



HAL
open science

Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021

Alizée Huet

► **To cite this version:**

Alizée Huet. Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03463920

HAL Id: dumas-03463920

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463920v1>

Submitted on 2 Dec 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 l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique :
comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021**

Présentée par

Alizée HUET

**Soutenue publiquement le 25 juin 2021
devant le jury composé de**

Mme Mathilde LECHEVREL	Maître de Conférences des Universités - HDR	Président du jury et co-directeur
M. Jérôme QUINTIN	Maître de Conférences des Universités	Co-directeur
Mme Valérie AUCLAIR	Pharmacien attaché – EPSM Caen	Examineur

Thèse dirigée par Mathilde LECHEVREL et Jérôme QUINTIN

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie..... Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume
 Pharmacie clinique |

SEDILLO Patrick..... Pharmacie officinale

RICHARD Estelle..... Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Cette thèse vient clôturer plusieurs années d'études mais cela signifie plus encore pour moi. Je n'ai pas choisi le métier de pharmacien par hasard, c'est un rêve de petite fille qui se réalise enfin. Ma famille pourra en témoigner, à l'âge de 10 ans je collectionnais déjà les boîtes de médicaments, je lisais les RCP et je créais mon propre Vidal. Plus qu'un simple métier, devenir pharmacien est ma vocation.

Je tiens alors à remercier en premier les différentes personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de cette thèse :

À *Mme LECHEVREL Mathilde*, pour avoir accepté de présider mon jury, je vous remercie de m'avoir fait confiance et encouragée à réaliser un travail sur le sujet du cannabis thérapeutique.

À *M. QUINTIN Jérôme*, pour m'avoir encadrée dans cette dernière étape de mes études en tant que directeur de thèse. Je tiens particulièrement à vous témoigner mes plus sincères remerciements pour avoir su vous rendre disponible et avoir pris en considération le timing serré que je vous ai imposé, tout en restant le plus consciencieux possible : merci !

Je remercie également *Mme AUCLAIR Valérie* pour sa participation à ce jury, pour sa curiosité qui lui a fait accepter cette place dans cette thèse et pour sa joie de vivre lors de notre collaboration au stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année à l'EPSM de Caen.

Ensuite, je tiens particulièrement à remercier *Mme PRUVOST Nathalie* pour la confiance qu'elle m'a accordée en m'ouvrant les portes de son officine durant toutes mes études. Grâce à cette opportunité, j'ai pu mettre en pratique sur le terrain les connaissances théoriques que l'Université me délivrait. Un grand merci également à Camille pour sa générosité et son empathie envers les patients, merci d'avoir été mon exemple et d'être un pharmacien au top ! J'espère que nous continuerons cette aventure dans une association future afin d'œuvrer ensemble pour le bien-être de nos patients.

Enfin je tiens à remercier mes proches :

À mes *grands-parents* qui ont suivi avec intérêt (et même parfois avec implication) toutes mes années d'études, je suis chanceuse de les avoir encore auprès de moi et j'en suis certaine ils sont fiers de la première Docteur de la famille.

À mes parents, *Pascale et Laurent*, qui m'ont toujours encouragée à donner le meilleur de moi-même malgré les nombreuses difficultés qui se sont imposées à nous. Merci d'avoir fait en sorte que mon rêve se réalise, merci d'avoir toujours cru en moi... et merci d'avoir sponsorisé ces six années d'études !

À mon frère *Antonio*, pour l'amour particulier que tu me témoignes et ton humour singulier qui m'a constamment remise en question et poussée dans mes retranchements.

À *Grégoire*, mon conjoint, un simple « merci » n'est que trop peu pour exprimer tout ce que tu m'as apporté durant ces dures années de labeurs. Merci pour ton soutien dans les périodes de stress avant les examens, merci pour ton réconfort dans les moments difficiles et merci pour ton naturel optimisme qui entraînerait n'importe qui à surpasser l'impossible !

À ma belle-famille, *Christelle, Éric, Valentin et Morgane*, pour avoir simplement été présents et m'accepter telle que je suis.

À *Laurence et à Jacques*, mes fidèles supporters depuis toujours, merci de m'avoir secouée quand j'ai pu douter de moi et de m'avoir invitée à faire des pauses à l'heure de l'apéro !

À ma *Lulu*, le couteau-suisse de cette thèse, sans qui je n'aurais pas réussi ce travail. Merci du fond du cœur pour ton humilité, pour avoir accepté de m'aider dans cette mission digne d'un James Bond, pour tes idées et ton partage de connaissances : tu m'es indispensable.

À *tous mes amis*, de la maternelle jusqu'à aujourd'hui en passant par le lycée, qu'ils soient cavaliers, badistes ou bien rockeurs, qu'ils soient à Lyon, à Paris ou à Bordeaux : MERCI à tous d'être mes amis.

À mon petit chien *Disco*, pour avoir su rythmer mes révisions en réclamant des sorties, pour tous ces moments d'évasions lors de nos promenades et pour ces moments de tendresse qui ont su m'apaiser... je ne t'oublierai jamais.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières.....	3
Liste des abréviations.....	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	6
I. Introduction	7
II. Le cannabis : découverte, utilisations et propriétés.....	9
A. Histoire de la plante.....	9
1. La découverte et la diffusion	9
2. De 3 000 ans av. J.-C. à 476 ans ap. J.-C. : l'Antiquité	11
3. Du V ^{ème} au XV ^{ème} siècle : l'usage du cannabis à la période médiévale	12
4. Du XV ^{ème} au XVIII ^{ème} siècle : l'époque des temps modernes	13
5. Le XIX ^{ème} siècle : le siècle d'or du cannabis	14
6. Du XX ^{ème} siècle à nos jours : l'époque contemporaine	18
B. Éléments de botanique et utilisations	22
1. Classification.....	22
2. Description	24
a. Étude macroscopique	24
b. Étude microscopique	27
3. Les différentes utilisations du chanvre et ses appellations	28
C. Composition chimique	30
1. Les molécules cannabinoïdes	30
2. Pharmacologie.....	32
a. Pharmacocinétique.....	32
b. Pharmacodynamie.....	35



c. Toxicité du THC	38
3. Le système endocannabinoïde	41

III. L'émergence du cannabis médical44

A. Le cannabis médical	44
1. Évolution de la réglementation générale	44
2. Qu'est-ce que le cannabis médical ?	46
3. Les spécialités pharmaceutiques en détail	49
B. Exemples et cas concrets	56
1. Les pays pionniers : États-Unis, Canada et Israël	56
a. Histoire de la législation	56
b. Le cadre juridique actuel	61
c. Les modalités d'accès	64
2. En Europe : des législations variées	69
a. Les Pays-Bas	69
b. L'Italie	72
c. L'Allemagne	74
d. Le Royaume-Uni	76
e. Comparatif à l'échelle européenne	79

IV. État des lieux et suivi de la législation française sur le cannabis thérapeutique81

A. Législation d'hier et d'aujourd'hui	81
1. Histoire, production et consommation	81
2. Encadrement des spécialités pharmaceutiques	83
B. Évolution du statut du cannabis thérapeutique	86
1. Réflexion et création d'un comité	86
2. Expérimentation	88
a. Mise en place d'un cadre	88
b. Mise en œuvre	91
c. L'expérimentation en détail	92

V. Conclusion.....97

Bibliographie.....	100
Annexes.....	111
Annexe 1. Tableau des différents facteurs de risques des « drogues »	111
Annexe 2. Critères diagnostiques du trouble de l’usage du cannabis	112
Annexe 3. Document autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales au Canada	113
Annexe 4. Politiques d’autorisation du cannabis séché adoptées par les organismes provinciaux	115
Annexe 5. Questionnaire DN4	116
Annexe 6. Questionnaire MDASI	117
Annexe 7. Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l’article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l’interdiction d’opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés	119
Annexe 8. Serment de Galien.....	121

Liste des abréviations

2-AG	2-ArachidonylGlycérol
AMC	Association Médicale Canadienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Agence de Revenu du Canada
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BfArM	Institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
BRM	<i>Botanical Raw Material</i>
CBC	CannaBiChromène
CBD	CannaBiDiol
CBG	CannaBiGérol
CBN	CannaBiNol
CBPM	<i>Cannabis-Based Products for Medicinal use</i>
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CND	<i>Commission on Narcotic Drugs</i> (Commission des stupéfiants des Nations Unies)
CSA	<i>Controlled Substances Act</i>
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CST	Comité Scientifique Temporaire
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IMCA	<i>Israeli Medical Cannabis Agency</i>

NAEs	N-acyléthanolamines
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMC	<i>Office of Medicinal Cannabis</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PUI	Pharmacie à Usage Interne
RACFM	Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales
RAMM	Règlement sur l'Accès à la Marijuana à des fins Médicales
RMFM	Règlement sur la Marijuana à des Fins Médicales
SCFM	Établissement militaire chimique et pharmaceutique italien
SEP	Sclérose En Plaques
SIDA	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
SSPT	Syndrome de Stress Post-Traumatique
THC	TétraHydroCannabinol
USA	<i>United States of America</i>
VIH	Virus de l'Immunodéficiency Humaine

Liste des figures

Figure 1 : amphore de la tribu Yangshao striée à l'aide de cordes de chanvre.....	9
Figure 2 : diffusion du cannabis depuis la Chine en passant par l'Europe jusqu'au continent Américain	10
Figure 3 : représentation occidentale de cannabis.....	12
Figure 4 : les fumeurs de haschich, Moreau de Tours et le club des Hachichins	16
Figure 5 : teintures de cannabis.....	17
Figure 6 : représentation visuelle de la concentration en THC et CBD présents au sein de <i>C. sativa</i> L., <i>C. sativa</i> var. <i>indica</i> , et <i>C. sativa</i> var. <i>ruderalis</i>	23
Figure 7 : illustration d'une feuille de cannabis.....	25
Figure 8 : planche botanique de <i>Cannabis sativa</i> L. par EW Smith	26
Figure 9 : image microscopique de poudre de chanvre.....	27
Figure 10 : macrophotographie de poils sécréteurs de résine (10:1) d'après Hawoodrose.....	28
Figure 11 : évolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis	29
Figure 12 : structure des principaux cannabinoïdes	31
Figure 13 : pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis	34
Figure 14 : localisation dans l'organisme des récepteurs CB1 et CB2.....	36
Figure 15 : le système endocannabinoïde dans le système nerveux	37
Figure 16 : synthèse, libération et dégradation de l'anandamide.....	42
Figure 17 : carte des pays du monde autorisant l'accès au cannabis médical.....	45
Figure 18 : carte des pays européens autorisant le cannabis à des fins médicales	46

Figure 19 : exemples de produits au CBD	47
Figure 20 : préparation à base de cannabis produit par Bedrocan	48
Figure 21 : comparaison des squelettes moléculaires de la nabilone (CESAMET [®]) et du THC ou MARINOL [®]	49
Figure 22 : packaging du MARINOL [®]	50
Figure 23 : packaging du CESAMET [®]	50
Figure 24 : packaging du SATIVEX [®]	51
Figure 25 : packaging de l'EPIDYOLEX [®]	51
Figure 26 : à gauche, Dennis Peron dans son club / à droite, Brownie Marie sur une manifestation pour la marijuana médicale	56
Figure 27 : États ayant légalisé l'usage médical ou non-médical du cannabis (1996-2020)	58
Figure 28 : législation des États sur la vente de cannabis à usage médical et non-médical.....	62
Figure 29 : timbres d'accise des provinces de l'Alberta, de l'Ontario et du Québec.....	67
Figure 30 : évolution des ventes de cannabis médical de 2014 à 2020 en Italie par les pharmacies selon les fournisseurs	73
Figure 31 : répartition des 4 principales indications en fonction du dronabinol, des fleurs de cannabis, du SATIVEX [®] et de l'extrait de cannabis	76
Figure 32 : répartition des 158 réponses à l'enquête nationales des patients déclarant consommer du cannabis pour une maladie ou des effets secondaires d'un traitement.....	78
Figure 33 : comparaison de la culture du cannabis thérapeutique et du chanvre.....	81
Figure 34 : répartition du nombre de centres distributeurs de dronabinol en regard du nombre de prescripteurs et de patients en France en 2017.....	84
Figure 35 : opinions sur des modifications de la législation sur le cannabis selon le fait de l'avoir expérimenté ou non (en %)	86

Figure 36 : structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical en France93

Liste des tableaux

Tableau 1 : les différents chémotypes de chanvre.....	32
Tableau 2 : présentation, contenu et indications recommandées des produits standardisés du laboratoire Bedrocan	48
Tableau 3 : récapitulatif des spécialités pharmaceutiques	55
Tableau 4 : historique de la légalisation du cannabis et quantité autorisée.....	66
Tableau 5 : spécificités de la mise à disposition du cannabis thérapeutique aux Pays-Bas, en Italie, en Allemagne et au Royaume-Uni	80
Tableau 6 : critères d'inclusion des patients à l'expérimentation du cannabis thérapeutique	94

I. Introduction

Le *Cannabis* var *-sativa, indica* ou *ruderalis-*, que l'on retrouve sous diverses appellations, est une plante qui regorge de curiosités, tant sur un point de vue historique que botanique. Il n'est donc pas surprenant qu'elle soit l'une des plantes les plus anciennes de la pharmacopée utilisée par l'Homme. Originaire d'Asie centrale, cette plante fut découverte plus de mille ans avant notre ère, sur les pentes de l'Himalaya. Au fil de son évolution, l'Homme a su exploiter les nombreuses qualités du cannabis, dont chaque partie se trouve avoir une utilité : les fibres du chanvre ont tout d'abord été reconnues dans le monde du textile et de la navigation puis ses graines dans l'alimentation pour sa richesse en oméga 3 et 6 et enfin ses fleurs en tant que remède traditionnel ou « plante à pouvoirs » lors des rites religieux. Le cannabis est alors victime de son succès quand on comprend que les molécules qu'il contient sont psychoactives et que sa consommation devient problématique. Il est d'ailleurs inscrit depuis 1961 comme « substance ayant un potentiel d'abus élevé et présentant un risque grave pour la santé publique, et une faible valeur thérapeutique » dans la Convention unique sur les stupéfiants, au même titre que l'héroïne. Le cannabis est considéré depuis comme une plante dangereuse, avec un risque pour la santé publique et prohibée par les gouvernements du monde entier.

Si aujourd'hui le terme de « drogue » est synonyme de stupéfiant, il n'a cependant pas toujours été employé à des fins péjoratives. Les drogues étaient considérées auparavant comme des matières premières, au même titre que les épices, mises en ventes par les herboristeries et les drogueries. Selon l'Académie nationale de Pharmacie, ce terme proviendrait du néerlandais *droog* « matière sèche », qui définit tout produit ayant quelque propriété médicamenteuse, employé à l'état brut, tel qu'il existe dans la nature ou après des opérations matérielles qui n'exigent aucune connaissance pharmaceutique (1). Selon son origine animale, végétale ou chimique, la « drogue » en pharmacie sert de matière première à la réalisation de médicaments. Avec le phénomène massif de toxicomanie depuis la fin du XIX^{ème} siècle, la définition de ce mot se voit généralisée pour devenir synonyme de stupéfiant, terme souvent réduit également aux psychotropes illégaux. Si à présent nous ouvrons le Larousse, le terme de « drogue » est défini comme une « substance psychotrope naturelle ou synthétique, généralement nuisible pour la santé, susceptible de provoquer une toxicomanie, et consommée en dehors d'une prescription

médicale » (2). Toutefois, si pour certains le cannabis n'est qu'une drogue au sens actuel, pour d'autre le cannabis est une drogue au sens traditionnel et restent persuadés du potentiel thérapeutique de cette matière première dans la fabrication de médicaments.

Les mentalités ont fini par évoluer puisqu'aujourd'hui de nombreux pays, partout dans, le monde utilisent le potentiel thérapeutique du cannabis en médecine. Cependant, la politique en place fluctue considérablement selon les pays, y compris au sein de certains pays européens. Alors qu'il est le leader européen dans la production de chanvre et le plus gros consommateur de cannabis, la France reste le pays ayant le plus de retard sur le sujet. Cette plante, au centre d'un éternel débat entre « prohibition » et « intérêt thérapeutique », finit tout de même par faire ses preuves. Vingt-cinq ans après la première légalisation du cannabis thérapeutique en Californie, l'Union Européenne réfléchit à une monographie dans la Pharmacopée et la France se lance dans une expérimentation du cannabis thérapeutique.

Dans cette thèse, nous détaillerons dans une première partie l'histoire du cannabis à travers les grandes périodes de l'Histoire puis nous préciserons la botanique de cette plante étonnante et enfin nous verrons la composition chimique et les aspects de pharmacologie, notamment du système endocannabinoïde. L'étude des législations étrangères est une démarche essentielle à la France afin d'introduire le cannabis dans une thérapie conventionnelle. Ainsi, la deuxième partie sera consacrée à l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes en thérapeutique, avec tout d'abord une définition générale puis la présentation de cas concrets de pays européens et d'autres pays du monde qui ont mis en place une réglementation pour l'accès au cannabis médical. Puis nous présenterons la législation et son évolution en France et terminerons en abordant la situation actuelle avec les spécificités de l'expérimentation, débutée en mars 2021.

II. Le cannabis : découverte, utilisations et propriétés

A. Histoire de la plante

1. La découverte et la diffusion

Le premier indice de l'utilisation du chanvre remonte à la découverte de pots réalisés à l'aide de ses fibres en Chine en 4 800 av. J.-C (*Figure 1*). Très vite, on découvre que le chanvre est précieux de par cette fibre solide. On en fait des vêtements pour la bourgeoisie mais aussi une multitude de produits dédiés à la pêche (filets, voiles de bateaux, cordages, etc.). Cette fibre va très vite devenir l'objet des premiers échanges commerciaux entre l'Asie et l'Europe (3,4).



Figure 1 : amphore de la tribu Yangshao striée à l'aide de cordes de chanvre (4)

Le cannabis s'est alors répandu dans toutes les zones tempérées et tropicales (3) (*Figure 2*) :

- de la Chine vers l'ensemble du continent indien,
- vers l'Ouest, avec l'avancée des Scythes (pays du Moyen-Orient),
- vers les pays du Maghreb avec les conquêtes arabes,
- en Occident avec l'invasion des Arabes en Europe,
- en Amérique avec la conquête espagnole.



n°1 : continent indien / n°2 : pays du Moyen-Orient / n°3 : pays du Maghreb / n°4 : Europe / n°5 : Amérique

Figure 2 : diffusion du cannabis depuis la Chine en passant par l'Europe jusqu'au continent Américain

2. De 3 000 ans av. J.-C. à 476 ans ap. J.-C. : l'Antiquité

Durant l'Antiquité, sont découvertes les propriétés du cannabis (3). En 2 337 av. J.-C., les chinois l'utilisaient mélangé avec du vin comme anesthésiant sous le nom de « *Mafo Sam* », préconisé pour réduire les douleurs lors des interventions chirurgicales. L'empereur chinois Sheng Nung, herboriste de formation, le décrit pour la première fois dans la plus vieille des pharmacopées, le *Pen ts'ao ching – Traité des herbes médicinales*, où l'on retrouve la trace de son utilisation en tant que remède dans l'asthénie, les rhumatismes, la goutte et la malaria, mais aussi en tant que plante qui produit des hallucinations (4). Il distingue déjà le cannabis psychoactif *ma fan* du cannabis non psychoactif *ma tze* (5).

La médecine ayurvédique indienne indique qu'on l'utilisait sous forme de boisson sacrée : le *bangh*. Cette préparation à base de feuilles de cannabis infusées était bue lors de rites religieux afin d'éloigner le Mal, c'était donc à l'époque une plante sacrée. Côté médecine, on l'utilisait surtout comme antidouleur lors des règles douloureuses ou sur les dents cariées en appliquant du *charas*, de la résine de cannabis (3).

Puis a été trouvé le papyrus d'Ebers de l'Égypte pharaonique, daté de 1 550 av. J.-C., qui évoque le chanvre dans la même catégorie que l'opium, la jusquiame ou la mandragore et mentionne des formules qui utilisent le cannabis pour soulager douleurs et inflammations (6).

La diffusion du cannabis notamment en Europe se fit surtout par les conquêtes des Scythes (peuple de guerriers nomades indo-européens). En effet, on échangeait le coton de l'Inde, le lin de méditerranée et le chanvre d'Asie. Ce fut également le moyen de répandre l'usage religieux du cannabis. Les Scythes en faisaient un breuvage afin de lutter contre la peur avant les combats (4).

Plus tard en Occident, Dioscoride et Galien soulignaient les propriétés psychoactives de cette plante. La figure ci-dessous est l'une des premières représentations occidentales de cannabis, extrait des travaux de Dioscoride *Manuscriptum Dioscorides Constantinopolitanus* (3).



Figure 3 : représentation occidentale de cannabis (7)

3. Du V^{ème} au XV^{ème} siècle : l'usage du cannabis à la période médiévale

Le Moyen-Âge est marqué essentiellement par le développement de la culture et l'utilisation du cannabis en Orient et par l'apparition du terme haschich (3). Deux sectes sont à l'origine de ce développement : la secte de Hasan et celle des Soufis. La première est à l'origine de l'Ordre des Hashishiyans en Perse (traduit en Occident par « Assassins »). Elle avait pour mission d'assassiner les opposants politiques. Hasan capturait des jeunes hommes et leur permettait d'avoir accès, dans sa forteresse, au plaisir charnel tout en consommant une potion secrète à base de haschich. Ces jeunes hommes devenaient ses disciples, prêts à être envoyés afin d'assassiner ses adversaires. La deuxième secte des Soufis s'est étendue à partir du VIII^{ème} siècle et est décrite comme une branche mystique et contemplative de l'Islam. Les disciples, recrutés parmi les pauvres qui n'avaient pas les moyens d'acheter du vin, avaient accès au haschich qui leur permettait la méditation, la prière et le jeûne pour une dévotion religieuse. Les Soufis répandent au XIII^{ème} siècle la consommation de cannabis dans la société islamique en Syrie et en Égypte. Les musulmans étant privés de la consommation d'alcool par leur religion trouvent dans le chanvre des effets plaisants sans pour autant constituer un péché. En effet, le prophète

Mahomet de son vivant n'a pas connu l'utilisation des préparations à base de cannabis et ne l'a donc pas explicitement interdit dans le Coran, contrairement aux boissons fermentées (alcool, vin, bière). L'usage du haschich se généralise alors pour atteindre toutes les classes de la population. Outre l'effet récréatif on découvre que cette plante est aussi dotée de nombreuses vertus thérapeutiques. Le cannabis trouve sa place dans la pharmacopée iranienne (8,9).

La diffusion continue à se faire progressivement, notamment en Afrique, fortement influencée par l'Islam. En Égypte, la classe des riches est déjà très marquée par l'usage du cannabis depuis le papyrus de l'époque pharaonique, sa consommation se propage alors à la population entière. D'autant plus que le chanvre permet de fabriquer du papier et va faciliter la diffusion du Coran. La Bible de Gutenberg sera d'ailleurs, pour certains exemplaires, imprimée sur du papier de chanvre à partir de 1455 (4).

Au vu de la propagation assez rapide des propriétés du cannabis, l'Église du XII^{ème} siècle met en place la première démarche répressive contre cette « herbe diabolique » utilisée en sorcellerie. Cette mesure fut vaine et le chanvre sera représenté dans l'une des planches de l'ouvrage qui regroupa toutes les connaissances botaniques, zoologiques et médicales de l'époque médiévale : l'*Hortus sanitis*, « Jardin de santé » en latin (3).

4. Du XV^{ème} au XVIII^{ème} siècle : l'époque des temps modernes

C'est au début de la Renaissance, grâce à la découverte du Nouveau Monde en 1492, que le chanvre va connaître un tournant essentiel dans son histoire (4,5). Il est à l'époque un des matériaux essentiels de la construction navale et Christophe Colomb, en l'utilisant pour ses voiles, ses cordages, dans l'étanchéification de sa coque mais aussi en tant que matière première pour éclairer le navire permet de démontrer l'utilité accrue du chanvre. Lors de la découverte des nouvelles terres, Christophe Colomb a pu planter les graines de cannabis qui avaient été chargées dans le bateau avant son départ et qui avaient pour but initial de pouvoir reconstruire un navire en cas de naufrage. C'est ainsi que le cannabis arriva en Amérique. Ce matériel devient alors un élément stratégique dans la marine et on ordonne la production en grande quantité. Des tensions se créent ainsi entre certains pays, au même titre que pour le pétrole aujourd'hui.

Le fait que le chanvre soit de plus en plus répandu dans le milieu agricole permet un accès plus facile à la population qui le consomme d'autant plus. Son utilisation thérapeutique reste tout de même en marge. Carl von Linné décrit cependant le *Cannabis sativa* en 1753.

Il faut attendre 1797 et le père de l'homéopathie, Samuel Hahnemann, pour remettre au goût du jour les vertus thérapeutiques du cannabis. Il écrit : "*si jusqu'à présent ce ne sont que les graines qui sont utilisées, il semble que d'autres parties de la plante soient encore plus efficaces et méritent également de gagner en considération*". C'est ainsi que le *Cannabis sativa* L. fait partie des premières plantes utilisées en homéopathie (4).

5. Le XIX^{ème} siècle : le siècle d'or du cannabis

Tout au long du XIX^{ème} siècle vont apparaître les premières descriptions scientifiques du cannabis et la confirmation de son intérêt médical. C'est donc un siècle capital pour cette plante (10).

L'arrivée en France du cannabis est liée à la conquête de l'Égypte par les troupes napoléoniennes de 1798 à 1801, où de nombreux médecins et pharmaciens étaient présents. Dans ce pays musulman l'alcool n'est pas disponible et est substitué par les produits locaux à base de cannabis. Cette consommation de chanvre a sur les soldats un effet ravageur qui engendre un problème non seulement militaire mais aussi de santé publique. Napoléon lui-même fut attaqué au couteau par un fanatique en ivresse cannabique. Dès lors, Bonaparte interdit dans toute l'Égypte par un décret du 8 octobre 1800 la consommation de produits à base de sommités fleuries de chanvre. C'est la première prohibition officielle. Surpris de cette décision les médecins français commencent à s'intéresser aux propriétés du chanvre et décident de le ramener en France. Le chanvre fait alors son apparition en tant que plante thérapeutique dans le premier Codex français des médicaments en 1818.

Mais tout commence réellement vers 1830, quand un médecin irlandais, qui travaille sur l'épidémie de choléra, William Brooke O'Shaughnessy, est envoyé en Inde, pays considéré comme le lieu de propagation de cette bactérie (5). Il crée le collège médical de Calcutta et souhaite étudier la médecine traditionnelle. Il découvre alors le cannabis, cette herbe largement consommée par les locaux, et s'aperçoit, au fur et à mesure d'expériences personnelles et sur des

animaux, la double dimension thérapeutique et psychotrope de cette plante ancestrale. William Brooke O'Shaughnessy va recommander l'utilisation du cannabis dans les toutes premières indications telles que les douleurs notamment menstruelles, les spasmes, les convulsions et l'épilepsie, le tétanos, la rage, la toux et l'asthme, les migraines, le manque d'appétit, etc. Ce médecin irlandais va rapporter ses connaissances sur le cannabis dans le monde occidental lors de son retour en Europe en 1840 et le décrira comme « le remède à tout faire du XIX^{ème} siècle ».

À partir du moment où le cannabis arrive en Europe, c'est un vrai chassé-croisé qui va s'opérer avec l'Égypte et l'année 1840 va être capitale. Un médecin psychiatre français, Joseph Moreau de Tours, va accompagner un malade au Caire et va faire la rencontre de Louis Aubert-Roche, un épidémiologiste français. Ce dernier a notamment publié un traité sur la peste et ses traitements, dans lequel il préconise l'utilisation de cannabis, sous forme de confiture : la dawamesk, qui signifie « médicament musqué » (3). Elle est composée d'un mélange de beurre rance, de cannabis, aromatisée au miel, à la vanille, à la cannelle, à la pistache, à l'amande douce et au musc et d'une quantité plus ou moins importante de plantes hallucinogènes de la famille des Solanacées. Cette rencontre est fondamentale puisque Moreau de Tours va être séduit et captivé par le cannabis qu'il ne quittera plus jamais. Il sera reconnu comme étant « l'homme-clef du haschich » qui a fait entrer le cannabis dans l'histoire de la médecine et de la psychiatrie.

Dès leur retour à Paris en 1843, Louis Aubert-Roche et Joseph Moreau de Tours découvrent les propriétés du cannabis au fur et à mesure de sa consommation, par ingestion et en le fumant. Séduits par leurs expérimentations, ils finissent par organiser des soirées afin de « s'initier » à l'ivresse du haschich. Ils proposent notamment la fameuse confiture, la dawamesk. Le milieu poétique et littéraire est séduit et on voit la création de clubs, notamment celui des Hachichins (*Figure 4*), en 1845, où se retrouvaient Théophile Gautier, Charles Baudelaire, Eugène Delacroix, Alexandre Dumas ou encore Honoré de Balzac (5).



Figure 4 : les fumeurs de haschich, Moreau de Tours et le club des Hachichins (4)

Joseph Moreau de Tours finit par écrire un livre qui représente les prémices mêmes du cannabis thérapeutique : *Du haschich et de l'aliénation mentale*. L'idée principale de ce livre est de « substituer aux malades mentaux, une folie artificielle à leur folie naturelle, une folie gouvernable par le médecin à leur folie peu contrôlable ». Cela rejoint le principe de l'homéopathie développé par Samuel Hahnemann : soigner par le mal (10).

À partir du milieu du XIX^{ème} siècle, l'ambivalence sur l'utilisation du cannabis apparaît : d'un côté l'augmentation des recherches scientifiques et une certaine fascination pour cette plante et de l'autre une répression accrue au vu des effets psychotropes dévastateurs. Cette situation est toujours d'actualité.

