



HAL
open science

Cannabis thérapeutique : prise en charge à l'officine

Maxime Sonnet

► **To cite this version:**

Maxime Sonnet. Cannabis thérapeutique : prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03615027

HAL Id: dumas-03615027

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615027v1>

Submitted on 21 Mar 2022

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE : PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par M. Maxime SONNET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 28/02/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en pharmacie, Maître de Conférences

Membres :

Mme le Dr Catherine GILLY, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences Émérite
(directrice de thèse)

Mme le Dr Béatrice BELLET, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences associé

M. le Dr Jean-Didier BARDET, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences associé

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

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équív.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Émérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SYMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Merci aux membres de mon jury,

À Monsieur Serge Krivobok, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour la qualité de vos enseignements tout au long de ma scolarité.

À Madame Catherine Gilly, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour toutes vos relectures attentives, vos précieux conseils et pour tout le temps que vous avez consacré à ce travail. Merci également pour votre disponibilité.

À Madame Béatrice Bellet, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ce fut un plaisir de suivre vos enseignements durant mes 2 dernières années d'études.

À Monsieur Jean-Didier Bardet, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Ce fut également un plaisir de suivre vos cours durant mon cursus universitaire.

Merci à mes parents,

Pour votre implication et pour m'avoir aidé et encouragé tout au long de mes études.

Merci à mes amis,

À toutes celles et ceux rencontrés durant mes années d'études, à la faculté ou en dehors. À ceux toujours présents depuis la p2 : Arthur, Lucien, François-Xavier...
Merci à Katia, Laura, Marie, Yasmine.

Merci à l'équipe de la grande Pharmacie d'Echirolles, à l'équipe la pharmacie des Aiguinards et à l'équipe de la pharmacie de l'Abbaye.

TABLE DES MATIÈRES

Table des abréviations.....	1
Lexique.....	3
Liste des tableaux.....	4
Liste des figures.....	5
I. INTRODUCTION.....	6
II. LE CANNABIS THÉRAPEUTIQUE.....	7
II.1 La plante.....	7
II.1.1 Historique.....	7
II.1.2 Classification.....	8
II.1.3 Habitat.....	8
II.1.4 Caractéristiques.....	9
II.1.5 Biochimie.....	11
II.1.5.1 Cannabinoïdes.....	11
II.1.5.2 Terpénoïdes.....	14
II.2 Formes et usages.....	14
II.2.1 Formes.....	14
II.2.2 Modalités de consommation.....	16
II.2.3 Mécanisme d'action.....	16
II.2.4 Effets.....	18
II.3 Pharmacocinétique.....	20
II.3.1 Absorption.....	20
II.3.1.1 Le cannabis fumé.....	20
II.3.1.2 Le cannabis ingéré.....	21
II.3.2 Distribution.....	22
II.3.3 Métabolisation.....	23
II.3.4 Élimination.....	24
II.4 Spécialités.....	25
II.4.1 Sativex®.....	25
II.4.2 Epidiolex®.....	28
II.4.2.1 Syndrome de Lennox-Gastaut.....	29
II.4.2.2 Syndrôme de Dravet.....	29
II.4.3 Marinol®.....	30
II.4.4 Cesamet®.....	31
II.5 Efficacité du cannabis sur différentes pathologies.....	31
II.5.1 Douleur.....	31
II.5.2 Épilepsie.....	32

II.5.3 Nausées/vomissements.....	34
II.5.4 Spasticité dans la sclérose en plaque	35
III. PRISE EN CHARGE À L’OFFICINE.....	36
III.1 Législation du cannabis thérapeutique en Europe.....	36
III.1.1 Pays-Bas.....	37
III.1.2 Autriche.....	38
III.1.2 Finlande	38
III.1.3 Grèce.....	38
III.1.4 Italie	38
III.1.5 Royaume-Uni	38
III.2 Législation du cannabis thérapeutique en France.....	39
III.3 Mise en place de l’expérimentation en France.....	41
III.3.1 Chronologie de mise en place du cannabis à l’officine.....	41
III.3.2 Pathologies concernées.....	43
III.3.3 Critères d’inclusion.....	44
III.3.4 Formes mises à disposition et mode d’administration.....	48
III.3.5 Contre-indications.....	48
III.4 Enquête d’opinion auprès de la patientèle.....	48
III.5 Enquête d’opinion auprès des professionnels de santé.....	51
III.6 Parcours du patient et rôle du pharmacien.....	54
III.6.1 Parcours du patient.....	54
III.6.2 Rôle du pharmacien.....	56
III.6.3 Retour patient.....	57
III.6.4 Retour officines expérimentatrices.....	60
IV. CONCLUSION.....	63
Références bibliographiques.....	65
Annexes.....	75
Serment de Galien.....	87

TABLE DES ABRÉVIATIONS

2-AG	: 2-arachidonoylglycerol
AAC	: Autorisation d'accès compassionnel
AEA	: Anandamide
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ASMR	: Amélioration du service médical rendu
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	: Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUei	: Autorisation temporaire d'utilisation d'extension d'indication
ATUn	: Autorisation temporaire d'utilisation nominative
BHE	: Barrière hématoencéphalique
CBC	: Cannabichromene
CBD	: Cannabidiol
CBDA	: Acide cannabidiolique
CBE	: Cannabielsoine
CBGA	: Acide cannabigérolique
CBG	: Cannabigerol
CBL	: Cannabicyclol
CBN	: Cannabinol
CEIP-A	: Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance
CRPV	: Centre régional de Pharmacovigilance
CSST	: Comité scientifique spécialisé temporaire
CT	: Comité de transparence
CYP	: Cytochrome P
EVA	: Echelle visuelle analogique
ISRNA	: Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Ng / ml	: Nanogramme par millilitre
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PECT	: Prise en charge temporaire
RTU	: Recommandation temporaire d'utilisation
SEP	: Sclérose en plaques
SLG	: Syndrome de Lennox-Gastaut

SMR : Service médical rendu

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

THC : Delta-9-Tétrahydrocannabinol

THCA : Acide tétrahydrocannabinolique

LEXIQUE

Bractée : Pièce florale, en forme de feuille, qui se situe à la base d'une inflorescence.

Dicotylédone : Plante angiosperme dont la graine contient deux cotylédons.

Étamine : Appareil reproducteur mâle de la fleur.

Feuilles alternes : Feuilles s'insérant en alternance de chaque côté de la tige, de manière isolée.

Feuilles opposées décussées : Feuilles opposées, deux à deux, formant un angle de 90° entre chaque plan foliaire successif

Palmatiséquée : Feuille palmée présentant des découpures atteignant le centre du limbe.

Périanthe : Enveloppe protectrice des organes reproducteurs d'une fleur (calice, corolle).

Pistil : Appareil reproducteur femelle de la fleur.

Plante dioïque : Plante dont les fleurs femelles et mâles sont sur des pieds distincts.

Spasticité : Contraction musculaire réflexe exagérée suite à un étirement vif. Elle peut être à l'origine de spasmes et de douleurs importantes.

Stigmate : Correspond à l'extrémité du pistil d'une fleur. Issu d'un ou de plusieurs carpelles soudés, sa fonction est de recevoir les grains de pollen.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets thérapeutiques du cannabis et applications possibles.....	19
Tableau 2 : Spécialités médicales à base de THC / CBD.....	25
Tableau 3 : Exemple d'un schéma de titration du Sativex®.....	27
Tableau 4 : Contre-indications / effets indésirables possibles du Sativex®.....	28
Tableau 5 : Indications et posologie du Marinol®.....	31
Tableau 6 : Échelle d'Ashworth modifiée.....	35
Tableau 7 : Ratios de THC / CBD mis à disposition.....	48
Tableau 8 : Avantages et inconvénients mentionnés par les patients de l'enquête.....	58
Tableau 9 : Avantages et inconvénients mentionnés par les pharmaciens de l'enquête..	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Sous-espèces de <i>Cannabis sativa</i> L. : ssp, sativa, indica, ruderalis.....	8
Figure 2: Feuille de <i>Cannabis sativa</i> L.....	9
Figure 3: Fleurs femelles (A) et mâles (B) de <i>Cannabis sativa</i> L.....	10
Figure 4: Formule chimique du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC).....	11
Figure 5: Formation du THC à partir du CBGA (THC).....	12
Figure 6: Formule chimique du Cannabidiol (CBD).....	13
Figure 7: Formule chimique du Cannabinol (CBN).....	13
Figure 8: Herbe de cannabis.....	15
Figure 9: Résine de cannabis.....	15
Figure 10: Distribution et élimination du THC dans l'organisme (heures).....	23
Figure 11: Métabolisme du THC.....	24
Figure 12: Chronologie de la mise en place du cannabis à l'officine.....	37
Figure 13: Autorisations d'accès compassionnel et d'accès précoce.....	40
Figure 14 : Chronologie de la mise en place du cannabis à l'officine.....	41
Figure 15: Exemple d'ordonnance (anonymisée) à base de cannabis	55

I. Introduction

Véritable sujet d'actualité, l'utilisation du cannabis à des fins médicales suscite le débat. Entre des partisans convaincus, des scientifiques parfois hésitants et certains malades qui l'utilisent en automédication, la légalisation du cannabis devient un sujet de société de plus en plus prégnant.

Aujourd'hui, les avancées de la recherche scientifique ont poussé un certain nombre de pays à autoriser le cannabis à des fins thérapeutiques.

La France a suivi ce modèle en 2014 en délivrant une AMM pour le Sativex®. Aujourd'hui, plusieurs spécialités à base de cannabinoïdes sont disponibles sur le marché. En 2019, l'Assemblée Nationale autorise l'expérimentation permettant la dispensation du cannabis thérapeutique par les pharmacies d'officine. D'abord repoussée par la crise du covid-19, l'expérimentation débutera finalement en mars 2021. L'objectif de cette thèse consiste à faire un état des lieux et suivre la mise en place de cette expérimentation à l'officine, de collecter les premiers retours de la part des pharmaciens d'officine participant à cette expérimentation et également des patients s'étant fournis en cannabis médical à l'officine.

Après un rappel sur la plante, ses caractéristiques et ses effets, nous aborderons la pharmacocinétique du cannabis et son impact sur les différentes pathologies. Puis dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la mise en place du cannabis thérapeutique en officine en France et en Europe, en abordant les critères d'inclusion, les pathologies concernées et toutes les conditions nécessaires à la délivrance.

II. Cannabis thérapeutique

II.1 La plante

II.1.1 Historique

Le cannabis ou « chanvre » est une plante originaire d'Asie Centrale. D'abord cultivée en Chine, dans l'actuelle province de Yunnan, la production s'est ensuite généralisée dans l'ensemble de l'Occident et de l'Orient (1).

Le chanvre était déjà utilisé plus de 8.000 ans avant notre ère, d'après des recherches en palynologie. Il était déjà connu pendant l'Antiquité pour ses propriétés psychotropes et fut très utilisé dans le passé dans divers domaines comme la fabrication de cordages, de papier, de voile ou encore de vêtements.

La plante est décrite en 1753 par le suédois Karl Von Linné sous le nom *de Cannabis sativa* L. (2).

Le chanvre donne naissance à trois matières premières : le chènevis, le chènevotte, la fibre de filasse. Au 19^e siècle, le chanvre va subir une baisse d'utilisation importante suite à l'effondrement progressive de la marine à voile. Son usage diminuera également suite à l'apparition du coton, une fibre plus compétitive notamment grâce à l'automatisation de sa récolte.

On distingue 3 sous-espèces principales (9) :

- *Cannabis sativa* ssp. *sativa* (le véritable chanvre cultivé, pourvoyeur de fibres textiles)
- *Cannabis sativa* ssp. *indica* (le chanvre indien pourvoyeur de haschich)
- *Cannabis sativa* ssp. *ruderalis* (le chanvre sauvage)

Malgré une controverse scientifique par rapport au nombre d'espèces appartenant au genre *Cannabis*, les botanistes les définissent généralement toutes avec un seul et unique nom : *Cannabis sativa* L. (3)

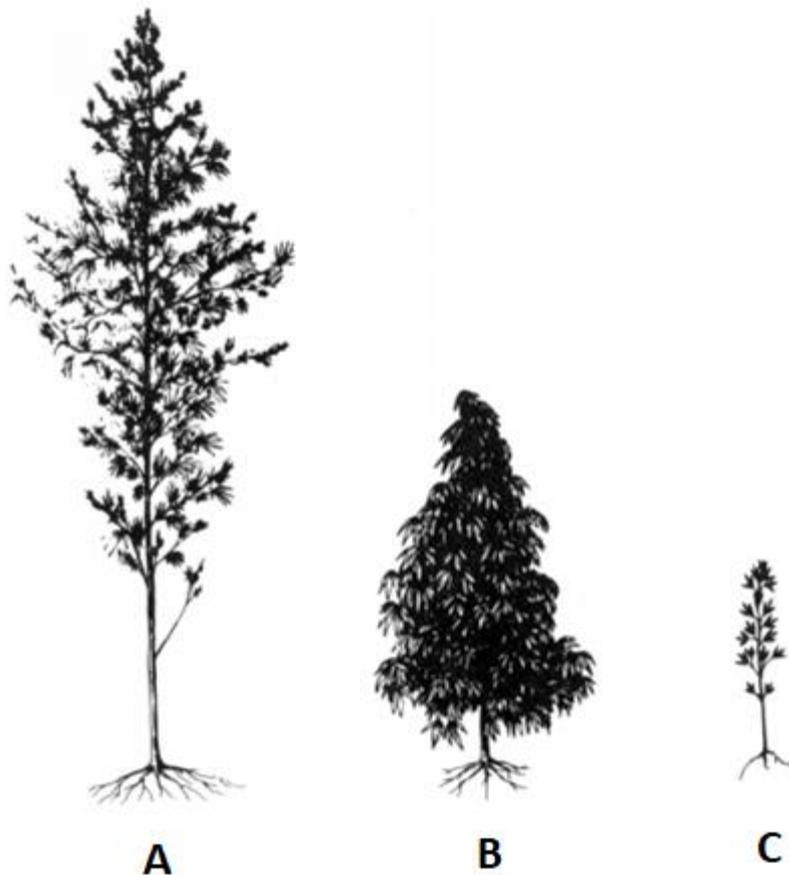


Figure 1 : Sous-espèces de *Cannabis sativa* L. : ssp. *sativa* (A), *indica* (B), *ruderalis* (C) (4)

II.1.2 Classification

Cannabis sativa L. appartient à la famille des Cannabacées. Elle comporte plusieurs genres dont *Cannabis* ou encore *Humulus* (15), et de nombreuses espèces, parmi elles : *Humulus lupulus* L. ou encore *Pteroceltis tatarinowii* L. Le genre *Cannabis* fait partie de l'embranchement des Spermatophytes et du sous-embranchement des Angiospermes. Il appartient à la classe des Dicotylédones (5) (6).

II.1.3 Habitat

La localisation du cannabis peut varier selon les sous-espèces. *Cannabis sativa* ssp. *sativa* se trouve majoritairement dans les zones tropicales tandis que *Cannabis sativa* ssp. *indica* peut être trouvé dans des zones plus montagneuses, comme les hautes terres de l'Inde (9). La plante peut s'adapter à de nombreux climats différents mais reste majoritairement cultivée dans des régions chaudes et tempérées (20 – 25°C) pour un meilleur rendement. Elle a besoin de beaucoup de lumière pour pouvoir se développer

(notamment pour la production de cannabinoïdes), au moins 12h par jour pour commencer à fleurir (7). La plante a besoin également d'une humidité abondante au sol pour une croissance optimale. On la retrouve généralement sur des sols humides, riches en fumures, dans des espaces dégagés.

Quand elle se trouve dans des climats tempérés avec une clarté diminuée, la quantité de CBD produite serait plus importante que celle de THC (8). On remarque aussi que la plante produit plus de THC quand elle se situe dans des milieux tropicaux (8).

En plus du climat et de l'origine géographique, certains éléments comme la composition et le type de sol peuvent avoir un impact sur la plante (8). Un sol enrichi en micronutriments comme le phosphore ou le potassium permet une croissance optimale de la plante. Un autre élément entre en compte : le pH du sol. Il doit être compris entre 5 et 7. Un pH trop acide ou trop basique empêche la plante d'absorber les nutriments nécessaires et peut altérer sa croissance (8).

À noter qu'une grande partie des variations morphologiques et chimiques de la plante sont la conséquence de la domestication humaine que l'espèce a subi *via* ses différents usages (11).

II.1.4 Caractéristiques



Figure 2 : Feuille de *Cannabis sativa* L.

[Source : <https://pixabay.com/fr/vectors/cannabis-feuille-pot-marijuana-297097/>, consultée le 01/02/2022]

Cannabis sativa L. est une plante annuelle, à odeur forte, mesurant en général 1 à 2 m de haut (10). Elle possède une tige, raide, simple et dressée, parfois ramifiée. Elle est généralement dioïque et peut parfois atteindre une taille de plus de 5 mètres (13).

Les feuilles sont palmatiséquées, découpées en nombre impair de folioles lancéolés (de 3 à 13), dentés et pubescents et partent d'une même origine à l'extrémité distale du pétiole. Ce dernier est long et peut mesurer de 2 à 7 cm. La disposition des feuilles sur

la tige de la plante est variable, celles-ci étant généralement opposées décussées. Il est possible d'observer des feuilles alternes (13).

Les feuilles de *Cannabis sativa* ssp. *indica* possèdent une largeur plus importante et ont des folioles souvent moins nombreuses que les feuilles de la sous-espèce *sativa*. Elles possèdent également une couleur plutôt verte foncée (9). La sous-espèce *ruderalis* possède des feuilles plus petites que les autres sous-espèces, les plus grosses feuilles pouvant posséder plus d'une dizaine de folioles.

La couleur des feuilles de *Cannabis sativa* L. peut varier d'un vert clair à noirâtre.

Le cannabis peut fournir de l'herbe (marijuana), constituée par les sommités fleuries de la plante femelle, ou fournir de la résine (haschich) qu'il est possible de transformer en huile.

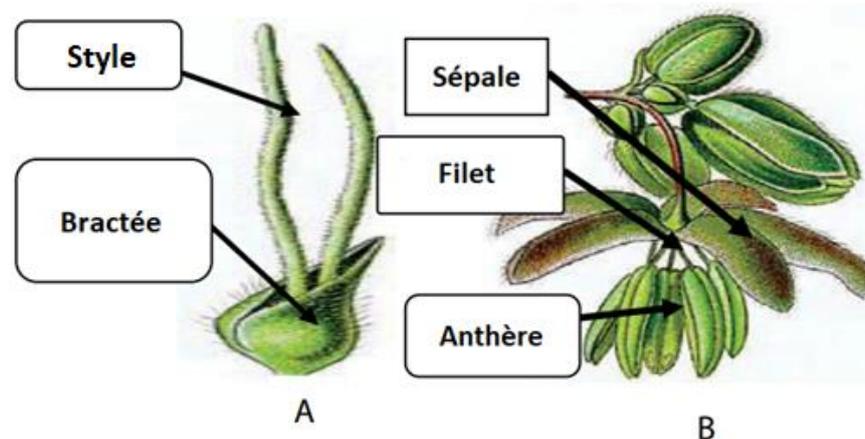


Figure 3 : Fleurs femelles (A) et mâles (B) de *Cannabis sativa* L. (14)

De couleur blanchâtre à verdâtre, les fleurs mâles sont réunies en panicules et sont composées de 5 sépales libres et 5 étamines pendantes à filet court (longueur : environ 3 mm). Les fleurs femelles sont munies d'une bractée entourant le fruit à partir du moment où ce dernier est formé. La bractée possède une quantité importante de trichomes, petites glandes résineuses produisant et accumulant les cannabinoïdes. Le périanthe monosépale femelle est enroulé autour de l'ovaire (12). Les graines de *Cannabis sativa* L. appelées « chènevis » sont petites et ovoïdes, protégées par le périanthe. On les reconnaît par leur couleur brune à grise et leur éclat brillant (13).

II.1.5 Biochimie

Cannabis sativa L. est à l'origine de plus d'une centaine de métabolites secondaires que l'on dénomme « cannabinoïdes ». Elle produit également des terpénoïdes (environ 140), non spécifiques au cannabis (14) (16).

II.1.5.1 Cannabinoïdes

Les principaux composés actifs d'intérêt de *Cannabis sativa* L. sont : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) classé stupéfiant et le cannabidiol (CBD) (14).

On peut citer également le cannabinoïde (CBN), le cannabigerol (CBG), le cannabichromène (CBC), le cannabicyclol (CBL), le cannabielsoïne (CBE), le cannabiodiol (CBND) ou encore le cannabitriol (CBTL) (16).

