aux personnes en impasse thérapeutique dans des indications aux preuves d'efficacité élevée.

Cette expérimentation offre donc un cadre rationnel et une véritable rigueur scientifique pour apporter un bénéfice thérapeutique, faire avancer la recherche et multiplier les essais cliniques.

L'avenir nous dira si ce pari est judicieux. Il serait par ailleurs intéressant de réfléchir sur un contrôle de sa consommation. Celui-ci pourrait par exemple passer par l'éducation en renforçant la pédagogie en se rapprochant du modèle suédois dont les enfants consacrent 40 heures à la prévention sur les stupéfiants entre la maternelle et le début des études supérieures afin d'éviter confusions, amalgames et mésusages.

Si le rôle des professionnels de santé et son encadrement médical sont essentiels au bon usage du cannabis, les politiques ont aussi leur rôle à jouer dans la régulation de son utilisation.

Cette expérimentation laisse donc les scientifiques réaliser des études sur cette plante et sur ses dérivés, en s'assurant d'un encadrement raisonné. Laissons alors aux politiques le soin de régler les problèmes sociétaux liés qui ne sont toujours pas maîtrisés. Parallèlement, les mentalités doivent encore évoluer pour écarter les préjugés existants en France.

Références

1. La consommation de drogues en France, statistiques drogues, [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.alcoolassistance.net/la-consommation-drogues-en-france>
2. Histoire du chanvre. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_du_chanvre&oldid=176955684
3. GRECC – Groupe de Recherches et d’Etudes Cliniques sur les Cannabinoïdes [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.grecc.org/>
4. Historique médical [Internet]. NORML France. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/culture-tradition/historique/>
5. Le Chanvre, une plante aux vapeurs enivrantes - zimzimcarillon [Internet]. 2014 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://zimzimcarillon.canalblog.com/archives/2014/02/01/29095386.html>
6. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and. Place of publication not identified: United Nations; 2011.
7. Importance des Trichomes du Cannabis - RQS Blog [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-importance-des-trichomes-du-cannabis-n430>
8. Trichome (botanique). In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trichome_\(botanique\)&oldid=175976367](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trichome_(botanique)&oldid=175976367)
9. Raphael Mechoulam, l’homme qui a découvert le THC du cannabis : « Six mois ont suffi pour fabriquer un médicament issu de l’insuline » [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.dinafem.org/fr/blog/raphael-mechoulam-thc/>
10. Quertemont É, Scuvée-Moreau J, Seutin V. Regards croisés sur le cannabis : Un état des lieux de sa consommation dans la société [Internet]. Mardaga; 2010 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <http://univ.scholarvox.com.merlin.u-picardie.fr/book/88870960>
11. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. Toxicol Anal Clin [Internet]. sept 2019 [cité 10 sept 2020];31(3):153-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352007819302045>
12. Cannabis : effets psychoactifs [Internet]. INSPQ. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/cannabis/cannabis-effets-psychoactifs>
13. costentin jean goullé jean pierre mura patrick. cannabis ce qu’il faut savoir et faire savoir.
14. Le CBD nouvelle eldorado .docx.
15. VALDISPERT CANNABIS SATIVA 24 CAPSULES [Internet]. Mon pharmacien conseil. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mon-pharmacien-conseil.com/stress/4534-valdispert-cannabis-sativa-24-capsules-.html>
16. Les médicaments à base de cannabis - Newsweed [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/medicaments-cannabis/>
17. L’usage récréatif du cannabis : des effets aux méfaits. Données épidémiologiques | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407920301710?token=3BC22C4018D7BCC9ED3C4AEF232D32E616D5DE3CC9F822710CD93D14A7D19CA1C817666758A0773C54A97DDB1E5D3014>
18. Comment est-il consommé? - « Faut-il dépénaliser le cannabis en France ? » telle est la problématique de notre TPE! [Internet]. 2009 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://jeunessecannabis.canalblog.com/archives/2009/01/25/12223705.html>
19. Académie Nationale de Pharmacie - Accueil [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/seances/page.php?rb1=30&id_doc=4478
20. intracto. Cannabinoïdes de synthèse [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 15 mars