Entre 1840 et la fin du siècle de nombreux pharmaciens français sont convaincus de l'efficacité de cette plante et vont croire en l'avenir du cannabis (5,11). Ils publient des mémoires, des monographies et des articles scientifiques sur ses avantages thérapeutiques. En 1848, Edmond de Courtive, pharmacien à Paris, va soutenir sa thèse intitulée « Haschich, étude historique, chimique et physiologique » (12). Par son travail expérimental il va découvrir que selon la provenance du cannabis son activité sera différente et soutiendra Moreau de Tours et Aubert-Roche dans leurs recherches. Il conclura d'ailleurs par « C'est parce que je suis convaincu que cette plante, déjà si utile aux hommes, qui s'en habillent et en font des cordages qui les aident à sillonner les mers, peut les soulager dans leurs souffrances que je joins ma faible voix à celle de ces laborieux et dévoués médecins voyageurs, et que j'appelle l'attention des observateurs et des travailleurs sur le cannabis en général ». On dresse petit à petit un catalogue des affections dans lesquelles le chanvre est utilisé : peste, tétanos, choléra, rage, épilepsie,

névralgies, fièvre, douleurs rhumatismales, vomissements, hoquet, *delirium tremens*, dysenterie, migraines, dysménorrhée, dermatoses prurigineuses et des applications en ophtalmologie. C'est aussi la période où la morphine connaît un grand succès. En 1866 le chanvre fait son entrée dans la Pharmacopée française et est disponible dans les pharmacies sous diverses formes, malgré la complexité de standardiser les doses (5). On peut se procurer des mélanges à base de cannabis, des pastilles infusées au haschich ou encore des cigarettes indiennes au chanvre de Grimault et Cie, réputées pour soigner l'asthme ou toute autre affection bronchique. Les médecins se rendent cependant compte qu'en Afrique du Nord le haschich est frelaté avec d'autres plantes psychoactives. Ils décident donc de créer leur propre teinture de cannabis, forme galénique où les principes actifs sont extraits après macération dans l'alcool (*Figure 5*).



Figure 5 : teintures de cannabis (13)

Plus les recherches avancent plus la communauté scientifique se rend compte que le chanvre est un sédatif, hypnotique et antalgique concurrençant l'opium et susceptible de le remplacer car entraînant beaucoup moins d'effets indésirables narcotiques (5,11). En 1891, Eusèbe Ferrand, un autre pharmacien français, s'essaye à regrouper les avantages du haschich dans son *Aide-mémoire de pharmacie* et rassemble les principales indications. Les scientifiques continuent à être intrigués par cette plante mais se heurtent à de nombreuses difficultés. Les progrès de la chimie à ce moment-là vont permettre d'isoler les principes actifs de nombreuses plantes appartenant aux familles des alcaloïdes et des hétérosides (comme la codéine, la quinine ou la papavérine). Malheureusement, appartenant à la famille des terpènes, les molécules qui composent le cannabis sont plus difficiles à identifier. Il est aussi compliqué de prévoir les effets car en fonction du type de préparation, de la dose et de la susceptibilité individuelle il découle du chanvre des résultats très variables.

L'utilisation du cannabis est en plein essor mais non sans poser de problèmes et particulièrement dans les colonies européennes (6). Les autorités scientifiques, notamment britanniques, décident alors de créer, en 1893, la première commission chargée d'étudier scientifiquement le sujet des « psychoses à chanvre ». Cette enquête montre que seules les grosses quantités de cannabis peuvent entraîner des troubles mentaux contrairement aux faibles doses.

À la fin du XIX^{ème} siècle, le cannabis subit une perte rapide de popularité (10). Les médecins ont toujours des difficultés à adapter les doses thérapeutiques ce qui a pour répercussion soit de ne pas avoir d'effet chez les patients soit d'entraîner des effets indésirables. La seringue hypodermique, inventée par Pravaz, se généralise. La morphine étant soluble dans l'eau, contrairement aux cannabinoïdes, elle devient l'antidouleur de référence étant donné sa rapidité d'action et son utilisation facile. Bien que les cannabinoïdes soient insolubles dans l'eau, ce n'est de toute façon pas par cette voie d'administration qu'il sera utilisé. Du fait de son caractère lipophile très vite découvert, la voie orale ou l'inhalation seront à privilégier. Les découvertes pastoriennes ainsi que la montée du mouvement hygiéniste en 1865 font reculer son utilisation thérapeutique. Le cannabis disparaît alors au fur et à mesure des pharmacopées occidentales tout en étant de plus en plus prohibé en Europe. Il est retiré de la pharmacopée française en 1950.

6. Du XX^{ème} siècle à nos jours : l'époque contemporaine

Au début du XX^{ème} siècle, le cannabis continue à se répandre et à être consommé, notamment par les esclaves des plantations de coton de la Nouvelle-Orléans pour oublier leurs conditions de vie (4). Après le début de la révolution mexicaine en 1910, de nombreux mexicains affluent aux États-Unis (USA) et importent en masse la marijuana, terme mexicain pour désigner un mélange d'herbes utilisées pour soigner certaines maladies.

L'histoire du cannabis est surtout liée à celle de la musique, particulièrement aux États-Unis (14). La Nouvelle-Orléans est le berceau du jazz. Cette nouvelle musique, dont Louis Armstrong est ambassadeur, a permis d'initier subtilement la population au cannabis. Les jazzmen consommaient du cannabis afin de trouver de l'inspiration et d'être plus créatifs. Ils

utilisaient ensuite de l'argot dans leurs chansons en remerciement cette « beu », « jive », « weed » ou « reefer ». Le jazz était joué dans des clubs privés où le cannabis était consommé par des minorités. En effet, depuis son arrivée aux USA, la marijuana est associée à deux groupes distincts : les afro-américains et jazzmen de la Nouvelle-Orléans et les mexicains. Petit à petit le jazz gagne en popularité et rassemble à Harlem les « Blancs » et les « Noirs », malgré la vague d'interdiction qui sévit. Le gouvernement, méconnaissant le cannabis, a peur que les « Noirs » qui fument séduisent les jeunes femmes blanches et les rendent accros ou les entraînent dans la prostitution. À partir de 1930, le chef du bureau des narcotiques, Harry J. Anslinger va mener une véritable guerre contre « la plante verte ». En effet, treize années de prohibition de l'alcool viennent de s'écouler, et avec l'amendement de 1933, la lutte contre l'alcool devient caduque. La fin de la prohibition fait basculer la répression sur les « drogues » en général, et en particulier sur le cannabis. Les sanctions politiques et judiciaires prises et relayées auprès des médias après des histoires de meurtres au sein de plusieurs familles de couleurs s'apparentent plus à de la propagande raciste. 78% des New-Yorkais arrêtés durant cette période pour possession ou consommation de marijuana sont de couleur (14). Ce climat de tension monte petit à petit jusqu'à une véritable chasse aux « Noirs » et au ségrégationnisme. En 1937, submergé par cette image conviviale, détendue et joyeuse attribuée au cannabis, le Sénat américain le décrit comme une drogue et décide d'interdire sa consommation, sa détention et sa culture : c'est le *Marijuana Tax Act* (3). Toutefois, un rapport sur les dégâts de la marijuana à New-York, demandé par le maire de New-York, relate des résultats en totale opposition avec les arguments d'Anslinger. Voyant le nombre de prescriptions chuter et se trouvant dans l'obligation de posséder une licence pour le vendre, les entreprises pharmaceutiques stoppent la production de médicaments à base de cannabis. Il est supprimé de la Pharmacopée américaine en 1941 et ajouté avec l'opium et la coca dans les tableaux I et IV de la Convention unique sur les stupéfiants en 1961, catégorie contenant les drogues à fort potentiel d'abus et à valeur thérapeutique limitée.

Malgré la prohibition, le courant de jazz s'exporte dans le monde entier, avec ses représentations et ses messages. S'en suit le succès de la culture hippie, qui a contribué à la diffusion de la Marie-Jeanne. Les « Blancs » ne se cachent plus, ils fument et intègrent eux-aussi le cannabis dans leurs chansons (Cannabis de Gainsbourg, 1970). Le succès des chanteurs

pop-rocks de la génération « *Peace & Love* », comme les Beatles ou les Rolling Stones, sont l'origine de la vague de diffusion qui envahit la France, l'Espagne et l'Italie (6).

Parallèlement en Jamaïque, malgré une prohibition en 1913, la consommation de cannabis devient majoritaire sur l'île. Le mouvement rastafari (qui signifie « aux cheveux longs » car le Nouveau Testament stipule qu'aucun rasoir ne doit toucher la tête des justes), basé sur cette consommation, naît au milieu des années 70. Tout comme la montée du jazz contre la répression gouvernementale aux USA, les jamaïcains se défendent contre la colonisation britannique. On estime alors qu'environ 60 à 70% de la population jamaïcaine consomme à cette époque du ganjah, des sommités fleuries riches en résine, qualifiée de nourriture spirituelle (3). Cette population est alors très vite associée à la musique reggae qui connaît un franc succès, notamment grâce à Bob Marley ou Peter Tosh.

L'usage du cannabis continue à se développer sans limite aux États-Unis. Après la seconde guerre mondiale il était difficile d'attaquer les gens pour leur couleur de peau ou leur religion et le cannabis fut un moyen de contourner les politiques antiracistes. Tout comme la période de prohibition de l'alcool le président Nixon en 1970 veut déstabiliser toutes ces communautés et alloue des fonds afin de renforcer les contrôles des drogues, met en place des lois strictes avec un durcissement des peines et crée l'agence de lutte contre les stupéfiants aux États-Unis : la *Drug Enforcement Administration* (DEA).

Après des années de répression c'est grâce au mouvement hip-hop que les mentalités vont changer. Alors que sous la présidence de Ronald Reagan en 1980 la consommation de cocaïne et d'héroïne se démocratisait elle aussi à Wall Street, les chanteurs de hip-hop comme Snoop Dogg par exemple, dénonce les drogues dites « dures » et insistent sur l'autodestruction qu'elles engendrent contrairement au cannabis qui permet selon eux d'être « cool » et de « planer » sans violence (14).

Revenons-en à la pharmacologie lorsqu'en 1964, tout bascule : le professeur Mechoulam de l'université de Jérusalem, considéré comme le « père des cannabinoïdes », à force d'obstination, découvre la structure du delta-9-tétrahydrocannabinol, plus communément appelée THC, molécule principale responsable des effets psychotropes du cannabis (13). Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives et à partir de 1970, une vague de recherches est lancée dans de

nombreux instituts, soit plus de 1 000 études. Divers mouvements pour un usage libre du chanvre sont fondés, notamment en Californie et aux Pays-Bas. Des malades, rêvant de l'époque hippie et jazzy, découvrent au fur et à mesure des années de nouvelles applications médicales du cannabis récréatif. La véritable question du cannabis thérapeutique se pose au cours des années 1980 avec l'apparition du Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise (SIDA), où de nombreux malades consommaient du cannabis pour retrouver de l'appétit (15).

En 1986, le premier médicament à base de cannabinoïdes est autorisé aux États-Unis. Le MARINOL[®] contient du THC synthétique et il est prescrit pour soulager les nausées et vomissements lors des chimiothérapies. Les consommateurs, malades ou non, ne cessent de demander l'autorisation de culture personnelle de plants de cannabis. La Californie sera le premier état des États-Unis à légaliser le cannabis médical en 1996 malgré l'interdiction du gouvernement fédéral qui continue à poursuivre en justice les consommateurs de marijuana (13).

C'est véritablement en 2008 que la communauté scientifique commence à considérer le cannabis comme une plante ayant un intérêt thérapeutique. Le *College of Physicians*, la plus importante organisation médicale américaine, demande à évaluer les modes d'administration et les dosages optimaux ainsi que la comparaison d'efficacité par rapport à d'autres médicaments. En 2009, Barack Obama, président des États-Unis, arrête les poursuites fédérales dans les états qui ont légalisé le cannabis. Peu de temps après, d'autres pays tels que la Suisse autorisent également le chanvre médical en 2010 (13).

La France reste à cette époque un pays très réticent à l'usage du cannabis médical alors que c'est l'un des pays où la consommation de médicaments est l'une des plus importantes. L'utilisation comme médicament de substances dont on pourrait redouter des dérives de leur consommation n'est pourtant pas nouvelle et nous l'avons vu précédemment avec la morphine qui reste actuellement l'un des médicaments indispensables selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plusieurs questions se posent :

- La France, signataire de la convention unique sur les stupéfiants de 1961, classe le cannabis comme un stupéfiant et interdit par sa loi du 31 décembre 1970 sa détention, sa production et sa consommation : ce statut et cette législation doivent-ils changer ?

- Quelles seraient les conséquences d'une dépénalisation du cannabis ?
- Ne devrions-nous pas approfondir le sujet et réaliser de véritables essais cliniques permettant de dégager des conclusions suffisantes pour connaître la réelle balance bénéfices/risques ?

En 2003, la prescription du MARINOL[®] est autorisée en France *via* une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Dans les faits, le protocole très strict dissuade les prescripteurs : seulement 83 demandes entre 2001 et 2006 et 63 avis favorables en six ans (13). Pourtant, la population française est prête et s'intéresse au sujet puisque selon un sondage de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de 2003 : « 70% de la population française juge pertinente l'utilisation du cannabis thérapeutique ».

En septembre 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a initié les travaux sur le cannabis à usage médical en créant un comité scientifique sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France. Il aura donc fallu attendre près de 22 ans depuis la commercialisation du MARINOL[®] aux États-Unis, pour que soit réévalué le statut du cannabis en France.

B. Éléments de botanique et utilisations

1. Classification

Le cannabis est une plante qui a fait l'objet de plusieurs modifications quant à sa taxonomie suite aux recherches et aux désaccords qu'il a suscités mais également à l'évolution de la classification elle-même (16). Il a subi des transformations liées à la pression sélective naturelle d'une part mais aussi induite par l'activité humaine car le chanvre a cette faculté de s'adapter facilement à son environnement et aux contraintes que l'Homme lui impose afin qu'il atteigne les objectifs botaniques attendus. On a longtemps pensé qu'il existait plusieurs espèces de chanvre mais aujourd'hui il est admis uniquement le *Cannabis sativa* L. comme l'espèce unique du genre *Cannabis*. Les variétés, détaillées ci-dessous, n'étant pas suffisamment significatives et stables

dans le temps, sont considérées comme des sous-espèces. Le cannabis s'adaptant depuis son origine à son écosystème, il y aurait autant de variétés que de climats.

Afin de faciliter la compréhension, la littérature distingue ces variétés entre elles par des différences morphologiques mais aussi sur des compositions et donc des utilisations spécifiques. Le *Cannabis sativa* L. ou chanvre européen, décrit pour la première fois par le suédois Carl von Linné en 1753, est la variété la plus répandue dans le monde. Le *Cannabis sativa* var. *indica* est classifié en 1785 par Jean-Baptiste Lamarck, il le différencie du chanvre "européen" sans résine car c'est une variété sauvage riche en résine. Enfin le *Cannabis sativa* var. *ruderalis*, une variété sauvage d'Europe centrale, est classé en 1924 par le russe Janichevsk (3,17).

Ces différentes variétés de cannabis ont des compositions différentes notamment sur leurs teneurs en principes actifs (*Figure 6*), les principaux étant le tétrahydrocannabinol, dont l'abréviation est THC (substance psychoaddictogène), et le cannabidiol dont l'abréviation est CBD (substance non addictogène) (voir section ci-dessous, Les molécules cannabinoïdes). Par exemple le *Cannabis sativa* possède une forte teneur en THC contrairement au *Cannabis sativa* var. *ruderalis* (Tableau 1).

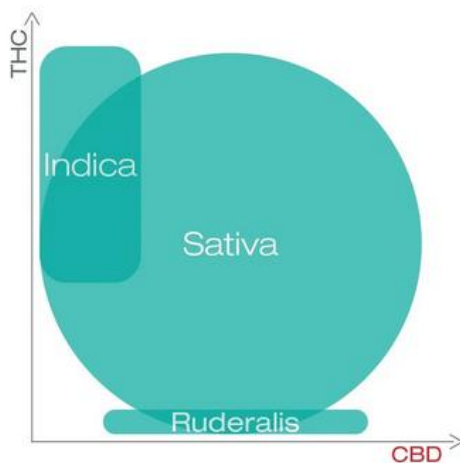


Figure 6 : représentation visuelle de la concentration en THC et CBD présents au sein de C. sativa L., C. sativa var. indica, et C. sativa var. ruderalis (18)

Le *Cannabis sativa* L. appartient à la famille des Cannabaceae, *Cannabis* signifiant "chanvre" en latin, *sativa* « planté, semé, cultivé » et la lettre L. permet d'identifier le botaniste suédois Carl von Linné qui a été le premier à classier scientifiquement cette plante.

Le *Cannabis sativa* L. peut être situé comme suit (19):

- Embranchement des Spermatophytes
 - Sous-embranchement des Angiospermes
 - Classe des Eudicotylédones
 - Ordre des Rosales
 - Famille des Cannabacées
 - Genre Cannabis

A noter que la famille des Cannabacées comprend 2 genres : *Cannabis* (plantes annuelles) et *Humulus* (plantes vivaces), chacun d'eux n'ayant qu'un seul représentant : le chanvre et le houblon respectivement. Ces deux genres ont une importance commerciale et industrielle (20). En effet, le chanvre fournit des fibres par ses tiges, de l'huile par les graines et de la paille par ses chènevottes. On l'utilise dans de nombreux domaines comme l'agriculture (litière, paillage, compost), la construction (isolation, briques de chanvre), l'énergie (biocarburant, granulés). Quant au houblon ou *Humulus lupulus*, on le connaît pour être l'ingrédient essentiel dans la fabrication de la bière.

2. Description

a. Étude macroscopique

Le cannabis est une plante à forte odeur caractéristique qui se reconnaît par une tige droite, raide et cannelée d'environ 1 à 2 mètres de hauteur, jusqu'à 6 mètres si les conditions de culture sont optimales (3,16,21). Cette tige est recouverte de trichomes glandulaires sécrétoires. Elle porte des feuilles caractéristiques de couleur verte, plus ou moins foncées, recouvertes de poils et placées primitivement opposées puis rapidement alternes sur la tige, palmatisées à 5 ou 7 segments inégaux en moyenne, toujours en nombre impair. Chaque segment est lancéolé, elliptique et à bord denté (*Figure 7*).



Figure 7 : illustration d'une feuille de cannabis (17)

Aujourd'hui, le chanvre est une plante herbacée et dioïque, c'est-à-dire que les fleurs mâles et les fleurs femelles se développent sur deux pieds différents. Des cultivars sélectionnés pour être monoïques permettent une plus grande homogénéité, favorable dans le cas du chanvre dit « à fibres », alors que des plantes dioïques restent plus favorables dans le cas du chanvre riche en cannabinoïdes.

En voici les principales caractéristiques (16) :

- la hauteur : le pied femelle (*Figure 8 – n°2*) est plus haut que celui du pied mâle (*Figure 8 – n°1*),
- le feuillage : le pied femelle est plus garni, plus feuillu contrairement au pied mâle qui est plus grêle,
- les fleurs : celles des pieds mâles se situent au sommet de la tige et forment une grappe dépassant les feuilles alors que les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes et forment des bouquets touffus,
- la résine : les fleurs femelles possèdent des bractées qui sont recouvertes de poils sécréteurs de résine. Les fleurs mâles en possèdent également mais dans des proportions moindres. Le terme « résine » est utilisé dans le langage courant et renvoi à proprement parler au trafic de drogues. En botanique, la résine de cannabis correspond en réalité à un exsudat, c'est-à-dire une matière première excrétée par la plante.

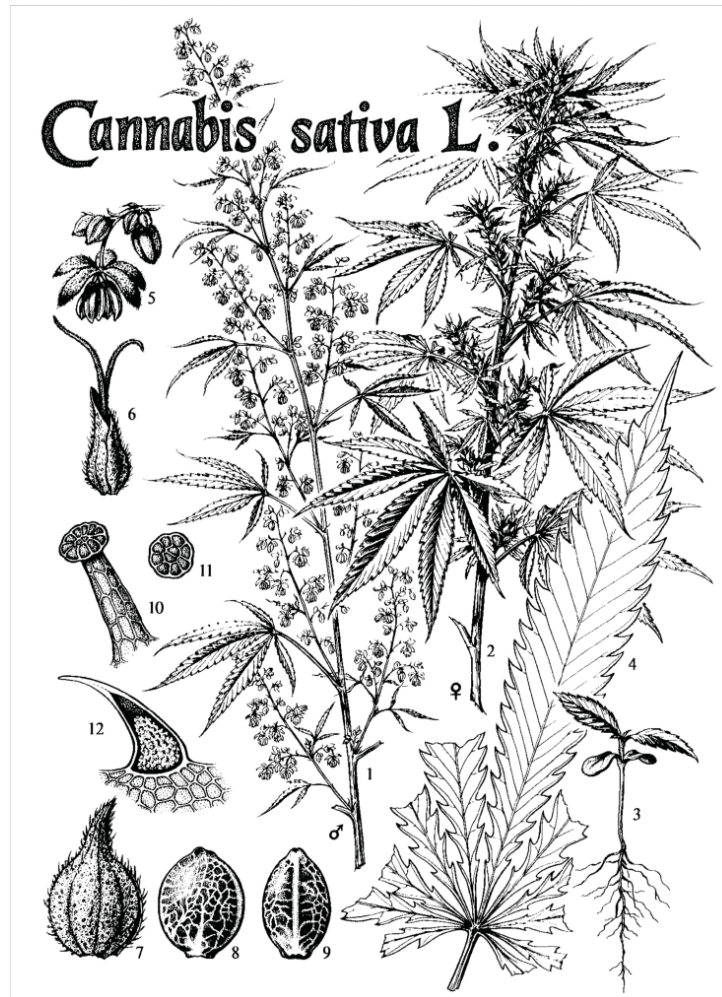


Figure 8 : planche botanique de *Cannabis sativa* L. par EW Smith (13)

La pollinisation de *Cannabis sativa* L. s'effectue par le vent, c'est donc une plante anémophile. Les pieds mâles produisent le pollen qui va être véhiculé par l'air jusqu'aux pieds femelles afin de produire une graine. Le fruit est un akène ovoïde et luisant de 2 à 3 millimètres appelé chènevis. Ce dernier produit une très grande quantité d'huile, riche en oméga 3 et 6, utilisée dans la fabrication de savons et de peintures. Ces graines constituent également un aliment pour les oiseaux et un appât pour la pêche.

Si la plante n'est pas fécondée, on la surnomme *sinsemilla* car « sans graines » en espagnol. Les calices non fertilisés continuent à grossir, le plant va produire des bractées avec des poils glandulaires qui vont se charger en résine odorante, riche en THC.

Cette plante dite annuelle nécessite d'être ressemée tous les ans. Le pied mâle se développe en premier et disparaît après la dissémination de son pollen au printemps tandis que le pied femelle vit jusqu'à ce que les akènes soient mûrs.

b. Étude microscopique

L'étude microscopique de la plante nous apprend que le cannabis possède sur la totalité de son corps trois types de poils caractéristiques (6,22) :

- les poils tecteurs pluricellulaires qui se situent sur la totalité de la plante (tiges, feuilles, sommités fleuries),
- les poils tecteurs unicellulaires qui se situent sur les feuilles et sont essentiels pour la diagnose. Ils ont une forme dite en « griffe de chat » très caractéristique et contiennent du carbonate de calcium (*Figure 9*),
- les poils sécréteurs de résine qui se situent principalement au niveau des fleurs femelles, sur les bractées (*Figure 10*).

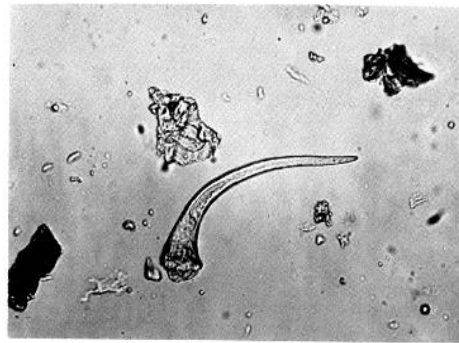


Figure 9 : image microscopique de poudre de chanvre (22)



Figure 10 : macrophotographie de poils sécréteurs de résine (10:1) d'après Hawoodrose (23)

3. Les différentes utilisations du chanvre et ses appellations

Nous devons distinguer deux types de chanvre dont l'utilisation est différente (3).

Premièrement le chanvre à fibres, dit également chanvre « textile », dont on récupère les fibres présentes dans les tiges. Ces fibres étaient utilisées par la marine pour la fabrication de voiles et de cordages, pour la confection de vêtements et de papiers très fins comme le papier à cigarettes ou même de billets de banque ! De nos jours, malgré un intérêt agricole et économique, sa culture est délaissée à cause de la concurrence des industries du coton, du lin et de la fibre textile synthétique.

Deuxièmement et contrairement à son cousin, le chanvre indien, dit également chanvre « à résine », n'est pas du tout tombé en désuétude, bien au contraire. Ses fibres étant plus courtes il ne peut pas être utilisé dans le domaine agricole. Cependant, il sécrète, au niveau des bractées des fleurs femelles, un exsudat, appelé résine. Cette sécrétion aurait vraisemblablement deux propriétés (24) :

- une défensive contre les rayons UV du soleil,
- une répulsive contre ses prédateurs, des insectes herbivores qui mangent les fleurs.

Cet exsudat, riche en molécules chimiques, contient les cannabinoïdes qui sont notamment psychoactifs. La molécule la plus recherchée est notamment le THC dont la teneur moyenne dans la résine a fortement augmenté en 20 ans, passant de 8% au début des années 2000 à 26,5%

aujourd'hui (Figure 11). Cette constante augmentation depuis 1990 est liée aux techniques d'hybridations et à la modification génétique des plants afin d'avoir accès à une résine toujours plus forte en THC et toujours plus psychoactive.

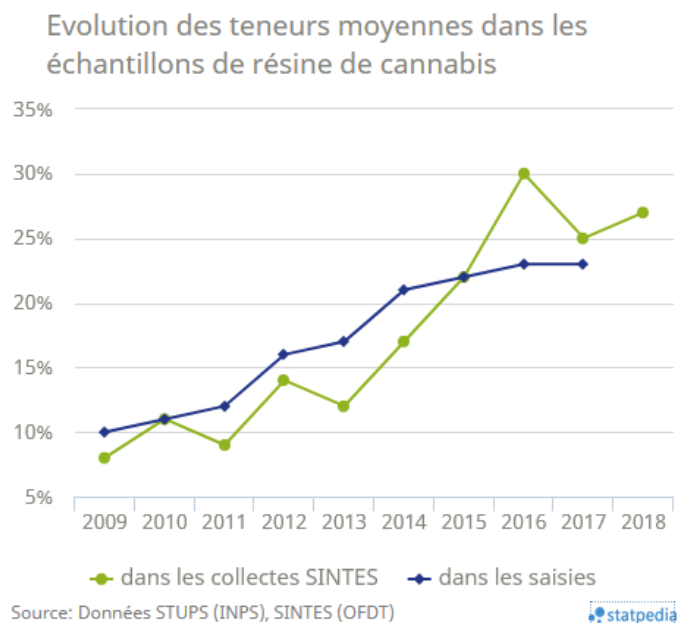


Figure 11 : évolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis (25)

La culture du cannabis, bien qu'elle soit en partie clandestine, est aujourd'hui très présente et ne cesse de s'accroître dans le monde entier pour sa composition en principes actifs aux propriétés stupéfiantes mais également thérapeutiques.

L'étude des différentes désignations du cannabis se révèle être une source intéressante pour la compréhension de l'histoire des mentalités à son égard. Les appellations diffèrent en fonction de la partie de la plante utilisée : l'herbe désigne les sommités fleuries desséchées puis pulvérisées et la résine correspond à l'exsudat des poils sécréteurs présents au niveau des fleurs femelles (3).

Tout d'abord l'*herbe*, la *beuh* ou encore le *zamal* en créole réunionnais fait référence au *cannabis*, nom scientifique du chanvre, et désigne la plante entière séchée. Plusieurs autres appellations existent selon la géographie et le type de préparation (26,27) :

- le *kief*, dans les pays Arabes, correspond au mélange de têtes de pieds femelles de cannabis, chargées en trichomes et de tabac,
- la *marijuana* aux USA ou *Marie-Jeanne* en France vient du Mexique et désigne à l'origine un mélange de mauvaises herbes. Cette désignation a par la suite évolué : « Marie » fait référence à la femme qui accompagne les soldats pour redonner de l'amour et « Juan » désigne un soldat de l'armée mexicaine, la marijuana est « l'herbe qui fait oublier aux soldats ses malheurs »,
- la *sinsemilla* correspond à une préparation d'herbes sans graines à partir des pieds femelles non fécondés, réputée être fortement dosée en THC,
- le *ganja* en Inde désignait à l'origine le *Cannabis sativa* qui était cultivé au bord du Gange. Aujourd'hui ce sont des sommités fleuries riches en résine pulvérisés qu'on laisse infuser ou qu'on fume à la pipe,
- le *bangh* en Inde désigne un mélange de feuilles et de sommités macérées dans du lait, de l'eau ou de l'alcool.

Pour désigner la résine seulement 3 termes sont couramment utilisés : le *hash*, le *shit* ou le *haschich*.