THC: Tetrahydrocannabinol

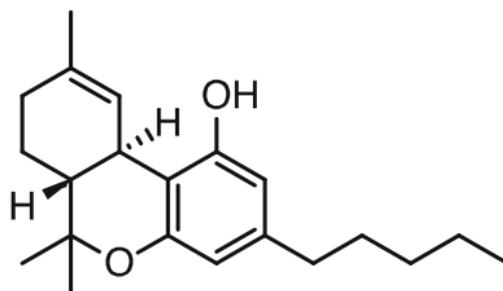


Figure 4 : Formule chimique du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) (16)

Le « tétrahydrocannabinol », « Δ^9 -tétrahydrocannabinol », ou « THC » est la substance psychoactive majeure de la plante.

Le THC a pour précurseur l'acide cannabigérolique (CBGA), celui-ci étant également à l'origine d'autres cannabinoïdes majeurs comme le CBD ou le CBG. La formation du THC s'effectue en plusieurs étapes (figure 5). D'abord, la plante transforme le CBGA en acide tétrahydrocannabinolique (THCA). Cette réaction est catalysée par la THCA synthase dans les glandes résineuses. Sous l'effet de la chaleur ou du temps, le THCA est transformé en THC par une réaction de décarboxylation (17).

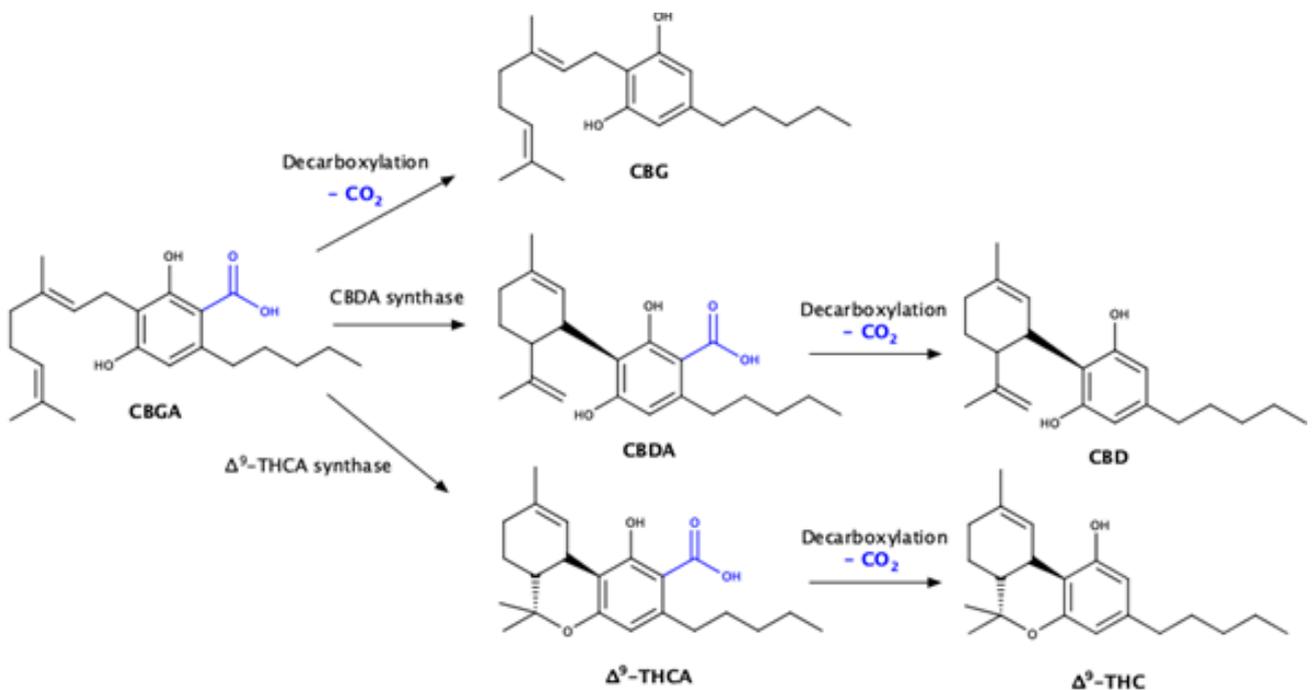


Figure 5 : Formation du THC à partir du CBGA (108)

Le THC peut être retrouvé sous d'autres formes comme par exemple le Δ^8 -THC qui est quasiment similaire au THC, la différence se situant au niveau de la position de la double liaison sur le cycle cyclohexane. Cette position va déterminer la nature de l'isomère et la puissance des effets psychotropes. Le Δ^8 -THC est ainsi légèrement moins puissant que le Δ^9 -THC mais possède toutefois lui aussi des effets potentiellement thérapeutiques, comme dans la prise en charge des nausées chimio-induites ou des douleurs (18) (19). Les effets du cannabis sont d'autant plus puissants que la concentration de THC est élevée. L'un des principaux motifs de consommation est l'effet euphorisant qu'il provoque. Lorsque le cannabis est consommé, les cannabinoïdes vont bloquer l'effet des neurones GABAergiques, entraînant une libération anormale de dopamine qui va stimuler de manière excessive les neurones du cortex liés à la sensation de plaisir. Ces effets dépendent de la dose consommée par l'utilisateur mais également de l'utilisateur lui-même (20).

CBD: Cannabidiol

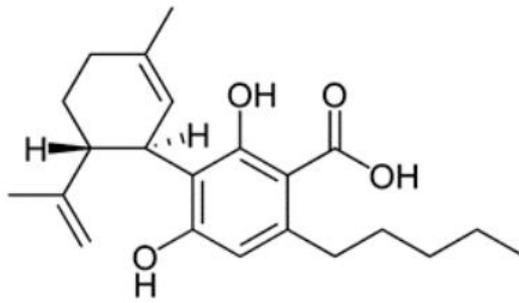


Figure 6 : Formule chimique du Cannabidiol (CBD) (23)

Le cannabidiol (CBD) est le principal composé non addictogène du cannabis, ne possédant pas de propriétés psychoactives. Le comité d'experts en pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a conclu en novembre 2017, qu'à l'état pur, le cannabidiol ne présente pas de potentiel d'abus, n'est pas nocif pour la santé, et possède une grande panoplie de propriétés thérapeutiques prometteuses. Le rapport des experts souligne que plusieurs études de recherche avancée ont démontré l'efficacité du CBD dans l'épilepsie et d'autres affections comme les nausées, la douleur ou encore l'anxiété (21).

Le CBD va agir en tant que « modulateur » du THC. Sa concentration peut ainsi atténuer les effets psychotropes du THC. Cette molécule a l'avantage de présenter moins d'effets indésirables que le THC.

CBN : Cannabinol

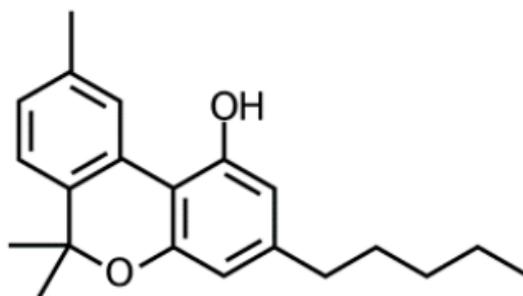


Figure 7 : Formule chimique du Cannabinol (CBN) (23)

Le CBN est un métabolite qui se développe à partir du THC *via* une décarboxylation provoquée par l'exposition à la chaleur et à l'oxygène. Il ne se fixe pas aussi bien sur les récepteurs endocannabinoïdes (14) : cependant, il pourrait potentialiser les effets du THC (22). Le CBN possède un potentiel médical et thérapeutique que les chercheurs

continuent de mettre en lumière. Il posséderait des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, sédatives.

II.1.5.2 Terpénoïdes

Les cellules sécrétoires contenues dans les trichomes glandulaires sont à l'origine de la production des terpènes. Ils se trouvent en quantité importante sur les fleurs femelles non fécondées et leur production s'accroît avec la luminosité (25).

Les terpènes agissent dans le développement, la protection et la coloration de la plante. Ils sont les constituants principaux des arômes ainsi que des odeurs, agissant sur les neurotransmetteurs. Ils peuvent notamment agir sur la recapture de la sérotonine, augmenter l'activité de la dopamine et la quantité de GABA.

Parmi les terpénoïdes de *Cannabis sativa* L., on retrouve notamment : le bêta-myrcène, l'alpha-pinène, le limonène ou encore le bêta-caryophyllène qui est l'un des terpénoïdes les plus communs chez *Cannabis sativa* L. (24).

Des recherches sont actuellement en cours afin d'étudier la façon dont les terpènes du cannabis pourraient agir à des fins thérapeutiques dans le traitement de certains symptômes ou pathologies. Certaines propriétés des terpènes sont décrites dans la littérature scientifique (25).

II.2 Formes et usages

II.2.1 Formes

Il existe trois formes principales:

- Herbe

L'herbe correspond à un assemblage de fleurs séchées, de feuilles et également de tiges. Elle se présente sous la forme de débris végétaux verdâtres (plus ou moins grossiers) et contient souvent des graines et de petites brindilles. Elle peut se présenter sous la forme de « sinsemilla » qui correspond à une herbe dépourvue de graines car elle provient de pieds femelles non pollinisés. Il existe également d'autres formes comme la « ganja » indienne, constitué de sommités fleuries fécondées. Le « bhang » indien est un mélange associant des tiges mâles et des tiges femelles. Il peut être consommé sous forme liquide via un processus de décoction dans un solvant comme de l'alcool ou de l'eau (13).

Les teneurs en THC dans les herbes vont de 1 à 15% (teneur plus élevée pour les résines entre 11 et 58% de THC). Elle peut être mélangée à du tabac ou incorporée dans des pâtisseries.



Figure 8: Herbe de cannabis

[Source : <https://pixabay.com/fr/photos/marijuana-cannabis-bourgeon-vert-2174302/>, consultée le 01/02/2022]

- Résine (ou Haschich)

La résine est produite par la plante pour se protéger de la dessiccation. Elle peut s'obtenir en frottant la partie résineuse de la plante puis en récoltant la pâte qui va adhérer sur la peau des mains. Elle peut également s'obtenir en tamisant des extrémités fleuries ou des feuilles. Ces dernières doivent être d'abord séchées. La poudre obtenue est pressée et se présente sous forme de bloc dur, homogène, de texture granuleuse à lisse. Elle possède une odeur aromatique forte et sa couleur varie selon son origine, vert-brun à brun foncé.

La production de 1 kg de résine de cannabis nécessite la récolte d'environ 50 kg d'herbe (29).



Figure 9 : Résine de cannabis

[Source : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Resinecannabis.jpg>, consultée le 01/02/2022]

- Huile de cannabis

Elle se présente sous la forme d'un liquide gras dont la couleur peut varier du brun-vert à noirâtre dans les déclinaisons les plus sombres. Elle possède une viscosité importante. Elle est produite en solubilisant la résine de cannabis dans un solvant généralement hydro-alcoolique. Le produit est ensuite chauffé pour évaporer l'alcool, puis solidifié et devient ainsi plus manipulable, ce qui facilite sa consommation.

Toujours fortement concentrée en THC (jusqu'à 60%), cette préparation peut être incorporée dans des préparations culinaires ou imprégnée sur du papier à rouler. Lorsqu'elle est consommée pure, l'huile de cannabis peut provoquer des effets hallucinogènes (30).

II.2.2 Modalités de consommation

- Voie orale (capsule, teinture, gâteau, thé)

L'absorption du cannabis suite à une consommation par voie orale est assez longue à cause du passage par le tube digestif. Le foie va métaboliser le THC et n'en délivrer qu'environ 10% dans la circulation. La biodisponibilité par voie orale reste toutefois très variable d'un individu à l'autre. Les premiers effets débutent entre 30mn à 2h et durent entre 4 et 8h selon le dosage (31).

- Voie respiratoire (joint, pipe, vaporisateur)

Il existe différentes techniques pour fumer le cannabis, comme le joint ou encore la pipe à eau, communément appelé « bang ». Les premiers effets ont lieu entre 2 et 8 minutes et le pic plasmatique apparaît généralement au bout de 30 minutes. Les effets durent entre 2 et 3h selon le dosage (31). La biodisponibilité reste également très variable d'un individu à l'autre et dépend de nombreux facteurs.

- Voie sublinguale (spray, ex: Sativex ®)

L'absorption du cannabis par voie sublinguale est très rapide. Les premiers effets apparaissent en 15 minutes et peuvent durer entre 6 et 8h. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité est beaucoup plus élevée que par voie orale ou respiratoire.

II.2.3 Mécanisme d'action

Les cannabinoïdes agissent en se fixant sur les récepteurs spécifiques CB1 et CB2, mis en évidence dans les années 1990 (32). Ce mode d'action n'est toutefois pas exclusif.

Le THC, très lipophile, pourrait également s'insérer dans les membranes cellulaires contenant des phospholipides et perturberait les échanges ioniques à l'intérieur. Cette action expliquerait « l'ivresse cannabique » se produisant après la consommation de cannabis, recherchée par certains usagers (109).

- Récepteur CB1

Appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), le récepteur CB1 se situe à l'extrémité distale de l'axone du neurone, au niveau présynaptique (110). Il est présent majoritairement au niveau du système nerveux central (SNC) et dans le système nerveux périphérique (SNP). Il est également localisé au niveau des adipocytes, des cellules endothéliales, des testicules, de l'intestin, de la vessie, de l'utérus, ou encore des cellules de la rétine. À noter qu'il est l'un des récepteurs neuronaux les plus présents dans le cerveau. Cette localisation explique les différentes actions du cannabis notamment sur la motricité, les perceptions au niveau sensoriel ou sur la mémoire. Les troubles cognitifs et les troubles anxieux pourraient être expliqués par l'action des agonistes cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 dans le cortex et dans l'hippocampe. Les récepteurs du système thalamo-cortical, permettant le relais des informations sensorielles au niveau périphérique, sont probablement liés aux modifications des perceptions sensorielles rapportées par les consommateurs de cannabis (2).

L'action du cannabis sur la moelle épinière permettrait de réduire les contractions musculaires liées à la spasticité et également de diminuer le seuil de la douleur. En effet, les récepteurs CB1 sont capables de bloquer la transmission des fibres nociceptives de faible diamètre. Ainsi, les récepteurs pourraient réduire la quantité de neuromédiateurs libérés, comme la substance P, qui agit sur la transmission des douleurs (33).

Le cannabis pourrait également stimuler l'appétit (et donc favoriser la prise de poids) en agissant sur les récepteurs présents au niveau de l'hypothalamus (33).

- Récepteur CB2

Trois années après la découverte du récepteur CB1, le récepteur CB2 est isolé (2). On le retrouve au sein des cellules du système immunitaire (lymphocytes et monocytes par exemple) et dans les tissus périphériques (32) (12). Il est absent du SNC et n'a donc pas de rôle dans l'effet psychoactif du THC.

Cependant, il pourrait être responsable de l'effet anti-inflammatoire du cannabis (111).

L'existence de ligands physiologiques (endogènes), appelés endocannabinoïdes, est également découverte durant cette décennie (12).

- Endocannabinoïdes

Deux endocannabinoïdes ont été principalement étudiés : l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG).

- Anandamide (AEA)

L'AEA peut se lier au récepteur CB1 et CB2 mais aussi sur les récepteurs vanilloïdes de type 1 « VR1 ». L'AEA peut agir en tant qu'agoniste partiel ou agoniste total, en fonction des tissus. Au niveau des récepteurs CB2, il possède une activité agoniste faible voire antagoniste (35). Il est fortement synthétisé au niveau de la zone où se situent les récepteurs CB1 (hippocampe, cortex, cervelet). Le taux d'anandamide dans le cerveau peut être comparable à certains neuromédiateurs comme la sérotonine ou la dopamine.

- 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

Le 2-AG est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2. Il est produit « à la demande » et agit comme un messager rétrograde qui inhibe la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices.

Les niveaux de 2-AG dans le cerveau sont environ 170 fois plus élevés que ceux d'AEA. L'activation des récepteurs CB1 et CB2 par le 2-AG peut être associée à de nombreux processus physiologiques (vus précédemment) notamment l'inflammation, la prise alimentaire, l'activité locomotrice, l'apprentissage et la mémoire, l'épileptogénèse, la neuroprotection, la sensation de douleur, l'anxiété (36).

II.2.4 Effets

Les cannabinoïdes vont agir majoritairement sur le SNC et peuvent entraîner les effets suivants (non exhaustifs) : une exaltation et une sensation d'euphorie, une perturbation des perceptions sensorielles (la vision notamment), une altération des performances intellectuelles et psychomotrices, une désorientation spatio-temporelle, des troubles psychotiques (anxiété voire crise d'angoisse), des troubles mnésiques, une sédation, des perturbations au niveau de la thermorégulation, une diminution de la sensibilité à la douleur (37) (38).

Au niveau cardio-vasculaire, les cannabinoïdes entraînent une tachycardie et une vasodilatation (38). À noter qu'il existe un risque augmenté d'infarctus du myocarde dans l'heure qui suit l'inhalation du cannabis, en particulier chez des sujets avec des antécédents cardio-vasculaires. Il existe également un risque plus important de faire un accident vasculaire cérébral après une consommation importante de cannabis par inhalation.

Le cannabis peut entraîner une diminution de la motilité gastro-intestinale, un risque de pancréatite en cas de consommation quotidienne trop importante, et un risque accru de stéatose ou de fibrose hépatique. Il peut également agir au niveau respiratoire et au niveau oculaire en entraînant une bronchodilatation ou en déclenchant une diminution de la pression intraoculaire. D'autres effets sont cités dans la littérature comme des effets myorelaxants, anticonvulsivants et antiémétiques (38). Les possibles applications thérapeutiques qui en découlent sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous :

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

Tableau 1 : Effets thérapeutiques du cannabis et applications possibles (39)

II.3.1 Pharmacocinétique

II.3.1 Absorption

Le cannabis est consommé essentiellement de deux façons différentes : par ingestion et par inhalation. Le passage transdermique des cannabinoïdes est possible mais n'est pas mis à profit par les usagers même s'il est toutefois revendiqué par certains partisans d'un usage thérapeutique du cannabis.

II.3.1.1 Le cannabis fumé

Cette voie permet une absorption très importante de THC puisqu'elle donne la possibilité au consommateur de remplir lors d'une inspiration, un volume égal à sa capacité vitale, c'est-à-dire environ 5 litres.

L'absorption par inhalation est extrêmement rapide (quelques minutes voire quelques secondes). Les concentrations de cannabinoïdes sont plus élevées dans le sang, en comparaison à une administration de THC par voie orale, mais la durée des effets pharmacodynamiques aigus est quant à elle plus courte (40).

La quantité de THC (et autres cannabinoïdes) n'est jamais identique dans une cigarette et représente une variable importante pour évaluer l'absorption. La source végétale ainsi que la façon de fumer du consommateur sont également des facteurs pouvant modifier l'absorption. Il existe également des nuances en fonction des consommateurs, les fumeurs occasionnels ont une biodisponibilité en THC plus basse (10 à 14 %) comparativement à la biodisponibilité des consommateurs réguliers pour lesquels celle-ci peut être jusqu'à deux fois plus élevée (23 à 27 %) (41).

L'absorption du THC par voie inhalée est donc assez variable. La biodisponibilité peut se situer entre 2 et 56 % et varie selon plusieurs facteurs comme la profondeur de l'inhalation ou la rétention de la bouffée (40) (42). On estime entre 25 et 27 % la teneur en THC libérée dans le sang dans une cigarette contenant du cannabis, par rapport à la teneur totale. Suite à une consommation d'une cigarette dont la quantité de THC est de 2 à 22 mg, on évalue la quantité pénétrant dans le cerveau entre 2 et 44 µg soit 1.000 fois moins (43).

Le pic d'absorption a lieu à un moment qui peut être modifié par plusieurs paramètres comme le volume, le nombre, la durée de chaque inhalation ou encore le délai entre chacun d'entre elles. On estime que le pic plasmatique se produit en moyenne entre 3 et 10 minutes après inhalation (45).

Concernant l'absorption du CBD inhalé, il existe moins d'informations disponibles que pour l'absorption du THC inhalé.

La biodisponibilité du CBD par voie inhalée au niveau systémique est estimée à 31 % (marge allant de 11 à 45 %), elle est donc assez proche de celle observée avec le THC et peut varier selon les mêmes paramètres (44).

II.3.1.2 Le cannabis ingéré

L'absorption du cannabis par voie orale est longue et dépend de nombreux facteurs. Seul 10 à 20 % du THC passe dans le sang, notamment à cause d'un passage hépatique important qui entraîne une métabolisation du THC en dérivé hydroxylé (40). La concentration sanguine de THC ingéré atteint au maximum 10 % de la concentration obtenue par voie inhalée, en fumant une dose équivalente. La voie inhalée permet donc d'obtenir un effet psychotrope (« high ») plus rapide que par ingestion. Le THC possède ainsi une biodisponibilité très faible par voie orale. Malgré tout, elle peut être augmentée en se servant d'un ingrédient liposoluble (40).