- 2021]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/autre/cannabino-des-de-synth-se>
21. Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-de-nouveaux-cannabinoïdes-de-synthese-sur-la-liste-des-stupefiants-Point-d-information>
 22. APMnews - L'Académie de médecine met en garde contre l'utilisation du cannabis comme médicament [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/199806/l-academie-de-medecine-met-en-garde-contre-l-utilisation-du-cannabis-comme-medicament>
 23. Raphael Mechoulam, l'homme qui a découvert le THC du cannabis : « Six mois ont suffi pour fabriquer un médicament issu de l'insuline » [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.dinafem.org/fr/blog/raphael-mechoulam-thc/>
 24. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, Jones BF. Topical Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Aqueous Dynamics in Glaucoma. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1981 [cité 12 sept 2020];21(S1):467S-471S. Disponible sur: <http://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02626.x>
 25. Costentin J. Pourquoi le cannabis ne devrait pas être admis comme médicament. :19.
 26. Costentin J. 11 - Les toxicomanies. :14.
 27. Smith-Kielland A, Skuterud B. Urinary Excretion of 11-nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabinoids in Frequent and Infrequent Drug Users. :10.
 28. Actualités de l'Urgence - APM / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.sfm.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/intoxications-pediatriques-au-cannabis-hausse-des-cas-admis-en-reanimation/new_id/60731
 29. Synthèse_CSST-Cannabis_2018-11-12 (4).pdf.
 30. Livre_blan_cannabis_therapeutique.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: http://fileserv.idpc.net/library/Livre_blan_cannabis_therapeutique.pdf
 31. CANNABIS__ANP_2019.06.12_VF.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/CANNABIS__ANP_2019.06.12_VF.pdf
 32. Cannabis « thérapeutique » : une appellation « abusive », selon l'Académie de pharmacie [Internet]. SudOuest.fr. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2019/06/18/cannabis-therapeutique-une-appellation-abusive-selon-l-academie-de-pharmacie-6225808-4696.php>
 33. Cannabis: les professionnels du chanvre regrettent un « flou juridique » en France qui « freine l'industrie » [Internet]. BFM BUSINESS. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/economie/entreprises/industries/cannabis-les-professionnels-du-chanvre-regrettent-un-flou-juridique-en-france-qui-freine-l-industrie_AN-201902190125.html
 34. 7 Questions à Raphael Mechoulam - Le Cannabiste [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://lecannabiste.com/7-questions-a-raphael-mechoulam/>
 35. Le CNOP favorable au cannabis thérapeutique sous certaines conditions [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/11/Le-CNOP-favorable-au-cannabis-therapeutique-sous-certaines-conditions.aspx>
 36. A Photographer Addicted to Telling the Story of Marijuana [Internet]. Photography. 2015 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.com/photography/article/a-photographer-addicted-to-telling-the-story-of-marijuana>
 37. Mondialisation M. Le cannabis à l'honneur dans le National Geographic [Internet]. Mr Mondialisation. 2015 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://mrmondialisation.org/le-cannabis-a-lhonneur-dans-le-national-geographic/>

38. Le CBD, tout d'horizon de ce cannabinoïde [Internet]. Biometrie-humaine.org. 2021 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.biometrie-humaine.org/le-cbd-tout-dhorizon-de-ce-cannabinoide/>
39. ANGEVIN P. Cannabis. Israël autorise l'exportation et s' imagine en champion mondial [Internet]. Ouest-France.fr. 2020 [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/cannabis/cannabis-israel-autorise-l-exportation-et-s-imagine-en-champion-mondial-6835538>
40. RAPHAEL MECHOULAM A REFERE DANS L'ENQUÊTE SUR LE CANNABIS [Internet]. Blog Cannabico de GeaSeeds. 2018 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: <https://geaseeds.com/blog/fr/raphael-mechoulam-a-refere-dans-lenquete-sur-le-cannabis/>
41. à 10h17 PFML 9 octobre 2020, À 11h59 ML 9 O 2020. Feu vert pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique [Internet]. leparisien.fr. 2020 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/l-experimentation-sur-le-cannabis-therapeutique-aura-bien-lieu-09-10-2020-8399571.php>
42. Retour sur les grandes étapes de l'expérimentation du cannabis médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Retour-sur-les-grandes-etapes-de-l-experimentation-du-cannabis-medical/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Retour-sur-les-grandes-etapes-de-l-experimentation-du-cannabis-medical/(offset)/1)
43. Tilray [Internet]. Tilray. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.tilray.com>
44. Contre-indications et précautions d'emploi [Internet]. UFCM. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://ufcm.org/applications-therapeutiques-cannabis/contre-indications/>

SAILLARD Charlotte

LES PROBLEMES LIES A L'UTILISATION DU CANNABIS THERAPEUTIQUE

Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne-2021

Nom : Saillard

Prénom : Charlotte

Titre de la thèse : Les problèmes liés à l'utilisation du cannabis thérapeutique

Mots-clés : cannabis, cannabis thérapeutique, cannabis médical, cannabinoïdes, expérimentation

Résumé : L'accumulation des connaissances historiques et l'inscription du cannabis dans les pharmacopées internationales montrent que ses vertus sont largement prouvées. Après avoir été retiré de la pharmacopée française en 1953, son potentiel thérapeutique a de nouveau été reconnu par l'ONU en 2020. Néanmoins, diverses problématiques quant à son usage se présentent. Les preuves de son efficacité sont limitées dans de nombreuses indications et ces cannabinoïdes ne sont pas toujours plus efficaces que les médicaments déjà présents sur le marché. Par ailleurs, la plante présente une certaine toxicité et son utilisation médicale est complexe. De plus, de par la problématique sociale et juridique, ainsi que la multiplicité de ses usages, il existe de réels risques de confusion faisant craindre à terme une légalisation du cannabis ainsi que des amalgames pouvant être à l'origine de son mésusage. Le cannabis peut être considéré à la fois comme un poison ou un remède, c'est là toute la difficulté.

L'autorisation de l'expérimentation du cannabis médical dès mars 2021 lui offre un encadrement médical, une rigueur scientifique ainsi qu'une utilisation rationnelle. Elle permet de remédier aux problèmes posés, d'apporter un bénéfice thérapeutique dans des indications à preuves élevées d'efficacité chez les patients en impasse thérapeutique mais aussi de faire avancer la recherche et de multiplier les essais cliniques. Le cannabis est sans doute une plante vertueuse qui a beaucoup à nous apporter.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Brazier Michel

Directeur : Monsieur le Docteur Housieaux Eric

Membre : Madame le Docteur Songo Sylvie