C. Composition chimique

1. Les molécules cannabinoïdes

Comme nous l'avons vu dans l'historique, c'est en 1964 que le professeur Raphaël Mechoulam découvre le principe actif principal responsable des effets psychotropes du cannabis : le delta-9-tétrahydrocannabinol ou THC (13). De cette découverte découlent de nombreuses autres liées à la composition de cette fameuse résine de cannabis. Très riche, elle contient plus de 500 composés dont des acides aminés, des protéines, des enzymes, des acides gras, des pigments, des sucres et plusieurs familles de principes actifs comme les flavonoïdes, responsables de la couleur de la plante et une centaine de terpènes, constituants principaux des huiles essentielles, donnant les arômes et les odeurs caractéristiques du cannabis (β -myrcène et β -caryophyllène). Mais la résine de cannabis contient surtout des molécules que l'on ne retrouve nulle part ailleurs : les cannabinoïdes ou phytocannabinoïdes (28). Le cannabidiol (CBD), le cannabinol (CBN) et le

cannabigérol (CBG) sont des molécules dont l'activité psychotrope reste faible mais qui agissent en synergie avec le plus connu des cannabinoïdes, le THC (*Figure 12*).

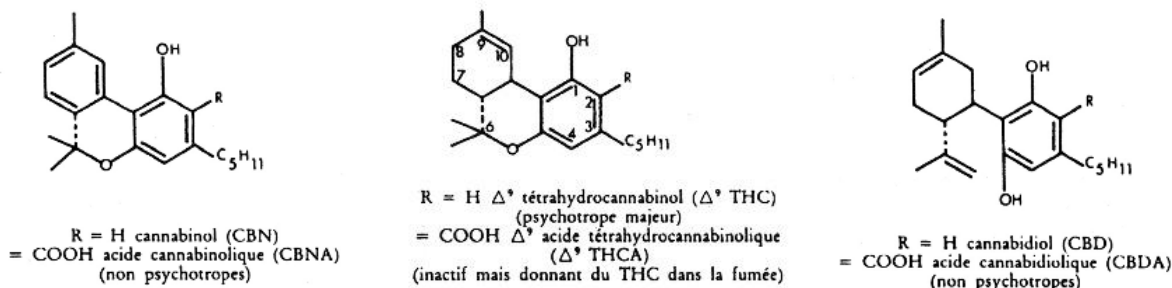


Figure 12 : structure des principaux cannabinoïdes (3)

Ces molécules sont essentiellement retrouvées à une très forte concentration dans les sommités fleuries des fleurs femelles non pollinisées. La teneur, qui détermine la puissance psychoactive, varie en fonction de l'environnement (lumière, température, humidité), de l'âge et des caractéristiques génétiques du plant (3). Ces molécules agissent sur le système endocannabinoïde du corps humain, que nous détaillerons par la suite (voir section ci-dessous,

Le système endocannabinoïde).

Les cannabinoïdes présents dans la plante fraîche doivent être transformés avant d'avoir l'activité souhaitée (28,29). Le cannabichromène (CBC), molécule précurseur, donne naissance dans un premier temps aux formes acides du THC et du CBD (acide tétrahydrocannabinolique, THCA ou THC-COOH, et acide cannabidiolique, CBDA). Dans un second temps, ces formes acides vont subir une décarboxylation, par exposition à la lumière ou à la chaleur, afin de libérer le THC et le CBD. Enfin, après consommation de cannabis, le THC va subir un métabolisme hépatique par les enzymes du corps humains, donnant naissance au 11-nor-9-carboxy-THC (9-COOH-THC), nouvelle forme acide.

Nous l'avons vu précédemment, le chanvre a parcouru les siècles mais aussi de nombreux continents et il a su s'adapter à toutes les conditions climatiques. Ce voyage a donné naissance à un répertoire complet de plus de 800 variétés, avec des compositions et des propriétés différentes. C'est ainsi que l'on peut différencier trois chémotypes de chanvre en fonction de sa teneur en principes actifs, le THC et le CBD :

<u>Types</u>	❶ Chanvre à résine = " <i>type drogue</i> "	❷ Chanvre intermédiaire = " <i>type drogue intermédiaire</i> "	❸ Chanvre textile = " <i>type fibre</i> "
<u>% THC</u>	>1	0,25 à 1	<0,25
<u>% CBD</u>	0	>0,5	>0,5
<u>Répartition</u>	Climats chauds (Afrique du sud, Mexique)	Climats méditerranéens (Liban, Maroc)	Climats tempérés (France, Russie, nord des États-Unis)

Tableau 1 : les différents chémotypes de chanvre (29)

Le choix du ratio THC:CBD et donc de la variété de cannabis employé paraîtrait un indicateur thérapeutique essentiel selon la pathologie (5). Par exemple un ratio THC:CBD élevé (c'est-à-dire le recours à une variété avec un taux élevé de THC et faible de CBD) aurait principalement les propriétés antalgiques et antiémétiques. Une variété avec un ratio THC:CBD faible serait utilisé de préférence dans les crises convulsives d'épilepsie ou dans les soins palliatifs pour son effet apaisant. Enfin, une variété avec un ratio THC:CBD équilibré aurait des effets sur les spasticités douloureuses.

2. Pharmacologie

a. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament ou d'une substance après administration dans le corps humain. Elle regroupe quatre étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. En ce qui concerne le cannabis, la pharmacocinétique possède une forte variabilité inter- et intra-individuelle en lien avec les différentes façons de le consommer (30).

L'**absorption** est définie comme étant le passage des cannabinoïdes du lieu d'administration au sang circulant. L'absorption varie donc fortement en fonction du mode d'administration :

- La voie respiratoire est la voie qui s'avère être la plus rapide. La concentration plasmatique est maximale 3 à 10 minutes après l'inhalation (30,31). Les effets sont donc presque immédiats. La biodisponibilité varie de 10% à 35% et dépend de la teneur en principes actifs et du mode de consommation (chronique ou occasionnel) (30). Cette voie a l'avantage d'éviter le premier passage hépatique et donc une décroissance sanguine rapide (30). En effet, seulement 20% du THC va passer rapidement dans le sang (32), le reste sera stocké dans les graisses corporelles (*Figure 13*). La durée d'action est donc moins longue par cette voie, entre 45 et 180min,
- La voie orale semble être un intermédiaire à ne pas négliger. L'absorption est beaucoup plus lente et les molécules subissent un effet de premier passage hépatique important (33). La biodisponibilité, c'est-à-dire la dose qui atteint la circulation sanguine, est estimée entre 5 à 20% et varie d'autant plus qu'il sera associé à des produits huileux ou laitiers (28). La concentration maximale est atteinte après 1 à 3 heures de l'ingestion mais la durée d'action est beaucoup plus longue, entre 4 à 6 heures (28,33).

La **distribution** correspond au devenir de la substance dans le corps et sa diffusion dans les tissus. C'est l'étape de la pharmacocinétique des cannabinoïdes la plus difficile à évaluer. Les paramètres de distribution des cannabinoïdes comme la biodisponibilité varient considérablement en fonction de l'utilisateur, du dosage, de la composition mais surtout du mode d'administration. Le THC, principal cannabinoïde étudié jusqu'à maintenant, présente par exemple à la fois une forte lipophilie mais également une forte liaison aux protéines plasmatiques (de 95 à 99%) ce qui rend son profil de distribution atypique et ses paramètres de distribution, comme le volume de distribution, difficile à estimer (28,31,33). Les cannabinoïdes sont distribués rapidement dans les tissus richement vascularisés, notamment le foie, les poumons, le cœur et les muscles. La décroissance de concentration plasmatique est rapide mais ce n'est pas en faveur d'une élimination mais pour le stockage au niveau des tissus adipeux (33). Il va se fixer de préférence aux tissus riches en lipides, surtout au niveau cérébral, pour être ensuite relargué lentement, sur

une durée prolongée en petites quantités dans le sang. Ceci explique qu'on peut retrouver des traces de THC dans le sang d'un consommateur plusieurs jours après la consommation.

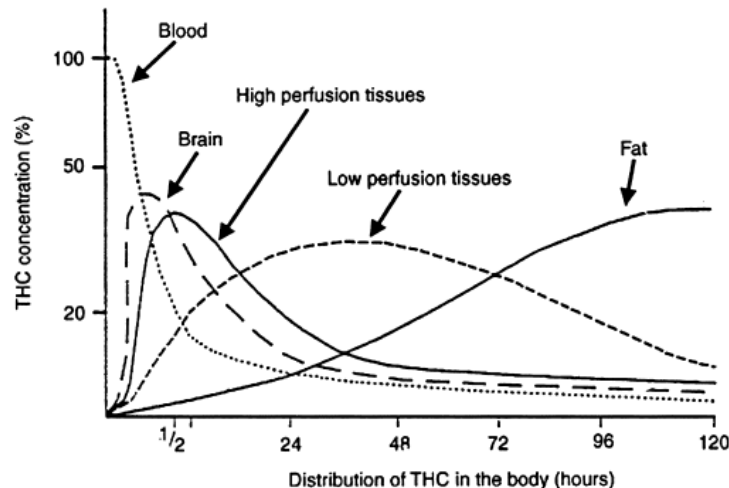


Figure 13 : pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis (34)

Le **métabolisme** désigne les transformations d'un ou plusieurs composés par une réaction enzymatique en vue de son élimination. Pour les cannabinoïdes il se fait principalement au niveau hépatique par des enzymes de la famille des cytochromes CYP450 (le THC par CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, le CBD par CYP3A4) (28). Il existe une centaine de métabolites du THC dont 2 principaux (31) : un dérivé hydroxylé, le 11-hydroxy-delta9-THC (11-OH-THC), et un dérivé oxydé, le 11-nor-9-carboxy-THC (9-COOH-THC) (3). Le 11-OH-THC est obtenu par hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique du THC et présente une activité pharmacologique supérieure à ce dernier puisqu'il se retrouve ensuite directement dans la circulation sanguine mais présent en quantité inférieure. Le 9-COOH-THC, issu de l'oxydation microsomiale hépatique du 11-OH-THC, est un métabolite inactif qui permet l'élimination par les urines sous forme glucuroconjugué (28,33). Les enzymes du cytochrome CYP450 métabolisent de nombreux médicaments. Il y aura donc un risque d'interactions médicamenteuses, notamment lorsqu'il est coadministré avec des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

L'**élimination** correspond à l'excrétion des substances du corps humain. Elle est, dans la majorité des cas fécale (65 à 80%), ou urinaire (20 à 35%) (28,31,33). La demi-vie d'élimination, représentant le temps nécessaire pour que la moitié de la substance soit éliminée de l'organisme,

est lente pour le THC, mais difficile à évaluer. Elle est influencée par l'équilibre des concentrations entre les différents compartiments (plasma et tissu adipeux), c'est-à-dire que la vitesse d'élimination du THC sanguin est liée à la vitesse de libération du THC stocké au niveau des graisses corporelles (30,33). De plus, la demi-vie d'élimination varie selon l'usage, occasionnel (20 à 57 heures) ou chronique (3 à 13 jours) (28). L'élimination se décompose comme suit (3,28) :

- 30 à 60% des cannabinoïdes par une élimination fécale par le cycle entéro-hépatique sous forme de métabolites acides,
- 10 à 20% sont éliminés par la voie urinaire avec une forte réabsorption tubulaire, ce qui signifie que les métabolites du THC peuvent repasser dans la circulation sanguine et être, de nouveau, réactivés,
- les 20% restants sont stockés au niveau des tissus adipeux du fait du caractère fortement lipophile. Ils passeront progressivement dans le plasma afin de subir le cycle de métabolisation et d'élimination, comme décrit ci-dessus. Ce phénomène de relargage peut exister jusqu'à 3 mois après la consommation. On peut donc détecter des traces de THC durant toute cette période.

b. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie permet d'étudier les effets d'une molécule sur l'organisme par le biais d'une interaction avec une cible (récepteur, protéine, canal ionique, etc.). La réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. De manière générale toutes les drogues agissent en modifiant le flux des neurotransmetteurs au niveau des neurones dans le cerveau.

Les cannabinoïdes ont longtemps été considérés comme des substances agissant au niveau cérébral de manière non spécifique en altérant la structure lipidique et protéique des membranes cellulaires (3). Grâce à l'avancée des recherches, il est admis à ce jour, que les cannabinoïdes agissent spécifiquement, ayant pour cibles des récepteurs, nommés cannabinoïdes (CB), découverts en 1990. Deux types de récepteurs sont décrits : CB1 et CB2 (35).

Les récepteurs CB1 sont centraux, et majoritairement présents dans le Système Nerveux Central (SNC) (28,35). La répartition hétérogène de ces récepteurs (*Figure 14*) permet d'expliquer les effets du THC comme l'euphorie, les pertes de mémoire ou encore les troubles de

la coordination motrice. En effet ils sont localisés dans les neurones et les cellules gliales, dans le lobe frontal (zone de l'intégration de l'activité volontaire), au niveau de l'hippocampe (zone de la mémorisation et de l'apprentissage) et au niveau du cervelet (zone de l'équilibre et de la coordination des mouvements). On retrouve également le récepteur CB1 au niveau périphérique mais en quantité inférieure (leucocytes, rate, cœur, organes reproducteurs, appareil urinaire, système gastro-intestinal) (31,36,37).

Les récepteurs CB2 sont, quant à eux, majoritairement présents au niveau des tissus périphériques (*Figure 14*), principalement au niveau des cellules immunitaires (lymphocytes et monocytes) et des organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques et amygdales). Leur localisation serait à l'origine d'une altération de la libération de messagers chimiques comme les cytokines et affecterait la fonction immunitaire (35).

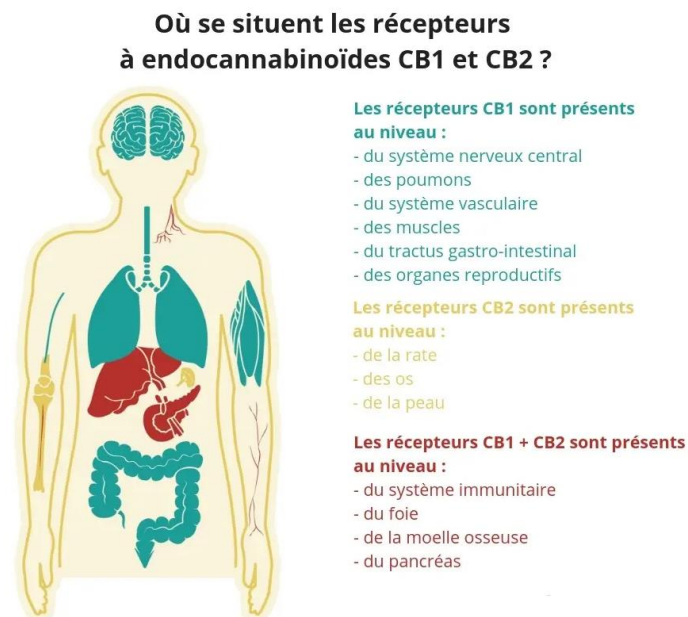
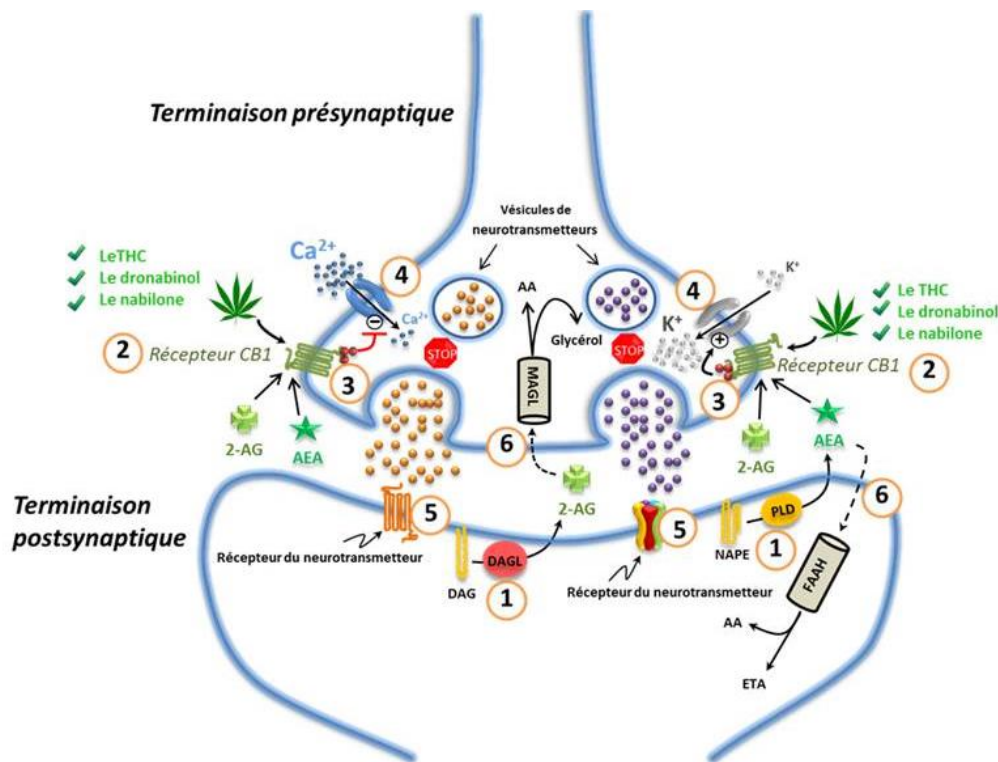


Figure 14 : localisation dans l'organisme des récepteurs CB1 et CB2 (38)

Ces deux récepteurs sont des récepteurs couplés à la protéine G de type Gi/Go situés principalement sur le neurone pré-synaptique (35). En l'absence de ligand sur le récepteur, ici le THC, l'AMPc est libérée et les canaux ioniques (potassiques et calciques) restent fermés. Lorsque le THC est présent, il vient se fixer au niveau de ces récepteurs, en majorité CB1, et ce couplage entraîne l'activation de la protéine Gi. L'Adénylate cyclase est inhibée, le taux d'AMPc diminue et les canaux ioniques sont activés :

- les canaux potassiques s'ouvrent, les ions K^+ peuvent entrer dans le neurone, ce qui entraîne une hyperpolarisation, et donc, une diminution de l'excitabilité neuronale,
- les canaux calciques se ferment, les ions Ca^{2+} ne peuvent plus entrer dans les neurones, s'accumulent dans la fente synaptique, ce qui entraîne une diminution de l'excitation neuronale.

Voici donc pourquoi les cannabinoïdes ont un effet dépresseur du système nerveux central (37).



Le THC, extrait de la plante ou obtenu par synthèse, la nabilone (analogue synthétique du THC) et les endocannabinoïdes (2-AG et AEA), après ingestion, inhalation ou fabrication sur demande (1), sont présents au niveau des terminaisons nerveuses post-synaptiques. Après liaison au récepteur CB1 (2) la protéine Gi (3) va être activée et déclenche la cascade de signalisation. L'inhibition de l'adénylate cyclase entraîne une baisse du taux d'AMPc et une activation des canaux ioniques (4). Les canaux potassiques s'ouvrent (représentés par un « + ») et laissent entrer les ions K^+ et les canaux calciques se ferment (représentés par un « - ») augmentant la concentration en ions Ca^{2+} au niveau de la fente synaptique. En résulte une interruption de la libération ou de la recapture des neurotransmetteurs (« stop »).

Figure 15 : le système endocannabinoïde dans le système nerveux (39)

Les cannabinoïdes, comme tous les psychotropes, interfèrent avec de nombreux systèmes de neurotransmission (dopamine, sérotonine, GABA, acétylcholine, etc.) en limitant la libération des neurotransmetteurs du fait de la localisation pré-synaptique des récepteurs CB1 (3). Par exemple, prenons le système de récompense dopaminergique. La liaison du THC sur les récepteurs CB1 va entraîner une inhibition de la recapture de la dopamine et donc une augmentation de sa concentration au niveau de la fente synaptique. Le système de récompense sera donc activé avec les effets qui en découlent. L'administration répétée de produits psychotropes (alcool, nicotine, opiacés, cannabinoïdes, etc.) entraîne des altérations physiologiques importantes dans ce circuit, induisant des modifications progressives du comportement, qui peuvent, à terme, évoluer vers une addiction.

Les cannabinoïdes peuvent aussi interagir avec le système des endorphines en formant des hétérodimères entre récepteurs CB1 et mu-opioïdes, modulant la libération du GABA et du glutamate ou en interagissant directement avec le système GABAergique, à l'origine de la tolérance croisée entre différentes substances (40).

c. Toxicité du THC

En termes de toxicologie il est important de différencier l'intoxication aiguë de l'intoxication chronique.

La **toxicité aiguë** du cannabis est très faible et dépend en partie de la dose (32). La dose mortelle est inconnue, contrairement à l'alcool, l'héroïne ou la cocaïne, et aucun décès par intoxication aiguë n'a été recensé jusqu'à maintenant. La dose létale est inconnue et on ne retrouve aucune manifestation somatique mettant la vie du consommateur en jeu (Annexe 1). La toxicité du cannabis reste liée au contexte de consommation (mode, lieu), au produit en lui-même (quantité, teneur), à la vulnérabilité/personnalité de son utilisateur et ses caractéristiques génétiques (humeur, psychologie, seuil de tolérance) (36). On peut retrouver une ivresse cannabique, des effets neuropsychologiques et une toxicité somatique :

- l'ivresse cannabique, sans séquelle, se caractérise en premier par une phase de bien-être avec euphorie et désorientation spatio-temporelle mais très vite peut arriver la phase d'anxiolyse avec l'altération des sens, des troubles thymiques et mnésiques et

une somnolence. Elle est retrouvée essentiellement chez le consommateur ponctuel. Les premiers effets arrivent au bout de quelques minutes et peuvent persister plusieurs heures (3 à 8 heures) (28,32),

- chez les consommateurs réguliers, le cannabis peut entraîner une ivresse cannabique accentuée avec des troubles anxieux généralisés et des attaques de panique (32,41). On retrouve une altération du processus cognitif avec des difficultés d'expression, une dissociation des idées, des troubles de la concentration, un allongement du temps de réaction et une altération de la vigilance ainsi qu'une perturbation de l'équilibre postural. La consommation de cannabis peut également entraîner des états psychotiques avec des hallucinations et des épisodes délirants. Une consommation régulière peut participer à la décompensation d'un trouble psychotique préexistant, mais il convient de mettre en regard la prédisposition génétique du consommateur,
- des signes somatiques peuvent être présents même si cette toxicité est très faible : tachycardie, vertiges, céphalées, hypotension orthostatique, troubles digestifs (ballonnements, crampes, diarrhées), irritation de la gorge, xérostomie, mydriase et, bien plus tardivement, BPCO (3,28).

La **toxicité chronique** du cannabis est très difficile à évaluer sachant qu'elle intervient souvent dans le cadre d'une polyconsommation (28). Les hépatocytes expriment de nombreux récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB2 étant présents essentiellement au niveau des cellules de l'immunité, le cannabis, consommé de manière récréative peut altérer les défenses immunitaires. La consommation de cannabis peut également avoir des effets sur la fertilité similaire à ceux du tabac, notamment en entraînant un déséquilibre hormonal (diminution du taux de LH) ou en altérant la qualité du sperme (oligospermie, asthénospermie, tératospermie) (42).

Si les cannabinoïdes ne sont pas classés comme produits cancérigènes, sont incriminés, dans l'apparition des cancers, les microparticules et produits chimiques générées lors de la combustion des produits inhalés (28,42).

L'une des complications majeures du cannabis est son trouble de l'usage. La classification internationale des maladies et la classification américaine DSM-5 définissent les conduites addictives comme des troubles de l'usage (43). Cette classification détermine onze critères

diagnostiques pour les troubles liés à la consommation d'une substance. Le symptôme principal du trouble de l'usage est bien la perte de la maîtrise et la poursuite de la consommation, en dépit de la connaissance des conséquences négatives sociales, psychologiques, et somatiques (*Annexe 2*). Le trouble de l'usage est évalué en fonction du nombre de critères diagnostiques :

- présence de 2 à 3 critères : addiction légère
- présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Ce risque est présent mais variable selon un ensemble de paramètres, appelés facteurs de vulnérabilité, favorisant la survenue d'une addiction :

- lié à l'individu (génétique, troubles psychologiques, âge, précocité de l'expérimentation, comorbidités, etc.),
- lié à son environnement (pression des pairs, contexte social et familial difficile, antécédents de pratiques addictives dans le milieu proche de l'utilisateur, etc.),
- lié au produit (accessibilité, pouvoir addictif de la substance, pharmacologie, etc.).

Il est considéré que sur l'ensemble de la population des 15-64 ans, environ 25% des consommateurs réguliers de cannabis présenteraient un risque élevé d'abus ou de dépendance (44).

Enfin, les effets épigénétiques participent à la dangerosité du cannabis. Selon plusieurs études (45–47), les fœtus exposés au THC pourraient développer des altérations du gène codant pour le récepteur D2 à la dopamine, ce qui entraînerait la diminution de l'expression de ce récepteur chez l'adulte, et par voie de conséquence, un risque accru de conduite addictive à l'adolescence (28).

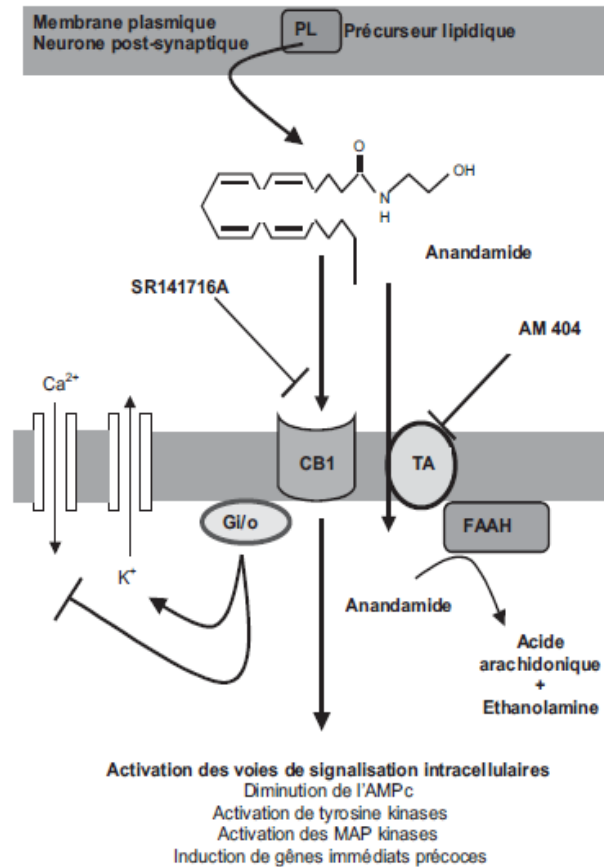
Afin de compléter le sujet, la littérature rapporte des cas mortels suites à la consommation de cannabinoïdes de synthèse, fabriqués en majorités dans des laboratoires clandestins (33). Les effets toxiques, plus fréquents et plus sévères, n'ont pas de lien avec les cannabinoïdes naturels de la plante. Si l'activité du THC va être restreinte par son activité de type agoniste partiel, les

agonistes synthétiques vont quant à eux avoir une affinité 4 à 5 fois supérieure pour le récepteur CB1. Les métabolites formés suite à un métabolisme différent (succession d'hydroxylations sur la chaîne latérale) ont une activité supérieure en comparaison avec ceux du THC. Selon leur activité intrinsèque, ils risquent d'augmenter et/ou de prolonger les effets délétères des cannabinoïdes.

3. Le système endocannabinoïde

Les endocannabinoïdes sont des molécules lipidiques naturelles ayant un effet identique à celui des phytocannabinoïdes. Pour rappel, la structure du THC est découverte en 1964 par le professeur Raphaël Mechoulam. En 1990, on identifie les récepteurs CB1 qui s'avèrent être les récepteurs du THC (48). Les chercheurs se posent alors la question : pourquoi le corps humain synthétise-t-il des récepteurs dont le but est de lier un constituant d'une plante ? C'est alors le début des recherches sur le système endocannabinoïde.

Une des hypothèses émises par les neuro-pharmacologues était que l'Homme produisait de manière naturelle un neurotransmetteur qui agissait sur ces récepteurs cannabinoïques (49). Cette hypothèse a été validée quand, en 1992, le même professeur Raphaël Mechoulam découvre des ligands endogènes des récepteurs au THC : l'anandamide et le 2-arachidonyleglycérol (2-AG) (50). Ces deux molécules sont des dérivés de l'acide arachidonique qui ont la particularité de ne pas être des neurotransmetteurs car ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques (51). Ils sont produits à la suite d'un stimulus, comme le stress, puis relargués au niveau des zones qui en ont besoin, après clivage direct des précurseurs phospholipidiques au niveau des membranes plasmiques des neurones postsynaptiques pour, après migration dans la fente synaptique, activer les récepteurs CB1 situés au niveau présynaptique (35).



L'anandamide est fabriquée au niveau de la membrane plasmique d'un neurone post-synaptique à partir d'un précurseur lipidique (PL) par l'action d'une phospholipase. Une fois libérée dans la fente synaptique, l'anandamide va activer les récepteurs cannabinoïdes (CB1) situés sur le neurone pré-synaptique. Cette interaction va activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, va activer les canaux potassiques (K⁺) et va inhiber les canaux calciques (Ca²⁺) par l'intermédiaire de la protéine Gi.

Figure 16 : synthèse, libération et dégradation de l'anandamide (35)

Les endocannabinoïdes jouent le rôle de messagers intercellulaires afin de diminuer la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs, notamment le GABA. Ils sont donc impliqués dans la modulation de la transmission synaptique par régulation de la libération des neuromédiateurs (49). Il n'est alors pas surprenant de retrouver le cannabis thérapeutique dans des utilisations en cas de pathologies neurologiques comme (35) :

- la maladie de Parkinson : la dénervation liée à cette pathologie entraîne la synthèse des récepteurs CB1 (par augmentation des taux de l'ARN messenger) et l'augmentation du taux d'endocannabinoïdes (52,53). Ces derniers, au vu de leur mécanisme d'action, vont augmenter le taux de dopamine dans la fente synaptique et pallier à la perte de ce neurotransmetteur par la maladie,

- la maladie de Huntington : la neuro-dégénérescence liée à cette pathologie a lieu principalement dans la partie du cerveau où se situent les récepteurs CB1, mais cette perte semble précéder celle des autres marqueurs. La surveillance du taux de récepteur CB1 semble être un moyen de détecter le stade précoce de la maladie (54),
- la sclérose en plaques : des études ont montré que l'activation des récepteurs CB1 et CB2 diminuait la spasticité, l'intensité des tremblements et des poussées par activité immunomodulatrice des récepteurs CB2 et favorisait la remyélinisation (55,56),
- l'épilepsie : les cannabinoïdes diminuent l'excitation neuronale en diminuant le taux de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate, et pourraient être neuroprotecteurs par une action anti-excitotoxique.