Après consommation par voie orale, le THC va atteindre une concentration sanguine similaire à son métabolite actif : le 11-OH-THC. Puis la concentration de ce dernier deviendra par la suite plus importante que celui du THC. Le THC atteint son pic plasmatique après en moyenne 1 à 2h mais cela peut être encore plus long. Celui-ci peut survenir après 4 à 6 heures, avec toujours de grandes variations entre individus (45).

Malgré les preuves suggérant que les cannabinoïdes puissent se dissoudre plus efficacement dans les graisses alimentaires (car lipophiles), peu d'études se sont intéressées à l'impact au niveau de l'étape d'absorption *in vivo*.

Une étude clinique a étudié chez des rats l'impact d'une alimentation grasse sur l'absorption de CBD et de THC (46). Une dose équivalente de THC / CBD a été donnée à des rats par voie orale, dans une formule sans lipides et une formule avec lipides. La biodisponibilité maximale était 2,5x plus importante en THC et 3x plus élevée en CBD dans les formules avec lipides par rapport aux formules sans lipides.

Afin d'évaluer le mécanisme selon lequel les graisses peuvent améliorer la biodisponibilité des cannabinoïdes, un modèle de lipolyse *in vitro* a été employé. Les données ont montré que 30 % de CBD / THC se trouvaient en solution dans la phase micellaire. Ils sont ainsi accessibles plus facilement. Les chylomicrons vont agir comme transporteurs dans les intestins et vont conduire les cannabinoïdes dans la circulation *via* l'action du système lymphatique et évitent ainsi la métabolisation liée au premier passage

hépatique, expliquant ainsi l'élévation de la biodisponibilité dans les formules avec des lipides.

La présence de cannabinoïdes dans un repas riche en lipides peut entraîner une exposition systémique plus importante, pouvant alors modifier l'efficacité des cannabinoïdes. Des doses peu ou pas efficaces peuvent ainsi se transformer en des doses très efficaces. Des doses thérapeutiques peuvent de la même façon se transformer en doses toxiques (46) (42).

II.3.2 Distribution

L'étape de distribution s'effectue directement après la phase d'absorption. Le THC va être absorbé par les organes fortement irrigués comme les poumons, le cœur, le foie ou encore le cerveau, très lipophile (40).

Le volume de distribution du THC est à peu près de 10 Litres / kg (40). Concernant le CBD, son volume apparent moyen de distribution est d'environ 32,7 Litres / kg. Il est plus important que le THC à cause notamment de sa lipophilie très importante. Le CBN, quant à lui, a un volume de distribution plus important encore : 50 Litres / kg (44).

Le THC est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 97%) (40). Il est majoritairement lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL) alors que son métabolite, le 11-OH-THC, se lie à l'albumine.

Le THC se distribue essentiellement dans les tissus adipeux ainsi que dans le cœur, les niveaux peuvent atteindre 10 à 1 000x ceux du plasma. Il va rester majoritairement au niveau du tissu adipeux et s'évacuer très lentement.

Malgré un niveau de perfusion élevé, la BHE limite toutefois l'accumulation du THC au niveau du cerveau. Le temps de latence entre le pic de concentration du THC dans le plasma et les effets psychotropes s'explique, entre autre, par le temps nécessaire que le THC met pour passer la BHE (48). La persistance à long terme du THC au niveau du cerveau est incertaine. Une déficience cognitive résiduelle chez des consommateurs importants et réguliers en abstinence, laisse supposer que le THC peut être stocké sur une durée non négligeable dans le cerveau (49).

Le THC détecté plusieurs jours ou semaines après la dernière consommation dans le plasma pourrait provenir des réserves corporelles dans le tissu adipeux.

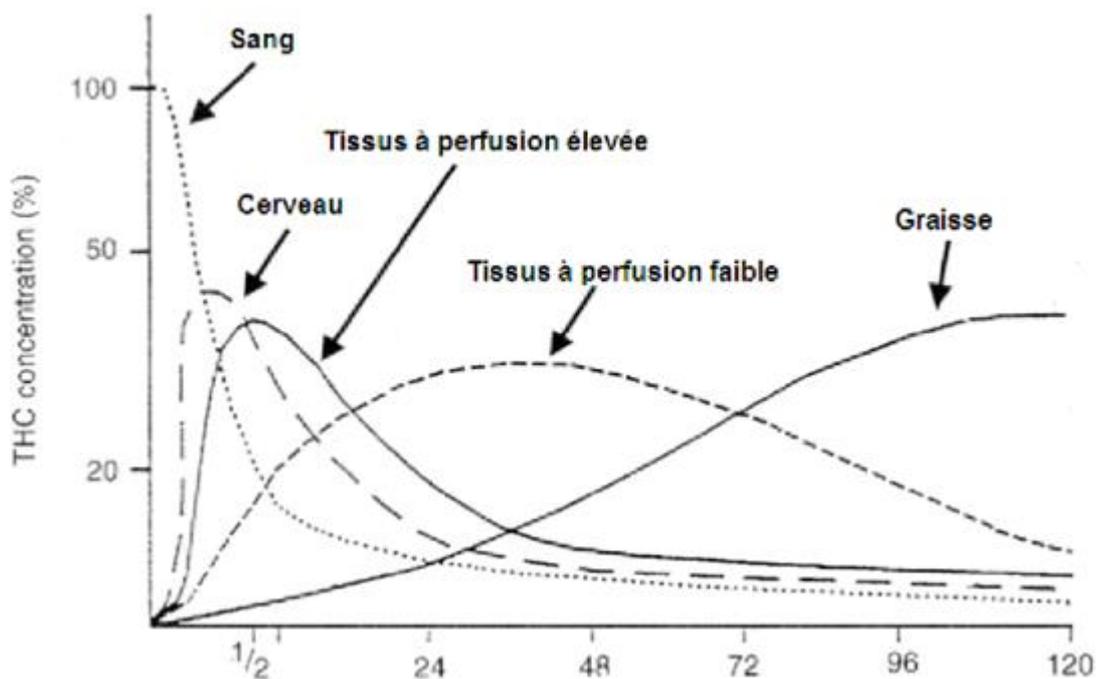


Figure 10 : Distribution du THC dans l'organisme (heures) (47)

II.3.3 Métabolisation

Le THC est métabolisé au niveau du foie selon un processus oxydatif. Le cytochrome P450 (CYP 2C9) va agir au niveau du noyau aromatique *via* une hydroxylation microsomiale produisant ainsi deux métabolites (51) :

- Le 11-hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (11-0H-THC)

Le 11-0H-THC est le métabolite psychoactif principal du cannabis. Lors d'une inhalation, la concentration sanguine de ce métabolite est inférieure à la concentration du THC. Au bout de 20mn, les concentrations sanguines du 11-0H-THC atteignent 4 à 20 ng / ml et redescendent à 1 ng / ml quatre heures après l'inhalation (42). On retrouve également ce métabolite suite à une consommation par ingestion (45).

- Le 11-C00H-THC (ou THC-C00H ou 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol)

Ce métabolite est présent dans la circulation dans les minutes qui suivent l'inhalation. Il apparaît suite à l'oxydation du 11-0H-THC, par le biais du cytochrome P450. De nature acide et hydrosoluble, il est métabolisé par conjugaison puis éliminé par voie urinaire sous forme de glucuronide (hydrophile) (42). Il n'a pas d'activité psychotrope mais pourrait toutefois avoir un rôle analgésique et anti-inflammatoire. Sa demi-vie peut aller de quelques jours à plusieurs semaines (45).

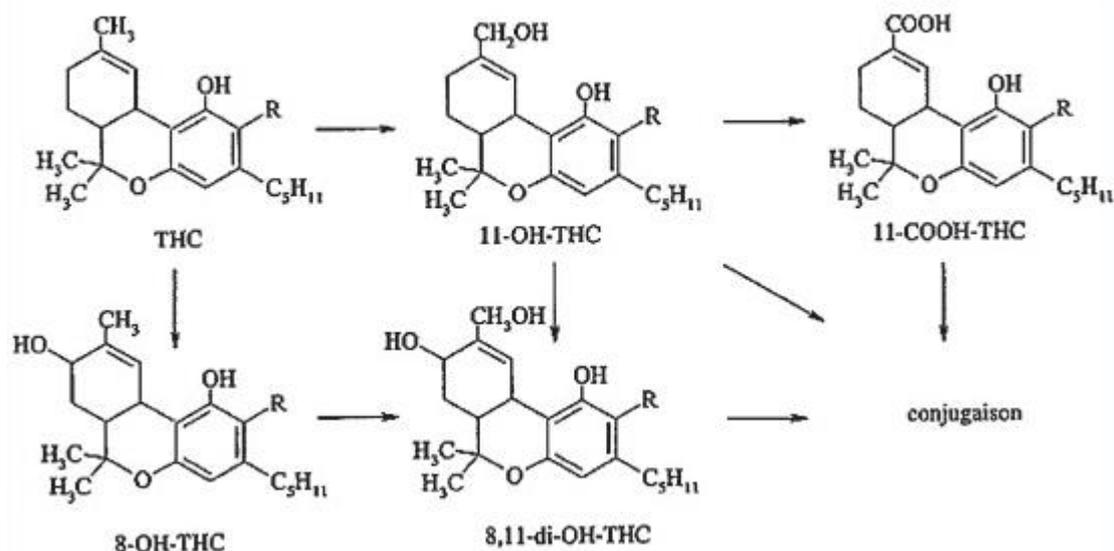


Figure 11 : Métabolisme du THC (42)

II.3.4 Élimination

Le THC et ses métabolites sont éliminés *via* 2 voies principales : la voie fécale (65 à 80%) sous la forme de 11-OH-THC et de 11-COOH-THC, et la voie urinaire (20 à 35%) sous la forme de 11-COOH-THC (40).

Sa forte fixation au niveau tissulaire et son caractère lipophile vont rendre l'excrétion urinaire du THC très lente (52). La demi-vie d'élimination varie d'un individu à l'autre. Elle va dépendre de la quantité de THC consommée et également du type de consommateurs (réguliers ou occasionnels) (53).

Dans un premier temps, le THC plasmatique va décroître de façon exponentielle. La captation immédiate du THC par les tissus ainsi que par les organes engendre cette élimination rapide. Durant cette phase initiale d'élimination, la demi-vie chez un consommateur occasionnel est d'en moyenne une heure et demi tandis qu'elle s'élève en moyenne à 2 heures pour un consommateur fréquent (53).

La seconde phase d'élimination se caractérise par une décroissance très lente (42). La demi-vie terminale d'élimination du THC au niveau plasmatique est d'environ 25 -36 h, celle du 11-OH-THC est d'environ 12 à 36h et celle du THC-COOH est estimée à 25 - 55h. La demi-vie d'élimination urinaire du 11-COOH-THC est quant à elle estimée à environ 44 - 60 h (55). L'état d'équilibre s'obtient au plus tôt au bout de quatre demi-vies. Le dépistage urinaire du 11-COOH-THC est généralement positif jusqu'à 3 à 5 jours après une consommation de THC mais peut parfois l'être jusqu'à 12 jours (54).

II.4 Spécialités

Il existe 4 spécialités en Europe :

- Sativex[®] (THC / CBD)
- Epidiolex[®] (CBD naturel)
- Marinol[®] (THC synthétique)
- Cesamet[®] (THC synthétique)

	Sativex [®]	Epidiolex [®]	Marinol [®] (dronabinol)	Cesamet [®] (nabilone)
Constituants	THC/CBD	CBD naturel	THC synthétique	THC synthétique
Voie	Buccale (spray)	Orale (solution buvable)	orale	orale
Indications	Spasticité dans la SEP	Traitement des convulsions insuffisamment contrôlées	Douleurs neuropathiques centrales et périphériques Nausées et vomissements chimio-induits Anorexie chez le patient VIH	Nausées et vomissements chimio-induits
SMR	FAIBLE	IMPORTANT	-	-
ASMR	V (inexistant)	IV (mineur)	-	-

Tableau 2 : Spécialités médicales à base de THC / CBD

II.4.1 Sativex[®]

Le Sativex[®] a pour indication « le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) » (56). Cette spécialité est utilisée « chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial » (56).

La spasticité liée à la SEP fait partie d'une symptomatologie plurifactorielle. La quasi-totalité des patients atteints de SEP seraient concernés avec des manifestations d'une sévérité variable mais souvent très gênantes. Elle peut se traduire par une simple sensation de raideur ressentie lors de la marche ou de mouvements volontaires, à une raideur majeure des quatre membres à un stade avancé de la SEP. Elle s'accroît généralement avec la progression de la maladie mais peut dans certains cas être sévère dès les premières années. Pour optimiser sa prise en charge, l'évaluation doit être complète et doit obligatoirement comprendre une évaluation des symptômes associés (syndrome cérébelleux, déficience motrice, rétractions musculaires etc.) et de son retentissement fonctionnel (57).

Le Sativex® s'utilise en association à d'autres traitements antispastiques. Il nécessite une primo-prescription hospitalière rédigée par un spécialiste en médecine physique et de réadaptation, ou d'un neurologue. Le renouvellement n'a pas de restriction concernant la durée totale sauf si la réponse clinique est jugée trop faible après 4 semaines (58).

Il s'agit d'un spray buccal prêt à l'emploi. Le principe actif est vaporisé à l'aide d'une pompe doseuse. Une pulvérisation contient 100 µl et délivre environ 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD, tous les deux issus de *Cannabis sativa* L.

La solution est de couleur jaune / brune. Elle est produite à partir d'extraits de la fleur et de la feuille de *Cannabis sativa* L. Le dioxyde de carbone liquide est utilisé en tant que solvant d'extraction (59).

Une période de titration est indispensable pour atteindre la dose optimale (tableau 3). Le nombre de pulvérisations ainsi que l'intervalle entre chacune d'entre elles dépend du patient. Elle augmentera chaque jour jusqu'à atteindre une dose optimale. Cette période peut durer jusqu'à 2 semaines. Des effets indésirables peuvent survenir durant cette période, en général des étourdissements. La dose pourra être interrompue ou réduite si les effets sont trop contraignants pour le patient.

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	(Nombre total de pulvérisations par jour)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Tableau 3 : Exemple d'un schéma de titration du Sativex[®] (58)

La posologie maximale est de 12 pulvérisations par jour. Chaque pulvérisation doit être espacée d'un intervalle de 15 minutes, au minimum. La dose d'entretien correspond au moment où le patient atteint un équilibre entre un soulagement suffisant de ses symptômes et une tolérance acceptable des effets secondaires.

Les contre-indications et les effets indésirables du Sativex sont résumés dans le tableau 4.

Contre-indications	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> - Patients de moins de 18 ans - Allergie aux cannabinoïdes ou à un excipient du produit - Grossesse ou allaitement - Femme en âge de procréer sans contraception - Antécédent de schizophrénie - troubles cardiaques (HTA non contrôlée, insuffisance cardiaque grave, arythmies) 	<p>Troubles gastro-intestinaux:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées (9,6%) • Sécheresse buccale (6,1%) • Diarrhées (5,5%) • Constipation (2,4%) <p>Troubles neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étourdissements (25%) • Somnolence (8,2%) • Désorientation (4,1%) • Troubles de l'attention (3,9%) • Dysgueusie (3,1%) <p>Troubles généraux:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (12,5%) • Vertiges (6,5%) • Sensation d'ivresse (5,4%)

Tableau 4 : Contre-indications / effets indésirables possibles du Sativex ® (58)

Le Sativex ® peut être prescrit chez la personne âgée. Une évaluation clinique fréquente sera toutefois effectuée par un médecin. Ce produit appartient à la classe des stupéfiants, il est donc soumis aux règles spécifiques propre à cette classe (prescription par un spécialiste, sur une ordonnance sécurisée limitée à 28 jours, avec unité et dosage écrits en toutes lettres, 3 jours pour présenter l'ordonnance, chevauchement possible uniquement si mention du prescripteur) (59).

II.4.2 Epidiolex ® :

L'Epidiolex ® est indiqué pour traiter des convulsions qui ne sont pas suffisamment contrôlées avec les traitements actuels. Il est utilisé pour traiter deux formes graves d'épilepsie (60) :

- Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)
- Le syndrome de Dravet

II.4.2.1 Syndrome de Lennox-Gastaut

Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique sévère se déclarant pendant l'enfance, entre l'âge de 3 et 10 ans, plus généralement chez les enfants de moins de 8 ans. Il concerne environ 1 à 2 % des épilepsies chez l'enfant et chez l'adulte et représente 3 à 10 % des épilepsies pharmacorésistantes sévères. Ce syndrome se caractérise par plusieurs types de crises : des crises toniques caractéristiques, des absences atypiques associées à une diminution de la conscience, des crises atoniques ou astatiques caractérisées par des chutes brutales et généralement associées à une perte de conscience, des épisodes de statut non convulsif ou un état de mal (61).

Les crises liées à ce syndrome sont traitées par l'ajout d'un traitement antiépileptique dont l'objectif est de faire baisser l'intensité et la fréquence des crises.

Le traitement de 1ère intention est le valproate de sodium (62). Lorsque ce traitement n'est pas suffisamment efficace en monothérapie ou mal toléré par le patient, la lamotrigine peut être ajoutée en bithérapie. D'autres traitements ont l'AMM dans le SLG comme le clonazépam, le clobazam, le topiramate, le felbamate ou encore le rufinamide, chacun ayant des profils de tolérance variables. De nombreux cas de pharmacorésistance sont observés dans cette maladie.

D'autres alternatives existent en cas d'échec de ces traitements, comme le régime cétogène ou la stimulation du nerf vague. On peut évoquer également en dernier recours la chirurgie palliative (61).

L'Epidiolex® (CBD) est une option supplémentaire dans la stratégie thérapeutique. Une réduction des crises d'épilepsie a été observée chez l'enfant lorsque le CBD est ajouté aux traitements (63). Il peut être associé au clobazam dans la prise en charge des convulsions liées au SLG, chez des patients pharmacorésistants de deux ans et plus (61).

II.4.2.2 Syndrome de Dravet

Il s'agit d'une forme d'épilepsie grave de l'enfant qui débute généralement chez le nourrisson par des crises convulsives cloniques ou tonico-cloniques avec perte de connaissance. La fièvre est souvent un élément déclencheur.

Les enfants peuvent ensuite faire des crises d'épilepsie de différents types : absences, myocloniques, crises partielles complexes. D'origine génétique (altération ou délétion du gène SCN1A), elle concerne entre 1/20.000 et 1/40.000 naissances (64).

Comme pour le SLG, le traitement se base sur l'ajout d'un traitement antiépileptique symptomatique dont l'objectif est de diminuer l'intensité et la fréquence des crises.

En 1^{ère} intention, le valproate de sodium est recommandé en association à des benzodiazépines (lorazépam ou clobazam). Le valproate de sodium peut également être associé avec du topiramate et peut faire preuve d'efficacité, mais ce dernier ne peut pas être utilisé avant l'âge de deux ans (62).

Une autre molécule possède une AMM pour traiter les patients atteints : le stiripentol. Celui-ci peut être associé au valproate de sodium et au clobazam lorsque l'association de ces 2 molécules n'est pas suffisante pour contrôler les convulsions tonico-cloniques généralisées (62).

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont également des alternatives si les traitements médicamenteux donnent des résultats insatisfaisants (64).

L'Epidiolex[®] s'administre par voie orale, il s'agit d'une solution buvable. Initialement, on recommande une dose de CBD de 5 mg / kg, tous les jours pendant une semaine. La dose est augmentée après une semaine à une posologie d'entretien de 10 mg / kg par jour. Selon la tolérance individuelle et la réponse clinique, la posologie peut être augmentée toute les semaines de 2.5 mg / kg jusqu'à atteindre 20 mg / kg par jour. Une posologie dépassant les 10 mg / kg par jour devra être adaptée en fonction du rapport bénéfice / risque attendu pour chaque individu (65).

Ce traitement présente certains effets indésirables. On retrouve surtout de la somnolence / asthénie, des troubles digestifs, une baisse de l'appétit et une augmentation des enzymes hépatiques (65). Une surveillance hépatique rapprochée est donc nécessaire. Ce traitement est soumis au statut de médicament stupéfiant avec les règles qui en découlent. Une prescription hospitalière est nécessaire et seuls les spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie peuvent prescrire l'Epidiolex[®] (60).

II.4.3 Marinol[®]

Le Marinol[®] (THC synthétique) est indiqué pour traiter les douleurs neuropathiques centrales et périphériques, si les traitements de 1^{ère} et de 2^{nde} intention ont échoué (opioïdes, antidépresseur tricycliques, antiépileptiques, ISRNA etc.) (66).

On l'utilise également dans le traitement de l'anorexie chez les patients VIH+ et pour traiter les nausées et vomissements chimio-induits (66).