Hormis le THC, d'autres substances semblent également interagir indirectement avec le système endocannabinoïde. C'est le cas du chocolat, contenant de l'anandamide et deux autres molécules (des N-acyléthanolamines (NAEs)) (57). Les NAEs interagissent de manière indirecte avec le système endocannabinoïde. Elles inhibent la dégradation de l'anandamide et augmentent donc sa concentration afin qu'elle interagisse avec les récepteurs cannabinoïdes. Cependant, ces molécules sont présentes en quantité trop faible dans le chocolat pour avoir les effets psychotropes au même titre que le cannabis.

III. L'émergence du cannabis médical

A. Le cannabis médical

1. Évolution de la réglementation générale

Le cannabis est inscrit en 1961 dans la Convention unique sur les stupéfiants (58) en tant que drogue sans usage médical, auprès de l'héroïne dans le tableau IV des drogues les plus dangereuses, ce qui met fin à son utilisation thérapeutique dans les 183 pays signataires. Il fut évincé durant plusieurs années de la recherche médicale mais, nous l'avons vu à travers son histoire, malgré son interdiction, cette plante a toujours été consommée et a suscité de l'intérêt dans le monde entier. Au cours des vingt dernières années, l'utilisation du chanvre est en recrudescence chez les patients en impasses thérapeutiques, notamment dans le domaine de la neurologie, de l'oncologie, des soins palliatifs, ou simplement pour faire face aux effets indésirables des traitements. Par leurs témoignages ils contribuent à documenter les données médicales. Le corps scientifique s'interroge également sur les effets des cannabinoïdes et de plus en plus de recherches sont lancées.

Depuis 1961, d'autres conventions ont été signées renforçant la notion de cannabis comme stupéfiant. La « toxicomanie » se développe dans le monde entier et la Convention sur les stupéfiants de 1961 ne précise pas assez le contrôle de ces nouvelles substances qui apparaissent sur le marché. La Convention sur les substances psychotropes de 1971 est alors écrite et validée par les mêmes pays signataires afin de classer les substances selon leur degré d'accoutumance. Le THC est alors classé dans le tableau I, auprès de la LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) et de la cathinone par exemple, regroupant les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique (59).

C'est la Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et des substances psychotropes de 1988 qui débloque la situation en autorisant l'administration de stupéfiants à des fins médicales tout en réprimant le fait de s'en procurer et d'en détenir. Cette dernière est toujours d'actualité mais les cadres réglementaires mis en place dans les pays qui ont légalisé le cannabis médical varient.

En 2018, l’OMS a émis des recommandations concernant l’usage du cannabis et des substances qui lui sont liées (60,61). Elle a proposé la non-classification du CBD, la déclassification du cannabis du tableau IV de la Convention unique des stupéfiants et l’intégration des préparations à base de cannabinoïdes dans le tableau III. La Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) a ensuite procédé à une réévaluation de l'utilité médicale des cannabinoïdes. Cela a déclenché des études approfondies sur le sujet dans le monde entier. Il s’en suivit une explosion des connaissances sur le cannabis. Sur les trois propositions de l’OMS, la CND a approuvé la deuxième proposition soit le retrait du cannabis et sa résine du tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. L’utilité médicale du cannabis est reconnue, simplifiant son emploi au niveau international.

Actuellement, 43 pays (*Figure 17*) dont 22 pays européens (*Figure 18*) ont légalisé l’utilisation du cannabis thérapeutique.



Figure 17 : carte des pays du monde autorisant l'accès au cannabis médical (5)

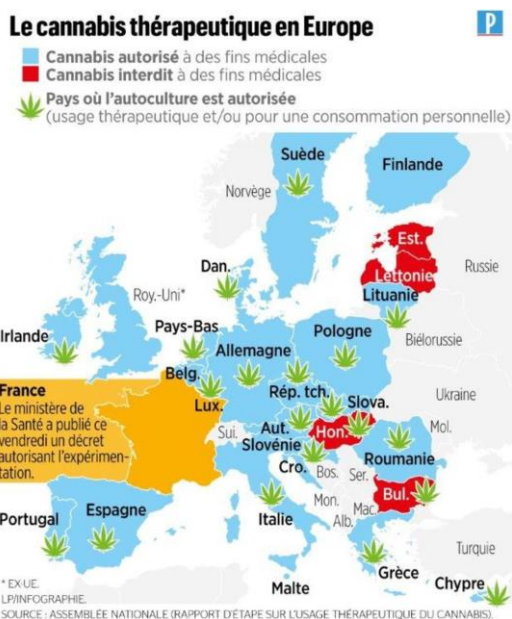


Figure 18 : carte des pays européens autorisant le cannabis à des fins médicales (62)

2. Qu'est-ce que le cannabis médical ?

L'expression « usage médical du cannabis » concerne plusieurs produits et préparations dont les principes actifs, les voies d'administration et la réglementation peuvent être différentes (5,63). Voici une synthèse de ces produits, actuellement utilisés dans le monde. Il existe trois grandes familles de « cannabis médical » :

- le cannabis dit de « bien-être » (64) : cette famille correspond à des produits riches en CBD et sont mis en vente libre dans des boutiques spécialisées ou en bureau de tabac. Étant dans l'obligation de contenir un taux de THC inférieur au minimum légal (moins de 0,2%) ces produits ne sont pas classés comme stupéfiants mais comme « complément » et ne sont donc pas soumis à la réglementation des médicaments. Ces produits sont des huiles, des gélules, des tisanes, des e-liquides, des fleurs ou des cosmétiques (*Figure 19*) comportant des allégations bien-être et ont le statut de compléments alimentaires. La réglementation concernant les contrôles et les obligations d'étiquetage étant différentes des médicaments, les compléments alimentaires peuvent être vendus au grand public. Cependant, la qualité de ces produits vendus n'est pas garantie et aucune vertu thérapeutique ne peut être revendiquée (65),



Figure 19 : exemples de produits au CBD (66)

- le cannabis « médicament » (67) : cette famille fait référence aux spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités de santé. Les produits ont subi un développement clinique (essais pré-cliniques sur les animaux puis essais cliniques sur l'Homme). La sûreté, l'efficacité et les effets indésirables de ces produits ont été évalués. Ces médicaments contiennent des cannabinoïdes extraits de la plante ou fabriqués de manière synthétique. Ils sont prescrits pour des indications précises. Il existe actuellement 4 médicaments qui seront détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) :

→ le MARINOL[®] et le CESAMET[®], cannabinoïdes de synthèse,

→ le SATIVEX[®] et l'EPIDYOLEX[®], extraits de la plante.

- le cannabis dit « préparations à base de cannabis » (68) : cette famille fait référence à l'utilisation du totum de la fleur, c'est-à-dire dans sa totalité. Plusieurs variétés peuvent être mélangées afin d'être concentrées en principes actifs et avoir une meilleure efficacité. Ces produits, qu'ils soient sous forme d'huile, de capsules ou en vaporisation n'ont pas d'AMM. Toutefois, le médecin peut le prescrire sous forme de préparation magistrale. Les pharmacies, grâce à une licence spécifique, pourront la préparer ou la commander auprès d'un fabricant et la dispenser. Ces préparations sont standardisées et suivent le protocole des GMP (*Good Manufacturing Practice* ou Bonnes Pratiques de fabrication) garantissant un certain niveau de qualité. Il est commercialisé cinq variétés de fleurs standardisées (Tableau 2), administrées par vaporisation ou par ingestion :

Variétés	Présentation	Quantité de THC	Quantité de CBD	Indications recommandées
Sativa Bedrocan®	Fleurs à vaporiser	22%	<1%	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome Gilles de la Tourette - Glaucome - Perte de poids / nausées / vomissements
Indica Bedica flos®	Fleurs compressées en granules	14%	<1%	
Sativa Bedrobinol flos®	Fleurs à vaporiser	13,5%	<1%	
Sativa Bediol flos®	Fleurs compressées en granules	6,3%	8%	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs chroniques - Spasmes de la SEP
Sativa Bedrolite flos®	Fleurs compressées en granules	<1%	9%	Épilepsie

Tableau 2 : présentation, contenu et indications recommandées des produits standardisés du laboratoire Bedrocan (69)

C'est le laboratoire Bedrocan aux Pays-Bas (voir partie ci-dessous, Les Pays-Bas) qui produit ce cannabis médical et qui l'utilise essentiellement (*Figure 20*). Ces spécialités sont également exportées en Italie, en Allemagne et en Finlande.



Figure 20 : préparation à base de cannabis produit par Bedrocan (69)

3. Les spécialités pharmaceutiques en détail

Avec les progrès de la recherche et les nouvelles connaissances sur les cannabinoïdes, les scientifiques ont développé des médicaments en s'inspirant de la structure moléculaire de ces derniers (*Figure 21*) (70,71).

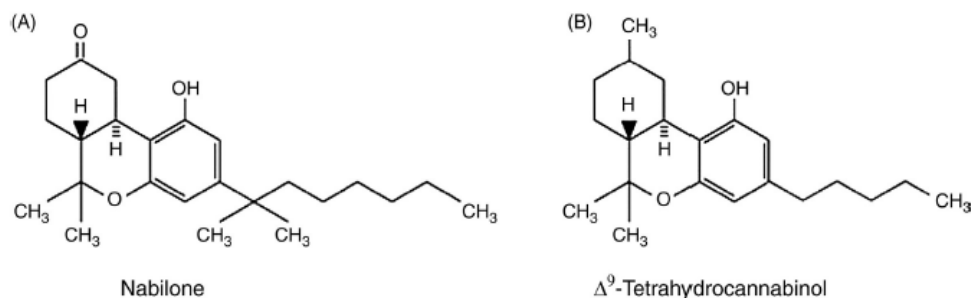


Figure 21 : comparaison des squelettes moléculaires de la nabilone (CESAMET[®]) et du THC ou MARINOL[®] (72)

Le MARINOL[®] est le premier médicament issu du cannabis (*Figure 22*). Il s'agit de THC synthétique, le dronabinol. Son développement fut possible grâce au partenariat entre le NCI (*National Cancer Institute*) et le laboratoire fabricant, Unimed Pharmaceuticals, qui estime sa contribution à hauteur de 25% (73). Il fut approuvé en 1985 par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie du cancer et en 1992 dans le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du SIDA. Au début de sa commercialisation aux USA, il était peu prescrit du fait de sa classification à l'annexe 2, ayant une structure moléculaire identique au THC. En 1998, le MARINOL[®] a finalement été reclassé en annexe 3 après demande de reclassement par le fabricant et analyse de son potentiel d'abus. Les ventes qui ont suivi ont été augmentées de 15 à 20% (73).



Figure 22 : packaging du MARINOL® (74)

Un deuxième cannabinoïde de synthèse fut développé dans les années 1970 par le laboratoire Eli Lilly (70) : le CESAMET® ou nabilone (Figure 23). Il fut approuvé par la FDA en 1985 mais retiré pour « raisons commerciales » en 1989. C'est le laboratoire Valeant Pharmaceuticals qui le commercialisa en 2004 dans une indication unique : traitement des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie du cancer chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements antiémétiques conventionnels (75). Le CESAMET® est utilisé avec prudence car, au cours des essais cliniques, de rares cas de troubles psychologiques ressemblant à ceux du THC ont été observés. C'est pour cette raison que la nabilone reste classée par la CSA dans l'annexe 2 (76).



Figure 23 : packaging du CESAMET® (74)

Le SATIVEX® (Figure 24) est le fruit d'un long travail de collaboration entre les autorités de santé et les scientifiques américains et anglais (77). Le cannabis devenait un problème de santé publique, et afin de protéger les patients qui en consommaient de manière illicite, le premier essai clinique fut mis en place au Royaume-Uni. L'objectif était cette fois de mettre à disposition un médicament fabriqué directement à partir de la plante, par extraction des molécules. Le laboratoire GW Pharmaceuticals fut créé spécialement pour trouver et cultiver les chémotypes de

cannabis au ratio THC:CBD voulu, puis ensuite réaliser les essais cliniques qui ont duré quatre ans (début de la phase I en 1999 et commercialisation en 2003).



Figure 24 : packaging du SATIVEX® (78)

La *Farm Bill* ou projet de loi agricole de 2018 a permis de rendre légale aux États-Unis la culture du chanvre industriel. Par extension, tous les produits issus du chanvre industriel, ayant une teneur inférieure à 0,3% de THC, sont autorisés (79). Le CBD en fait partie ce qui permet de réglementer le marché du CBD, qui devenait de plus en plus dérégulé. Le dernier dérivé de cannabis dit « pharmaceutique » autorisé à ce jour est l'EPIDYOLEX® (Figure 25). C'est le premier médicament reconnu à base de CBD pur. La FDA donna son accord en 2018 dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus, suivie de l'*European Medicines Agency* (EMA) en 2019. La différence majeure avec les spécialités précédentes se trouve dans le mécanisme d'action, à ce jour inconnu. En effet l'EPIDYOLEX® possède une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. Toutefois, les essais cliniques ont montré une modulation de la concentration en sérotonine et en GABA, deux neurotransmetteurs en jeu lors d'un trouble épileptique.

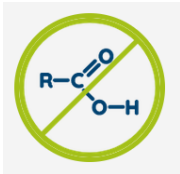


Figure 25 : packaging de l'EPIDYOLEX® (80)

Voici en détail les étapes de la fabrication de l'EPIDYOLEX® (80) :



- ➊ Les plants sont récoltés puis séchés. Seules les feuilles (1% des principes actifs) et les fleurs (20%) sont conservées sous forme de granulés afin de garantir la stabilité. Ces granulés sont nommés « *Botanical Raw Material* » (BRM), la matière première botanique,



- ➋ L'étape de **décarboxylation** permet de récupérer le CBD sous sa forme active (CBDA → CBD), les granulés sont alors chauffés,



- ➌ L'étape d'**extraction** au CO₂ supercritique permet d'obtenir un extrait concentré en CBD contenant également des terpènes et d'autres cannabinoïdes,



- ➍ Le CBD sous sa forme brute subit trois étapes afin de le purifier :
 - Élimination des cires végétales qui ont précipité après chauffage, ajout d'éthanol puis refroidissement,
 - L'étape de filtration
 - L'étape d'évaporation de l'éthanol permet de récupérer le CBD cristallisé, prêt pour la formulation galénique.



Tout ce processus suit les GMP afin de s'assurer de la reproductibilité et de la stabilité des lots.

Après cette présentation des quatre médicaments à base de cannabinoïdes, ci-dessous un tableau récapitulatif permettant de comparer chaque spécialité (*Tableau 3*) :

	Cannabinoïdes de synthèse		Extrait de la plante	
	Analogue de synthèse du THC	THC de synthèse		
Nom	CESAMET[®]	MARINOL[®]	SATIVEX[®]	EPIDYOLEX[®]
Principe actif	<i>Nabilone</i>	<i>Dronabinol</i>	<i>Nabiximols</i>	<i>Cannabidiol</i>
Laboratoire	Valeant pharmaceuticals	Unimed pharmaceuticals	GW pharmaceuticals	
Année de commercialisation	2004	1985	2003	2018
Forme galénique	Gélules de 1mg	Capsules de 2,5mg/5mg/10mg	Spray sublingual 1 pulvérisation = 2,7mg de THC / 2,5mg de CBD	Suspension buvable de 100mg/mL
Posologie	1 à 2mg/prise La veille + 1h avant la chimiothérapie Maximum : 6mg/jour, en 3 fois	2,5 à 20mg/jour 2/jour 1h avant les repas	Maximum de 12 pulvérisations/jour Toutes les 15min Augmentation progressive	2,5mg/kg/prise 2/jour Maximum : 20mg/kg/jour
Indications	Nausées et vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse	- Anorexie liée SIDA - Nausées et vomissements sévères causés par une chimiothérapie - Douleurs neuropathiques	Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à la SEP chez des patients adultes	Traitement de seconde intention de 2 épilepsies infantiles sévères et résistantes aux médicaments antiépileptiques : syndrome de Lennox-Gastaut et syndrome de Dravet chez les patients âgés de plus de 2 ans, en association avec le clobazam

Nom	CESAMET®	MARINOL®	SATIVEX®	EPIDYOLEX®
Pays ayant une AMM	États-Unis / Allemagne / Autriche / Royaume-Uni / Canada / Australie / Espagne / Pays-Bas / Belgique	États-Unis / Canada / Danemark / Australie / Afrique du Sud / Suisse / Nouvelle-Zélande / Allemagne / France : ATU depuis 2003	États-Unis / Canada / Australie / Israël / Amérique latine (Brésil, Chili, Colombie) / Nouvelle-Zélande	États-Unis / Royaume-Uni / Suisse / France : ATU depuis 2018
	<i>Spécialités disponibles dans d'autres pays sous forme d'autorisation spécifique propre à chacun</i>		En Europe : approuvé - <u>commercialisé</u> : Allemagne / Portugal / Italie / Espagne / Suède / Belgique / Luxembourg / Norvège / Danemark / Islande / Pologne / Autriche / Suisse / Royaume-Uni - <u>non commercialisé</u> : France / Pays-Bas / Irlande / Finlande	
Mécanisme d'action	Agoniste des récepteurs CB1 et CB2 → activité sympathomimétique centrale			Inconnu
	Inhibition de la libération de sérotonine		CBD annule les effets psychologiques négatifs du THC	

Nom	CESAMET®	MARINOL®	SATIVEX®	EPIDYOLEX®
Effets indésirables	Très fréquents : somnolence, vertiges, xérostomie, douleurs abdominales/nausées/vomissements, asthénie, euphorie			
	Fréquents : anorexie, vision trouble, agitation/anxiété, troubles cardio-vasculaires (hypotension, palpitations, tachycardie)			
	Peu fréquents : hallucinations, érythèmes, ataxie, dépression/fatigue/sédation, céphalées			
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - Métabolisme hépatique important - Inhibiteurs/Inducteurs CYP450 - Forte fixation aux protéines plasmatiques → risque de déplacer d'autres médicaments 			
Informations complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité plus élevée - Durée d'action plus longue - Inscrit à l'annexe 2 de la CSA 	<ul style="list-style-type: none"> 1mg de nabilone équivaut à 7mg de dronabinol - Inscrit à l'annexe 3 de la CSA 		

Tableau 3 : récapitulatif des spécialités pharmaceutiques (28,81–84)

B. Exemples et cas concrets

1. Les pays pionniers : États-Unis, Canada et Israël

a. Histoire de la législation

La crise du SIDA, que nous avons déjà mentionnée auparavant, est capitale dans l'histoire du cannabis médical. Aux **États-Unis** notamment, elle a fait émerger un besoin grandissant sur la législation de son utilisation dans le cadre du syndrome de cachexie lié à l'infection par le VIH. Afin de faire face à cette crise humaine, des référendums d'initiative citoyenne, ou vote populaire, sont autorisés par des élus de la côte ouest. Ils prennent conscience du potentiel que le cannabis peut avoir en thérapeutique. Deux personnalités de San Francisco (*Figure 26*), Dennis Peron et Marie Jane Rathbun (surnommée « Brownie Marie » car elle cuisina des brownies au chanvre et les distribua aux malades du SIDA pendant une dizaine d'années jusqu'à son décès en 1999), fervents défenseurs du cannabis médical, vont militer activement en 1991 pour le vote d'une ordonnance locale, la Proposition P (avec 79% de votes favorables) (85). Cette dernière demande à l'état de Californie d'autoriser le cannabis médical et de dépénaliser les médecins prescripteurs. Cette ordonnance fut validée par les conseillers de la ville tout en allant à l'encontre des lois fédérales. De nombreuses initiatives locales naissent de ce projet et notamment la création du premier dispensaire coopératif : le *San Francisco Cannabis Buyers Club*. Ces « clubs » permettent aux patients de cultiver ensemble et/ou d'acheter en groupe (13).



Figure 26 : à gauche, Dennis Peron dans son club (86) / à droite, Brownie Marie sur une manifestation pour la marijuana médicale (87)

D'autres *Buyers Clubs* se sont ouverts mais ce ne fut pas sans heurts. La police fédérale était missionnée à de nombreuses reprises pour procéder à des descentes et des arrestations. Il existe un conflit majeur aux États-Unis : les lois étatiques vont en ce cas à l'encontre des lois fédérales ; le cannabis médical reste illégal. En effet, la DEA, l'agence de lutte contre les stupéfiants, est créée sous la présidence de Nixon en 1970 afin de renforcer les contrôles des drogues (voir section ci-dessus, Du XX^{ème} siècle à nos jours : l'époque contemporaine). Elle fut suivie d'une loi sur les substances réglementées, le *Controlled Substances Act* (CSA) qui a pour objectif de surveiller les substances psychoactives avec un potentiel d'abus (76). Ces substances sont classées en cinq annexes (88):

- les annexes 3 à 5 regroupant les substances ayant un faible potentiel d'abus et une utilité médicale, on y retrouve la codéine ou quelques benzodiazépines comme l'alprazolam,
- l'annexe 2 regroupant les substances décrites comme ayant une utilité médicale mais avec un risque de dépendance, comme la plupart des opioïdes par exemple,
- l'annexe 1, qui contient la LSD et l'héroïne, regroupe les substances ayant un potentiel élevé d'abus et de dépendance avec absence d'utilité médicale et de sécurité.

Le THC, le cannabis et les cannabinoïdes sont classés dans l'annexe 1, la catégorie la plus stricte de la réglementation sur les stupéfiants aux USA.

Cette classification qui pourrait faire peur n'empêche pas l'émergence de réglementations plus favorables dans les États. En 1996, une nouvelle initiative locale est soumise aux californiens mais celle-ci, à la grande différence de la Proposition P, est soutenue par l'État de Californie : c'est la Proposition 215 (85). Cette loi californienne est adoptée avec 56% des votes. La Californie devient le premier État à autoriser la culture, la possession et l'utilisation de cannabis à des fins médicales. Le gouvernement fédéral a fait pression sur les médecins en les menaçant de perdre leurs licences médicales et de révoquer leur droit de prescription. Un groupe de médecins s'est alors défendu de leur droit de « recommander » un usage et non de prescrire. Ce vote entraîna douze autres États à autoriser le cannabis thérapeutique (*Figure 27*) et à créer des dispensaires (13) : l'Alaska, l'Oregon et l'État de Washington en 1998, le Maine, le

Colorado, Hawaï et le Néveda en 2000, le Montana et le Vermont en 2004, le Rhode Island en 2006, le Michigan et enfin le Nouveau-Mexique en 2008.

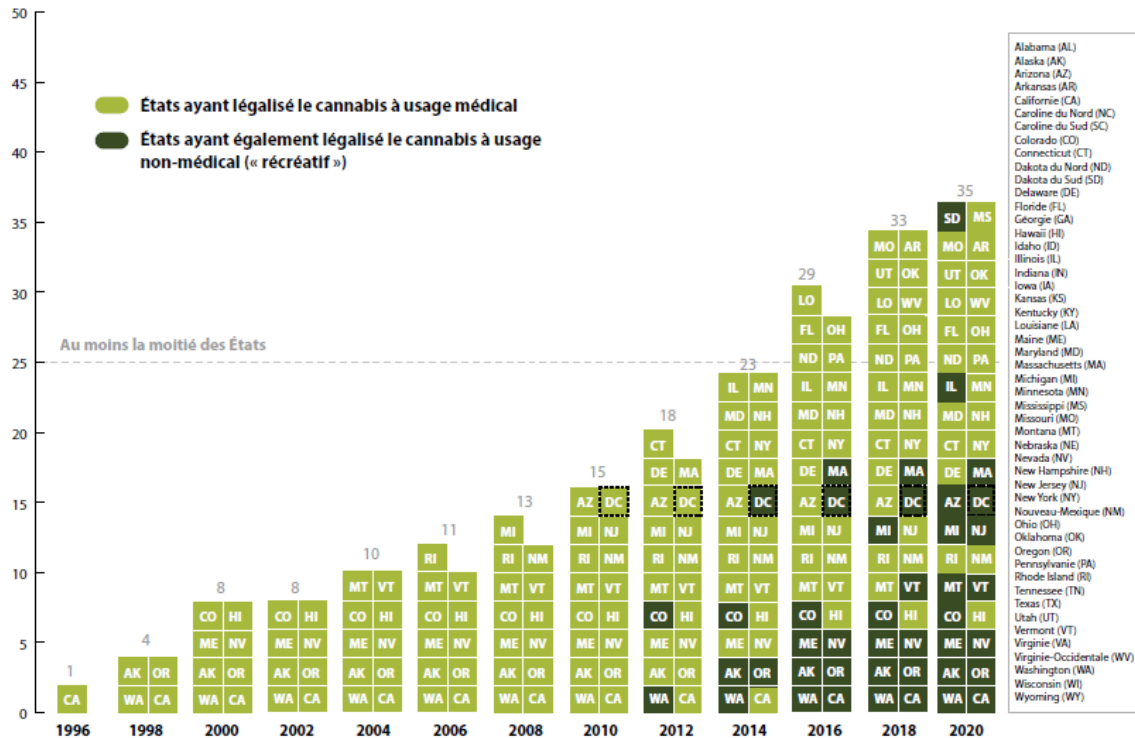


Figure 27 : États ayant légalisé l'usage médical ou non-médical du cannabis (1996-2020) (89)

Tout comme aux États-Unis, les premières revendications sur le cannabis médical au **Canada** viennent de la population. D'une manière générale, l'accès au cannabis médical s'est construit plutôt sur la protection des droits du patient que sur le bénéfice thérapeutique en lui-même (90). Au milieu des années 1990, des groupes de consommateurs organisent des dispensaires communautaires illégaux et prodiguent des conseils et des soins. Pareillement à Dennis Peron et Marie Jane Rathbun, le Canada a lui aussi ses personnages emblématiques dans la lutte pour le cannabis médical. Terrence Parker, un patient souffrant d'épilepsie sévère, est emprisonné en 1997 pour avoir consommé du cannabis afin de soigner ses crises. Il en découle une bataille juridique sans précédent car, malgré le commerce totalement interdit, la Cour supérieure de justice de l'Ontario statue sur la privation des droits de Monsieur Parker (13,63,91). Les juridictions canadiennes interpellent le gouvernement canadien au sujet du non-respect de la Charte canadienne des droits et libertés. En effet, ils estiment que les droits à la liberté et à la sécurité des malades sont menacés par l'interdit pénal (92). Les malades se retrouvent face à un

dilemme de taille : renoncer à se soigner ou prendre le risque d'être emprisonnés ? L'administration fédérale se retrouve alors dans l'obligation d'établir une procédure légale permettant aux médecins de prescrire du cannabis et aux patients d'avoir accès et de consommer légalement du cannabis médical (63,90).

En réponse à l'affaire Parker, l'usage du cannabis médical devient légal en 2001 avec la création du RAMM, le Règlement sur l'Accès à la Marijuana à des fins Médicales. Le Canada est ainsi l'un des premiers pays à avoir créé une réglementation officielle sur l'utilisation du cannabis médical. Ce règlement autorise, sous couvert d'avoir une autorisation du ministère de la santé (90) :

- la possession légale de cannabis thérapeutique sous forme d'herbe séchée,
- la production de marijuana sèche pour un usage personnel.

La législation au Canada n'a cessé d'évoluer afin d'apporter une réponse la plus satisfaisante, non seulement pour les patients mais aussi pour les législateurs et les médecins. Au cours des premières années, ces autorisations n'ont été délivrées qu'à un nombre très limité de patients. Plusieurs associations professionnelles, notamment l'Association Médicale Canadienne (AMC), déconseillaient aux médecins de remplir les formulaires par méfiance au vu du statut encore illégal du cannabis, qui restait toujours un stupéfiant en regard de la loi (90,92). De plus, les patients se plaignaient du coût et de la qualité du cannabis fourni par le gouvernement. Par exemple en 2007, seulement 1 816 patients ont reçu une autorisation de Santé Canada et 356 s'étaient procuré du cannabis auprès du gouvernement (63).

Après contestation devant les tribunaux, la réglementation a évolué et le gouvernement l'a simplifiée. Les modalités d'admission au programme et de délivrance des licences ont été assouplies. Le gouvernement a également désigné un fournisseur officiel, la *Prairie Plant System*, afin de cultiver une marijuana standardisée et homogène ce qui en a ainsi facilité l'accès, notamment pour les patients qui ne pouvaient pas produire leur propre cannabis (13). La distribution s'effectuait alors par voie postale par Santé Canada (90). Mais ce dispositif suscitait toujours des revendications, principalement sur les risques sanitaires et sécuritaires de la culture de cannabis dans les habitations et sur le coût économique pour le gouvernement. En 2014, le RAMM est remplacé par le RMFM, le Règlement sur la Marijuana à des Fins Médicales, qui le

rapproche de celui des médicaments stupéfiants, en retirant la supervision fédérale et en laissant le corps médical seul juge de l'accès au cannabis médical. Le sujet à cette époque reste cependant toujours conflictuel entre les hautes juridictions du pays et l'administration fédérale. La Cour suprême du Canada considère encore que le RMFM est incompatible avec la Charte canadienne des droits et libertés et la Cour fédérale trouve que le système d'approvisionnement par le biais du marché industriel restreint de manière excessive l'accès au cannabis médical, d'autant qu'il n'y a pas de prise en charge par l'assurance maladie (63,90).

Le programme de légalisation du cannabis médical est une nouvelle fois modifié, quinze ans après la création du premier règlement, afin de rester en conformité avec la Charte constitutionnelle. Le RACFM, le Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales, entre en vigueur le 24 août 2016. Pour détenir du cannabis médical le patient doit être en possession d'une autorisation fournie par un professionnel de santé habilité (médecin ou infirmier), sans qu'il n'y ait nécessité d'avoir un avis administratif; ainsi « *tout symptôme qu'un médecin estime pouvoir être soulagé par l'administration de cannabis médical peut donner lieu à une autorisation d'accéder à ce produit sur décision de ce praticien en l'absence de toute supervision administrative* » (90). Ce document médical faisant office d'ordonnance mentionne l'identité et les coordonnées du prescripteur et du patient, la posologie quotidienne en g/jour de cannabis autorisée et la durée de cette autorisation. Le document vierge est disponible en Annexe 3. Les patients sont alors autorisés à détenir du cannabis sous forme d'herbe séchée, d'herbe fraîche ou d'extrait huileux pour une durée d'un an renouvelable. A l'issue du rendez-vous, le médecin est autorisé à fournir le traitement au patient pour trente jours. Passé ce délai le patient a le choix entre trois modes d'accès au cannabis médical (5) :

- l'acheter auprès d'un fournisseur officiel licencié par le gouvernement fédéral, la qualité sera alors contrôlée,
- produire lui-même en auto-culture de petites quantités pour ses propres besoins médicaux, ce qui nécessite une inscription préalable auprès de Santé Canada,
- le faire produire par une personne désignée auprès de Santé Canada.

Outre les deux pays nord-américains cités précédemment comme exemples, il convient également de rappeler que l'Israël est depuis longtemps le pays leader dans les recherches sur le

cannabis thérapeutique. Le « père des cannabinoïdes », Raphaël Mechoulam travaille depuis des décennies sur cette plante (5). En isolant les deux phytocannabinoïdes les plus connus, il ouvre la voie aux recherches dans ce pays. Israël, signataire de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, classe le cannabis en tant que produit dangereux et dont la consommation est interdite. Des recours auprès de la Cour suprême et du Ministère de la Santé ont cependant été déposés dans les années 1970, afin d'obtenir l'autorisation de consommer du cannabis à des fins médicales (93). Ceci donne naissance en 1990 au plus ancien programme de cannabis médical au monde et aux premières délivrances de licences (une douzaine de patients) (94). Au début des années 2000, le cannabis est utilisé dans le Syndrome de Stress Post-Traumatique (SSPT) des militaires et des victimes d'attentats.

b. Le cadre juridique actuel

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des pays sont signataires de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961. Cette Convention, malgré des modifications au fur et à mesure des années, est en quelque sorte la clef de voute de la répression contre le cannabis. Ainsi, tout pays souhaitant utiliser le cannabis à des fins médicales doit contourner cette Convention, et chacun à sa manière.

Aux États-Unis, l'inscription du cannabis à l'annexe 1 de la CSA ne facilite pas sa mise à disposition par les prescripteurs aux patients. Grâce à la mise en place des « clubs » et à l'obstination des militants contre la violente opposition fédérale, le cannabis médical trouve sa place. En 2009, sous la présidence de Barack Obama, le ministre de la santé encouragea les procureurs à changer les lois fédérales concernant les descentes de police dans les centres distributeurs de cannabis (13,63). Désormais, dans les États régis par une réglementation sur l'usage du cannabis médical, la loi fédérale ne sera plus prioritaire ; les distributeurs de cannabis à des fins médicales ne seront plus poursuivis.

Aujourd'hui, 35 États américains sur 50 autorisent l'usage du cannabis médical (*Figure 28*). Cependant chaque État a adopté sa propre réglementation, et même s'il existe des similitudes entre les cadres juridiques, il existe également des variations sur les règles de production, de distribution, de consommation et sur les indications (95,96). Ces réglementations entrent toujours en opposition avec la loi fédérale. C'est pour cela que la situation est confuse aux États-Unis. Les

médecins ont l'interdiction de faire des « prescriptions » de cannabis médical car il fait toujours partie de l'annexe 1 de la CSA.

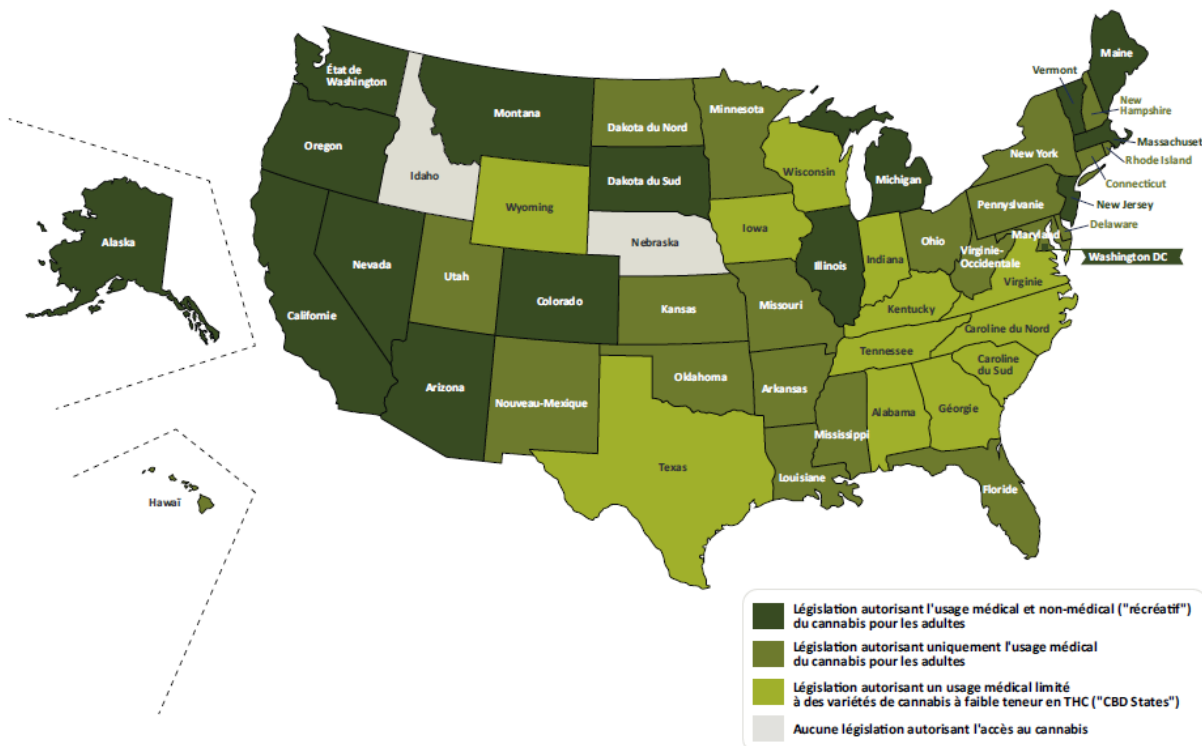


Figure 28 : législation des États sur la vente de cannabis à usage médical et non-médical (89)

Les modalités juridiques et la loi encadrant l'usage du cannabis médical au **Canada** ont inspiré la France dans sa démarche d'autorisation. En 2017, sur les 82 000 médecins exerçant au Canada, 11 058 praticiens ont délivré une attestation d'accès au cannabis médical (soit 13,5%) à 283 331 patients (90). Le cannabis n'est cependant toujours pas un médicament. Il ne fait pas partie de la Pharmacopée canadienne, il n'a pas subi le processus classique d'approbation des nouveaux médicaments (essais cliniques, analyse des voies d'administration, analyse des contre-indications et contrôle des effets indésirables). Ce qui signifie d'une part qu'il n'est pas remboursé, contrairement aux médicaments sur ordonnance, qu'il est soumis à la Taxe sur les produits et services et d'autre part « le médecin ne prescrit pas à son patient un produit de santé dont l'intérêt thérapeutique est certifié par l'État, mais il lui confère le privilège d'accéder légalement à une drogue qui était jusqu'à maintenant illicite » (90). Cela met le médecin prescripteur dans une situation délicate : il peut être tenu pour responsable en cas de problème sur la santé du patient mais a contrario, s'il refuse de prescrire, il serait tenu pour responsable si le

patient s'approvisionne illégalement. Le corps médical reste réticent quant à la prescription de cannabis médical compte tenu du manque d'information sur ses indications et sur les risques associés. Le règlement et ses objectifs sont à l'époque toujours difficiles à mettre en place. Même si l'administration fédérale ne semble pas régir les décisions des médecins, elle met cependant à disposition des documents sur le sujet afin de donner un cadre aux prescriptions (90). On y trouve une monographie complète de la pharmacologie et les différentes utilisations thérapeutiques possibles (39) ainsi qu'une fiche d'information sur les doses journalières (97). Étant donné que l'utilisation du cannabis médical ne reste qu'une exemption gouvernementale à utiliser de la marijuana à l'abri de poursuites judiciaires il est normal que les médecins, avant de le prescrire, s'interrogent encore sur les différentes règles à respecter selon la politique d'autorisation de leur province (Annexe 4). Les règles varient notamment sur (98) :

- l'utilisation de tous les traitements conventionnels en amont du cannabis médical,
- la présentation d'une information éclairée aux patients sur les risques et incertitudes du traitement,
- la continuité et la surveillance par le médecin traitant seul,
- la transmission aux Collèges respectifs des copies des autorisations signées, en mentionnant la pathologie afin d'alimenter les recueils de données et ainsi d'améliorer les connaissances sur le cannabis médical.

Quant aux dispensaires, ils continuent d'exister malgré leur illégalité. Même s'ils mettent en place des codes de bonne conduite (cotisation et attestation médicale) et des moyens de certification cela reste une concurrence très forte au RACFM... et maintiennent le doute sur l'esprit commercial à l'approche de la légalisation du cannabis récréatif. Trois ans après l'élection de Justin Trudeau au gouvernement canadien en tant que premier ministre, la loi portant sur le cannabis récréatif entre en vigueur le 17 octobre 2018 (99). Cette loi, remplaçant le RACFM, établit non seulement un statut légal à la consommation de cannabis récréatif mais pose un nouveau cadre à l'utilisation du cannabis médical. En effet le gouvernement persiste dans son idée que l'accès au cannabis médical est un droit constitutionnel. Le but majeur de cette loi est de contrôler l'accès au cannabis. Cette loi permet aussi d'avoir une surveillance des prescriptions et de collecter des données, de réglementer la chaîne d'approvisionnement et d'imposer des

sanctions si cette loi n'est pas respectée, notamment chez les jeunes de moins de 18 ans pour lesquels le gouvernement s'est engagé à mettre en place, développer et financer des campagnes et des actions de prévention (100,101).

Enfin, l'**Israël** est également pionnier dans la création d'une agence chargée de réglementer l'utilisation du cannabis médical, pour les patients et les médecins, et de gérer la chaîne d'approvisionnement : c'est l'Agence Israélienne du Cannabis Médical (IMCA), située au sein du ministère de la santé et créée en 2011 (63).

c. Les modalités d'accès

La façon de se procurer du cannabis thérapeutique est très différente entre les pays.

Aux **États-Unis**, pour avoir accès au cannabis médical, le patient doit être « qualifié », c'est-à-dire détenir une recommandation écrite par un médecin. La liste des indications pour lesquelles les médecins peuvent prescrire est composée d'une cinquantaine de pathologies dont onze principales (5) : la maladie d'Alzheimer, l'autisme, les cancers, l'épilepsie, le glaucome, la maladie de Crohn, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques (SEP), le syndrome de stress post-traumatique, la cachexie et le SIDA. Tous les États autorisent la prescription du cannabis médical pour quatre indications : les cancers, l'épilepsie, la SEP et le SIDA. Seulement huit États autorisent toutes les prescriptions pour toutes les pathologies, soit 21%. Les maladies pour lesquelles les États autorisent le moins la prescription sont l'autisme (53%), la maladie de Parkinson (57%) et la maladie d'Alzheimer (60%).

La plupart des États obligent également les américains à posséder une carte d'enregistrement (95). Le demandeur doit être majeur (>21 ans), doit fournir une preuve de résidence dans l'État et doit être approuvé par un médecin agréé (c'est-à-dire que le médecin valide la pathologie). La carte n'est pas toujours valide au-delà des frontières. Cependant les conditions requises et le processus d'obtention ne sont pas les mêmes d'un État à l'autre. Par exemple le prix de cette carte ainsi que sa durée de validité diffèrent selon les États. En Arizona, la carte d'enregistrement coûte 150\$ pour une durée de deux ans. Au Montana, cette carte coûte 30\$ mais n'est valable qu'un an (96). Dès que le patient a reçu sa carte d'enregistrement il aura l'autorisation de se procurer du cannabis médical et d'en avoir sur lui.

Les programmes d'utilisation de la marijuana à des fins médicales partagent plusieurs caractéristiques, notamment la base de données d'enregistrement afin de suivre les patients admissibles. Les patients ont accès au cannabis soit par la culture personnelle, soit par des dispensaires agréés, soit par les deux (95). Cependant, selon les États, la façon de s'en procurer ainsi que la quantité varient. Les dispensaires doivent être agréés pour distribuer la marijuana médicale (à ne pas confondre avec les dispensaires du cannabis récréatif). Par exemple, la Californie est réputée pour ses nombreux Clubs mais seulement 18% sont agréés. Dans le Maryland, les autorités ont opté pour les premières délivrances par les centres médicaux universitaires, afin d'avoir un suivi médical, puis le patient peut ensuite aller en dispensaires. En Arizona, le patient a le choix entre s'en procurer en dispensaires agréés, d'y envoyer une personne de confiance ou de la cultiver lui-même mais il doit résider à moins de 40km d'un dispensaire (96). Le tableau ci-dessous présente les quantités et le nombre de plants autorisés pour chaque État. Ici encore nous pouvons constater les variations de réglementation qui existent. Comparons par exemple l'Oregon et l'Illinois : est autorisé 680g contre 71g.

Dépénalisation de la détention de « petites quantités » de cannabis			Légalisation du cannabis thérapeutique			
	Date	Seuil de détention autorisé en onces (équivalent grammes)	Date	Votes favorables au référendum (%)	Seuil de détention autorisé en onces (équivalent grammes)	Seuil d'auto-culture autorisée (nombre de plants)
Colorado	1975	1 oz (28,4 g)	2000	54	2 oz (≈ 57 g)	6 (dont 3 à maturité)
État de Washington	-	-	1998	59	24 oz (≈ 680 g)	15
Oregon	1973	1 oz (28,4 g)	1998	55	24 oz (≈ 680 g)	24 (dont 6 à maturité)
Alaska	1975	4 oz (≈ 113 g) à domicile	1998	58	1 oz (28,4 g)	6 (dont 3 à maturité)
Washington DC	-	-	2010	Unanimité (13 votes à 0)	Limites à définir	2 (séchés)
Californie	1976	1 oz (28,4 g)	1996	56	8 oz (≈ 227 g)	6 à maturité ou 12 non mures
Nevada	2002	1 oz (28,4 g)	2000	65	1 oz (28,4 g)	7 (dont 3 à maturité)
Maine	1976	1,25 oz (≈ 35 g)	1999	61	3 oz (≈ 71 g)	6
Massachusetts	2006	1 oz (28,4 g)	2012	63	60 jours de consommation	
Vermont	2013	1 oz (28,4 g)	2004	Vote de la législature	2 oz (≈ 57 g)	9
Michigan	-	-	2008	63	2,5 oz (≈ 71g)	12
Illinois	2016	10 g	2013	Vote de la législature	2,5 oz (≈ 71g)	5
Arizona	-	-	2010	50	2,5 oz	12
New Jersey	2020 (juin)	2 oz	2010 (11 janvier)	Vote de la législature	3 oz	Interdite
Montana	-	-	2004	62	1 oz / jour	8 (dont 4 à maturité)
Dakota du Sud	-	-	2020	69	3 oz	3 plants

Tableau 4 : historique de la légalisation du cannabis et quantité autorisée (89)

Actuellement au **Canada**, les autorisations ne peuvent être délivrées par le ministère canadien de la Santé (Santé Canada) qu'après avoir essayé les autres traitements traditionnels thérapeutiques et dans le cadre de pathologies précises (63) :

- le cadre de soins en fin de vie (espérance de vie inférieure à 12 mois),
- les douleurs et spasmes de la sclérose en plaques, l'atteinte de la moelle épinière, les douleurs liées au cancer, au sida ou à l'épilepsie,
- la résistance aux traitements conventionnels.

Il y a quatre façons d'avoir accès au cannabis médical au Canada (101). Les trois premières citées ci-dessous sont « officielles » et donnent suite à un remboursement, contrairement à la dernière qui est « non-officielle » :

❶ Se procurer le cannabis médical chez un producteur autorisé par le gouvernement fédéral : pour cela, le vendeur doit détenir une licence délivrée par Santé Canada et l'Agence de Revenu du Canada (ARC), attestant que le site de production répond aux exigences fiscales et qu'il respecte le Guide des Bonnes Pratiques de production. Il y a aujourd'hui 120 licences validées. Si le patient choisit cette solution il doit :

- s'inscrire auprès d'un producteur autorisé sur une liste accessible sur le site de Santé Canada (102),
- remplir un formulaire d'inscription auprès de Santé Canada pour possession uniquement (103),
- fournir son document médical préalablement rempli par le médecin.

Cette inscription permettra au patient d'avoir accès à de la marijuana fraîche ou séchée ou à de l'huile de cannabis. Le cannabis sera envoyé par courrier postal. Ainsi, le timbre d'accise de cannabis démontre aux consommateurs que les produits du cannabis qu'ils achètent ont été produits légalement. Chaque province et territoire à un timbre d'accise de cannabis d'une couleur différente (*Figure 29*).



Figure 29 : timbres d'accise des provinces de l'Alberta, de l'Ontario et du Québec (104)

❷ Produire soi-même son propre cannabis : plusieurs conditions sont à respecter → être âgé de plus de 18 ans, résider au Canada, attester de ne pas être coupable d'une infraction liée au cannabis et n'être inscrit qu'une seule fois. Pour être autorisé à produire du cannabis pour sa consommation personnelle il faut :

- remplir un formulaire d'inscription pour la production à des fins médicales personnelles auprès de Santé Canada (103),
- fournir son document médical préalablement rempli par le médecin.

La quantité à produire est fonction de la dose prescrite par le médecin, dans la limite d'une quantité personnelle maximale de 150g de cannabis séché pour trente jours, autorisé par le gouvernement. Par conséquent, le nombre de plant de cannabis autorisé est défini par la quantité prescrite par le médecin. Santé Canada met à disposition un calculateur afin de préciser le nombre de plants que chaque patient a le droit de produire, en fonction de la dose prescrite. Par exemple, si le médecin prescrit 2g de cannabis séché par jour, le patient peut avoir en sa possession jusqu'à 60g de cannabis séché (2 x 30 jours) soit entre 4 et 10 plants selon le mode de croissance (en intérieur ou en extérieur).

- 3 Désigner une personne pour la production : plusieurs conditions sont à respecter → être âgé de plus de 18 ans, résider au Canada et ne pas avoir plus de deux inscriptions auprès de Santé Canada. Pour être autorisé à produire du cannabis en tant que personne désignée il faut :
 - remplir un formulaire de demande d'inscription pour la production par une personne désignée auprès de Santé Canada (103),
 - fournir une déclaration de la personne choisie pour produire du cannabis en son nom ainsi que du propriétaire du site,
 - fournir un document délivré par la police canadienne attestant que cette personne n'a pas eu d'infraction liée au cannabis durant les dix dernières années,
 - fournir son document médical préalablement rempli par le médecin.
- 4 Depuis 2018 toute personne de plus de 18 ans peut acheter du cannabis dans des magasins spécialisés. Cette source non officielle ne nécessite aucun document médical ni d'autorisation par Santé Canada. Le cannabis, dit non médical, fourni dans ces points de vente, provient des mêmes industries que le cannabis médical. Il est soumis à des règles concernant notamment l'emballage sur lequel le contenu (pourcentage en THC et CBD) et le producteur doivent être mentionnés. La publicité en est quant à elle interdite.

À la suite de ces inscriptions, Santé Canada délivre un certificat d'inscription ou d'enregistrement autorisant la possession légale de plus de 30g de cannabis, limite permise à des

fins non médicales, sans dépasser 150g ou 30 fois la dose quotidienne. Cette législation a permis à plus de 300 000 patients d'avoir accès au cannabis médical par le biais de la production officielle et 25 000 personnes ont reçu l'autorisation d'une culture personnelle ou par une personne désignée (100). Cette loi du 17 octobre 2018 a permis d'investir dans les recherches scientifiques afin de combler le manque de preuves d'efficacité.

Concernant les quantités, les médecins sont invités à prescrire initialement la dose la plus faible possible, soit 1mg de THC, et de l'augmenter progressivement, dans une limite de 5g de cannabis séché maximum par jour (101). Il est recommandé aux médecins de prescrire des doses quotidiennes variant de 100 à 700mg. Le document médical doit indiquer que le cannabis séché, fourni, doit contenir moins de 9% de THC. Du fait du nombre limité d'études cliniques sur ce sujet les dosages ne sont pas précis et la posologie n'est pas uniforme, elle est à adapter à chaque patient.

Du côté de l'**Israël**, les médecins qui jugent utile la prescription de cannabis émettent une recommandation à l'IMCA (93). Cette dernière l'examine et délivre ensuite une licence au patient. En 2020, plus de 80 000 licences ont été délivrées (94). Sur la prescription le médecin doit indiquer la variété que doit délivrer la pharmacie. Il existe huit producteurs référents en Israël qui produisent plus de 90 variétés (5). La délivrance contient 20 à 100g/mois.

La liste des indications du cannabis médical y est l'une des plus larges (105) : nausées et vomissements lors d'une chimiothérapie de moins de six mois, soulagement des douleurs métastatiques et neuropathiques, perte de poids/cachexie due au SIDA, spasticité de la SEP, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, maladie de Parkinson, syndrome de Gilles de la Tourette, épilepsie de l'adulte et de l'enfant, SSPT et aussi en soins palliatifs. Néanmoins, le traitement par cannabis thérapeutique doit faire suite à un échec avec les traitements standards (5).

2. En Europe : des législations variées

a. Les Pays-Bas

Dans les mentalités européennes, les Pays-Bas représentent le pays où le cannabis est le plus accessible. Dans les années 1970, un mouvement de liberté et d'émancipation plane sur le

pays, augmentant la consommation de cannabis... mais aussi de cocaïne et d'héroïne. Face à cet accroissement, le gouvernement décide de se concentrer sur le contrôle de la consommation des substances au potentiel d'abus et au risque d'overdose mortelle le plus élevé (comme l'héroïne ou la cocaïne) et mène simplement une politique de tolérance envers le cannabis, dont la consommation est certes beaucoup plus répandue, avec un risque de dépendance présent, mais pour lequel le risque d'overdose mortelle est inexistant. Il s'en suit l'ouverture du premier *coffee shop* (endroit où l'on peut acheter et consommer du cannabis) en 1972 à Amsterdam (13). Le gouvernement décide alors de dépénaliser la consommation de cannabis en 1976 (mais pas de le légaliser) dans l'espoir de diminuer le trafic de rue et de réduire l'accès aux produits faisant plus de dommages que le cannabis (106). C'est ainsi que le nombre de *coffee shops* augmente. Actuellement on en compte 570 sur tout le territoire dont un tiers se trouvent uniquement dans la ville d'Amsterdam (166) (107). Ces *coffee shops* sont soumis à des règles strictes (108) :

- interdiction de vente aux mineurs,
- vente limitée à 5g par jour et par personne,
- interdiction de vendre ou de consommer des « drogues dures »,
- interdiction de faire de la publicité,
- respecter l'ordre public (depuis 2008, les *coffee shops* doivent être à plus de 250 mètres des écoles, par exemple).

Le paradoxe aux Pays-Bas c'est que la vente est autorisée dans les *coffee shops* mais les vendeurs n'ont pas l'autorisation de s'en procurer. La majorité du cannabis vendu dans ces magasins provient de producteurs locaux illégaux (106). Les malades qui se soignaient avec du cannabis se procuraient uniquement du cannabis au marché noir, dont la qualité n'était pas surveillée. Le gouvernement a alors autorisé le cannabis à visée thérapeutique en 2003 (93). Depuis cette date, il est possible aux médecins de prescrire du cannabis et aux pharmacies de le délivrer. Le programme de légalisation a pour but de donner l'accès aux patients à un cannabis de qualité dont la composition en cannabinoïdes est contrôlée. Il s'assure également qu'aucune trace de pesticides, de métaux lourds, de moisissures ou de bactéries ne soit présente dans ce cannabis médical. Ce programme est supervisé par l'Office du Cannabis Médical (OMC), qui dépend du

ministère de la santé (109). Depuis 2005, le laboratoire Bedrocan a l'exclusivité de la production de cannabis thérapeutique standardisé aux Pays-Bas (voir partie ci-dessus, Le cannabis médical).

Les patients ont un accès large au cannabis médical au travers des préparations pharmaceutiques (SATIVEX[®] et MARINOL[®] sont autorisés) ou des fleurs standardisées de Bedrocan (5,109). Tous les médecins peuvent prescrire du cannabis mais cela reste sous leur responsabilité. Comme dans les pays précédents, son utilisation est recommandée dans plusieurs pathologies mais uniquement lorsque les traitements classiques ne font plus d'effets ou entraînent des effets secondaires importants (traitement des douleurs chroniques et neuropathiques mais aussi des spasmes de la SEP, la perte d'appétit/les nausées/les vomissements liés aux cancers ou au SIDA, l'épilepsie, le glaucome, la maladie de Crohn, les migraines, les insomnies, le trouble de déficit de l'attention et le syndrome Gilles de la Tourette) (110).

Le patient peut ensuite se fournir dans toutes les pharmacies néerlandaises. Le problème actuel que rencontrent les Pays-Bas c'est le coût du traitement. La sécurité sociale ne procède à aucun remboursement. Seules les mutuelles décident ou non de prendre en charge tout ou partie du traitement (5). Le patient a alors deux solutions pour s'approvisionner (110) :

- en pharmacie où le cannabis est certifié de qualité mais cher : environ 10€ le gramme soit 40 à 55€ les 5 grammes (environ 1 mois de traitement),
- dans les *coffee shops* où le cannabis est moins cher mais dont la qualité n'est pas contrôlée : environ 6€ le gramme soit 25 à 30€ les 5 grammes.

Afin d'en diminuer le coût, d'augmenter l'accessibilité au cannabis thérapeutique et de contrer le trafic parallèle, le gouvernement néerlandais est devenu le premier pays d'Europe à légaliser la production en 2019. À terme, les mairies travailleront en collaboration avec les *coffee shops* afin de leur fournir un cannabis de qualité contrôlé et moins cher, provenant d'un producteur sélectionné et sous contrôle de l'État. Une expérimentation dans une dizaine de municipalités a déjà été mise en place puis le projet doit se développer dans un second temps cette année (en 2021) (111).

b. L'Italie

D'un point de vue législatif, le cannabis et les cannabinoïdes sont considérés comme médicaments en Italie. L'autorisation de prescription des produits à base de cannabis et des cannabinoïdes synthétiques à usage thérapeutique date de 1998 mais cette pratique reste peu courante (112). Il faudra attendre une dizaine d'années pour que le cannabis soit inscrit auprès des substances thérapeutiques. Depuis 2007, tout médecin inscrit auprès de l'Ordre, est autorisé à prescrire et les pharmacies autorisées à délivrer (5). Les produits disponibles correspondent en grande majorité aux inflorescences de cannabis séchées venant des Pays-Bas (laboratoire Bedrocan). Le Ministère de la Santé est responsable des commandes puis revend aux pharmacies, chargées de réaliser les préparations magistrales. En 2013, un nouveau décret est publié afin d'inscrire les composés actifs d'origine végétale du cannabis auprès des médicaments. L'Italie autorise alors l'utilisation du SATIVEX[®] dans son indication unique de réduction de la spasticité de la SEP, prescrit par un centre hospitalier ou un neurologue. Il est remboursé par la sécurité sociale italienne. Le MARINOL[®] et le CESAMET[®], quant à eux, peuvent être prescrits mais le patient doit les importer, à sa charge (113). Afin de diminuer le coût du cannabis médical importé, et donc de faciliter l'accès à cette thérapie, l'Italie a lancé en 2014 une production nationale de cannabis à usage médical dont le monopole est attribué à l'armée (SCFM - *Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze* - Usine de chimie pharmaceutique militaire de Florence). En 2016, deux variétés sont produites, en respectant les règles de Bonnes Pratiques agricole et de fabrication de l'UE (63,114) :

- le cannabis FM1, contenant 13 à 20% de THC et <1% de CBD,
- le cannabis FM2, contenant 5 à 8% de THC et 7,5 à 12% de CBD.

Ces deux substances servent à la réalisation des préparations magistrales en pharmacie et sont vendues 6,88€ le gramme (115). Comme le montre le graphique ci-dessous, à partir du moment où l'Italie a produit son propre cannabis médical (2016), les ventes totales ont fortement augmenté contrairement au nombre d'importations qui s'est stabilisé.