L'administration se fait par voie orale et le traitement se présente sous la forme de gélules de 2.5mg, 5mg et 10mg. En France, seule la forme à 2.5mg est disponible. La posologie varie de 2.5 à 40mg par jour, la posologie moyenne étant de 20mg par jour. Les indications et posologies du Marinol[®] sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 5) :

Indications	Posologie
Douleurs neuropathiques : Anorexie liée au VIH :	Dose initiale : 2.5mg - 2x par jour - avant le déjeuner et le diner Peut être diminuée à 2.5mg par jour ou augmentée jusqu'à 20mg par jour répartis en plusieurs prises
Nausées et vomissements chimio-induits :	5mg/m ² 1 à 3h avant la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4h après la chimiothérapie Maximum de 4 à 6 doses par jour (dose pouvant augmenter par palier de 2.5mg/m ² jusqu'à un max de 15mg/m ²)

Tableau 5 : Indications et posologie du Marinol ® (67)

Seuls les médecins exerçant dans un centre antidouleur peuvent prescrire ce traitement dans le cadre d'une AAC (ex-ATUn). Ce traitement est également soumis au règlement des stupéfiants.

II.4.4 Cesamet ®

Le Cesamet ® (THC synthétique) est indiqué chez l'adulte, dans le cadre des nausées ou des vomissements chimio-induits lorsque les traitements précédents ont échoué. Tout comme le Marinol ®, il peut être prescrit *via* une AAC (ex-ATUn). Ce traitement existe sous forme de capsules de 0.5 et 1mg. La posologie classique pour un adulte est de 1 mg ou de 2 mg répartis en 2 fois dans la journée. La 1^{ère} dose s'administre généralement dans la soirée précédant le début de la chimiothérapie et la 2^{ème} dose s'administre environ 1 à 3 heures avant. Le Cesamet ® peut être poursuivi 24 heures après la chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquemment cités durant les essais cliniques sont la somnolence (66%), les vertiges (58.8%) ou encore l'euphorie (38.8%) (68).

II.5 Efficacité du cannabis sur différentes pathologies

II.5.1 Douleur

De très nombreuses études cliniques ont évalué l'usage des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs (73). En 2009, une méta-analyse (70) est publiée. Elle compile les résultats de 18 études comparant un traitement à base de cannabis avec un placebo sur des douleurs chroniques, d'origine variable (cancer, lésions de nerfs périphériques, polyarthrite rhumatoïde, fibromyalgie).

Les résultats de cette analyse ont montré une diminution de l'intensité des douleurs (à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)) modérée sous THC par rapport au placebo, mais avec des effets indésirables significatifs (troubles cognitifs, euphorie, troubles de la motricité).

En 2011, une autre méta-analyse est publiée (71). Elle inclut également 18 études avec au total 766 patients. Elle s'est penchée cette fois sur des douleurs chroniques non cancéreuses, principalement neuropathiques.

La plupart de ces études (15 au total) ont démontré une efficacité statistiquement significative des cannabinoïdes (THC + CBD), malgré des effets bénéfiques plutôt faibles sur une durée de traitement courte (moyenne de 2.8 semaines). Les effets indésirables cités comprenaient notamment des vertiges, des troubles de la coordination, de la somnolence ou encore une sécheresse buccale.

Une autre étude a évalué l'impact des cannabinoïdes chez 43 patients atteints d'un cancer et souffrant de douleurs résistantes aux opioïdes (72). Les effets indésirables étaient semblables à ceux décrits dans les autres études. Une diminution légère de la douleur a été constatée chez les patients traités avec du Sativex®.

Le bénéfice clinique des cannabinoïdes dans les douleurs chroniques semble donc être plutôt modéré mais va avant tout dépendre du profil du patient, de sa tolérance et du type de douleurs (69).

II.5.2. Épilepsie

Près d'un patient épileptique sur 3 présente une forme résistante aux traitements, souvent liée à une morbidité importante et à une mortalité accrue. Les traitements à base de cannabinoïdes ont suscité un intérêt important mais les données scientifiques restent rares. Une étude a été menée en 2016 afin de voir si l'ajout de cannabidiol aux antiépileptiques existants serait efficace, toléré et sûr, chez les jeunes adultes et les enfants atteints d'épilepsie pharmaco-résistante (74).

Dans cette étude, des sujets âgés de 1 à 30 ans souffrant d'épilepsie grave diagnostiquée dans l'enfance et réfractaire aux traitements, qui recevaient des doses stables de médicaments antiépileptiques avant de commencer l'étude, ont été inscrits à un programme d'accès élargi dans 11 centres d'épilepsie aux États-Unis.

Une posologie de 2 à 5 mg / kg / jour de CBD a été administrée à ces patients par voie orale. La posologie a été augmentée jusqu'à 25 mg / kg ou 50 mg / kg / jour. Parfois jusqu'à une dose suffisante pour provoquer une intolérance.

Le critère évalué en priorité pour juger l'efficacité du traitement était le pourcentage de changement médian de la fréquence mensuelle moyenne des crises d'épilepsie motrice au bout de 12 semaines. L'objectif de cette étude était également de s'assurer de la sécurité et de la tolérance du CBD chez les patients.

Les comparaisons du pourcentage de changement de la fréquence des crises d'épilepsie ont été effectuées grâce au test de Mann-Whitney (test statistique permettant de vérifier l'hypothèse selon laquelle la médiane de deux groupes de données est proche). 162 patients sont inclus et ont eu au moins un suivi de 3 mois après la 1^{ère} dose de CBD. Parmi eux, 20 % étaient atteints du syndrome de Dravet et 19 % étaient atteints du SLG. Des effets indésirables sont retrouvés chez 128 patients (79%). Chez plus de 10 % d'entre eux, on retrouve de la somnolence, une perte d'appétit, des diarrhées, une asthénie ou des épisodes convulsifs. 5 patients ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable. Chez 48 patients (30%), des effets indésirables graves sont signalés, dont un décès considéré comme non lié au médicament étudié. 20 patients (12%) ont eu des effets secondaires importants, cette fois probablement liés à l'utilisation du CBD, avec un état de mal épileptique comme effet le plus fréquent.

La fréquence mensuelle médiane des crises motrices était de 30 au départ et de 15,8 sur la période de 3 mois de traitement. La réduction médiane des crises motrices mensuelles fut estimée à 36,5 %.

Cette étude laisse supposer que le CBD peut diminuer la fréquence des convulsions.

Néanmoins, l'effectif de patients des 2 groupes reste assez restreint. Le suivi de l'efficacité pointait le pourcentage de changement médian de la fréquence mensuelle moyenne des crises d'épilepsie motrice à 12 semaines, ce qui reste faible pour pouvoir appréhender les effets à long terme.

La société anglaise *GW Pharmaceuticals* déclare en 2016 avoir effectué un essai clinique évaluant l'efficacité de l'Epidiolex ® (double aveugle vs placebo). 120 enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet ont participé à cette étude. Une partie des sujets a reçu un traitement à base de CBD, l'autre partie a reçu un traitement placebo, en plus de leur traitement antiépileptique. Le critère d'évaluation majeur correspondait au changement de fréquence des crises d'épilepsie après 14 semaines de traitement.

Une réduction médiane de la fréquence des crises mensuelles a été constaté par les chercheurs : environ 43 % chez les patients traités avec de l'Epidiolex ® et 27 % dans le groupe traité avec un placebo (75). Les patients recevant du CBD présentaient toutefois plus d'effets indésirables.

II.5.3. Nausées et vomissements

Ces symptômes sont souvent les effets indésirables les plus contraignants apparaissant dans le cadre des cures de chimiothérapie. Ils sont parfois à l'origine de l'arrêt du traitement. Malgré l'existence de nombreuses molécules pour les traiter, il existe des situations où celles-ci restent peu efficaces.

Les classes médicamenteuses actuellement utilisées sont les suivantes (76) :

- Antagonistes 5HT3 (sétrons)
- Antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant)
- Antidopaminergiques (métopropramide, dompéridone)
- Glucocorticoïdes (prednisolone, prednisone)
- Antihistaminiques (peu voire pas utilisés dans ce contexte)

Les cannabinoïdes sont parfois prescrits dans certains pays en Europe dans cette indication (comme la Suisse).

Une méta-analyse a cherché à étudier l'efficacité des cannabinoïdes sur les nausées et les vomissements, chez des patients recevant une chimiothérapie (77). Cette étude a testé l'effet du THC pur *via* des cannabinoïdes synthétiques :

Cinq méta-analyses ont été réalisées :

- (1) dronabinol (Marinol ®) *versus* placebo (185 sujets)
- (2) dronabinol (Marinol ®) *versus* neuroleptiques (325 sujets)
- (3) nabilone (Cesamet ®) *versus* neuroleptiques (277 sujets)
- (4) lévonantradol *versus* neuroleptiques (194 sujets)
- (5) la préférence des patients pour le cannabis ou d'autres médicaments (1.138 sujets)

Cette étude montre que les cannabinoïdes seuls sont peu efficaces comme médicaments de première intention pour traiter les nausées et les vomissements, mais ils semblent toutefois prometteurs car ils possèdent un mécanisme antiémétique auxiliaire. En effet, de petites doses de cannabinoïdes en combinaison avec des médicaments antiémétiques classiques peuvent non seulement améliorer l'efficacité antiémétique, mais également réduire les effets collatéraux des cannabinoïdes observés.

L'étude conclut que les cannabinoïdes ont une efficacité antiémétique supérieure aux anti-dopaminergiques pour les patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Elle n'a toutefois pas démontré une efficacité supérieure à des molécules comme les sétrons ou les anti-NK1. Les patients ont montré une nette préférence pour les cannabinoïdes comme médicaments antiémétiques lors de la chimiothérapie.

II.5.4 Spasticité dans la sclérose en plaques

Le monde scientifique s'intéresse depuis de nombreuses années au cannabis et ses effets notamment sur les symptômes de la SEP. En effet, une étude datant de 1996 décrivait déjà une consommation de chanvre de la part de personnes atteintes de sclérose en plaques (78). Il était utilisé principalement pour diminuer les spasmes musculaires, freiner les mictions impérieuses et réduire la douleur.

Parmi les symptômes les plus contraignants de la maladie, on retrouve notamment l'augmentation du tonus musculaire ainsi que les spasmes qu'elle provoque. Les traitements médicamenteux sont parfois peu efficaces. De nombreux témoignages de patients décrivant le cannabis comme moyen de diminuer les spasmes douloureux ont motivé certains chercheurs à mettre en place des études cliniques *versus* placebo afin d'évaluer les effets du cannabis.

Au début des années 2000, une étude britannique (79) est réalisée sur 667 patients atteints de SEP et de spasticité musculaire. 630 participants ont été traités dans 33 centres du Royaume-Uni avec des extraits de cannabis par voie orale (211 sujets), du THC (206 sujets) ou un placebo (213 sujets). La durée de l'essai était de 15 semaines. Le critère de jugement principal correspondait au changement des scores globaux de spasticité, à l'aide de l'échelle d'Ashworth (tableau 6).

MAS (sur 4)	MAS (sur 5)	Descriptif du niveau
0	0	Pas d'hypertonie
1	1	Légère hypertonie avec <i>stretch reflex</i> ou minime résistance en fin de course
1+	2	Hypertonie avec <i>stretch reflex</i> et résistance au cours de la première moitié de la course musculaire autorisée
2	3	Augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire, mais le segment de membre reste facilement mobilisable
3	4	Augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile
4	5	Hypertonie majeure. Mouvement passif impossible

Tableau 6 : échelle d'Ashworth modifiée (80)

Le traitement aux cannabinoïdes n'a pas eu d'effet bénéfique sur la spasticité lorsqu'il est évalué avec l'échelle d'Ashworth.

En 2001, en parallèle de cette étude anglaise effectuée sur 630 sujets, une étude a été effectuée en Suisse grâce à une spécialité à base de THC et de CBD chez 50 patients atteints de sclérose en plaques (81). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement actif et le placebo sur la spasticité, via l'utilisation de

l'échelle d'Ashworth. Cependant, les sujets traités ont remarqué une amélioration au niveau de la mobilité avec une sensation d'une légère diminution de l'intensité des douleurs. Ils mentionnaient également une amélioration qualitative de leur sommeil.

III. Prise en charge à l'officine

III.1 Législation du cannabis thérapeutique en Europe

En 2001, le Canada est l'un des premiers pays à autoriser le cannabis à usage thérapeutique. Aujourd'hui, le cannabis médical est légalisé dans plus de 30 pays dans le monde. Les formes sont variables et les conditions sont plus ou moins restrictives d'un pays à l'autre.

En 2016, 20 pays de l'Union Européenne sont concernés : l'Autriche, l'Allemagne, la Belgique, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République Tchèque, la Roumanie, les Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie et la Suède. C'est le cas également de 12 pays hors UE: la Norvège, l'Australie, l'Uruguay, la Colombie, le Mexique, le Canada, la Suisse, la Nouvelle-Zélande, Israël, le Chili, le Koweït, le Liechtenstein auxquels s'ajoutent 23 États américains (82). En 2017, la Grèce s'ajoute à cette liste (83).

Les règles sont très différentes d'un pays à l'autre, que ce soit les indications qui permettent la prescription médicale, les formes autorisées pour la consommation (de synthèse ou naturelle) ou encore la possibilité de faire de la culture de cannabis pour un usage personnel dans un but thérapeutique. Il faut faire la distinction entre des pays comme la Nouvelle-Zélande ou les Etats-Unis, qui légalisent l'usage de cannabis « naturel » pour des patients atteints de différentes pathologies comme la SEP, le VIH ou certains cancers, des pays qui donnent une AMM à des médicaments contenant du cannabis, comme le Sativex[®], le Marinol[®] ou le Cesamet[®]. Il est par exemple possible d'obtenir une prescription de Sativex[®] dans 17 pays de l'Union Européenne (84).

Chaque pays possède ses propres lois concernant les stupéfiants. De nombreux pays ont interdit l'usage mais également la culture et l'importation du cannabis. Malgré ces interdictions, certains de ces pays autorisent l'usage du cannabis médical. Il est disponible en pharmacie de ville ou à l'hôpital, sous prescription. La législation en vigueur dans certains pays en Europe concernant le cannabis thérapeutique est présentée dans la figure 12 et détaillée plus bas.

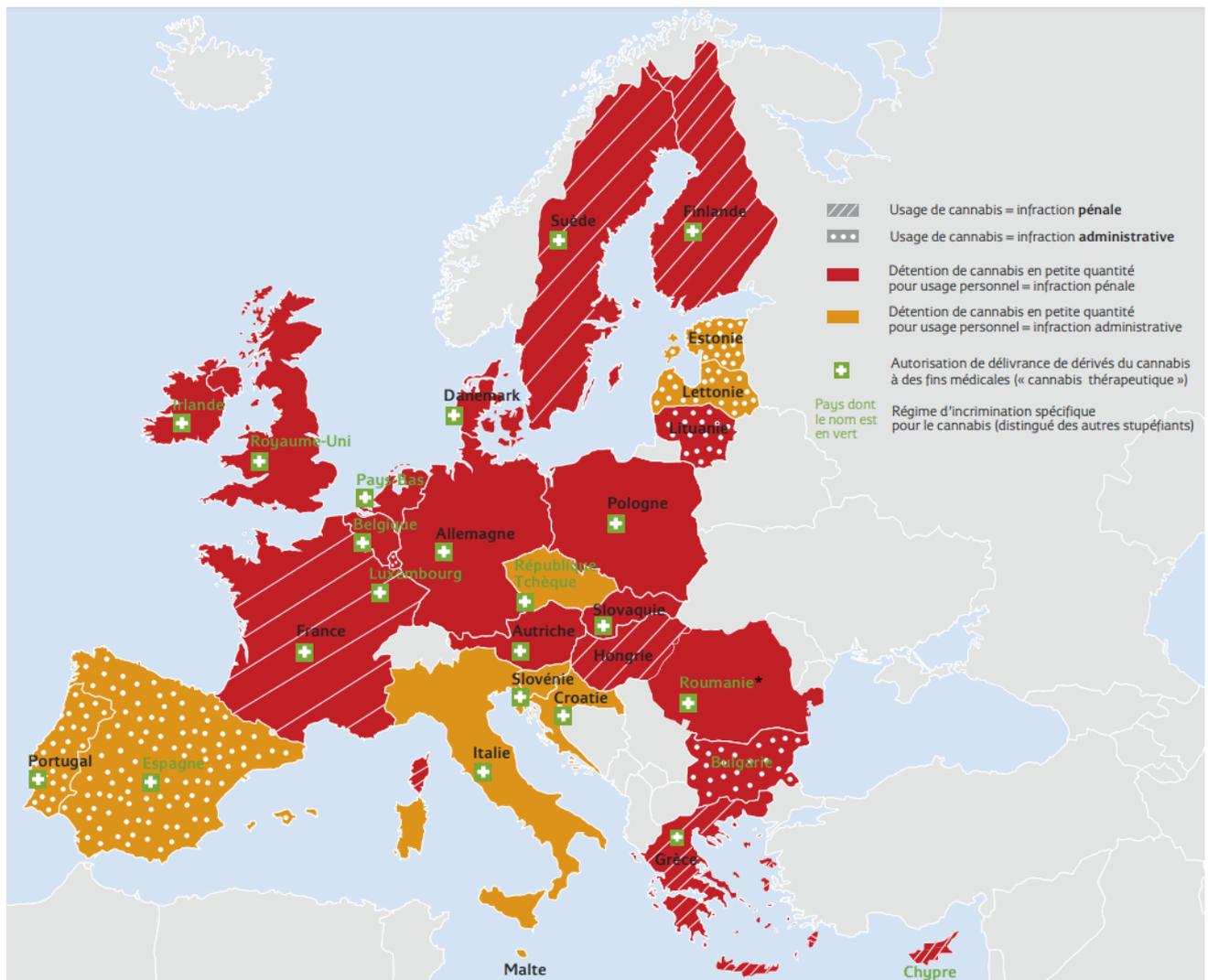


Figure 12 : Législation du cannabis en Europe (85)

III.1.1 Pays-Bas

Les Pays-Bas ont fait partie des premiers à avoir légalisé le cannabis à usage médical. Il est disponible en pharmacie depuis 2003 via des spécialités à base de THC et de CBD. Le gouvernement a octroyé des licences à deux entreprises leur permettant la production de cannabis thérapeutique en 2003. L'usine Bedrocan est la seule produisant du cannabis certifié et analysé, sous forme brute, avec 5 variétés aux taux différents de THC, répondant à des besoins médicaux précis. Il s'agit de produits à base de fleurs de cannabis sous forme brutes (Bedrobinol ® et Bedrocan ®) ou sous forme de granulés (Bediol ®, Bedica ®, Bedrolite ®) et provenant de *C.sativa* ou *C.indica* (7). Elle fournit l'Europe en cannabis thérapeutique depuis 2003. Depuis 2015, les huiles de CBD sont autorisées sur ordonnance (avec ou sans la présence de THC). La délivrance est possible en officine mais reste à la charge du patient (86) (87).

III.1.2 Autriche

Le cannabis thérapeutique est autorisé depuis juillet 2008, uniquement sur ordonnance. Les patients ont accès au Marinol ® au Sativex ® et au Cesamet ®. Il s'agit du 3^{ème} pays exportateur de cannabis médical au monde (88).

III.1.2 Finlande

Le cannabis à usage médical est autorisé depuis 2008. Le Sativex ® est utilisé pour les patients atteints de SEP. Le CBD peut être prescrit pour d'autres affections, mais la demande est traitée au cas par cas. La Finlande autorise les fleurs de Bedrocan (taux standard de 22% de THC et 0,8% de CBD). La consommation, la vente et la culture de cannabis restent illégales (89).

III.1.3 Grèce

En juillet 2016, un projet de loi est mis en place pour légaliser le cannabis médical. Le cannabis thérapeutique est légalisé en 2017. La culture du cannabis est interdite mais la vente est autorisée pour les formes contenant moins de 0.2% de THC (83).

III.1.4 Italie

Le cannabis thérapeutique est autorisé depuis avril 2013. Le cannabis est disponible à la vente pour les formes contenant moins de 0.6% de THC. La consommation de cannabis n'est quant à elle pas illégale (90).

III.1.5 Royaume-Uni

Le cannabis thérapeutique a été légalisé en 2018 (86). L'accès est actuellement réservé à un nombre limité de professionnels de santé pour le moment.

Trois produits sont accessibles au patient :

- Le Sativex ® (uniquement pour les patients atteints de SEP)
- Le Nabilone ® (uniquement dans le but de traiter les effets indésirables liés à la chimiothérapie)
- L'Epidiolex ® (uniquement pour les enfants / adultes souffrant d'épilepsie)

Le Royaume-Uni est l'un des plus gros exportateurs de cannabis thérapeutique au monde (mais aussi de cannabis illicite) et l'un des plus gros producteurs, *via* l'entreprise *GW Pharmaceuticals* qui cultive 20 tonnes de cannabis par an pour le Sativex ® et l'Epidiolex ®.

III.2 Législation du cannabis thérapeutique en France

Les traitements contenant du cannabis peuvent être délivrés dans le cadre d'une AAC (ex-ATUn) au sein d'une PUI et dans les établissements de santé ayant reçu une autorisation, ou *via* une AMM.