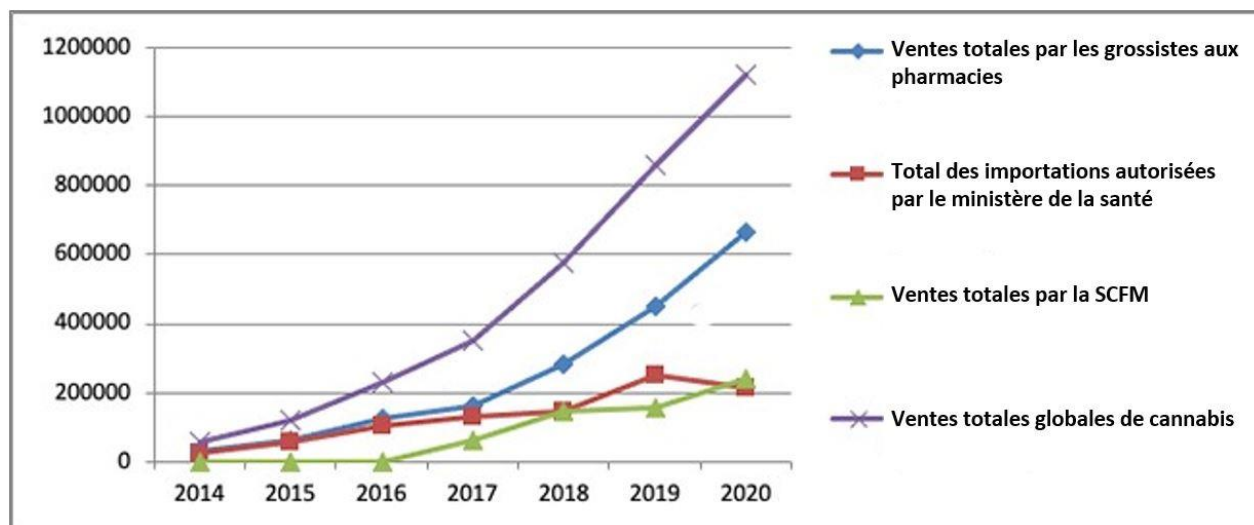


Figure 30 : évolution des ventes de cannabis médical de 2014 à 2020 en Italie par les pharmacies selon les fournisseurs (115)

Chaque année au mois de mai, les régions doivent envoyer une estimation de la quantité de cannabis médical dont elles auront besoin l'année suivante afin que le Ministère de la Santé puisse prévoir l'importation (750kg en 2019) ou la fabrication nécessaire (250kg en 2019) (116).

Les médecins sont autorisés à prescrire pour de nombreuses pathologies (renouvellement tous les trois mois) et le choix de la variété, de la dose, de la durée et du mode d'administration reste à leur libre arbitre, suivant les publications scientifiques à leur disposition. Plusieurs modes d'administration sont autorisés, la voie orale sous forme de gélules ou d'huile, la décoction ou par inhalation avec un vaporisateur. La liste des pathologies reste classique :

- les douleurs chroniques,
- les douleurs associées à la spasticité de la SEP et aux lésions de la moelle épinière,
- les nausées et vomissements post-chimiothérapie ou radiothérapie,
- les effets indésirables des thérapies anti-VIH,
- la stimulation de l'appétit dans la cachexie, l'anorexie, la perte d'appétit chez les patients cancéreux ou atteints du SIDA,
- le glaucome,
- la réduction des mouvements involontaires du corps et du visage dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Depuis 2017, le décret S.2947 intitulé « Dispositions concernant la culture et l'administration du cannabis médical » regroupe tous les articles concernant la mise à disposition du cannabis thérapeutique sur le territoire (uniformités d'accès, encouragement des recherches, faciliter l'administration, développement de nouvelles préparations/indications, formation professionnelle et universitaire, etc.) (112).

c. L'Allemagne

L'Allemagne est sûrement le pays modèle pour la France. Il est actuellement le premier pays prescripteur en Europe (110). De nombreuses contestations surviennent dans les années 2000, sur le même exemple que le Canada (63). La jurisprudence a statué une privation des droits pour un patient qui n'avait pas les moyens d'acheter du cannabis. Le Tribunal administratif fédéral lui a autorisé l'auto-culture tant qu'il n'y avait pas de remboursement. En parallèle, certains parlementaires voyaient dans le cannabis un marché qui pourrait rapporter. Un cadre juridique ouvre un plus large accès au cannabis médical en 2016, en autorisant la culture dans le pays sous licence, et la délivrance en pharmacie. En 2017, le cannabis à visée thérapeutique est légalisé. Voici les étapes de l'accès au cannabis médical en Allemagne :

- ❶ pour être remboursé, le patient doit demander l'approbation pour la prise en charge des frais à l'assurance maladie (délai de trois jours), avant la première prescription. La sécurité sociale valide ce remboursement dans 65 à 70% des cas (5). Dans le cas contraire, l'assurance maladie doit justifier les motifs du rejet,
- ❷ le médecin peut ensuite rédiger la prescription sur une ordonnance de stupéfiants. Tous les médecins sont autorisés à prescrire du cannabis thérapeutique (sauf les vétérinaires et les dentistes) pour une durée de trente jours et un maximum de 100g de fleurs (63). L'ordonnance doit contenir plusieurs informations (93,117):

- la forme : les produits autorisés sont le MARINOL[®], le SATIVEX[®], le CESAMET[®] et les fleurs de cannabis standardisées (Bedrocan flos),
- l'indication : toutes les pathologies sont autorisées mais le médecin doit vérifier que les traitements conventionnels ont échoué. Le cannabis médical doit être considéré comme une alternative thérapeutique,

- la posologie : comme pour l'indication, la posologie est sous la responsabilité du prescripteur. Le BfArM (l'agence sanitaire qui régule le marché du médicament et des dispositifs médicaux en Allemagne) conseille aux médecins de s'appuyer sur le document de Santé Canada « Fiche d'informations sur les doses journalières » (97),
 - la forme galénique : le médecin a le choix entre la voie orale (en gélules, en capsules, en gouttes ou en infusion) ou l'inhalation par vaporisation.
- ③ le patient peut ensuite présenter son ordonnance en pharmacie. Aujourd'hui le cannabis provient principalement de la production nationale. L'Agence du cannabis est une agence gouvernementale chargée de contrôler la qualité des cultures, de conditionner et de distribuer aux grossistes et aux officines (117).

Lors de la demande de remboursement, le patient est inclus automatiquement dans une enquête d'accompagnement anonyme. Depuis le 10 mars 2017, les médecins transmettent les données de leurs prescriptions au BfArM. Cette enquête a pour but de récolter des données sur le cannabis médical, surveiller les effets indésirables et la tolérance, afin d'émettre des statistiques tous les ans. Cette enquête prendra fin le 31 septembre 2022. La dernière analyse a eu lieu en mai 2020 et 10 010 enregistrements étaient alors disponibles (118). Voici quelques chiffres intéressants tirés de cette enquête :

- le dronabinol (MARINOL[®]) est le produit le plus prescrit avec 65%, suivi des fleurs de cannabis (18%) puis du SATIVEX[®] (13%),
- l'indication qui donne lieu au plus de prescriptions est la douleur avec 73%, la spasticité et l'anorexie arrivant ensuite avec respectivement 10% et 6% (conférer *Figure 31*),
- les effets secondaires les plus souvent observés sont la fatigue, les étourdissements, la somnolence, les nausées et la xérostomie. Les effets indésirables graves ont été rapportés pour 1 cas sur 1 000 (dépression, hallucinations, idées suicidaires),
- l'âge moyen pour la prescription de fleurs de cannabis est de 46 ans. Pour les spécialités pharmaceutiques l'âge moyen est de 58 ans,

- la cause de l'arrêt du traitement la plus fréquente est un effet insuffisant (39%), dans 25% ce sont les effets indésirables.

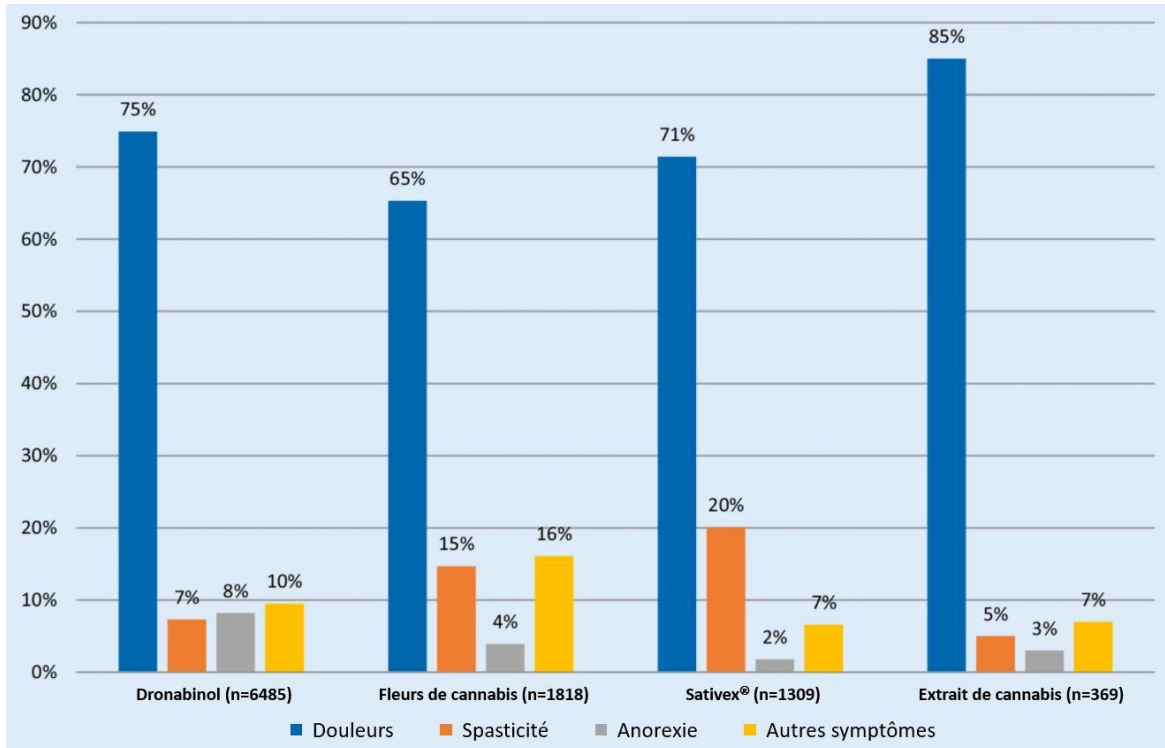


Figure 31 : répartition des 4 principales indications en fonction du dronabinol, des fleurs de cannabis, du SATIVEX® et de l'extrait de cannabis (118)

d. Le Royaume-Uni

En novembre 2018, le gouvernement a revu la classification du cannabis en le plaçant dans l'annexe 2 du Règlement de 2001 sur l'utilisation abusive des drogues (119,120). Les produits à base de cannabis à usage médical (CBPM) sont devenus légaux. De nombreuses familles avec des enfants, atteints d'épilepsie sévère, militaient depuis quelques mois déjà. Cette législation a pour origine les nombreuses pétitions et le relais médiatique des histoires de ces enfants (5). Cependant le Royaume-Uni reste sur ses gardes et l'accès au cannabis médical demeure très limité. La *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) autorisait déjà, avant la reclassification du cannabis médical, l'utilisation de trois médicaments : le SATIVEX®, le CESAMET® et l'EPIDYOLEX®, dans leurs indications respectives (121). Désormais les préparations à base de fleurs ou d'huile peuvent aussi être prescrites, sans avoir eu d'autorisation officielle. Seuls les médecins inscrits dans la catégorie des médecins spécialistes au *General Medical*

Council (l'Ordre des médecins britannique) sont autorisés à prescrire du cannabis médical (122,123). Les demandes sont envoyées à un panel d'experts du gouvernement qui examine chaque prescription et procédera à une évaluation clinique. Les produits à base de CBD, quant à eux, sont également autorisés (<0,2% de THC), mais ils ne doivent pas comporter des allégations de santé car ils sont classés comme des compléments alimentaires.

L'accès au cannabis thérapeutique est cependant difficile (110). Malgré la forte demande, les prescripteurs préfèrent rester prudents. En 2020, deux ans après la légalisation, seulement une centaine d'ordonnances ont été expertisées. Les médecins reprochent :

- un manque d'essais cliniques randomisés et un manque de preuves scientifiques,
- un manque de formation, malgré la mise en place de programmes d'enseignement gratuits par l'*Academy of Medical Cannabis*,
- un processus réglementaire qui reste abstrait (seul un guide provisoire a été mis en place par les médecins généralistes),
- une restriction du nombre de « cibles », car la prescription doit rester du « dernier recours » par un médecin spécialiste.

Les patients se fournissent alors au marché noir. Selon une enquête nationale menée par le Centre pour le Cannabis médical en 2020, ils représentent 1,4 million de personnes, soit 2,8% de la population anglaise (124). Toutefois, les personnes interrogées expriment facilement qu'ils préféreraient que leur médecin habituel leur prescrive.

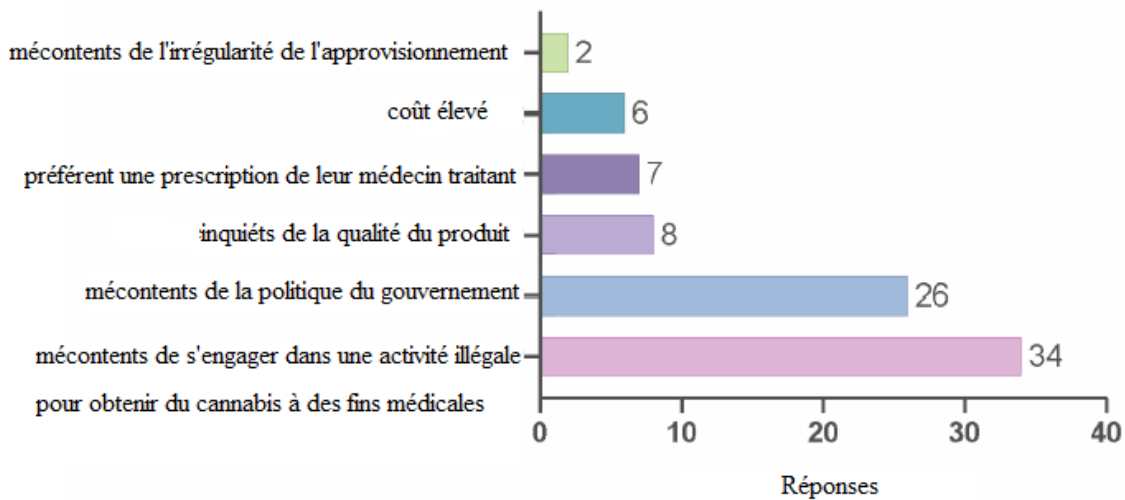


Figure 32 : répartition des 158 réponses à l'enquête nationale des patients déclarant consommer du cannabis pour une maladie ou des effets secondaires d'un traitement (124)

Depuis 2019, et pour une durée de deux ans, un registre de données de santé est mis en place, c'est le Programme Twenty21 (125,126). Ce dernier a pour but de récolter suffisamment de preuves sur l'efficacité et la sécurité du cannabis médical, tout en élargissant son accès aux patients. Le programme inclut 20 000 patients ayant des pathologies précises : trouble anxieux, douleurs chroniques, SEP, trouble de stress post-traumatique, trouble lié à l'usage de substances et syndrome Gilles de la Tourette.

La particularité du Royaume-Uni réside dans le fait que c'est le premier producteur mondial de cannabis à des fins médicales (127). En 2019, 320 tonnes de marijuana furent produites (47 pour les spécialités pharmaceutiques) sur le sol anglais, soit 68% de la production mondiale, suivi du Canada avec 38,4 tonnes. Le Canada est, quant à lui, le premier exportateur de cannabis avec 45,4% de la quantité totale, suivi par le Royaume-Uni avec 25,8%. L'Angleterre se situe à une telle position grâce au laboratoire GW pharmaceuticals, fondé en 1998 afin de faciliter les recherches sur les cannabinoïdes (24). Leader sur les connaissances des propriétés du cannabis, ce laboratoire a mis en place des essais cliniques dans l'optique de développer des nouveaux médicaments à base de cannabinoïdes. GW pharmaceuticals est à l'origine de la mise à disposition de 2 médicaments mondialement connus : le SATIVEX® et L'EPIDYOLEX®.

e. Comparatif à l'échelle européenne

Le cannabis en milieu thérapeutique a évolué à travers l'histoire de chaque pays européen. Il a su trouver une place dans chaque législation. Nous avons vu précédemment que les pays avaient leurs spécificités mais aussi beaucoup de points communs. Voici un tableau comparatif qui les met en relief (*Tableau 5*) :

Pays	Pays-Bas	Italie	Allemagne	Royaume-Uni
Législation	Convention unique de 1961 → stupéfiants			
Historique	Drogues dures en augmentation ↓ Tolérance pour le cannabis ↓ Ouverture des <i>coffee shops</i> 1973 : dépenalisation 2003 : légalisation	2007 : légalisation 2013 : inscrit comme médicament	Contestations ↓ ouverture du cadre réglementaire 2005 : privation des droits des patients 2017 : légalisation	Militantisme de patients malades ↓ 2018 : reclassification du cannabis = légalisation
Institution responsable	Ministère de la santé (OMC)	Ministère de la santé	Institut fédéral des médicaments (Agence du cannabis)	NICE (Commission pour le cannabis médical)
Statut du prescripteur	Tous les médecins			Médecin spécialiste
Responsabilité du prescripteur	OUI			
Place dans la thérapeutique	Après échec des traitements standards			
Indications	Liste spécifique élargie	Liste spécifique	Toutes les pathologies	Liste spécifique
Remboursement	NON,	OUI,	OUI, après	NON

	quelques mutuelles	dans les indications autorisées	demande de prise en charge	
Fournisseur	<u>Bedrocan</u> ↓ les pharmacies <u>Coffee shops</u>	<u>Bedrocan</u> <u>Production nationale</u> ↓ les pharmacies	Pharmacies	Cliniques privées
Suivi			Enquête	Registre

Tableau 5 : spécificités de la mise à disposition du cannabis thérapeutique aux Pays-Bas, en Italie, en Allemagne et au Royaume-Uni

IV. État des lieux et suivi de la législation française sur le cannabis thérapeutique

A. Législation d'hier et d'aujourd'hui

1. Histoire, production et consommation

En France, le cannabis est classé comme produit stupéfiant conformément à la loi du 31 décembre 1970. Que ce soit sa consommation, sa production ou sa distribution, il reste interdit par la loi (128). Seul le chanvre agricole contenant moins de 0,2% de THC (*Cannabis var sativa* L.) est autorisé pour l'agriculture, pour ses fibres et ses graines. La France est d'ailleurs le leader européen, et avec ses 6 chanvrières, elle produit plus de 40% du chanvre européen. Le chanvre et le cannabis thérapeutique ne sont pas cultivés de la même manière (Figure 33). L'Inter-Chanvre, l'organisation regroupant les six producteurs, anticipe déjà la production du cannabis thérapeutique. Il a pour projet d'investir dans des serres afin d'être prêt lors de l'autorisation. Pour l'expérimentation, la France se fournira chez des producteurs étrangers mais le gouvernement réfléchit au développement d'une filière française.

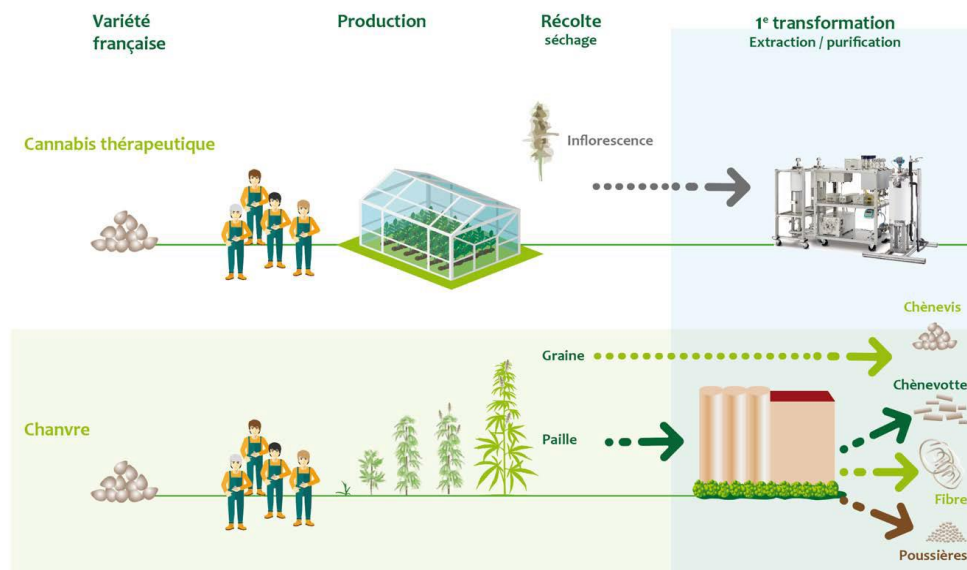


Figure 33 : comparaison de la culture du cannabis thérapeutique et du chanvre (129)

La France reste cependant le plus gros consommateur de cannabis d'Europe. Selon l'OFDT (44), en 2017, parmi les 18 à 64 ans, 44,8% déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie avec 18 million d'expérimentateurs et 1,5 million d'usagers réguliers. L'autoculture est déclarée par 7,2% des usagers, soit de 150 000 à 200 000 personnes. Il n'y a pas d'étude concernant les raisons médicales pour lesquelles le cannabis est cultivé en France, cependant, selon une étude internationale (130) (Australie, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne, Royaume-Uni) publiée en 2014 par le *Global Cannabis Cultivation Research Consortium* (n= 5 313), les raisons médicales pour lesquelles le cannabis est cultivé sont très variées mais les deux les plus répandues restent la dépression (42,8%) et les douleurs chroniques (32,9%).

Dans un contexte où la France applique une des lois les plus sévères en matière de stupéfiants, des personnalités comme Maxime Le Forestier, Isabelle Huppert, Bernadette Lafont ou Bernard Kouchner ont voulu changer les choses. En 1976, ils lancent « l'Appel du 18 joint », dans le journal Libération (131), en référence à celui de 1940 du Général de Gaulle. Cette pétition demande la dépénalisation du cannabis en France. Cette manifestation est devenue aujourd'hui le symbole des associations françaises qui revendiquent la légalisation du cannabis. Le gouvernement reste insensible et persiste dans la répression. Alors que de nombreux pays commencent à réfléchir à une utilisation en thérapeutique et petit à petit à une tolérance, la France durcit les sanctions (132) :

- amende forfaitaire de 200€
- « rappel à la loi » devant un procureur lors de la première arrestation,
- stage de sensibilisation aux dangers de l'usage des produits stupéfiants au frais du consommateur (450 €),
- en cas de récidive, obligation de soins et dépistages réguliers.

Depuis les années 2000, des associations comme NORML (*National Organization for the Reform of Marijuana Laws* France) ou le CIRC (Collectif d'Information et de Recherche Cannabique) militent pour la dépénalisation du cannabis et transmettent les informations activement (133). Pendant que les premiers médicaments à base de cannabis apparaissent, les patients français se voient obligés de franchir la ligne rouge et de s'approvisionner clandestinement. Un rapport sur l'usage thérapeutique du cannabis par la mission d'information

de l'Assemblée Nationale en 2020 prévoit une estimation de 700 000 patients qui pourraient bénéficier de médicaments à base de cannabis en France (134).

2. Encadrement des spécialités pharmaceutiques

La mise à disposition des médicaments à base de cannabis a débuté, en France, grâce au dispositif des ATU, Autorisation Temporaire d'Utilisation (135). Cette procédure permet d'utiliser un médicament de façon exceptionnelle lorsqu'il ne dispose pas d'une AMM en France. L'ANSM évalue la balance bénéfice/risque en étudiant le développement du médicament à l'étranger. Il existe deux types d'ATU :

- nominative : l'autorisation est délivrée sur demande d'un médecin pour un patient désigné,
- de cohorte : l'autorisation est délivrée pour un groupe de patients inclus dans un protocole codifié.

Le premier médicament à base de cannabis bénéficiant de cette dérogation en France a été le MARINOL[®] en 2003 (136). Ce dernier est soumis à la réglementation des stupéfiants, réservé aux médecins exerçant dans un centre antidouleur et disponible dans les pharmacies hospitalières. Il est mis à disposition par le dispositif d'ATU nominative dans les douleurs réfractaires neuropathiques d'origine centrale après échec thérapeutique des traitements conventionnels. Une seule étude est disponible concernant l'état des prescriptions dans l'hexagone de MARINOL[®] entre 2004 et 2017 (*Figure 34*). La méthode fut d'envoyer un questionnaire dans les 43 centres antidouleur recensés par l'ANSM et qui prescrivent du MARINOL[®], avec une réponse entre juin et juillet 2017. Vingt-six prescripteurs ont retourné le questionnaire rempli, en déclarant 191 patients sur les 377 répertoriés depuis le dernier état des lieux de l'ANSM en 2006. L'analyse des résultats révèle :

- les indications sont SEP (49,7 %), douleur neuropathique centrale (36,6 %), douleur neuropathique périphérique (8 %), maladie de Parkinson (2,9 %),
- la durée du traitement est de 1 mois à 6 ans,
- la dose initiale est de 2,5 mg, en une à trois prises par jour, avec un maximum à 30mg par jour,

- les prescripteurs rapportent un soulagement de la douleur chez 20 à 40% de leurs patients, une amélioration de la spasticité et de la qualité de vie,
- les patients déclarent quelques effets secondaires comme une somnolence, des nausées et vomissements.

Number of towns per region	Number of prescribers Per region: data from survey	Percentage	Number of towns per region	Number of patients per region treated since 2004: data from survey	Number of patients per region still treated in 2017: data from survey	Number of patients per region treated January 2014 to December 2016: data from ANSM (total of 207 patients)
Bourgogne 1	3	12	Bourgogne 1	13	12	12
Champagne-Ardenne 2	2	8	Champagne-Ardenne 2	6	1	7
Languedoc-Roussillon 6	4	15	Languedoc-Roussillon 6	85	27	64
Corsica (Corse) 1	1	4	Corsica (Corse) 1	6	1	1
Lorraine 1	1	4	Lorraine 1	1	1	1
Rhône-Alpes 8	6	23	Rhône-Alpes 8	55	37	45
Midi-Pyrénées 3	2	8	Midi-Pyrénées 3	13	7	8
Franche-Comté 2	3	12	Franche-Comté 2	8	1	7
Provence-Alpes-Côte-d'Azur 6	1	4	Provence-Alpes-Côte-d'Azur 6	1	1	33
Poitou-Charentes 1	1	4	Poitou-Charentes 1	1	1	1
Alsace 1	1	4	Alsace 1	1	1	1
			Ile-de-France 2			
Total 34	26	100	Total 34	191	90	186

Figure 34 : répartition du nombre de centres distributeurs de dronabinol en regard du nombre de prescripteurs et de patients en France en 2017 (136)

En résumé, les médecins qui prescrivent le font sans hésiter, car ils affirment un bon profil de sécurité. En revanche, ils témoignent tous de la difficulté d'obtenir des ATU et des lourdes contraintes administratives qui en découlent, obligeant parfois le patient à se fournir à l'étranger mais à un prix très élevé. De plus, la Haute Autorité de Santé (HAS), n'a publié aucune information officielle concernant le dronabinol, n'ayant pas d'AMM dans le domaine de l'analgésie. Les médecins sont donc chargés de trouver leur propre documentation.

Les médicaments à base de cannabinoïdes ne sont autorisés réellement en France que depuis 2013. Un décret a modifié le Code de la santé publique afin de permettre « la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés » (décret n° 2013-473 du 5 juin 2013, Annexe 7). Ce décret a permis le dépôt de l'AMM du SATIVEX® en France en juillet 2013, accordée dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques, mais qui répondent à un traitement initial. Le SATIVEX® est considéré comme un traitement d'appoint, prescrit initialement en milieu hospitalier par un

neurologue sur ordonnance sécurisée pour une durée de 28 jours (137). La Commission de la transparence de la HAS considère le SATIVEX[®] avec un SMR (Service Médical Rendu) faible et une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de type V, inexistante. Elle propose toutefois le remboursement de ce médicament à un taux de 15%. La Commission a également donné un avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et la prise en charge à l'hôpital. Pourtant, il n'est toujours pas disponible en 2021. Le laboratoire Almirall, qui produit le SATIVEX[®], et le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé ; organisme interministériel qui fixe les prix des médicaments) sont en désaccord : le CEPS, compte-tenu du niveau de SMR, a proposé un prix de 90€ par unité quand le laboratoire le vend en moyenne 440€ dans les autres pays européens (138).

Plus récemment, l'EPIDYOLEX[®], sous ATU nominative depuis décembre 2018 (484 patients selon l'ANSM), a reçu son AMM en septembre 2019 dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus, en association au clobazam. Cette spécialité est considérée comme une option thérapeutique chez les patients pharmacorésistants, prescrite par un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie sur ordonnance sécurisée. La Commission de la transparence a attribué à l'EPIDYOLEX[®] un SMR important et un ASMR de type IV, mineure. Elle a donné un avis favorable au remboursement à un taux de 65% (139).

Le tournant du cannabis thérapeutique en France a lieu véritablement en mai 2018 lors d'une émission de France Inter où Agnès Buzyn, Ministre de la Santé, est invitée au Grand Entretien de Nicolas Demorand. Elle affirme à la fin de l'émission, en répondant à une question d'un auditeur, que la France a pris du retard dans le domaine de la recherche et du développement du cannabis médical, et qu'elle a déjà demandé aux institutions du médicament de lui faire remonter l'état des connaissances sur le sujet : « le débat est ouvert ». Selon un sondage de l'OFDT en avril 2019 (*Figure 35*), 91% des répondants sont favorables à l'usage médical du cannabis « par les médecins dans le cadre de certaines maladies graves ou chroniques » et 27% des personnes sondées affirment qu'ils consomment du cannabis, car ils sont malades. Selon un sondage IFOP (Institut d'études opinion et marketing en France et à l'international) réalisé du 15 au 20 mai 2018, par un questionnaire en ligne (2 005 personnes), 56% pensent que le traitement par cannabis thérapeutique devrait être remboursé par la Sécurité Sociale (contre 32%) (140).