- AMM

En France, la loi considère le cannabis comme un stupéfiant. Son usage et sa détention sont interdits (92). Cependant, un décret sorti le 5 juin 2013 donne une autorisation pour demander une AMM pour les spécialités contenant du cannabis ainsi que ses dérivés (93). Une demande est déposée pour le Sativex[®] en France et obtenue en janvier 2014 (94). En 2019, l'Epidiolex[®] reçoit également une AMM valide dans toute l'UE (95).

- AAC (ex-ATUn)

Certains produits à base de cannabis étaient disponibles via une prescription médicale dans le cadre d'une ATUn. C'était le cas par exemple du Marinol[®] depuis 2001. Ce fut également le cas pour l'Epidiolex[®].

Depuis juillet 2021 (96), deux régimes d'autorisation (figure 15) remplacent les six régimes existants (ATUn, RTU, ATUc, ATUei, post-ATU, PECT). L'objectif étant de simplifier les procédures et d'accélérer le délai d'accès au traitement pour le patient.

L'autorisation d'accès compassionnel remplace les ATUn et les RTU. L'autorisation d'accès précoce remplace les ATUc, ATUei, post-ATU et PECT (96).

Jusqu'à la fin de l'année 2021, l'accès était libre pour les produits dérivés du cannabis qui contenaient une quantité inférieure à 0,2% de THC. Un nouvel arrêté publié le 30 décembre 2021 interdit « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis (plante, résine et produits dérivés) » et autorise « la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des variétés de *Cannabis sativa* L. (91) contenant jusqu'à 0.3% de THC et devant être inscrite au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France ». L'arrêté est suspendu provisoirement au mois de janvier 2022.



En quoi consiste la réforme ?

À partir du 1^{er} juillet 2021, 2 régimes d'autorisation viennent remplacer les 6 existants



ACCÈS COMPASSIONNEL

Remplace les ATUn et RTU*

- Pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée.
- Absence de développement en cours/prévu.
- Pas de démarche en vue d'une AMM.

Sur initiative de l'**ansm**, à la demande de professionnels de santé, des ministres ou sur signalements

Évaluation et décision de l'**ansm**

Refus

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE
(3 ans renouvelables)

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL
(1 an renouvelable)



ACCÈS PRÉCOCE

Remplace les ATUc, ATUei, post-ATU, PECT**

- Pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée.
- Médicaments présumés innovants.
- Données cliniques disponibles ou en cours de recueil.

Sur demande du laboratoire

Avant demande d'AMM

Sur avis conforme de l'**ansm** après évaluation

Après obtention d'une AMM

Évaluation et décision de la **HAS**

(3 mois à partir de la demande complète, hors suspension et prorogation)

AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE
(1 an renouvelable)

ACCÈS NON DÉROGATOIRE, REMBOURSEMENT PÉRENNE
(droit commun)

Refus

Arrêt possible en fonction des nouvelles données disponibles

* L'autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) devient autorisation d'accès compassionnel.

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) devient cadre de prescription compassionnelle et répond à d'autres conditions que celles de l'AC et l'AP.

** Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, Autorisation temporaire d'utilisation d'extension d'indication, Post-Autorisation temporaire d'utilisation, Prise en charge temporaire.

Figure 13 : Autorisations d'accès compassionnel et d'accès précoce (96)

III.3 Mise en place de l'expérimentation en France

III.3.1 Chronologie de mise en place du cannabis à l'officine

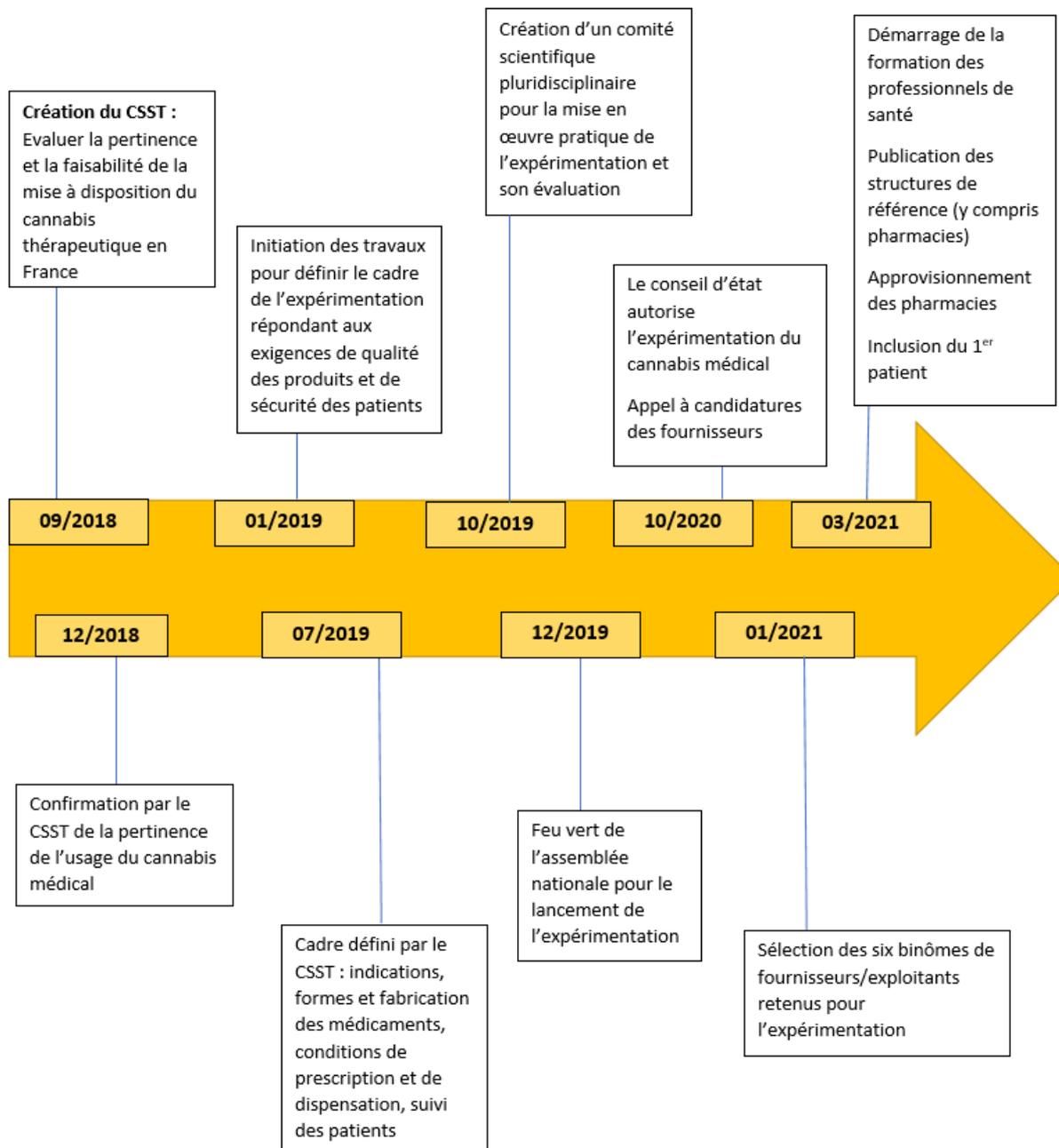


Figure 14 : Chronologie de la mise en place du cannabis à l'officine

- **10 septembre 2018** (97)

L'ANSM crée pour une durée de 1 an, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), destiné à juger la faisabilité ainsi que la pertinence de la mise en place du cannabis médical en France. Il s'est rassemblé pour évaluer l'intérêt du cannabis médical pour traiter certaines pathologies et leurs symptômes, pour analyser les résultats des

autres pays l'ayant légalisé et d'effectuer un état des lieux concernant la réglementation sur le sujet (au niveau national et international)

- **Décembre 2018** (98)

Le CSST considère pertinent d'autoriser l'usage du cannabis thérapeutique à destination de certains patients. Il pourrait être indiqué dans diverses situations cliniques lorsque les traitements médicamenteux (ou non), accessibles, procurent un soulagement insuffisant ou lorsqu'ils sont mal tolérés par les patients. Cette utilisation du cannabis pourrait être proposée de façon complémentaire ou remplacerait certains traitements.

Le comité veut mettre un place un registre au niveau national permettant un suivi des patients et veut effectuer à long terme une évaluation du bénéfice et du risque. Il souhaite également que les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance fassent un suivi régulier des effets indésirables, et que la recherche puisse être encouragée.

L'ANSM valide les conclusions du comité et indique donner son accord pour utiliser le cannabis médical dans certaines indications, en proposant que l'usage du cannabis fasse d'abord l'objet d'une expérimentation. L'objectif majeur est de faire une évaluation pratique du circuit de prescription et de délivrance. L'adhésion des patients et des professionnels de santé sera également évaluée.

- **30 janvier 2019** (99)

Le comité s'est réuni lors d'une séance dans le but de présenter des données générales, pharmacologiques et réglementaires au sujet du cannabis. L'un des objectifs de la séance était de se pencher plus spécifiquement sur les voies d'administration et les formes possibles du cannabis médical. Les experts ont également étudié les conditions de délivrance et de prescription.

L'objectif global étant de mettre en place le cadre pratique concernant l'accès au cannabis thérapeutique durant la phase expérimentale.

- **11 juillet 2019** (100)

Le comité a donné son avis à l'ANSM concernant la mise en place du protocole et l'accès au cannabis thérapeutique. L'ANSM approuve l'avis du comité et décide de mettre en place les modalités techniques pour mettre en place le protocole (indications, conditions de prescription, formes, suivi des patients).

- **Octobre 2020** (101)

Le conseil d'état autorise l'expérimentation du cannabis médical. Les deux formes retenues pour la mise à disposition du cannabis thérapeutique sont : des huiles (voie orale) et des sommités fleuries à vaporiser (fleurs séchées) par inhalation. L'ANSM rejette une voie d'administration « fumée » du cannabis médical. Dans le cas des sommités fleuries, il s'agit d'une inhalation après vaporisation grâce au dispositif adapté.

Un appel à candidatures des fournisseurs est lancé.

- **Janvier 2021** (102)

Six binômes de fournisseurs et d'exploitants de cannabis thérapeutique ont été choisis par l'ANSM pour gérer la fabrication ainsi que la distribution gratuite des médicaments contenant du cannabis. Il existera ainsi 5 ratios de THC et de CBD, chacun répartis en 3 lots (détaillé plus bas).

- **Mars 2021** (105)

L'expérimentation est lancée pour une durée de 2 ans. Les professionnels de santé commencent leur formation et le 1^{er} patient est inclus dans le protocole. Les structures de référence (dont les officines) commencent à être approvisionnées en cannabis médical.

- **Novembre 2021** (103)

Sept mois après le début de l'expérimentation à l'officine, le 1.000^{ème} patient est inclus dans l'étude. Sur les 1.000 patients, 779 sont toujours suivis en novembre 2021. Certains ont quitté l'expérimentation pour cause d'effets secondaires ou de manque d'efficacité. Plus de 1.000 professionnels de santé ont également effectué la formation préalable à leur participation. Parmi eux, 775 font partie d'une structure de référence, 48 d'entre eux sont médecins généralistes libéraux et 212 sont pharmaciens en officine.

En parallèle, des nouvelles structures de référence rejoignent l'expérimentation, faisant passer un total de 202 structures en mars 2021 à 243 au mois de novembre 2021.

III. 3.2 Pathologies concernées

Le cannabis à visée thérapeutique peut être instauré chez un patient répondant aux critères d'inclusion d'au minimum une indication sur les cinq suivantes (104) :

- « Dans les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) »
- « Dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes »
- « Dans le cadre des soins de support en oncologie »

- « Dans les situations palliatives »
- « Dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques »

III.3.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion communs à toutes les indications sont les suivants :

« Le traitement par cannabis médical peut être mis en place uniquement chez des patients : qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications ET qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques accessibles, médicamenteuses ou non (105). »

Les critères de non-inclusion communs à toutes les indications sont les suivants :

« En cas d'impossibilité du patient à donner son consentement libre et éclairé, en personne ou, le cas échéant, par son ou ses représentants légaux (titulaires de l'autorité parentale, curateur, tuteur) ;

En cas d'absence de compréhension des questionnaires ou d'impossibilité de suivi ;

En cas de contre-indication du cannabis médical »

- Douleurs neuropathiques résistantes aux traitements (médicamenteux ou non) (105)

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs
<p>Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies médicamenteuses ou non accessibles</p>	<p>Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016) ; il peut donc s'agir de douleurs neuropathiques post traumatiques, post chirurgicales, sciatiques chroniques, polyneuropathies, douleur post zostérienne, douleurs fantômes, douleurs des blessés médullaires, de la SEP, post AVC (si maladie cardio-vasculaire stabilisée et/ou ancienneté de plus de 12 mois d'un accident cardio-vasculaire : cela peut faire l'objet d'un avis spécialisée préalable à l'inclusion du patient, surveillance minimale tensionnelle recommandée)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Score au questionnaire DN4 \geq 4/10 (Bouhassira et al 2005) ◆ Douleur chronique (\geq 6 mois) d'intensité \geq 5/10 en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion ◆ Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intention des DN (Moisset et al 2020) ◆ Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique

- Épilepsies pharmacorésistantes (105)

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs	
	<i>Adulte (> 18 ans)</i>	<i>Enfants dès l'âge de 18 mois</i>
Certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Épilepsie sévère pharmacorésistante ◆ Crises focales avec rupture du contact avec ou sans généralisation, ou crises généralisées tonico-cloniques ◆ ≥ 4 crises / mois en moyenne avec une absence d'intervalle libre de crises de plus de 21 jours ◆ Échec d'au moins 5 médicaments antiépileptiques pour l'épilepsie focale, d'au moins 4 pour l'épilepsie généralisée 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Enfants avec épilepsies pharmacorésistantes (syndromes épileptiques pharmacorésistants, encéphalopathies développementales et épileptiques pharmacorésistantes, et des épilepsies rares d'étiologies génétiques pharmacorésistantes) ◆ Tous types de crises ◆ Ayant testé 3 médicaments au préalable

- Sclérose en plaques (105)

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs	
	<i>Sclérose en plaques</i>	<i>Autres pathologies du système nerveux central</i>
Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Patients présentant une spasticité douloureuse insuffisamment améliorée par un ou plusieurs traitements antispastiques classiques, suivant l'appréciation du neurologue ou MPR traitant. ◆ Spasticité diffuse douloureuse gênante 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Blessés médullaires ou atteintes apparentées de la moelle épinière (pathologies génétiques, vasculaires ou inflammatoires (hors SEP)) ou pathologies cérébrales (post AVC uniquement si maladie cardio-vasculaire stabilisée et/ou ancienneté de plus de 12 mois d'un accident cardio-vasculaire : situation pouvant faire l'objet d'un avis spécialisé préalablement à l'inclusion du patient, surveillance minimale tensionnelle recommandée) ◆ Spasticité diffuse douloureuse gênante ◆ 1^{re} ligne de traitement par antispastiques oraux (baclofène,..) et/ou antalgiques

- Soins palliatifs (105)

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs
<p>Situations palliatives</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ En cas de situation palliative avancée, en association ou non à une chimiothérapie à visée palliative et après accord de l'oncologue en cas d'association à une chimiothérapie ◆ Pour les 7 symptômes cibles suivants : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissement/ Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse ◆ Les critères d'inclusions reposent sur les réponses au questionnaire MDASI ◆ Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) : <ul style="list-style-type: none"> • Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse ≥ 5 au questionnaire MDASI • Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse ≥ 4 au questionnaire MDASI ◆ Pour que le symptôme « douleur » soit qualifié de déstabilisé il faudra : <ul style="list-style-type: none"> • Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux • En cas de douleur nociceptive : <ul style="list-style-type: none"> ○ qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN ≥ 5 s'il s'agit d'un symptôme unique ou ≥ 4 si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive SOIT <ul style="list-style-type: none"> ○ que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés • En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur NP réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016) ○ Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassira et al 2005) ○ Douleur chronique (≥ 6 mois) d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion ○ Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intentions des DN (Moisset et al 2020) ○ Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique ◆ Pour les autres symptômes, la prescription de cannabis est laissée à la discrétion du prescripteur

- Oncologie (105)

Indication	Critères d'inclusion
<p>Certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ En cas de rémission, de guérison, de cancer incurable ne justifiant pas de traitements médicamenteux spécifiques ou lors des inter-cures/ pauses de traitement. Le traitement par cannabis médical sera ainsi mis en place en dehors de la période d'interactions potentielles avec les traitements anticancéreux, en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments pour prévenir une éventuelle perte d'efficacité et donc une perte de chance pour le patient. ◆ Pour les 7 symptômes cibles suivants : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissement/ Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse ◆ Les critères d'inclusions, reposent sur les réponses au questionnaire MDASI. ◆ Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) : <ul style="list-style-type: none"> • Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse ≥ 5 au questionnaire MDASI • Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse ≥ 4 au questionnaire MDASI ◆ Pour que le symptôme "douleur" soit qualifié de déstabilisé il faudra : <ul style="list-style-type: none"> • Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux • En cas de douleur nociceptive : <ul style="list-style-type: none"> ○ qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN ≥ 5 s'il s'agit d'un symptôme unique ou ≥ 4 si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive <p>SOIT</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés • En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur NP réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016) ○ Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassira et al 2005) ○ Douleur chronique (≥ 6 mois) d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion ○ Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intentions des DN (Moisset et al 2020) ○ Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique

III.3.4 Formes mises à disposition et mode d'administration

Le CSST a préféré exclure l'usage de la forme inhalée et a choisi d'autoriser la délivrance:

- du cannabis sous forme de fleurs séchées et des extraits à spectre complet (qui contient la totalité des composants de la plante)

- des formes à effets immédiats et à effets prolongés :

- des formes à effets immédiats : voie sublinguale et inhalée (huile, fleurs séchées à vaporiser)

- des formes à effets prolongés : voie orale (capsule et solution buvable)

- 5 choix de ratios de THC et de CBD, déterminés en fonction du profil du patient et de sa pathologie (107) :

	THC	CBD
RATIO	1	1
	1	20
	1	50
	5	20
	20	1

Tableau 7 : Ratios de THC / CBD mis à disposition

III.3.5 Contre-indications

L'usage du cannabis médical est contre-indiqué dans les situations suivantes (106) :

- « Antécédents personnels de troubles psychotiques (ex : schizophrénie) »
- « Insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive »
- « Insuffisance rénale sévère »
- « Maladies ou antécédents de troubles cardio ou cérébro-vasculaires sévères (IDM, AVC). »
- « Femme enceinte / allaitante »

III. 3.4 Enquête d'opinion auprès de la patientèle

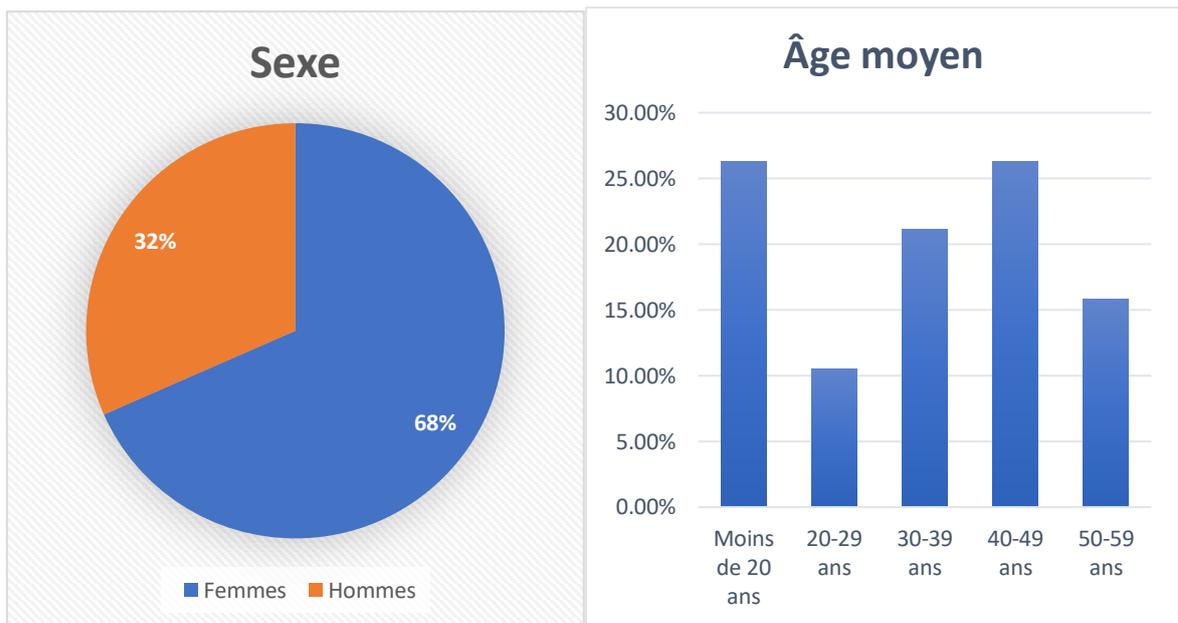
Cette enquête auprès de la patientèle a pour but d'évaluer les connaissances des patients sur le cannabis thérapeutique, leurs craintes / idées reçues, leurs attentes / souhaits envers les professionnels de santé ou encore l'adhésion ou non au traitement.

→ Mise en place d'un questionnaire auprès de la patientèle et des professionnels de santé le 23/02/20 avant le début de l'expérimentation (annexe 1 et 2) :

→ Fermeture du questionnaire le 23/04/2020

Au total, 80 réponses ont été collectées avec 42 réponses de professionnels de santé et 38 réponses de patients.

Recueil des données épidémiologiques :

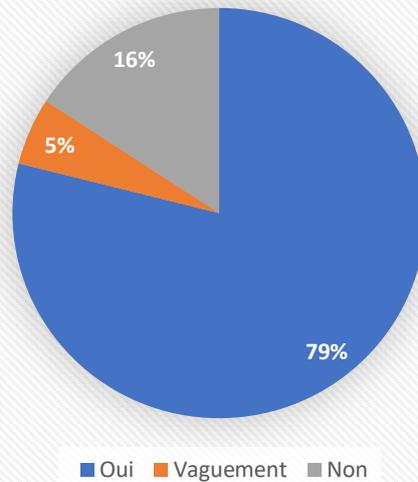


Parmi les patients sondés, 68% sont des femmes et 32% sont des hommes. L'âge des sujets sondés est assez hétérogène malgré l'absence de sujets de plus de 60 ans.

Connaissance vis-à-vis du cannabis thérapeutique :

"Avez-vous déjà entendu parler du cannabis thérapeutique ?"

“Avez-vous déjà entendu parler du cannabis thérapeutique ?”

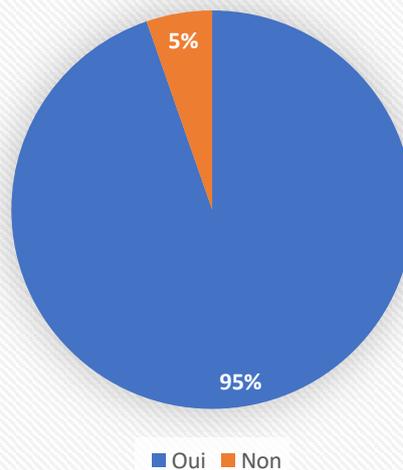


78,9% des patients interrogées ont déjà entendu parler du cannabis thérapeutique.

Adhésion de la patientèle :

“Seriez-vous prêt(e) à essayer si cela avait un intérêt dans le cadre d’une de vos pathologies ?”

“Seriez-vous prêt(e) à essayer si cela avait un intérêt dans le cadre d’une de vos pathologies ?”



95% des sujets interrogés pourraient envisager l’usage personnel de cannabis médical si l’occasion se présente, dans le cadre d’une pathologie dont les symptômes peuvent être traités à l’aide du cannabis thérapeutique.

Attentes vis-à-vis des professionnels de santé :

Parmi les réponses citées :

« Une explication nette et précise quant à l'utilisation du cannabis thérapeutique et ses effets et sa vulgarisation (car certains restent bloqués sur l'aspect "drogue" et "illégal") »

« Qu'ils soient professionnels et pragmatique, sans a priori. L'humain en priorité. Entre les produits synthétique et naturel faire le bilan. »

« Avoir des conseils et connaître les effets secondaires »

« Plus de précision et connaître les résultats obtenus sur les traitements en cours. Méfiante car peu informée sur le sujet »

« Il faut que ce soit bien ciblé et pour certaines pathologies »

« Un accès global pour avoir un meilleur produit que sur le marché noir »

« Des explications et une aide dans la prise en charge »

Bilan :

La majorité des patients sondés a un avis positif sur le cannabis thérapeutique. Beaucoup voient le cannabis médical comme une thérapeutique prometteuse. Une grande majorité est prête à essayer si cela présente un intérêt, à condition d'être correctement accompagnée par les professionnels de santé. Malgré tout, 36.8% des sondés se définissent comme plutôt méfiants et 10% d'entre eux craignent l'apparition d'effets indésirables liés à ce type de médicament.

III.5 Enquête d'opinion auprès des professionnels de santé

Cette enquête auprès des professionnels a pour but d'évaluer les connaissances vis-à-vis du cannabis thérapeutique, l'adhésion ou non au traitement et les avis concernant la mise en place de l'expérimentation.

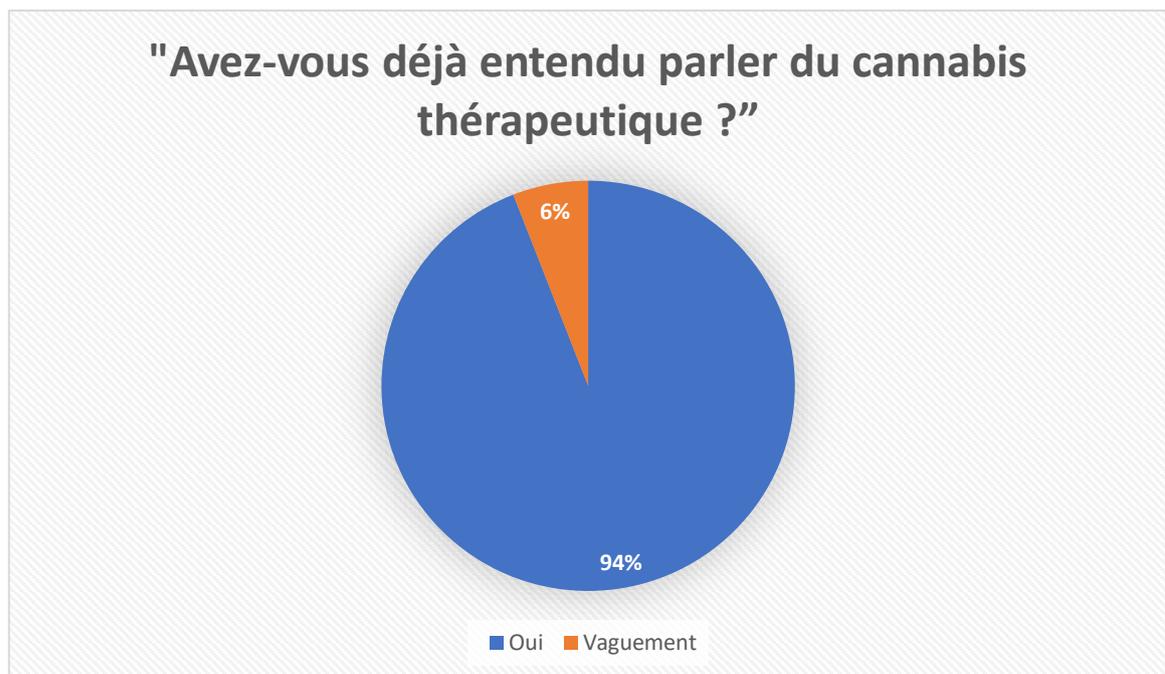
Profession

Étudiant en pharmacie	55,9%
Préparateur en pharmacie	5,9%
Pharmacien adjoint	8,8%
Médecin	26,5%
Autre :	2,9%

Les professionnels de santé sondés sont majoritairement des étudiants en pharmacie (environ 56%). On retrouve environ 1/4 de médecins.

Connaissance vis-à-vis du cannabis thérapeutique :

“Avez-vous déjà entendu parler du cannabis thérapeutique ?”

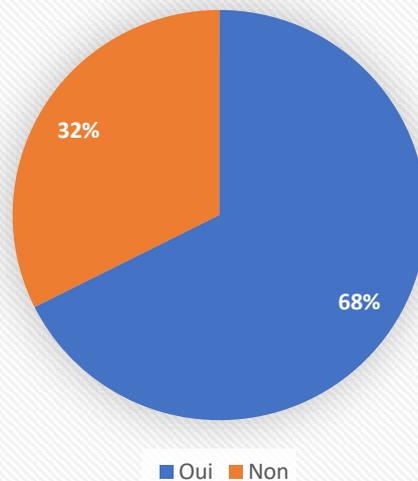


Une grande majorité des professionnels de santé ont déjà entendu parler de cannabis thérapeutique.

Adhésion des professionnels :

“Seriez-vous prêt(e), dans le futur, à tenter l'expérience avec vos patients ?”

“Seriez-vous prêt(e), dans le futur, à tenter l’expérience avec vos patients ?”



Environ 2/3 des professionnels pourraient tenter l’expérience avec leurs patients.

“Si oui, veuillez expliquer votre choix »

Parmi les réponses citées :

« Après une bonne formation bien sûr, semble être un moyen naturel pour soulager bon nombre de maux »

« Nous avons certains patients douleurs chroniques sous oxynorm / oxycontin qui ne soulage pas suffisamment les douleurs et d'autres avec une Sep qui vont en chercher à Genève et qui en sont content, ils aimeraient en trouver en France »

« Optimiser la PEC des patients »

« On leur vend bien des benzos, des stupéfiants... Je ne vois pas en quoi le cannabidiol serait un problème. D'autant que si j'ai bien compris, il n'y a quasi pas d'effets euphorisants. »

« Si c'est la seule ou la meilleure solution pour traiter la douleur chez un patient, je suis pour »

« Pour les soins de confort suite aux chimiothérapies »

« Pourquoi ne pas utiliser une alternative qui peut fonctionner ? Encadré, cela ne me paraît plus dangereux que d'autres médicaments. »

« Les aider à gérer la douleur »

« C'est une thérapie utilisée dans d'autres pays et qui semble fonctionner pour certains patients en absence d'alternatives thérapeutiques »

« Complète la panoplie thérapeutique »

Bilan :

Les professionnels de santé sondés sont en majorité pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique mais on remarque une plus grande méfiance de leur côté que chez les patients. Une bonne partie des professionnels sondés évoque le manque de formation (66.7%), 50% évoquent le risque de dérives, et 41.7% craignent des effets indésirables chez le patient.

III.6 Parcours du patient et rôle du pharmacien

III.6.1 Parcours du patient

Les patients concernés par les indications citées dans le cadre de l'expérimentation et souhaitant en faire partie peuvent passer directement par leur médecin généraliste. Celui-ci pourra les orienter vers une structure de référence. Le médecin peut également proposer à ses patients entrant dans les critères d'inclusion de se porter volontaires pour participer au protocole et les orienter ensuite vers une structure de référence.

Une fois l'inclusion validée, le patient se voit remettre une attestation d'inclusion par un médecin appartenant à la structure de référence. Cette attestation pourra faire office de justificatif par rapport à la détention et au transport de médicaments à base de cannabis. Le patient doit l'avoir systématiquement avec lui. Les consultations de suivi sont effectuées par le médecin désigné lors de la consultation d'inclusion du patient à l'expérimentation. Elles permettent, entre autre, de suivre les effets indésirables, l'efficacité du traitement, et éventuellement adapter les posologies. La première prescription est rédigée par un médecin spécialiste présent dans la structure de référence. Elles peuvent être ensuite renouvelées en médecine de ville après que le traitement soit stabilisé.

UNITÉ INTER-HOSPITALIÈRE D'ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Secrétariat
Tél. : 04 76 67 15 34
Fax : 04 76 67 15 43

DATE :

Voiron, le vingt et un juillet deux mille vingt et un identification du patient

NOM :

Prénom :

Age :



Solution orale à base d'huile de cannabis médical
1(un)mg/ml de THC – 20(vingt)mg/ml de CBD
Flacons de 15(quinze)ml ou 50(cinquante)ml avec pipette 1 ml



Jours	en ml	
	MATIN	SOIR
J1-J6	4 (quatre)	4 (quatre)
J7-J13	5 (cinq)	5 (cinq)
J14-J20	6 (six)	6 (six)
J21-J27	7 (sept)	7 (sept)

Traitement délivré par la pharmacie du Centre Hospitalier de VOIRON

SIGNATURE :

1H023814590100

14, route des Gorges - BP 208 - 38506 VOIRON Cedex



Figure 15 : Exemple d'ordonnance (anonymisée) à base de cannabis

Celles-ci pourront être délivrées par un pharmacien en PUI ou en officine. Une formation spécifique mise en place par l'ANSM en *e-learning* d'une durée de 2h30 devra également être suivie et validée par le pharmacien. Le patient pourra désigner la pharmacie d'officine dans laquelle il retire les produits prescrits. Seuls les pharmaciens ayant suivi la formation peuvent dispenser le cannabis médical au sein de l'officine. Les prescriptions peuvent également être délivrées au sein des pharmacies à usage intérieur. Le cannabis

thérapeutique nécessite une prescription sur une ordonnance sécurisée, renouvelable au bout de 28 jours, à l'instar des médicaments stupéfiants.

Le patient peut arrêter le traitement à tout moment s'il le souhaite. Il devra préalablement prévenir le médecin qui lui indiquera comment arrêter le traitement. Le cannabis médical étant contre-indiqué en cas de grossesse et chez la femme allaitante, un contraceptif sera instauré chez la femme en âge de procréer lors de la première consultation.

Tout effet indésirable est envoyé et analysé par les réseaux de CRPV et CEIP-A.

III.6.2 Rôle du pharmacien

Le pharmacien peut également s'engager suite à une sollicitation d'un patient ou celle d'un médecin. Après avoir contacté l'ANSM, le pharmacien devra suivre la formation *e-learning* obligatoire pour pouvoir délivrer du cannabis thérapeutique et pouvoir être enregistré dans le registre permettant le suivi des patients.

Une fois validé, l'ANSM envoie au professionnel un lien lui permettant d'être inscrit dans le registre de suivis des patients (ReCann) à l'aide de sa carte CPS. Le pharmacien peut ainsi faire une commande et stocker les produits.

Lorsque le patient présentera l'ordonnance sécurisée au pharmacien, celui-ci devra s'assurer que patient et le médecin sont inscrits dans le registre, contrôler l'attestation d'inclusion du patient dans l'expérimentation et il devra vérifier que le médecin prescripteur est celui qui a renseigné le registre. Le pharmacien ne pourra pas dispenser les médicaments si le médecin n'est pas dans le registre et devra faire un signalement à l'ANSM.

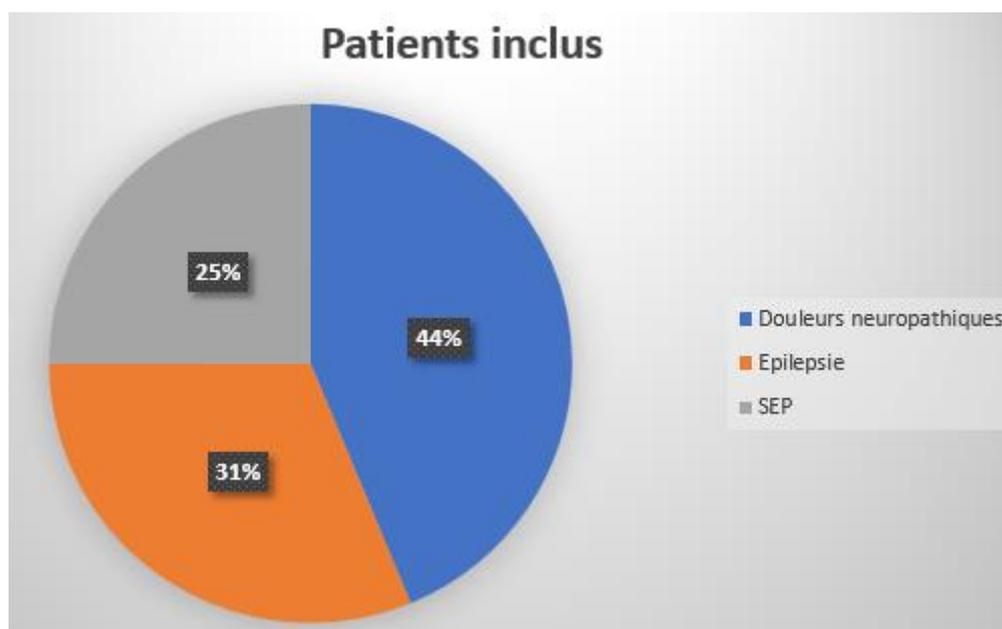
Une fois la commande effectuée et réceptionnée, le cannabis thérapeutique devra être stocké dans un espace sécurisé réservé aux stupéfiants. Il est stocké dans un coffre fermé à clé, tout comme les stupéfiants.

Lors de la délivrance, le pharmacien aura pour mission de vérifier les potentielles interactions médicamenteuses et notifier dans le registre les effets secondaires éventuels notifiés par le patient. Il aura également pour mission de rappeler les précautions d'emploi ainsi que les modalités d'utilisation en enregistrant les médicaments dans l'ordonnancier après la délivrance. S'il s'agit de sommités fleuries, le pharmacien délivre le vaporisateur.

III.6.3 Retour patient

Enquête effectuée à l'aide de questionnaires déposés et envoyés dans 80 officines formées et autorisées à dispenser du cannabis médical, entre le 20/09/21 et le 30/11/21. 68 réponses ont été collectées à l'officine avec 32 réponses de patients participant à l'expérimentation ainsi que 36 réponses de la part de pharmaciens d'officine participant au protocole (annexe 3) (annexe 4).

« Pour quelle(s) pathologie(s) le cannabis médical vous a-t-il été prescrit ? »



Sur les 32 réponses de patients collectées :

- 14 patients présentaient des douleurs neuropathiques, modérées à sévères, localisées au niveau périphérique, et pharmacorésistantes
- 10 patients étaient traités dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante
- 8 patients étaient atteints de sclérose en plaques

« Pour quelle(s) raison(s) vous êtes-vous tourné vers le cannabis médical ? »

La quasi-totalité des patients de cette enquête a souhaité participer à l'expérimentation après échec ou manque d'efficacité des traitements allopathiques de 1^{ère}, 2^{ème}, parfois 3^{ème} intention, dans le cadre de leur pathologie respective.

Certains patients parlent d'effets indésirables difficiles à supporter avec leur traitement initial, notamment avec les antalgiques de palier 3, ce qui les a incités à se tourner vers une alternative thérapeutique.

Plusieurs patients mentionnent l'inefficacité des traitements de palier 2 comme le tramadol dans le cadre de douleurs neuropathiques, parfois un manque d'efficacité avec des antalgiques de palier 3, même à hautes doses. Certains mentionnent l'utilisation de kétamine et de Versatis dont l'utilisation fut un échec. Un patient mentionne le manque d'efficacité du Skenan à haute dose associée à la gabapentine dans le cadre de sa SEP. Parmi les réponses collectées, 6 patients précisent être rentrés dans ce protocole suite à la proposition de leur médecin. Certains patients précisent avoir eux-mêmes fait la demande pour participer à l'expérimentation.

« Trouvez-vous que le traitement à base de cannabis est plus efficace que votre traitement initial ? »

- Sur les 14 patients traités pour des douleurs neuropathiques, 8 (57%) d'entre eux notent une diminution de l'intensité de la douleur (modérée à importante), avec une nette amélioration sur leur qualité de sommeil. 6 (43%) patients n'ont pas noté d'amélioration sur leur douleur. 2 patients parmi ces 6 ont toutefois mentionné une amélioration du sommeil et un léger apaisement en début de traitement.
- Sur un total de 10 patients traités dans le cadre d'une épilepsie, 6 (60%) ont noté une diminution des crises. 2 d'entre eux ont toutefois noté une diminution de l'efficacité avec le temps malgré un dosage élevé. 4 (40%) patients n'ont pas vu d'effets bénéfiques.
- Sur les 8 patients atteints de sclérose en plaque, 2 (25%) d'entre eux ont noté une efficacité (légère et importante) sur la spasticité.