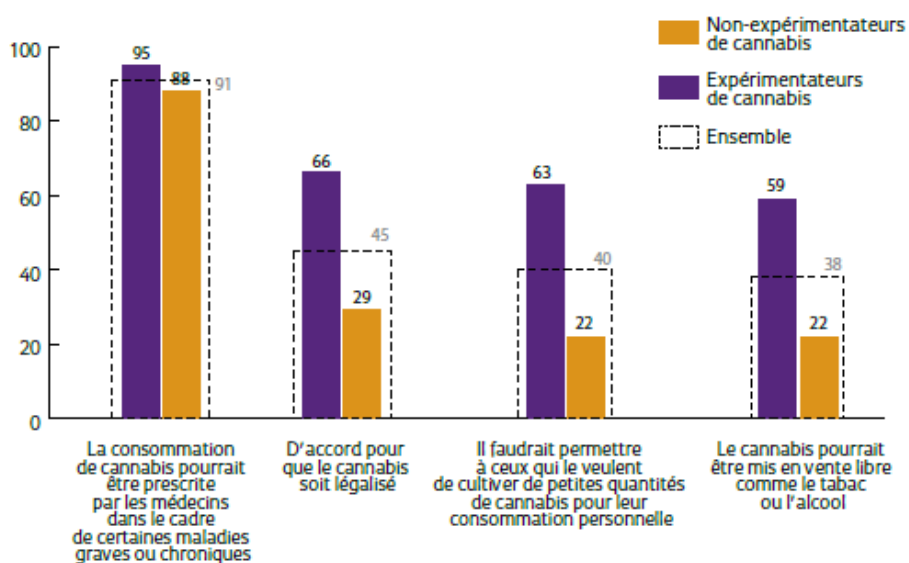


Figure 35 : opinions sur des modifications de la législation sur le cannabis selon le fait de l'avoir expérimenté ou non (en %) (141)

B. Évolution du statut du cannabis thérapeutique

1. Réflexion et création d'un comité

L'annonce d'Agnès Buzyn en mai 2018 a fait avancer rapidement la réflexion sur le cannabis à visée thérapeutique. Seulement cinq mois auront suffi à faire remonter les connaissances scientifiques et médicales au gouvernement. L'ANSM annonce en septembre 2018 la création d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) chargé de « l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » (5,142). Ce comité, créé pour un an, a pour mission l'analyse des données scientifiques disponibles, l'étude des expériences des pays l'ayant déjà autorisé et la prise en compte du point de vue des patients et/ou des représentants associatifs. Le but du comité étant de répondre à la question : la France peut-elle donner accès au cannabis thérapeutique sur son territoire dans des conditions de sécurité et de qualité optimales pour les patients ? Une précision est d'ores et déjà apportée concernant le terme de « cannabis thérapeutique » qui concerne uniquement les préparations à base de plantes, et non des spécialités pharmaceutiques. Le CSST est composé de treize experts : des professionnels de santé pluridisciplinaires et des représentants d'associations

de patients (Ligue contre le cancer, Association francophone pour vaincre la douleur, Union pour la lutte contre la SEP). Sur trois séances, les experts ont présenté au comité :

- un état des lieux de la consommation de cannabis en France,
- des données de la littérature (française et internationale) selon les indications potentielles,
- un panorama des différentes réglementations du cannabis thérapeutique dans le monde (Canada, Israël, Suisse, Pays-Bas et Allemagne),
- des témoignages sur l'utilisation du cannabis thérapeutique.

Trois mois après la création du CSST, il donne ses premières conclusions en décembre 2018. Il est jugé difficile de priver les patients d'une thérapeutique à cause du caractère illicite du cannabis. Le Comité juge donc pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique (12 votes pour, 1 abstention). En fin d'année 2018, l'ANSM valide ces premières conclusions et se dit favorable à l'utilisation du cannabis thérapeutique. Cinq indications spécifiques sont éligibles, en l'absence de soulagement avec les traitements conventionnels ou en cas de mauvaise tolérance des thérapeutiques :

- dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles,
- dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes,
- dans le cadre des soins de support en oncologie (nausées, vomissements, perte d'appétit),
- dans les situations palliatives,
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques.

Les auditions publiques ont permis toutefois de mettre en avant quelques points importants. Premièrement, au vu du classement actuel du cannabis comme stupéfiant, il est inéluctable de voir évoluer la législation pour sa mise à disposition.

Deuxièmement, il est indispensable de connaître le statut, l'origine et la composition des produits qui pourront être distribués. Deux possibilités sont mises en avant :

- la délivrance de la plante aux patients où le cannabis aura un statut de « plantes médicinales »,
- la délivrance d'une préparation magistrale où le cannabis aura un statut de « matières premières à usage pharmaceutique ».

Dans les deux cas, il est nécessaire d'intégrer une monographie du cannabis à la Pharmacopée européenne. Cet ouvrage officiel définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations qui entrent dans la fabrication des médicaments. La monographie du cannabis permettrait de décrire véritablement ce qu'on considère comme « cannabis thérapeutique » et d'établir des normes sur les teneurs en substances actives (en particulier THC et CBD). L'élaboration de cette nouvelle monographie est en cours depuis avril 2019, suite à la demande des pays de l'Union. Elle sera inspirée de celle de la Pharmacopée allemande, déjà validée au niveau national.

Troisièmement, il faudra réfléchir aux conditions de prescriptions, de dispensation et de destruction ainsi que les voies d'administration (voie fumée exclue dès le 13/12/2018).

Quatrièmement, il est important de procéder à un suivi des patients traités afin de ne pas dériver dans une « épidémie de cannabis », comme le connaissent actuellement les USA avec « l'épidémie d'opiacés ». Certains experts de l'Académie de médecine et de pharmacie française restent très prudents quant à l'image qui sera délivrée : si le cannabis est utilisé en thérapeutique, le message passé pourrait être qu'il n'y a pas de danger à le consommer.

Enfin, suite aux remontées des professionnels de santé des pays européens ayant mis en place le cannabis thérapeutique et qui jugent manquer d'aide à la prescription et à la dispensation, la présidente de l'Ordre des pharmaciens demande la mise à disposition de documents d'informations pour les médecins et les pharmaciens afin d'en garantir un bon usage.

2. Expérimentation

a. Mise en place d'un cadre

De nombreux points restent à éclaircir mais l'ANSM décrit la nécessité de passer par une première étape d'expérimentation. Celle-ci permettra de tester en conditions réelles la mise en

place de l'accès au cannabis thérapeutique et d'ajuster si nécessaire le cadre réglementaire, les modalités de prise en charge et du suivi des patients. Cette expérimentation permettra également d'évaluer le niveau d'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces conditions. Son second objectif est de recueillir des données françaises d'efficacité et de sécurité. Le CSST insiste sur l'importance de mettre en place un registre national afin d'assurer une évaluation du bénéfice/risque, une surveillance des effets indésirables par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance et de favoriser la recherche.

L'annonce d'une expérimentation française a fait l'objet d'un relais médiatique important :

C'est officiel : l'Agence du médicament (ANSM) a formellement donné son feu vert à une expérimentation du cannabis thérapeutique en France (Les Échos, 11/07/2019)

Une décision de l'agence française du médicament ouvre la voie à un test en situation réelle réservé aux patients en impasse thérapeutique (Le Monde, 11/07/2019)

C'était un « oui » historique. En décembre, l'agence du médicament (ANSM) avait donné son feu vert à l'expérimentation du cannabis thérapeutique (Le Parisien, 19/06/2019)

L'expérimentation du cannabis thérapeutique officiellement autorisée en France (Le Figaro, 11/07/2019)

Le cannabis thérapeutique bientôt testé en France ? L'Agence du médicament donne son feu vert (Ouest-France, 11/07/2019)

Feu vert pour le cannabis thérapeutique (Le Quotidien du pharmacien, 11/07/2019)

L'expérimentation française étant validée, il était nécessaire de se projeter et de lui donner un cadre pratique. Dans les séances précédentes, le CSST avait pour but d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'une future mise à disposition du cannabis médical. À partir de janvier 2019, l'ANSM a demandé au CSST de travailler sur les modalités de prise en charge de suivi des patients de façon concrète (type de prescripteur, type de médicament, circuit de distribution et de délivrance, formes et voies d'administration, dosage, etc.). Afin de répondre aux attentes de l'ANSM, le Comité va poursuivre le recueil d'informations issues des pays voisins ayant déjà autorisé l'utilisation du cannabis thérapeutique, notamment des acteurs économiques de la filière de production. Les modalités de l'expérimentation, une fois discutées au sein du comité, sont soumises aux différentes associations de patients et aux professionnels de santé. Le 28 juin 2019, le CSST publie son « Projet d'expérimentation » donnant un cadre à la phase expérimentale. Trois semaines après, l'ANSM donne un avis favorable à ce projet et informe le ministère des solidarités et de la santé afin, que le gouvernement engage des travaux permettant la mise en place de cette expérimentation, prévue initialement en septembre 2020.

Le projet d'expérimentation de la CSST répond en grande partie aux problématiques exposées précédemment :

- concernant le **statut des produits** qui seront distribués : les médicaments mis à disposition seront des préparations de cannabis ou des extraits comprenant cinq ratios de THC:CBD différents (THC 1 : 1 CBD, THC 1 : 20 CBD, THC 1 : 50 CBD, THC 5 : 20 CBD et THC 20 : 1 CBD) et devraient couvrir les pathologies

désignées. Les producteurs/fournisseurs/exploitants seront choisis en accord selon un cahier des charges,

- concernant les **voies d'administration** : trois formes sont proposées, sublinguale et inhalation pour un effet immédiat ou orale (solution buvable ou capsule d'huile) pour un effet prolongé,
- concernant les **conditions de prescriptions** : la première prescription sera réservée aux médecins spécialistes, exerçant dans des structures de référence, dans les cinq indications mentionnées ci-dessus. L'adaptation posologique par titration sera sous le contrôle du médecin jusqu'à obtenir la dose minimale efficace (augmentation progressive des doses). Une fois le traitement stabilisé, le relais sera possible par le médecin traitant, après accord préalable entre les deux professionnels,
- concernant les **conditions de délivrance** : les pharmacies à usage interne (PUI) auront pour mission de délivrer les traitements pendant la phase de stabilisation puis les pharmacies d'officine pourront prendre le relais,
- le **suivi** des patients et des effets indésirables se fera par un registre électronique national, sous la responsabilité de l'ANSM,
- les prescripteurs devront obligatoirement suivre une **formation** au préalable, en e-learning, pour l'inclusion des patients.

b. Mise en œuvre

En parallèle, un second comité scientifique temporaire pluridisciplinaire (CST) est créé le 16 octobre 2019, pour une durée de six mois, dont le but est la mise en œuvre de l'expérimentation et de ses conditions pratiques (rédaction des cahiers des charges pour les médicaments utilisés et les fournisseurs, élaboration des formations, création d'un guide aux prescripteurs, préparation du registre de suivi des patients, etc.). Le comité a également pour mission d'analyser et de suivre les données du registre pendant l'expérimentation. Début 2020, les conditions expérimentales se précisent, malheureusement avec la crise sanitaire que la France traverse (épidémie de COVID-19), le lancement de l'expérimentation est repoussé à janvier 2021.

Le décret autorisant l'expérimentation est publié le 9 octobre 2020. Le 19 octobre 2020, l'ANSM a lancé l'appel à candidatures pour les fournisseurs, qui s'est clôturé le 24 novembre 2020. Chaque candidature est examinée par l'ANSM sur la base d'un cahier des charges strict élaboré par le CST. L'ANSM exige que les fournisseurs respectent les Bonnes Pratiques de culture et de fabrication afin que cette sélection exigeante garantisse la sécurité des patients, la qualité des médicaments et sécurise le circuit de distribution. Dans ce cahier des charges on retrouve les critères requis pour le mode de production, la qualité des produits finis (composition, forme, notice, étiquetage) et les contrôles réalisés afin de garantir cette dernière. Au total, six binômes fournisseurs/exploitants ont été retenus pour l'expérimentation. Le cannabis, qui sera fourni à titre gratuit pendant toute la durée de l'expérimentation, provient de fournisseurs qui produisent aussi le cannabis médical dans les pays étrangers autorisés. En effet, la législation française interdit la production et l'exploitation de la fleur de cannabis utilisée en médecine. Il est donc actuellement impossible d'envisager une filière de production totalement française. Le cahier des charges stipule, par exemple, que le fournisseur doit fournir des échantillons, accompagnés de leurs certificats d'analyse, dès l'envoi de leurs offres et que des contrôles pourront être réalisés par l'ANSM tout au long de l'expérimentation.

c. L'expérimentation en détail

Pour rappel, l'objectif de l'expérimentation est tout d'abord d'évaluer s'il est possible ou non de mettre à disposition du cannabis médical en France. De nombreux pays et médecins expriment le manque de preuves scientifiques quant aux vertus thérapeutiques du cannabis. Cette expérimentation n'a pas pour but de faire de la recherche mais s'apparente tout de même à un essai clinique dans lequel 3 000 patients seront inclus et suivis pendant deux ans. Les médecins proposeront à ces 3 000 patients de participer à cette expérimentation car ils sont atteints de l'une des cinq pathologies retenues (répartition) :

- douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) (750 patients),
- certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes (500 patients),
- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements (500 patients),

- situations palliatives (500 patients),
- spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central (750 patients).

Avant toute chose, le médecin devra valider une formation en e-learning de 2h30, commune à tous les professionnels de santé, accessible après demande à l'ANSM. S'en suit son inscription au registre national de suivi du cannabis thérapeutique (ReCann). Ensuite, le cannabis pourra être prescrit tout d'abord au sein des structures de référence qui prennent en charge l'une de ces 5 pathologies, elles sont au nombre de 215 réparties sur le territoire français (*Figure 36*).

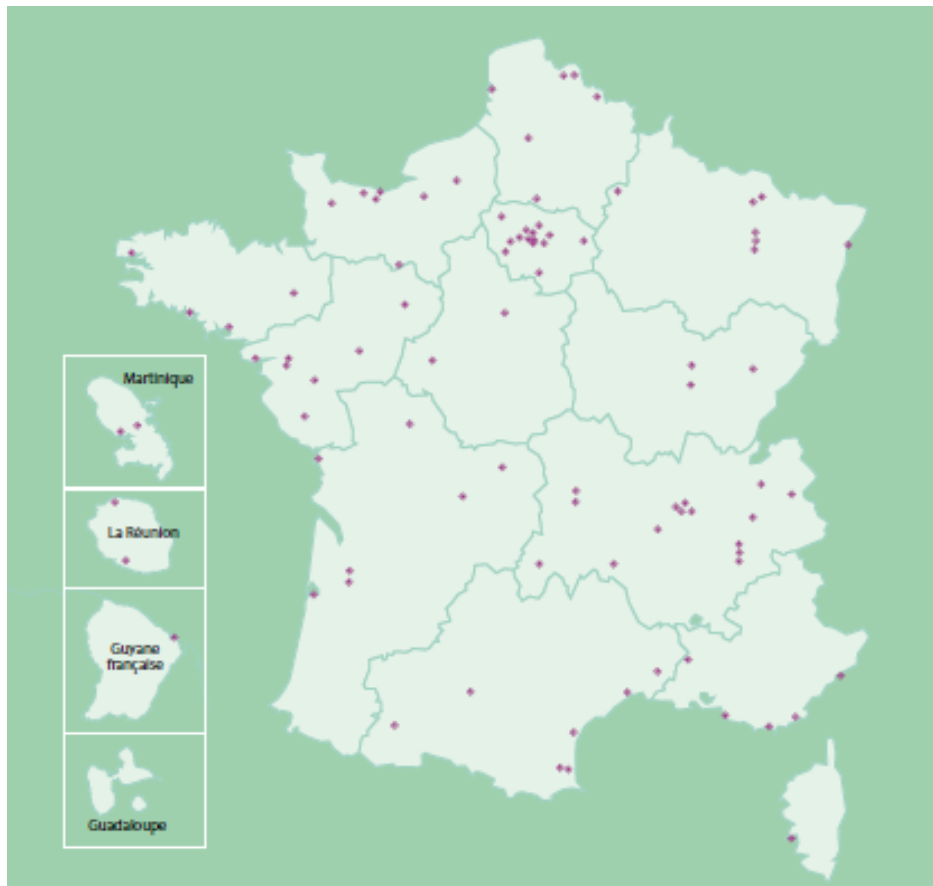


Figure 36 : structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical en France (142)

L'inclusion d'un patient dans l'expérimentation pourra venir du médecin spécialiste, qui pourra proposer à son patient d'intégrer l'essai, ou du patient lui-même. Ce dernier pourra en discuter avec son médecin traitant qui pourra lui aussi, adresser le patient à l'une des structures référentes. Dans tous les cas, le patient sera inclus après décision du médecin spécialiste et recueil

de son consentement. Afin d'être éligible, les médecins devront tout d'abord vérifier si le patient respecte les critères d'inclusion rédigés par le CST. Ils sont regroupés dans le *Tableau 6* :

<u>Indications</u>	<u>Critères d'inclusion résumés</u>
Douleurs neuropathiques	<ul style="list-style-type: none"> - intensité des douleurs > 5/10 pendant > 6 mois - douleurs quotidiennes (4 jours / 7) - score au questionnaire DN4 > 4/10 (<i>Annexe 5</i>)
Épilepsie	<p><u>≥ 18 ans</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 crises/mois - intervalle < 21 jours entre les crises - échec d'au moins 4 médicaments antiépileptiques <p><u>≤ 18 ans</u> : après essai de 3 médicaments antiépileptiques</p>
Oncologie	<ul style="list-style-type: none"> - en inter-cure - score au questionnaire MDASI (<i>Annexe 6</i>) : 1 symptôme avec un score > 5 OU 3 symptômes avec un score > 4 - 7 symptômes : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissements/Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse (critères spécifiques pour le symptôme « douleurs »)
Situations palliatives	<ul style="list-style-type: none"> - exclusive - score au questionnaire MDASI (<i>Annexe 6</i>) : 1 symptôme avec un score > 5 OU 3 symptômes avec un score > 4 - 7 symptômes : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissements/Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse (critères spécifiques pour le symptôme « douleurs »)
SEP	<ul style="list-style-type: none"> - après essai des traitements - selon appréciation du neurologue

Tableau 6 : critères d'inclusion des patients à l'expérimentation du cannabis thérapeutique (142)

À l'inverse, il existe des contre-indications à la mise en place du cannabis thérapeutique :

- impossibilité du patient à donner son consentement,
- femme enceinte et allaitante (une contraception efficace doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer),

- en cas d'antécédents personnels de troubles psychotiques,
- en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque grave,
- conduite de véhicule durant toute la durée de l'expérimentation.

Si le patient répond aux critères d'inclusion et que le médecin obtient le consentement du patient, il pourra procéder à l'inscription du patient au registre, rédiger une attestation de participation à l'expérimentation (utile en cas de contrôle de police) et adresser une lettre de liaison au médecin traitant. Ensuite le médecin devra proposer au patient un plan de traitement avant de réaliser la prescription. Le cannabis, considéré comme un stupéfiant, sera prescrit comme tel, c'est-à-dire sur une ordonnance sécurisée, pour une durée de 28 jours. La phase de titration permettra au prescripteur d'effectuer des adaptations posologiques durant le premier mois de traitement. Le patient aura trois jours pour présenter son ordonnance à une pharmacie. Avant de procéder à la délivrance, le pharmacien, formé également par le e-learning, devra obligatoirement vérifier l'attestation d'inclusion et l'inscription au registre du médecin prescripteur et du patient. Les médicaments seront disponibles sous forme d'huile pour voie orale ou de fleurs séchées pour inhalation par vaporisation. Étant donnée la réglementation prévue pour les stupéfiants, le cannabis et les produits qui en dérivent devront être stockés aux côtés de la morphine, dans des coffres fermés à clé.

Le suivi des patients est un point très important. Il se fera non seulement par le registre mais aussi par des consultations :

- des consultations dites « classiques » afin de procéder au renouvellement du traitement tous les mois, pouvant être réalisées par le médecin traitant (préalablement formé),
- des consultations dites « complexes » afin de procéder à un recueil exhaustif d'informations concernant la tolérance et l'efficacité du traitement, devant être réalisées par le médecin spécialiste à 1, 3, 6, 12, 18 mois. Le but essentiel de ces consultations sera de recueillir les témoignages des patients, sources uniques d'informations, afin d'alimenter les données du registre sur le dosage, l'efficacité, les effets indésirables, l'impact sur la qualité de vie mais aussi sur la facilité d'accès

au traitement (délais de rendez-vous, facilité de dispensation et son délai, contraintes administratives, etc.).

Le 26 mars 2021, la première prescription de cannabis à visée thérapeutique à un patient, inclus dans l'expérimentation, est réalisée au CHU de Clermont-Ferrand. Le Ministre de la Solidarité et de la Santé actuel, Olivier Véran, présent pour l'occasion a déclaré : « *C'est le rôle de la médecine que de combattre les maladies et de soulager les douleurs. En tant que médecin, en tant que ministre, je suis fier que la France puisse expérimenter l'usage du cannabis à des fins médicales, et d'ainsi mieux accompagner des milliers de patients qui affrontent des pathologies lourdes* » (143). Une première analyse des résultats est attendue pour septembre 2023, soit deux ans et demi après la première prescription. Cette analyse se fera essentiellement sur les données du registre, alimenté par les médecins, les pharmaciens et les patients eux-mêmes. Il ne reste plus qu'à suivre de près l'expérimentation jusqu'en 2023 et de voir l'opportunité de généraliser l'utilisation des médicaments à base de cannabis en France. Selon une estimation de l'ANSM, 80 000 à 100 000 patients seraient éligibles au cannabis médical.

V. Conclusion

Les propriétés thérapeutiques du cannabis ont toujours été controversées et continueront de l'être tant que de solides données médicales ne seront pas disponibles. Néanmoins les avancées scientifiques sur la compréhension du système endocannabinoïde sont en pleine expansion depuis 25 ans, et nous pouvons constater une nette accélération des recherches autour de ce sujet depuis quelques années. En effet, depuis la fin du XX^{ème} siècle, l'intérêt pour le cannabis et ses cannabinoïdes en médecine ne cesse d'augmenter, et cela transparaît dans l'évolution du nombre de publications scientifiques disponibles sur PubMed¹ : elles ont doublé en 5 ans. En 2010, seulement 29 publications étaient disponibles, avec peu d'évolution jusqu'en 2013 (74), mais à partir de 2014 (157) le nombre de publications ne fait qu'augmenter pour arriver à un maximum de 506 résultats en 2020. À ce jour, près de 2 800 publications sont disponibles sur PubMed, et plus de 300 essais cliniques sont en cours sur les cannabinoïdes². Ces publications et essais cliniques cherchent à démontrer les propriétés thérapeutiques intéressantes du cannabis par le biais des récepteurs CB1 et CB2. Les études réalisées avec le cannabis sur les animaux montrent les prémices d'une action sur de nombreuses pathologies variées : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, autisme, glaucome, anxiété, dépression,... La découverte des propriétés anti-tumorales et anti-inflammatoires offrent des perspectives dans la prise en charge de pathologies comme les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin), les maladies auto-immunes et les cancers.

Cette plante intéresse incontestablement les scientifiques du monde entier. Les patients, quant à eux, n'ont pas attendu l'autorisation des gouvernements pour consommer du cannabis à des fins médicales. Au risque de sanctions, ils ont participé à la dépénalisation dans certains pays ou à la légalisation dans d'autres en militant pour, d'une part, avoir accès de manière légale au cannabis thérapeutique et, d'autre part, accélérer les recherches sur ce sujet. Il est évident que les

¹ Recherche Pubmed générée par le portail des terminologies de santé HeTOP via le descripteur MeSH "medical marijuana". Recherche Pubmed = (((("medical marijuana"[MH] OR ("medical marijuana"[TW] OR "marijuana, medicinal"[TW] OR "medical cannabis"[TW] OR "cannabis, medical"[TW] OR "cannabis, medicinal"[TW] OR "marijuana, medical"[TW] OR "marijuana dispensaries"[TW] OR "medicinal marijuana"[TW] OR "marijuana treatment"[TW] OR "medicinal cannabis"[TW] OR "treatment, marijuana"[TW])))

² Liste accessible sur <https://clinicaltrials.gov/> en utilisant la recherche avancée avec le terme « Cannabinoid » dans le champ Intervention/treatment puis filtre sur Interventional Studies

cannabinoïdes ne vont pas révolutionner la prise en charge des patients puisqu'ils n'ont pas de visée curative. Leurs utilisations permettent essentiellement d'améliorer la qualité de vie, depuis toujours revendiquée par les patients. Beaucoup de médecins se disent être en impasse thérapeutique dans de nombreuses pathologies, et notamment dans les douleurs chroniques. Le cannabis doit être envisagé comme une solution supplémentaire et complémentaire dans l'accompagnement des patients qui souffrent. Néanmoins, il est nécessaire de rester également vigilant sur le risque que peut avoir la consommation de cannabis, du fait de la présence de THC. Mais au vu des découvertes et des recherches, il est maintenant évident de considérer cette plante comme une véritable source thérapeutique. Cela ne serait pas la première fois que ce phénomène se produit : la morphine, extrait du latex du pavot somnifère, est un excellent traitement analgésique dont l'utilisation a été déviée par les usagers de drogues. Il semble donc envisageable de dépénaliser l'usage thérapeutique d'une substance sans pour autant autoriser son usage détourné. L'important c'est de dissocier l'usage dit « récréatif » de l'usage médical.

Le cadre d'utilisation et les modalités d'accès du cannabis thérapeutique sont très hétérogènes d'un pays à l'autre. De plus, l'utilisation en clinique reste relativement récente. Il est, par conséquent, encore difficile d'en tirer des leçons et d'identifier le modèle le plus pertinent et sécurisé. Différents critères peuvent être pris en compte : la facilité d'accès pour le patient, la prise en charge par le système de santé national, l'encadrement des prescriptions afin d'éviter les dérives ou encore la mise à disposition de données médicales et scientifiques aux professionnels de santé pour faciliter la prescription du cannabis thérapeutique. La France a d'ailleurs su se montrer avisée pour mettre en place sa propre expérimentation en s'inspirant des modèles étrangers. Nous pouvons désormais espérer assister à l'émergence, dans les années à venir, de groupes de travail européens ou même mondiaux visant à évaluer les différentes stratégies adoptées. Ceci pourrait enfin aboutir à des recommandations standardisées et à la mutualisation des connaissances.

Pour ma part, l'envie d'approfondir le sujet du cannabis thérapeutique me tient à cœur depuis le début de mes études en pharmacie. À l'image de la recherche, le sujet à l'époque n'était pas développé en France. C'était sans compter la création du comité au sein de l'ANSM 15 jours après le dépôt du sujet. Cette thèse permet d'approfondir les connaissances sur l'histoire et la botanique du cannabis. Nous découvrons à quel point cette plante peut être fascinante, riche de

curiosités et d'intérêts. Grâce à cette synthèse bibliographique, je me sens désormais plus à l'aise avec l'idée de faire entrer le cannabis dans les officines. Dans un avenir que j'espère proche, je souhaiterais que mon travail de thèse, présentant une synthèse bibliographique sur les cannabinoïdes, puisse nous permettre, pharmaciens d'officine, de porter un autre regard sur le cannabis médical. En effet, je souhaiterais qu'il nous permette de faire évoluer la prise en charge de pathologies pour lesquelles les traitements actuels restent encore insuffisants, et ceci, dans le cadre de nouvelles missions qui nous sont de plus en plus confiées.

Bibliographie

1. Académie nationale de Pharmacie. Drogue — acadpharm [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Drogue>
2. Larousse É. Définitions : drogue - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/drogue/26827>
3. Richard D, Senon J-L. Le cannabis. 2010.
4. Histoire du cannabis [Internet]. Culture-Cannabis.com. 2020 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.culture-cannabis.com/cannabis/histoire>
5. Douek P, Benyamina A, Fontaine-Domeizel E. Le cannabis médical, une nouvelle chance: pourquoi ? pour qui ? comment ? 2020.
6. Le Roux J-F. Le cannabis: étude historique, botanique, pharmacologique et toxicologique [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Caen. UFR des sciences pharmaceutiques; 2004.
7. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009.
8. Nahas GG. Hashish in Islam 9th to 18th century. Bull N Y Acad Med. déc 1982;58(9):814-31.
9. Ghiabi M, Maarefvand M, Bahari H, Alavi Z. Islam and cannabis: Legalisation and religious debate in Iran. Int J Drug Policy. juin 2018;56:121-7.
10. Arveiller J. Le Cannabis en France au xixe siècle : une histoire médicale. L'Évolution Psychiatr. juill 2013;78(3):451-84.
11. Pour La Science, Lefebvre Thierry. Cannabis thérapeutique, le retour en grâce. Pourslscience.fr [Internet]. 2016 [cité 6 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.pourslscience.fr/sd/prehistoire/pour-la-science-465-757.php>
12. Decortive E. Haschish: étude historique, chimique et physiologique. impr. E. Bautreche; 1848. 64 p.
13. Michka. Cannabis médical: du chanvre indien au THC de synthèse. Paris: Mama éd.; 2011.
14. Fab Five Freddy. Grass Is Greener. 2019.
15. Benyamina A, Reynaud M. Usage thérapeutique des dérivés du cannabis. USAGE THERAPEUTIQUE DÉRIVÉS CANNABIS. 2014;64(2):165-8.
16. Clarke RC, Lavacquerie F-G. La botanique du cannabis. 2004.

17. Types de Cannabis Archives [Internet]. Hash Marihuana & Hemp Museum. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://hashmuseum.com/fr/connaissances-sur-le-cannabis/types-de-cannabis/>
18. Les différents types de cannabis expliqués une bonne fois pour toute - Cibdol [Internet]. 2018 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cibdol.fr/blog/664-une-breve-vue-d-ensemble-des-especes-de-cannabis>
19. Plantes et botanique : Famille des Cannabaceae [Internet]. Plantes et botanique. Plantes et botanique; 2020 [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.plantes-botanique.org/>
20. Cannabis industriel [Internet]. NORML France. 2017 [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/botanique-transformation/cannabis-industriel/>
21. eFlore [Internet]. Tela Botanica. 2011 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
22. Lemordant D. Cannabis et Datura en Ethiopie. *J Agric Tradit Bot Appliquée*. 1980;27(2):133-52.
23. Bienvenue au Hash Marihuana & Hemp Museum [Internet]. Hash Marihuana & Hemp Museum. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://hashmuseum.com/fr/>
24. GWpharm [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.gwpharm.co.uk/>
25. OFDT. Synthèse thématique : cannabis [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>
26. Cannabis, Marijuana, Ganja, Weed : D'où viennent ces noms ? [Internet]. Newsweed. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cannabis/cannabis-marijuana-ganja-weed-origine-noms/>
27. Qu'est-ce que le kief? [Internet]. Newsweed. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cannabis/kief/>
28. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicol Anal Clin*. sept 2019;31(3):153-72.
29. Fournier G. Les chimiotypes du chanvre (*Cannabis sativa* L.) Intérêt pour un programme de sélection. *Agronomie*. 1981;1(8):679-88.
30. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-82.
31. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
32. Toubiana E-P. *Addictologie clinique*. 2015.

33. Goullé J-P, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière. Bull Académie Natl Médecine. 1 mars 2014;198(3):541-57.
34. Goullé J-P, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). In: Annales pharmaceutiques françaises. Elsevier; 2008. p. 232-44.
35. Derkinderen P, Valjent E, Darcel F, Damier P, Girault J-A. Cannabis et récepteurs cannabinoïdes : de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques. Rev Neurol (Paris). 1 juill 2004;160(6):639-49.
36. Reynaud M. Cannabis et santé: vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge. Paris: Flammarion; 2004.
37. Académie des sciences (France). Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis. Paris: Lavoisier Tec & doc; 1997.
38. À quoi sert le système endocannabinoïde ? [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoide>
39. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoïdes.html>
40. Maldonado R. [The endogenous opioid system and drug addiction]. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
41. Baud F. Toxicologie clinique. 2017.
42. OFDT par J-M. Costes. Cannabis, données essentielles. Saint-Denis-La-Plaine: OFDT; 2007.
43. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5 ®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.
44. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
45. Miller ML, Chadwick B, Dickstein DL, Purushothaman I, Egervari G, Rahman T, et al. Adolescent exposure to Δ 9 -tetrahydrocannabinol alters the transcriptional trajectory and dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons. Mol Psychiatry. avr 2019;24(4):588-600.
46. Szutorisz H, Hurd YL. High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. Neurosci Biobehav Rev. 1 févr 2018;85:93-101.

47. Szutorisz H, Hurd YL. Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2016;79(7):586-94.
48. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. août 1990;346(6284):561-4.
49. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. 1 janv 2004;20(1):45-53.
50. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
51. Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 juill 2001;298(1):7-14.
52. Romero J, Berrendero F, Pérez-Rosado A, Manzanares J, Rojo A, Fernández-Ruiz JJ, et al. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptor mRNA levels in the caudate-putamen. *Life Sci*. 2000;66(6):485-94.
53. Mailleux P, Vanderhaeghen JJ. Dopaminergic regulation of cannabinoid receptor mRNA levels in the rat caudate-putamen: an in situ hybridization study. *J Neurochem*. nov 1993;61(5):1705-12.
54. Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience*. 2000;97(3):505-19.
55. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2 mars 2000;404(6773):84-7.
56. Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJR, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. oct 2003;126(Pt 10):2191-202.
57. Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, Berger A, Crozier G, Fride E, et al. Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature*. 17 déc 1998;396(6712):636-7.
58. United Nations. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html](http://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html)
59. Donzé N, Augsburg M. Cannabis, haschich & Cie: un enjeu pour l'individu, la famille et la société. Saint-Maurice: Saint-Augustin; 2008.

60. Bouderbala B. L'OMS recommande de reclasser le cannabis, le gouvernement doit en tirer des conséquences [Internet]. NORML France. 2019 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/l-oms-recommande-de-reclasser-le-cannabis/>
61. World Health Organization. Cannabis recommendations [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/ecdd-41-cannabis-recommendations>
62. 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 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/l-experimentation-sur-le-cannabis-therapeutique-aura-bien-lieu-09-10-2020-8399571.php>
63. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Additions, éditeur. Medical use of cannabis and cannabinoids: Questions and answers for policymaking. Lisbon: Publications Office of the European Union; 2018. 44 p.
64. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000033628844/>
65. 60 Millions de Consommateurs AR. Produits au cannabidiol : il faut sortir du flou ! 60 Millions Consomm. janv 2021;(565):28-32.
66. En vente libre, le cannabis CBD s'arrache dans la région [Internet]. midilibre.fr. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2018/06/04/en-vente-libre-le-cannabis-cbd-s-arrache-dans-la-region,1681136.php>
67. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027513604/>
68. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>
69. Bedrocan [Internet]. Bedrocan - beyond pioneering. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/nl/>
70. Parmar JR, Forrest BD, Freeman RA. Medical marijuana patient counseling points for health care professionals based on trends in the medical uses, efficacy, and adverse effects

- of cannabis-based pharmaceutical drugs. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. août 2016;12(4):638-54.
71. NORML. Spécialités pharmaceutiques [Internet]. NORML France. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/specialites-pharmaceutiques/>
 72. Preedy VR, éditeur. Handbook of cannabis and related pathologies: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment. Vol. Chapter 85: The Synthetic Analog of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): Nabilone. Pharmacology and Clinical Application. London: Elsevier/Academic Press; 2017. 1143 p.
 73. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, Institute of Medicine (U.S.), Division of Neuroscience and Behavioral Health. Marijuana and medicine: assessing the science base [Internet]. Washington, D.C.: National Academy Press; 1999 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10038785>
 74. Les médicaments à base de cannabis [Internet]. Newsweed. 2018 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/medicaments-cannabis/>
 75. PharmaTimes. Valeant returns synthetic cannabinoid to USA [Internet]. PharmaTimes. PharmaTimes Media Limited; 2006 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: http://www.pharmatimes.com/news/valeant_returns_synthetic_cannabinoid_to_usa_996830
 76. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy Behav EB*. mai 2017;70(Pt B):288-91.
 77. Mechoulam R, éditeur. Cannabinoids as therapeutics. Basel ; Boston: Birkhäuser; 2005. 272 p. (Milestones in drug therapy).
 78. Homepage | Sativex [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sativex.co.uk/homepage>
 79. Abernethy A. Hemp Production and the 2018 Farm Bill - 07/25/2019 [Internet]. FDA. 2019 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/hemp-production-and-2018-farm-bill-07252019>
 80. Introducing Epidyolex | Epidyolex [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.epidyolex.co.uk/hcp/introducing-epidyolex>
 81. RCP Epidyolex [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210365>
 82. RCP Césamet [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018677>

83. RCP Marinol [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018651>
84. RCP Sativex [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smcp>
85. Barmann J. A Brief History Medical Marijuana In California [Internet]. SPARC. 2020 [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://sparc.co/a-brief-history-medical-marijuana-in-california/>
86. Dennis Peron, Early Medical Marijuana Advocate, Dies at 71 - The New York Times [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2018/01/30/obituaries/dennis-peron-early-medical-marijuana-advocate-dies-at-71.html>
87. MicheleAnna.Jordan. 420 Tribute: Remembering Brownie Mary [Internet]. Eat this now. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://pantry.blogs.pressdemocrat.com/10446/remembering-brownie-mary-with-a-great-recipe/>
88. The Controlled Substances Act [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.dea.gov/drug-information/csa>
89. OFDT, I. Obradovic. Légalisation du cannabis aux USA (janvier 2021) - OFDT [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/legalisation-du-cannabis-aux-usa-janvier-2021/>
90. R. Colson. Cannabis thérapeutique : les leçons canadiennes. 2018;(5):847-61.
91. Légalisation du cannabis au Canada | l'Encyclopédie Canadienne [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/marijuana-legalization-in-canada>
92. Beaulieu P, Ware M. La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ? Drogue Santé Société [Internet]. 2004 [cité 26 avr 2021];2(2). Disponible sur: <https://www.erudit.org/fr/revues/dss/2004-v3-n1-dss718/008537ar/>
93. International Association for Cannabis as Medicine [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=45&lng=en>
94. Isralowitz R, Reznik A, Zolotov Y, Grinstein-Cohen O, Wacht O, Pruginin I, et al. Toward medical cannabis education in Israel. Complement Ther Med. 11 mars 2021;58:102709.
95. State Medical Marijuana Laws [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>

96. Barraza L. Medical Marijuana Programs [Internet]. Network for Public Health Law. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.networkforphl.org/resources/medical-marijuana-programs/>
97. Canada S. Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales - Fiche d'information sur les doses journalières (dose) [Internet]. 2007 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/reglement-cannabis-fins-medicales-fiche-information-doses.html>
98. The College of Family Physicians of Canada. Cannabis Resources for Family Physicians [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cfpc.ca/en/education-professional-development/practice-tools-guidelines/cannabis-resources-for-family-physicians>
99. C'est officiel ! Le cannabis sera légal le 17 octobre 2018 au Canada [Internet]. Newsweed. 2018 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cest-officiel-le-cannabis-sera-legal-le-17-octobre-2018-au-canada/>
100. ANSM. Présentation du système Canadien de mise à disposition du cannabis thérapeutique [Internet]. 2018 [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?reload=9&v=ZHpSEoRzIaQ>
101. Santé Canada. Consommation de cannabis à des fins médicales [Internet]. aem. 2020 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/sujets/cannabis-fins-medicales.html>
102. Canada S. Cultivateurs, transformateurs et vendeurs de cannabis autorisés en vertu de la Loi sur le cannabis [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/titulaires-licences-demandeurs-industrie/cultivateurs-transformateurs-vendeurs-autorises.html>
103. Canada S. Inscription pour la production de cannabis pour vos propres fins médicales [Internet]. 2016 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/inscription-production-cannabis-propres-fins-medicales.html>
104. Canada S. Ventes et distribution de cannabis dans les provinces et les territoires [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/lois-reglementation/provinces-territoires.html>
105. State of Israeli - Ministry of Health -. Medical Cannabis [Internet]. Medical Cannabis. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.health.gov.il/English/Topics/cannabis/Pages/default.aspx>
106. Télé Matin. C'est un monde - La drogue [Internet]. 2017 [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=QSGT5ZVvKOo&t=527s>

107. Le Monde - JP. Stroobants. Les coffee shops d'Amsterdam pourraient bientôt être interdits aux touristes. Le Monde.fr [Internet]. 15 janv 2021 [cité 23 avr 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/m-le-mag/article/2021/01/15/a-amsterdam-les-coffee-shops-pourraient-etre-interdits-aux-touristes_6066410_4500055.html
108. Amsterdam.info. Coffee shops Amsterdam | Amsterdam.info [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.amsterdam.info/fr/coffeeshops/>
109. Ministry of Health. Office of Medicinal Cannabis - The Office of Medicinal Cannabis [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2020 [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://english.cannabisbureau.nl/>
110. Schlag AK. An Evaluation of Regulatory Regimes of Medical Cannabis: What Lessons Can Be Learned for the UK? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020;3(1):76-83.
111. Les Echos - D. Burg. Aux Pays-Bas, l'Etat va produire son propre cannabis | Les Echos [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/monde/europe/aux-pays-bas-letat-va-produire-son-propre-cannabis-1128126>
112. Zaami S, Di Luca A, Di Luca NM, Montanari Vergallo G. Medical use of cannabis: Italian and European legislation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. févr 2018;22(4):1161-7.
113. Corli O, Davoli E, Medana C, Garattini S, Conference Group. Cannabis as a medicine. An update of the Italian reality. *Eur J Intern Med*. févr 2019;60:e9-10.
114. Ministero della Salute. Medicinali a base di cannabis [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo
115. Salute M della. La distribuzione della cannabis ad uso medico [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=5066&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo
116. Specchio N, Pietrafusa N, Cross HJ. Source of cannabinoids: what is available, what is used, and where does it come from? *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 janv 2020;22(S1):1-9.
117. BfArM - Cannabis als Medizin [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/_node.html
118. Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 1 mars 2021;64(3):368-77.
119. Barron L, Gordon D. Cannabis in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. déc 2019;69(689):594-5.

120. NHS England. NHS England » Cannabis-based products for medicinal use [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/medicines-2/support-for-prescribers/cannabis-based-products-for-medicinal-use/>
121. Schlag AK, Baldwin DS, Barnes M, Bazire S, Coathup R, Curran HV, et al. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2020;34(9):931-7.
122. RCGP - Royal College of General Practitioners. Cannabis-based medication [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/a-to-z-clinical-resources/cannabis-based-medication.aspx>
123. gov.uk. Cannabis and cannabis-based medicinal products [Internet]. GOV.UK. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/cannabis-based-medicines-expert-review-panel/cannabis-and-cannabis-based-medicinal-products>
124. Daniel Couch. Left behind : the scale of illegal cannabis use for medicinal intent in the UK [Internet]. 2020 [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://thecmcuk.org/scale-of-illegal-cannabis-used-with-medical-intent>
125. C. Tamai. Projet Twenty21 : le plus grand programme de cannabis médical d'Europe s'ouvre aux patients britanniques [Internet]. Cannathèque Luxembourg. 2020 [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://cannatheque.lu/projet-twenty21-le-plus-grand-programme-de-cannabis-medical-deurope-souvre-aux-patients-britanniques/>
126. Drug Science. Project Twenty21 [Internet]. 2020 [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=6LSVrB4vDYE>
127. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. NARCOTICS DRUGS 2019: estimated world requirements for 2020 - statistics for 2018. S.l.: UNITED NATIONS; 2020.
128. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES. 70-1320 déc 31, 1970.
129. Interchanvre [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.interchanvre.org/interchanvre>
130. Hakkarainen P, Frank VA, Barratt MJ, Dahl HV, Decorte T, Karjalainen K, et al. Growing medicine: small-scale cannabis cultivation for medical purposes in six different countries. *Int J Drug Policy*. mars 2015;26(3):250-6.
131. L'"Appel du 18 joint" - Libération - JF Sirinelli. L' « Appel du 18 joint ». [Internet]. Libération. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/cahier-special/1998/01/12/1-appel-du-18-joint_544747/
132. Ce que dit la loi [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-stupefiant/usage>

133. Fédération des CIRC et de l'Appel du 18 Joint [Internet]. Fédération des CIRCs et de l'Appel du 18 Joint. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.circ-asso.net/>
134. Réglementation et impact des différents usages du cannabis - Assemblée nationale [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://www2.assemblee-nationale.fr/15/missions-d-information/missions-d-information-communes/reglementation-et-impact-des-differents-usages-du-cannabis/\(block\)/74006](https://www2.assemblee-nationale.fr/15/missions-d-information/missions-d-information-communes/reglementation-et-impact-des-differents-usages-du-cannabis/(block)/74006)
135. ANSM - ATU/RTU [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-laces-precoce-aux-produits-de-sante>
136. Lejczak S, Rousselot H, Di Patrizio P, Debouverie M. Dronabinol use in France between 2004 and 2017. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mai 2019;175(5):298-304.
137. Haute Autorité de Santé : SATIVEX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgésique
138. Vidal : commercialisation bloquée du Sativex [Internet]. VIDAL. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
139. Haute Autorité de Santé : EPIDYOLEX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol
140. Les Français et le cannabis [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://tnova.fr/sondages/les-francais-et-le-cannabis>
141. Drogues : perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers - Tendances 131 - avril 2019 - OFDT [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/drogues-perceptions-des-produits-des-politiques-publiques-et-des-usagers-tendances-131-avril-2019/>
142. Dossier thématique - Cannabis à usage médical - ANSM [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>
143. A D, A D. Olivier Véran donne le feu vert au cannabis médical en France : une expérimentation menée dans 215 structures de soin volontaires sur l'ensemble du territoire [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/olivier-veran-donne-le-feu-vert-au-cannabis-medical-en-france>

Annexes

Annexe 1. Tableau des différents facteurs de risques des « drogues »

Extrait du rapport du Professeur Bernard Roques, juin 1998

	Héroïne (opioïdes)	Cocaine	MDMA	Psycho-stimulants	Alcool	Benzodiazépines	Cannabinoïdes	Tabac
Dépendance physique	très forte	faible	très faible	faible	très forte	moyenne	faible	forte
Dépendance psychique	très forte	forte mais intermittente	(?)	moyenne	très forte	forte	faible	très forte
Neurotoxicité	faible	forte	très forte (?)	forte	forte	0	0	0
Toxicité générale	forte (a)	forte	éventuellement forte	forte	forte	très faible	très faible	très forte
Dangerosité sociale	très forte	très forte	faible (?)	faible (exceptions possibles)	forte	faible (b)	faible	(cancer)
Traitements substitutifs ou autres existants	oui	oui	non	non	oui	non recherché	non recherché	oui

(a) : pas de toxicité pour la méthadone et la morphine en usage thérapeutique.

(b) : sauf conduite et utilisation dans recherches de « soumission » ou « d'autosoumission », où la dangerosité devient très forte.

Annexe 2. Critères diagnostiques du trouble de l'usage du cannabis

Extrait du DSM-V, 2015

Troubles liés au cannabis

Trouble de l'usage du cannabis
Intoxication par le cannabis
Sevrage du cannabis
Autres troubles induits par le cannabis
Trouble lié au cannabis non spécifié

Trouble de l'usage du cannabis

Critères diagnostiques

- A. Mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, durant une période de 12 mois :
1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
 2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage du cannabis.
 3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le cannabis, à utiliser le cannabis ou à récupérer des effets du cannabis.
 4. Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer du cannabis.
 5. Usage répété de cannabis conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.
 6. Usage de cannabis qui continue malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
 7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis.
 8. Usage répété du cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
 9. L'usage du cannabis est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
 10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de cannabis.
 11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis (*cf.* les critères A et B du sevrage du cannabis, p. 675).
 - b. Le cannabis (ou une substance très proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Annexe 3. Document autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales au Canada

Extrait de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/producteurs-autorises/exemplaire-document-medical-reglement-marihuana-medicales.html>)



Document médical autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales en vertu du *Règlement sur le cannabis*

Instructions

Le présent document doit être rempli uniquement par un professionnel de la santé conformément au *Règlement sur le cannabis*. Par professionnel de la santé, on entend des médecins praticiens et, dans certaines provinces, des infirmières praticiennes. Pour pouvoir soumettre un document médical, le professionnel de la santé doit être autorisé en vertu du *Règlement sur le cannabis*, fournir un traitement professionnel au demandeur du document médical et prouver que le cannabis est nécessaire au traitement de la maladie du patient.

Renseignements sur le patient			
Renseignements personnels du patient			
Nom du patient :			
<input type="text"/>			
Prénom du patient :		Second prénom du patient :	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Date de naissance du patient :	Année	Mois	Jour
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Renseignements sur la consultation			
Quantité de cannabis séché autorisée par jour :	<input type="text"/>	Grammes par jour	
Période de consommation autorisée : (Remarque : la période de consommation ne peut dépasser un (1) an)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Jour(s) <input type="radio"/> Semaine(s) <input type="radio"/> Mois	

Renseignements sur le professionnel de la santé	
Prénom et nom du professionnel de la santé :	
<input type="text"/>	
Numéro de licence du professionnel de la santé (veuillez énumérer tous les numéros applicables) :	Province ou territoire où le professionnel de la santé est autorisé à exercer ses fonctions (veuillez énumérer toutes les provinces et tous les territoires applicables) :
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Profession : <input type="radio"/> Médecin praticien <input type="radio"/> Infirmière praticienne	
Adresse du bureau du professionnel de la santé :	
<input type="text"/>	



2 | Document médical autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales en vertu du Règlement sur le cannabis

Adresse du bureau où la consultation médicale a eu lieu (si différente de celle indiquée ci-dessus) :	
<input type="text"/>	
Numéro de téléphone :	Numéro de télécopieur :
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Adresse électronique (le cas échéant) :	
<input type="text"/>	
En signant ce document, le professionnel de la santé atteste qu'il a le pouvoir, en vertu des lois de la province ou du territoire où il exerce ses fonctions, d'autoriser la consommation de cannabis et que les renseignements fournis sont exacts et complets.	
Signature du professionnel de la santé :	Date de la signature :
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Envoyer un document médical

Deux scénarios permettent à un professionnel de la santé d'envoyer un document médical par télécopieur sécurisé et de le faire reconnaître comme un original :

- Si le patient choisit de se procurer du cannabis à des fins médicales par l'entremise d'un vendeur autorisé par le gouvernement fédéral, le document médical peut être envoyé à ce dernier par télécopieur sécurisé.
- Si Santé Canada demande le document médical dans le cadre de l'examen d'une demande soumise par le patient pour la production ou la possession de cannabis à des fins médicales.

Veuillez apposer vos initiales ci-dessous, dans la case qui correspond à la déclaration appropriée, afin de reconnaître que vous soumettez le document médical par télécopieur sécurisé conformément à l'un des scénarios ci-dessus. **Si ces scénarios ne s'appliquent pas, veuillez laisser cette section vide et soumettez uniquement le document médical original à votre patient.**

Veuillez sélectionner **uniquement une** des options suivantes **si** vous envoyez le document médical par télécopieur sécurisé :

- En apposant ma signature dans cette case, je, le professionnel de la santé, déclare que mon patient m'a demandé d'envoyer le présent document médical **directement à un vendeur autorisé**. Étant donné que le document est envoyé par télécopieur sécurisé, je reconnais qu'il constitue l'original du document médical.
- En apposant ma signature dans cette case, je, le professionnel de la santé, déclare que Santé Canada m'a demandé de fournir un nouveau document médical dans le cadre de l'examen d'une demande soumise par mon patient pour la production ou la possession de cannabis à des fins médicales. Étant donné que le document est envoyé par télécopieur sécurisé, je reconnais qu'il constitue l'original du document médical.

Annexe 4. Politiques d'autorisation du cannabis séché adoptées par les organismes provinciaux

Extrait de l'orientation préliminaire pour l'autorisation de cannabis séché par le Collège des médecins de famille du Canada, septembre 2014

Exigences s'appliquant aux médecins	Organismes de réglementation médicale (Collèges ou Conseils provinciaux)						
	CB	AB	SK	MB	QC	NB	TNL
Conflits d'intérêts							
Ne peut faire une demande pour devenir un producteur autorisé		●			●		
Ne doit pas entreposer, fournir, ni délivrer la marijuana		●	●	●	●		
Ne doit pas avoir un intérêt financier ou de gestion dans un distributeur ou un producteur autorisé			●				●
Ne doit pas recevoir de gain personnel de la prestation d'un service non-médical						●	
Autorisations	BC	AB	SK	MB	QC	NB	NL
L'affection du patient doit apparaître sur le document médical		●	●	●			
S'inscrire auprès de l'organisme de réglementation comme signataire autorisé de cannabis séché		●					
Fournir une copie du document médical à l'organisme de réglementation		●	●				
Envoyer l'original du document médical au producteur autorisé, en donner une copie au patient et en déposer une autre copie dans le dossier du patient					●		
Consulter les bases de données d'ordonnances afin de déterminer l'usage de médicaments du patient	●	●					
Conserver tous les documents médicaux dans un dossier séparé pour inspection par le Collège			●	●	●		
Ne peut signer un document médical autorisant l'accès au cannabis à un patient que s'il ou elle est la principale personne traitant l'affection du patient			●	●			●
Ne peut autoriser le cannabis par télémédecine	●						
Tenir un registre des patients sous cannabis afin de les inviter à participer aux projets de recherche sur la base de données					●		
Consentement et documentation	CB	AB	SK	MB	QC	NB	TNL
Aviser le patient que le cannabis ne peut être autorisé que dans le cadre du projet de recherche sur la base de données					●		
Demander au patient de lire le document d'information destiné aux patients					●		
Demander au patient de signer une entente écrite de traitement			●		●		
Demander au patient de signer un formulaire de consentement	●				●		
Consigner que le patient a été mis au courant des risques et des bienfaits, et que d'autres traitements ont été essayés	●	●	●	●			●
Évaluer le patient au moins tous les trois mois		●			●		
Évaluation et surveillance	CB	AB	SK	MB	QC	NB	TNL
Remplir le formulaire d'évaluation et de suivi accessible sur le site Web de l'organisme de réglementation					●		
Mauvais usage de cannabis	CB	AB	SK	MB	QC	NB	TNL
Évaluer le risque de dépendance à l'aide d'un outil standardisé	●	●					●
Mettre en place un protocole d'identification du mauvais usage		●		●			●
Source : Consortium canadien pour l'investigation des cannabinoïdes, www.ccic.net/index.php?home_fr&lng=fr . Date de consultation : le 17 juin 2014. Pour de plus amples renseignements, voir les déclarations et exigences les plus récentes de l'organisme provincial de réglementation sur le site Web du CMFC, au http://www.cfpc.ca/la_marijuana_therapeutique/ .							

Annexe 5. Questionnaire DN4

Extrait de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

**Questionnaire
DN4****Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques**

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Annexe 6. Questionnaire MDASI

Extrait de l'Université du Texas, MD Anderson Cancer Center

Questionnaire d'évaluation des symptômes – Centre M. D. Anderson

1^{ère} Partie : Quelle est la gravité des symptômes ?

Certaines maladies ou traitements sont causes de symptômes. Nous vous demandons d'évaluer l'importance de ces derniers si vous y avez été confrontés *au cours des dernières 24 heures*. Pour chaque élément ci-dessous, cochez un cercle, de 0 (absence de symptôme) à 10 (le pire qu'on puisse imaginer).

	Absence de symptôme										Le pire qu'on puisse imaginer
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. La douleur la plus intense ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. La fatigue la plus importante ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Les nausées les plus sévères ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Les troubles du sommeil ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Le degré d'inquiétude ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. L'essoufflement le plus marqué ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. L'importance des troubles de mémoire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. L'importance de la perte d'appétit ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. L'importance de la somnolence ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. L'importance de la sécheresse de bouche ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Le degré de tristesse ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. L'importance des vomissements ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. L'importance des sensations d'engourdissement ou de fourmillement ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2^{ème} Partie : Quel est l'impact de ces symptômes sur votre vie ?

Il est fréquent que ces symptômes modifient nos sensations et nos activités. Dans quelle mesure ces symptômes ont-ils perturbé les éléments suivants durant les dernières 24 heures :

	Aucun impact							Impact maximum					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
14. L'activité Générale ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
15. L'humeur ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
16. Le travail (y compris les travaux ménagers) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
17. La relation avec les autres ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
18. L'aptitude à la marche ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
19. L'entrain ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

Copyright 1999 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
All rights reserved

Special thanks to Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, Hôpital Ambroise Paré 92104 Boulogne
for their assistance in the French translation.

Annexe 7. Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés

Extrait du Journal officiel de la République Française

7 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 13 sur 147

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSP1308402D

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

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

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

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

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

Le Premier ministre,

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

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

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

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

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est ainsi modifié :

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

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

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

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

Art. 2. – La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 5 juin 2013.

JEAN-MARC AYRAULT

Par le Premier ministre :

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*
MARISOL TOURAINE

Annexe 8. Serment de Galien

En présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de 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 j'manque.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

TITRE

Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021

Résumé

Le *Cannabis var - sativa, indica ou ruderalis* - est une plante ancestrale, utilisée depuis sa découverte pour ses vertus thérapeutiques. Pourtant, durant de nombreuses années, sa capacité à entraîner une dépendance a été défavorable à son utilisation en médecine, ce qui a conduit son retrait de la pharmacopée française en 1953 et à son inscription dans la Convention Unique des stupéfiants de 1961. Cependant, grâce à la découverte du système endocannabinoïde et de son fonctionnement, les vertus médicinales du cannabis ont été de nouveau reconnues. Les recherches scientifiques sur le cannabis et les cannabinoïdes en thérapeutique sont en forte augmentation dans le monde entier depuis une dizaine d'années. À ce jour, de nombreux pays, y compris européens, ont déjà légalisé l'utilisation du cannabis à des fins médicales. En France, le décret n° 2013-473 autorise depuis 2013 à utiliser des spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes en thérapeutique. En 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé est missionnée par le gouvernement pour évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical sur son territoire. L'étude de cette plante et des différentes législations adoptées par les pays pionniers est primordiale pour comprendre ce qui a motivé la décision française. Les résultats des dispositions réglementaires mises en place permettent aujourd'hui à la France de s'en inspirer et de les adapter au mieux aux conditions de sa propre expérimentation.

TITLE

Therapeutic cannabis and cannabinoids : comparison of foreign legislation and France's position in 2021

Summary

Cannabis var - *sativa*, *indica* or *ruderalis* - is an ancestral plant, used since its discovery for its therapeutic virtues. However, for many years, its feature to cause dependence was unfavorable to its use in medicine, which led to its withdrawal from the French pharmacopoeia in 1953 and its inclusion in the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961. However, later, thanks to the discovery of the endocannabinoid system and its operation, the medicinal properties of cannabis were once again acknowledged. Scientific research on cannabis and cannabinoids in therapy has been on the rise all over the world for the past ten years. To date, many countries, including in Europe, have already legalized the use of cannabis for medical purposes. In France, decree n ° 2013-473 authorizes since 2013 to use pharmaceutical specialties based on cannabinoids in therapy. In 2018, the National Medicines and Health Products Safety Agency was tasked by the government to assess the relevance and feasibility of making medical cannabis available in France. The study of this plant and the different legislation adopted by the pioneer countries is essential to understand what motivated the French decision. France has studied the results of the regulatory provisions already established in these other countries in order to draw inspiration from them and to best adapt the conditions of its own experimentation.

Mots-clés

Cannabis thérapeutique
Cannabinoïdes
Système endocannabinoïde
Expérimentation
Législations