« Quels sont les avantages et les inconvénients de cette thérapeutique par rapport aux traitements médicamenteux classiques ? »

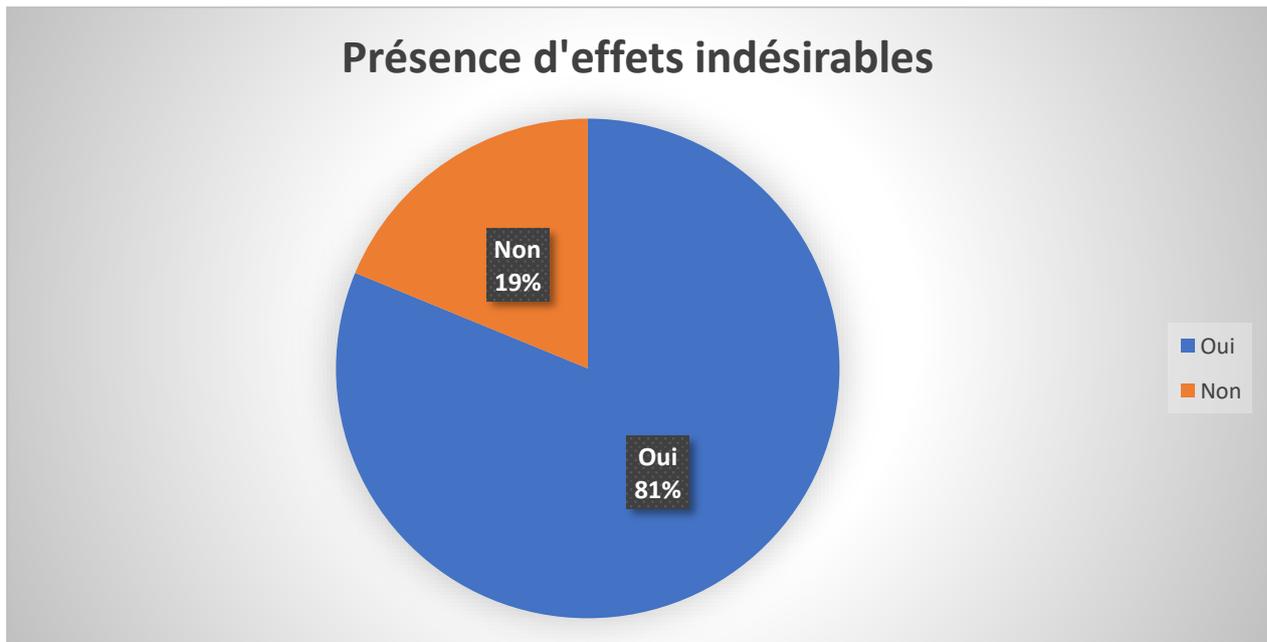
Les principaux avantages et inconvénients mentionnés par les 32 patients de cette enquête sont énumérés dans le tableau 8 :

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • « Facilité d'utilisation de la forme huile » • « Plus efficace que les traitements classiques » • « Pas d'aspect chimique » • « Amélioration de l'humeur » 	<ul style="list-style-type: none"> • « Nombreux effets indésirables » • « Efficacité temporaire » • Difficulté à « emboîter le verseur sur le flacon » • « Flacon en verre cassable »

<ul style="list-style-type: none"> • « Meilleure qualité de sommeil » 	<ul style="list-style-type: none"> • « Impossibilité de conduire » • « Suivi contraignant » • « Démarches compliquées si l'on veut voyager »
--	---

Tableau 8 : Avantages et inconvénients mentionnés par les patients de l'enquête

« Avez-vous eu des effets indésirables ? Si oui, lesquels ? »



Sur les 32 patients interrogés, 26 (81%) ont indiqué avoir eu des effets indésirables, plus ou moins importants. 6 (19%) patients n'ont présenté aucun effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquemment cités par les patients sont l'asthénie, les troubles digestifs, avec des diarrhées et maux de ventres, parfois de la constipation. Beaucoup décrivent un impact au niveau cognitif avec notamment une modification de l'humeur, une baisse de la concentration, des pertes de mémoire et des étourdissements. D'autres effets ont été décrits comme des crises de paniques / idées noires ayant entraîné la fin du traitement, une vision trouble, une perte de poids, des sueurs, des vertiges ou encore une perte d'appétit et des démangeaisons.

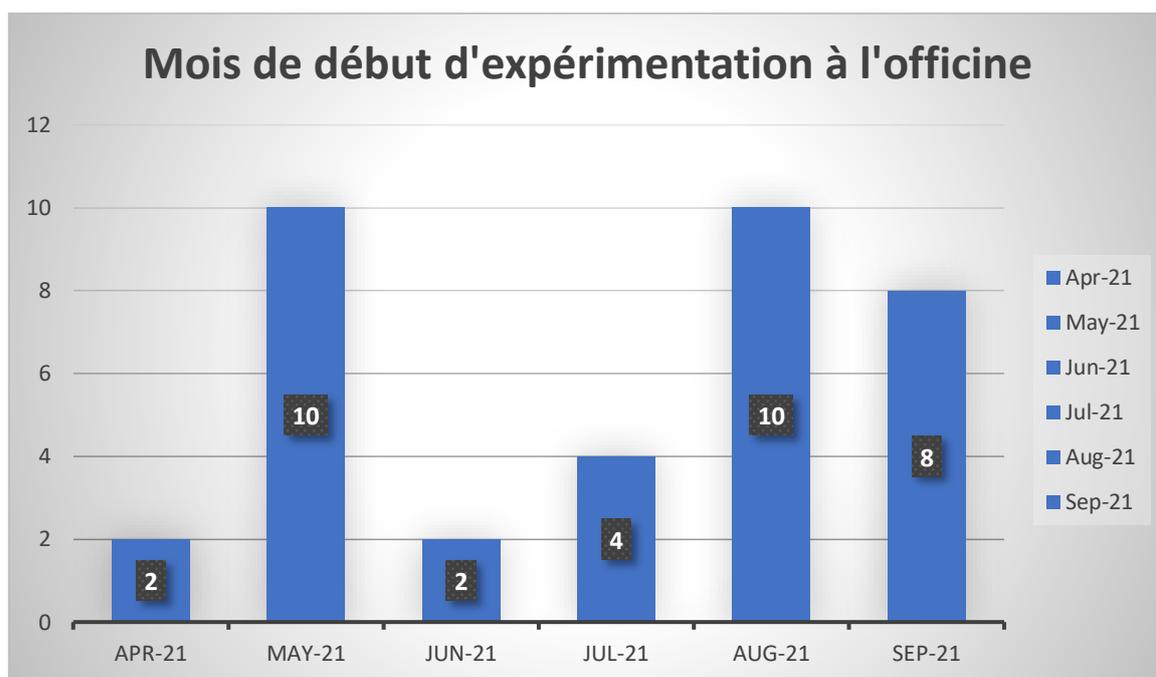
Conclusion :

En raison du faible échantillonnage de patients recueillis lors de cette enquête, aucune preuve d'efficacité ou d'inefficacité du cannabis ne peut être démontrée. Cependant, il est intéressant d'observer les différences d'efficacité interindividuelles en fonction de la

pathologie, ainsi que les différences de tolérance d'un patient à l'autre. Les retours de la part des patients semblent être prometteurs malgré une proportion d'effets indésirables relativement importante.

III.6.4 Retour officines expérimentatrices

« Depuis quand participez-vous à cette expérimentation ? »



« Pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé de participer à l'expérimentation ? »

Sur les 36 pharmaciens d'officine interrogés, 26 (72%) d'entre eux se sont lancés dans l'expérimentation suite à la demande directe d'un de leur patient.

Dans certains cas, le médecin hospitalier a directement contacté certaines officines (de référence pour les patients) pour proposer aux pharmaciens de participer et de se former. Parmi les autres réponses citées, les pharmaciens décrivent un intérêt « intellectuel, personnel, scientifique » par rapport à cette expérimentation, et un intérêt par rapport au fait « d'exercer de nouvelles missions ».

« Avez-vous rencontré des difficultés lors de la mise en place du cannabis médical au sein de votre officine ? (logistique, gestion, formation du personnel..) »

Parmi les difficultés rencontrées, plusieurs pharmaciens parlent de la « complexité » de la commande, et du délai de livraison parfois long, pouvant ainsi avoir des répercussions sur la délivrance.

Le fait que seuls les pharmaciens ayant suivi la formation peuvent délivrer pose parfois problème, obligeant les patients à venir le jour où les pharmaciens formés sont présents. À noter qu'une grande partie des officines participant au protocole n'a qu'un seul pharmacien de formé. Le patient doit donc lui-même anticiper et prévenir l'officine à l'avance.

La formation est, quant à elle, décrite parfois comme « claire », « intéressante », mais « longue ».

Plusieurs pharmaciens notent également un manque d'information au niveau de la facturation, certains évoquent une absence de rémunération.

Certains notent également des soucis pour la connexion au site permettant la commande des produits, possible uniquement à l'aide de la carte CPS et non en e-CPS, et également un accès difficile au registre national électronique de suivi (ReCann).

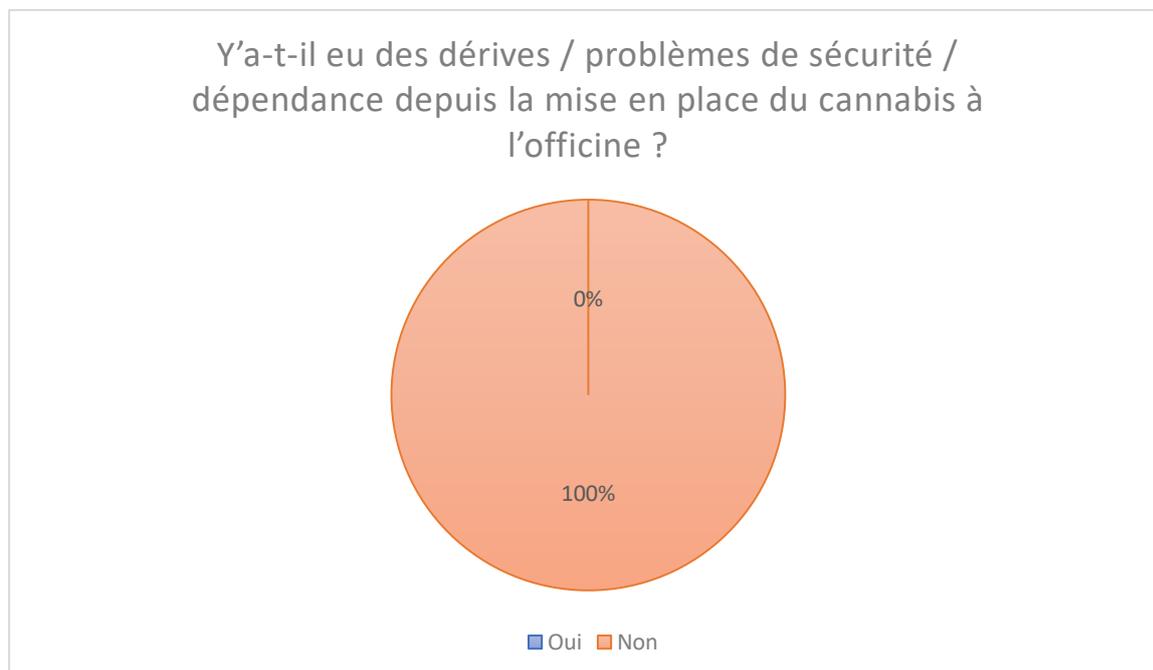
« Quels sont selon vous les avantages / inconvénients de cette prise en charge en tant que pharmacien d'officine ? »

Les principaux avantages et inconvénients mentionnés par les pharmaciens interrogés sont résumés dans le tableau 9:

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • « Valorisation du métier » • « Aide supplémentaire pour le patient » • « Accompagnement du patient dans la prise en charge de la douleur » • « Formation intéressante » • « Plus pratique pour le patient » • « Plus de proximité pour le patient » • « Nouvelles missions du pharmacien » 	<ul style="list-style-type: none"> • « Formation longue » • « Seul le pharmacien formé est habilité à délivrer » • « Délai de livraison parfois long » • « Difficultés avec ReCann » • « Difficultés avec la facturation » • « Chronophage » • « Rémunération faible »

Tableau 9 : Avantages et inconvénients mentionnés par les pharmaciens de l'enquête

6/ Concernant les patients, y'a-t-il eu des dérives / problèmes de sécurité / dépendance depuis la mise en place du cannabis à l'officine ?



Sur les 36 pharmaciens interrogés, 36 déclarent ne pas avoir eu de problème de sécurité, de dérives ou de pharmacodépendance avec leurs patients.

Bilan

Les premiers retours de la part des pharmaciens d'officine participant au protocole collectés 8 mois après le début de l'expérimentation sont satisfaisants, malgré des difficultés logistiques pour un certain nombre d'entre eux. Beaucoup sont satisfaits du renforcement du rôle du pharmacien dans la prise en charge de la douleur ainsi que l'obtention de nouvelles missions. L'impact sur la patientèle est également un élément de satisfaction de la part des pharmaciens. Il reste toutefois des difficultés sur plusieurs étapes, de la commande du produit à la facturation.

À noter toutefois qu'une grande partie des officines interrogées participant au protocole n'ont pas trouvé de patients, et ce 8 mois après le début de l'expérimentation. De plus, parmi les officines expérimentatrices, beaucoup n'ont trouvé qu'un seul patient.

THÈSE SOUTENUE PAR : Maxime SONNET

TITRE :

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE : PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE.

CONCLUSION :

Consommé depuis des milliers d'années pour ses nombreuses vertus, le cannabis a aujourd'hui trouvé sa place dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Les avancées de la recherche ont permis aux scientifiques de proposer une véritable alternative à des patients insuffisamment soulagés par les traitements classiques.

La France fait partie des nombreux pays à avoir autorisé le cannabis médical malgré une politique très répressive en matière de cannabis.

En mars 2021, le protocole visant à autoriser les pharmaciens d'officine à délivrer du cannabis thérapeutique est lancé. De nombreux pharmaciens ont choisi de participer à l'expérimentation sur la base du volontariat. Ainsi, en janvier 2022, plus de 250 officines peuvent délivrer du cannabis médical sur tout le territoire.

Plusieurs mois après le début du protocole, les premiers retours émergent, de la part des pharmaciens et des patients.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour émettre un bilan définitif, de nombreux patients ont constaté une amélioration de leur situation clinique. Sans toutefois être miraculeux et malgré une quantité d'effets indésirables non négligeables, le cannabis a pu apporter un espoir et une réponse clinique à un certain nombre de patients. Beaucoup soulignent une amélioration de leur qualité de vie. Les témoignages semblent prometteurs mais il reste toutefois un nombre important de patients non répondeurs à cette thérapeutique.

Les pharmaciens d'officine ont pu prendre part à une nouvelle mission valorisante de santé publique. Malgré des difficultés en terme d'organisation, parfois de logistique, les pharmaciens sont satisfaits d'avoir pu apporter une aide supplémentaire à leurs patients, notamment dans la prise en charge de la douleur. Les problèmes rencontrés pourront certainement être corrigés et s'améliorer au fur et à mesure de l'avancée du protocole.

La fin de l'expérimentation est attendu pour l'année 2023. Elle permettra de faire un bilan concernant l'efficacité du circuit de prescription et de délivrance et permettra de conclure sur l'efficacité et la sécurité du cannabis thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 15/02/2022

LE DOYEN




Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr GILLY Catherine



BIBLIOGRAPHIE

- (1) Bouloc P. Le chanvre industriel: production et utilisations. 431 p. France Agricole Editions, 2006
- (2) Richard D. Le cannabis et sa consommation. 128 p. Paris: A. Colin, 2009
- (3) McPartland J, Guy G. Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names. *The Botanical Review* 83, n° 4 (1 décembre 2017): 327-81. <https://doi.org/10.1007/s12229-017-9187-0>.
- (4) Anderson L. C. Leaf variation among cannabis species from a controlled garden. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University* 28, n° 1 (1980): 61-69. <https://doi.org/10.5962/p.168641>.
- (7) Farag S, Kayser O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*, 3-12, 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>.
- (8) Coffman, C. B, W. A. Gentner. Cannabinoid Profile and Elemental Uptake of Cannabis sativa L. as Influenced by Soil Characteristics¹. *Agronomy Journal* 67, n° 4 (1975): 491-97. <https://doi.org/10.2134/agronj1975.00021962006700040010x>.
- (9) Adhikary D, Manoj K, El-Mezawy A, Mobini S, Elhiti M, Gjuric R, Ray A, et al. Medical Cannabis and Industrial Hemp Tissue Culture: Present Status and Future Potential. *Frontiers in Plant Science* 12 (2021): 275. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.627240>.
- (10) Bruneton J. Cannabaceae. In : Bruneton J, eds. *Plantes toxiques*. Paris : Lavoisier, 1996 : 210-4.
- (11) Guangpeng R, Zhang X, Li Y, Ridout K, Serrano-Serrano M, Yang Y, Liu A, et al. Large-Scale Whole-Genome Resequencing Unravels the Domestication History of Cannabis sativa. *Science Advances* 7, n° 29 (juillet 2021). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg2286>
- (12) Bonini S.A, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et Mastinu A. Cannabis sativa: A Comprehensive Ethnopharmacological Review of a Medicinal Plant with a Long History. *Journal of Ethnopharmacology* 227 (décembre 2018): 300-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.
- (13) Mura P, Brunet B, Papet Y, et Hauet T. Cannabis sativa var. indica : une plante complexe aux effets pervers. *Annales de Toxicologie Analytique* 16, n° 1 (2004): 7-17. <https://doi.org/10.1051/ata/2004028>.
- (14) Srivastava A, Yadav VK (2013). Microscopical and Chemical Study of Cannabis sativa. *J Forensic Res* 5: 210. <https://doi.org/10.4172/2157-7145.1000210>.
- (15) Vergara D, White K.H, Kyle G. Keepers, et Nolan C. Kane. The complete chloroplast genomes of Cannabis sativa and Humulus lupulus. *Mitochondrial DNA Part A* 27, n° 5 (2 septembre 2016): 3793-94. <https://doi.org/10.3109/19401736.2015.1079905>.

- (16) Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In Marijuana and the Cannabinoids, édité par Mahmoud A. ElSohly, 17-49. Forensic Science And Medicine. Totowa, NJ: Humana Press, 2007. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2.
- (17) Moreno T, Dyer P, et Tallon S. Cannabinoid Decarboxylation: A Comparative Kinetic Study. Industrial & Engineering Chemistry Research 59, n° 46 (18 novembre 2020): 20307-15. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c03791>.
- (18) Abrahamov A, R. Mechoulam. An Efficient New Cannabinoid Antiemetic in Pediatric Oncology. Life Sciences 56, n° 23 (5 mai 1995): 2097-2102. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00194-B](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00194-B).
- (19) Thapa D, Cairns E, Szczesniak A, Toguri J, Caldwell M, et Kelly M. The Cannabinoids Δ 8THC, CBD, and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation. Cannabis and Cannabinoid Research 3, n° 1 (2018): 11-20. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0041>.
- (20) Pistis M, Ferraro L, Pira L, Flore G, Tanganelli S, Gessa G, et Devoto P. Δ 9-Tetrahydrocannabinol Decreases Extracellular GABA and Increases Extracellular Glutamate and Dopamine Levels in the Rat Prefrontal Cortex: An in Vivo Microdialysis Study. Brain Research 948, n° 1 (6 septembre 2002): 155-58. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03055-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03055-X).
- (21) World Health Organization, Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol Critical Review Report (2018) <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>
- (22) Karniol I, Shirakawa I, Takahashi R, Knobel E, Musty R. Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabinol in Man. Pharmacology 13, n° 6 (1975): 502-12. <https://doi.org/10.1159/000136944>.
- (23) Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão A, Caramelo D, Luís A, Fernández N, Barroso M, Gallardo E, Duarte A. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. Medicines 6, n° 1 (mars 2019): 31. <https://doi.org/10.3390/medicines6010031>.
- (24) Mediavilla V, Steinemann S. Essential oil of Cannabis sativa L. strains. J. Agric. Food Chem. 53 (1 janvier 2005): 424-29.
- (25) Russo E. Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-Terpenoid Entourage Effects. British Journal of Pharmacology 163, n° 7 (août 2011): 1344-64. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
- (29) Ben Lakdhar C. La culture du cannabis en France : volume et qualité estimés. Consulté le 1 février 2022. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxcbo4.pdf>
- (30) Kintz P. Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Elsevier Masson, 1998.

- (32) Howlett A, Barth F, Bonner T, Cabral G, Casellas P, Devane W, Felder C et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological reviews* 54 (1 juillet 2002): 161-202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>.
- (34) Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur: quelle place en thérapeutique ? *Revue Médicale Suisse*, 2008. https://www.revmed.ch/view/579545/4590381/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2008-24s_sa05_art05.pdf
- (35) Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T. Anandamide Receptors. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 66, n° 2 (1 février 2002): 377-91. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0349>.
- (36) Baggelaar M, Maccarrone M, et Van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: A Signaling Lipid with Manifold Actions in the Brain. *Progress in Lipid Research* 71 (1 juillet 2018): 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.05.002>.
- (37) Kurzthaler I, Hummer M, Miller C, Sperner-Unterweger B, Günther V, Barnas C, Wechdorn H, Battista H.J, Fleischhacker W. Effects of Cannabis Use on Cognitive Functions and Driving Ability. *European Neuropsychopharmacology* 1002, n° 7 (1997): S274.
- (38) Kumar R, Chambers W.A, Pertwee R. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 56 (1 décembre 2001): 1059-68. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02269.x>.
- (40) Huestis M. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity* 4, n° 8 (août 2007): 1770-1804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>.
- (41) Lindgren J. E., Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical Effects and Plasma Levels of Delta 9-Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) in Heavy and Light Users of Cannabis. *Psychopharmacology* 74, n° 3 (1981): 208-12. <https://doi.org/10.1007/BF00427095>.
- (42) Huestis M. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *Handbook of experimental pharmacology* 168 (1 février 2005): 657-90. https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23.
- (43) Adams I, Martin B. Cannabis: Pharmacology and Toxicology in Animals and Humans. *Addiction* 91, n° 11 (1996): 1585-1614. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x>.
- (44) Ohlsson A, Lindgren J.E, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister L. Single-Dose Kinetics of Deuterium-Labelled Cannabidiol in Man after Smoking and Intravenous Administration. *Biomedical & Environmental Mass Spectrometry* 13, n° 2 (février 1986): 77-83. <https://doi.org/10.1002/bms.1200130206>.
- (45) Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 42: 327-360. *Clinical pharmacokinetics* 42 (1 février 2003): 327-60. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>.

- (46) Zgair A, Wong J, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan K, Hennig I et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *American Journal of Translational Research* 8, n° 8 (15 août 2016): 3448-59.
- (47) Goullé J.P, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises* 66, n° 4 (1 août 2008): 232-44. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.07.006>.
- (48) Nahas G. The Pharmacokinetics of THC in Fat and Brain: Resulting Functional Responses to Marijuana Smoking. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 16, n° 3 (2001): 247-55. <https://doi.org/10.1002/hup.258>.
- (49) Pope J.H, Gruber A, Hudson J, Huestis M, Yurgelun-Todd D. Cognitive Measures in Long-Term Cannabis Users. *The Journal of Clinical Pharmacology* 42, n° S1 (2002): 41S-47S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06002.x>.
- (50) Ware M. A, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett G.J, Collet J.P. Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Canadian Medical Association Journal* 182, n° 14 (5 octobre 2010): E694-701. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091414>.
- (51) Huestis M, Henningfield J, Cone E. Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana. *Journal of Analytical Toxicology* 16, n° 5 (1 septembre 1992): 276-82. <https://doi.org/10.1093/jat/16.5.276>.
- (52) Garrett E. Pharmacokinetics and disposition of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites. In *Marijuana Biological Effects*, édité par G. Nahas et W. Paton, 105-21. Pergamon, 1979. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023759-6.50014-7>.
- (53) Kelly P, Jones R, et Abst Rac T. J. RT: Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and in frequent marijuana users. *J Anal Toxicol.* 1992, 228-35. <https://doi.org/10.1093/jat/16.4.228>
- (54) Law B, Mason P.A, Moffat A.C, Gleadle R, King L. Forensic Aspects of the Metabolism and Excretion of Cannabinoids Following Oral Ingestion of Cannabis Resin. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 36, n° 5 (mai 1984): 289-94. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1984.tb04376.x>.
- (55) Huestis M, Cone E. Urinary Excretion Half-Life of 11-Nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Humans. *Therapeutic Drug Monitoring* 20, n° 5 (octobre 1998): 570-76. <https://doi.org/10.1097/00007691-199810000-00021>
- (63) Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford J, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, et Roberts C. Cannabidiol in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: Interim Analysis of an Open-Label Extension Study. *Epilepsia* 60, n° 3 (2019): 419-28. <https://doi.org/10.1111/epi.14670>.

- (70) Martín-Sánchez E, Furukawa T, Taylor J, Martin JL. Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. *Pain Medicine* 10, n° 8 (1 novembre 2009): 1353-68. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00703.x>.
- (71) Lynch M, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 72, n° 5 (novembre 2011): 735-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x>.
- (72) Johnson J, Lossignol D, Burnell-Nugent, Fallon M. An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients with Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management* 46, n° 2 (août 2013): 207-18. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014>.
- (74) Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, et al. Cannabidiol in Patients with Treatment-Resistant Epilepsy: An Open-Label Interventional Trial. *The Lancet. Neurology* 15, n° 3 (mars 2016): 270-78. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8).
- (75) Devinsky O, Cross J, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer I, Thiele E, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 376, n° 21 (25 mai 2017): 2011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
- (77) Rocha F, Stefano S, Haiek R, Silveira D. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care* 17 (1 septembre 2008): 431-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x>.
- (78) Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The Perceived Effects of Smoked Cannabis on Patients with Multiple Sclerosis. *European Neurology* 38, n° 1 (1997): 44-48. <https://doi.org/10.1159/000112901>.
- (79) Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A. Cannabinoids for Treatment of Spasticity and Other Symptoms Related to Multiple Sclerosis (CAMS Study): Multicentre Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 362, n° 9395 (novembre 2003): 1517-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14738-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14738-1).
- (81) Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, F Tschopp, B Gattlen, U Hagen, Schnelle M, Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 10 (1 septembre 2004): 417-24. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1048oa>.
- (82) Obradovic I. A general overview of the European legal approaches to cannabis use. *Psychotropes* 22, n° 2 (10 novembre 2016): 61-79

- (95) Dimitrova, E. K. Epidyolex Text. European Medicines Agency, 24 juin 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.
- (109) Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. British Journal of Pharmacology 147, n° Suppl 1 (janvier 2006): S163-71. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>.
- (110) Venance L, Maldonado R, et Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences 20, n° 1 (1 janvier 2004): 45-53. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420145>.
- (111) Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The Endocannabinoid System and Its Therapeutic Exploitation. Nature Reviews Drug Discovery 3, n° 9 (septembre 2004): 771-84. <https://doi.org/10.1038/nrd1495>.

SITOGRAPHIE

- (5) Catalogue of Life. Cannabis sativa L. [Consulté le 2 décembre 2021]. <https://www.catalogueoflife.org/data/taxon/QM84>
- (6) ITIS. Integrated Taxonomic Information System. [Consulté le 12 janvier 2022]. <https://www.itis.gov/>.
- (31) UFCM. Modes d'administration de produits à base de cannabis. [Consulté le 14 novembre 2021]. <https://ufcmed.org/applications-therapeutiques-cannabis/modes-administration-cannabis/>
- (33) Revue Médicale Suisse. Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques : possibilités et limites. [Consulté le 4 décembre 2021]. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-459/le-cannabis-dans-letraitement-de-la-sclerose-en-plaques-possibilites-et-limites>
- (39) Groupement Romand d'Etudes sur les Addictions: conférence de presse 2017. [Consulté le 15 janvier 2022]. http://www.grea.ch/sites/default/files/cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf
- (56) Haute Autorité de Santé. Sativex ® (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique. [Consulté le 19 novembre 2021]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique.
- (57) Haute Autorité de Santé. La sclérose en plaques. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques#toc_1_4_4.
- (58) Haute Autorité de Santé. Sativex ®. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
- (59) ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit. Sativex ®. Consulté le 15 janvier 2022. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>.
- (60) Haute Autorité de Santé. Epidyolex ® (cannabidiol). [Consulté le 19 novembre 2021]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol.
- (61) Orphanet. Le Syndrome de Lennox-Gastaut. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382
- (62) Vidal. Recommandations Épilepsie de l'enfant. [Consulté le 15 janvier 2022]. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-enfant-1838.html>.
- (64) Orphanet. Le syndrome de Dravet. Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson. [Consulté le 15 janvier 2022]. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>
- (65) EMA. Résumé des caractéristiques du produit. Epidyolex ®. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf

- (66) ANSM. Marinol ® 2,5 mg, capsule molle. [Consulté le 20 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/marinol-2-5-mg-capsule-molle>.
- (67) Omedit Normandie. Fiche Conseil. Marinol ®. [Consulté le 15 janvier 2022]. <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17166/marinol-fiche-conseil-professionnel.pdf>
- (68) Teva. Nabilone ®. Monographie du produit. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016499.PDF
- (69) Revue Médicale Suisse. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. [Consulté le 5 décembre 2021]. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-480/cannabinoïdes-médicaux-dans-les-douleurs-chroniques-aspects-pharmacologiques>
- (73) Revue Médicale Suisse. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? [Consulté le 5 décembre 2021]. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-162/systeme-cannabinoïde-et-douleur-quelle-place-en-therapeutique>.
- (76) Vidal. Les traitements des nausées et des vomissements. [Consulté le 5 décembre 2021]. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte/traitements.html>.
- (80) Cofemer. Collège français des enseignants en médecine physique et de réadaptation. Échelle d'Ashworth. [Consulté le 5 décembre 2021] https://www.cofemer.fr/cofemer/ckeditorImage/Files/EHELLES%20ADULTES%20TOME%202_page15.pdf
- (83) Sciences et Avenir. La Grèce légalise le cannabis médical, 15 janvier 2018. [Consulté le 5 décembre 2021]. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-grece-legalise-le-cannabis-medical_119856
- (84) Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe (mars 2016). [Consulté le 5 décembre 2021] <http://www.mondialisations.org/medias/pdf/legislationcannabiseurope.pdf>
- (85) La lettre du Respadd (avril 2019). [Consulté le 5 décembre 2021] <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2019/04/LalettreduRespaddn%C2%B035.pdf>
- (86) Reda M, Moreau J.B. Rapport d'étape sur l'usage thérapeutique du cannabis, s. d., 75 [Consulté le 5 décembre 2021]. https://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/315054/3062083/version/1/file/MIC-cannabis_rapport_etape_therapeutique.pdf
- (87) International Association for Cannabinoid Medicines. Legal aspects of marijuana use. Consulté le 5 décembre 2021. <http://cannabis-med.org>

- (88) Sensi Seeds. Cannabis en Autriche – lois, usage, histoire et plus. [Consulté le 1 février 2022]. <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-autriche-lois-usages-histoire/>
- (89) Sensi Seeds. Cannabis en Finlande – lois, usage, histoire et plus. [Consulté le 1 février 2022]. <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-finlande-lois-usages-histoire/>.
- (90) Royal Queen Seeds. Réforme du cannabis thérapeutique et récréatif en Italie - RQS Blog. [Consulté le 1 février 2022]. <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-cannabis-medical-en-italie-n425>
- (91) Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique. [Consulté le 15 janvier 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/tuJ-YzZKSB-nAqvlqBHixwCsTfTQbVYjn6YYq_0E5_E=/JOE_TEXTE
- (92) Droit-medical.com. Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses | [Consulté le 25 novembre 2021]. <http://droit-medical.com/textes/textes-divers/450-loi-701320-31-decembre-1970-toxicomanie>
- (93) Légifrance. Article 1 - 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. [Consulté le 25 novembre 2021]. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000027514583/2021-11-25/.
- (94) Le Quotidien du Médecin. Sativex : l'ANSM accorde une AMM pour un dérivé du cannabis. Consulté le 25 novembre 2021. <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/sativex-lansm-accorde-une-amm-pour-un-derive-du-cannabis>
- (96) ANSM. Nos missions. [Consulté le 15 janvier 2022] <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-lacces-precoce-aux-produits-de-sante#title>
- (97) ANSM. Actualité - Cannabis thérapeutique en France : programme de travail du CSST. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-therapeutique-en-france-programme-de-travail-du-csst>.
- (98) ANSM. Actualité - L'ANSM souscrit aux premières conclusions du CSST sur la pertinence de l'usage du cannabis à visée thérapeutique. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-souscrit-aux-premieres-conclusions-du-csst-sur-la-pertinence-de-lusage-du-cannabis-a-visee-therapeutique>.
- (99) ANSM. Actualité - Cannabis à visée thérapeutique en France : le comité d'experts poursuit son programme de travail. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-visee-therapeutique-en-france-le-comite-dexperts-poursuit-son-programme-de-travail>.

- (100) ANSM. Actualité - Cannabis à visée thérapeutique en France : l'ANSM souscrit au cadre de la phase expérimentale de mise à disposition proposé par le Comité d'experts . [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-visee-therapeutique-en-france-lansm-souscrit-au-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-propose-par-le-comite-dexperts>.
- (101) Légifrance. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis, 2020-1230 § (2020). [Consulté le 28 novembre 2021] <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042410284>
- (102) Légifrance. 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. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>.
- (103) ANSM. 1000^{ème} patient pour l'expérimentation du cannabis à usage médical. [Consulté le 28 novembre 2021] <https://ansm.sante.fr/actualites/1000e-patient-pour-l experimentation-du-cannabis-a-usage-medical>
- (104) Vidal. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://www.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html>
- (105) ANSM. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation. [Consulté le 28 novembre 2021] <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l experimentation-du-cannabis-medical>.
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l experimentation-du-cannabis-medical>
- (106) ANSM. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expérimentation. [Consulté le 28 novembre 2021]. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-l experimentation-du-cannabis-medical>
- (107) Légifrance. 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. [Consulté le 28 novembre 2021] <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>
- (108) Le Cannabiste. Décarboxylation : le secret pour activer la weed. [Consulté le 29 janvier 2021]. <https://lecannabiste.com/decarboxylation-le-secret-pour-activer-la-weed/>.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire à destination des patients avant le début de l'expérimentation

Annexe 2 : Questionnaire à destination des professionnels de santé avant le début de l'expérimentation

Annexe 3 : Questionnaire à destination du patient participant à l'expérimentation

Annexe 4: Questionnaire à destination du pharmacien participant à l'expérimentation

Questionnaire concernant l'adhésion au cannabis thérapeutique

Bonjour,

Actuellement étudiant à la faculté de pharmacie de Grenoble, je réalise ma thèse sur le cannabis thérapeutique et plus précisément sur la prise en charge à l'officine.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'adhésion des professionnels de santé, mais également des patients concernant la mise en place de ce protocole.

Le questionnaire se remplit en quelques minutes.

Merci beaucoup pour votre aide.

Maxime SONNET



[Données à caractère personnel]



[Changer de compte](#)

*Obligatoire

Êtes-vous professionnel(le) de santé ? *

Oui

Non

[Suivant](#)

[Effacer le formulaire](#)

Rubrique patient

A l'image de certains pays en Europe, la France compte expérimenter prochainement l'usage du cannabis à visée thérapeutique.

Le 11 juillet 2019, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a donné son feu vert concernant la mise en place de cette expérimentation. D'abord délivré à l'hôpital, celui-ci pourrait être mis en place à l'officine.

En tant que patient, il est important de savoir comment vous percevez les nouvelles thérapeutiques que l'on peut vous proposer et qui pourraient, dans certaines situations, avoir une chance de fonctionner et dont l'efficacité pourrait être supérieure aux traitements actuels.

Vous êtes : *

- Un homme
- Une femme

Veillez indiquer votre tranche d'âge : *

- Moins de 20 ans
- 20 - 29 ans
- 30 - 39 ans
- 40 - 49 ans
- 50 - 59 ans
- Plus de 60 ans

Avez-vous déjà entendu parler de cannabis thérapeutique? *

- Oui
- Vaguement
- Jamais

Qu'en pensez-vous ? *

- Cela semble prometteur dans le cadre de certaines pathologies
- Vous n'avez pas d'opinion précise mais seriez intéressé(e) d'en savoir plus
- Vous ne pensez pas que cela puisse fonctionner malgré les études menées
- Vous êtes plutôt réticent(e) du fait d'un manque de recul que vous jugez trop conséquent
- Vous craignez l'apparition d'effets indésirables liés à ce type de médicament
- Autre : _____

Veillez cocher la/les propositions qui vous concernent : *

- Vous souffrez de douleurs aiguës/chroniques sévères
- Vous avez reçu des traitements dans le cadre de soins anti-cancéreux
- Vous avez pu connaître des épisodes/formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes
- Vous souffrez de spasticité lié à une sclérose en plaque
- Vous ne présentez aucune de ces spécificités

Seriez-vous prêt(e) à essayer si cela avait un intérêt dans le cadre d'une de vos pathologies ? *

- Oui
- Non

Quelles sont vos attentes envers les professionnels de santé vis-à-vis du cannabis thérapeutique et de sa mise en place ? (facultatif)

Votre réponse

[Retour](#)

[Suivant](#)

[Effacer le formulaire](#)

Annexe 2 : Questionnaire à destination des professionnels de santé avant le début de l'expérimentation

Rubrique professionnels de santé

A l'image de certains pays en Europe, la France compte expérimenter prochainement l'usage du cannabis à visée thérapeutique.

Le 11 juillet 2019, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a donné son feu vert concernant la mise en place de cette expérimentation. D'abord délivré à l'hôpital, celui-ci pourrait être mis en place à l'officine.

Néanmoins, ayant peu de recul vis-à-vis de cette pratique, votre opinion - en tant que professionnel diplômé(e) ou en cours de formation - quant à sa mise en place et aux éventuels bénéfices apportés aux patients nous intéresse.

Vous êtes : *

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur en pharmacie
- Etudiant en pharmacie
- Médecin
- Etudiant en médecine
- Autre : _____

Aviez-vous déjà entendu parler du cannabis thérapeutique ? *

- Oui
- Vaguement
- Non

En tant que professionnel de santé : *

- Vous êtes plutôt bien renseigné sur l'avancée et l'utilisation du cannabis thérapeutique
- Cela vous semble prometteur dans le cadre de certaines pathologies
- Vous êtes méfiant quant au manque d'informations et à l'apparition plus ou moins récente de cette thérapie
- Les études menées en Europe vous semblent trop peu satisfaisantes pour l'appliquer dans votre profession
- Autre : _____

Rubrique professionnel de santé

Seriez-vous prêt(e), dans le futur, à tenter l'expérience avec vos patients ? *

- Oui
- Non

Si oui, veuillez expliquer votre choix (facultatif)

Votre réponse

Si non, pour quel(les) raison(s) ?

- Manque de formation
- Problème de sécurité
- Risque de dérives
- Risque d'effets indésirables
- Risque de dépendance
- Autre : _____

[Retour](#)

[Envoyer](#)

[Effacer le formulaire](#)

Annexe 3 : Questionnaire à destination du patient participant à l'expérimentation

SONNET Maxime

[Données à caractère personnel]

Questionnaire cannabis thérapeutique

A destination du patient participant à l'expérimentation

Bonjour,

Je suis étudiant en 6eme année de pharmacie à Grenoble. Je vous sollicite dans le cadre de ma thèse afin de recueillir des informations concernant l'expérimentation du cannabis médical à l'officine. L'objectif étant d'avoir des retours de la part des patients se livrant actuellement à cette expérimentation.

Le questionnaire est **anonyme**.

Merci pour votre aide

1/ Pour quelle(s) pathologie(s) le cannabis médical vous a-t-il été prescrit ?

2/ Pour quelle(s) raison(s) vous êtes-vous tourné vers le cannabis médical ?

3/ Trouvez-vous que le traitement à base de cannabis est plus efficace que votre traitement initial ?

4/ Quels sont les avantages et les inconvénients de cette thérapeutique par rapport aux traitements médicamenteux classiques ?

5/ Avez-vous eu des effets indésirables ? Si oui, lesquels ?

Date de remplissage du questionnaire :

SONNET Maxime

[Données à caractère personnel]

Questionnaire cannabis thérapeutique

A destination des pharmaciens participant à l'expérimentation

Bonjour,

Je suis étudiant en 6eme année de pharmacie à Grenoble. Je vous sollicite dans le cadre de ma thèse afin de recueillir des informations concernant l'expérimentation du cannabis médical à l'officine. L'objectif étant d'avoir des retours de la part des pharmaciens se livrant actuellement à cette expérimentation.

1/ Depuis quand participez-vous à cette expérimentation ?

.....

2/ Pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé de participer à l'expérimentation ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

3/ Avez-vous rencontré des difficultés lors de la mise en place du cannabis médical au sein de votre officine ? (logistique, gestion, formation du personnel..)

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

4/ Quels sont les retours de vos patients expérimentant le cannabis à l'officine?

5/ Quels sont selon vous les avantages / inconvénients de cette prise en charge en tant que pharmacien d'officine ?

6/ Concernant les patients, y'a-t-il eu des dérives / problèmes de sécurité / dépendance depuis la mise en place du cannabis à l'officine ?

Date de remplissage du questionnaire :



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(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



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



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



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



Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE : PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

Résumé :

Le cannabis est une plante possédant une multitude de propriétés et d'indications thérapeutiques potentielles. En quelques années, la vision du cannabis a considérablement évolué grâce aux avancées des connaissances scientifiques et de la recherche.

Le cannabis connaît aujourd'hui un tournant considérable au niveau de son usage. Il est désormais autorisé dans de nombreux pays, dans un but thérapeutique. Aujourd'hui, plusieurs spécialités à base de cannabinoïdes sont disponibles sur le marché.

La France fait partie des pays l'ayant autorisé à des fins médicales. Certaines spécialités à base de cannabis ont finalement pu être délivrées à l'hôpital, dans des conditions bien précises.

Depuis mars 2021 le cannabis thérapeutique peut être délivré dans les officines en France, dans le cadre d'une expérimentation de 2 ans et pour une liste de pathologies chroniques bien définies.

Cette thèse a pour but de suivre la mise en place de l'expérimentation, de collecter des témoignages de la part des pharmaciens et des patients participant au protocole et de faire un état des lieux au niveau réglementaire.

Un rappel sur la plante, ses effets, et ses différentes applications médicales potentielles sont également traités dans cette thèse.

MOTS CLES : Cannabis, thérapeutique, législation, THC, CBD, officine, expérimentation, *Cannabis sativa*, indications

FILIERE : Officine