



**HAL**  
open science

# Production, contrôle et délivrance du cannabis à usage thérapeutique en France : état des lieux et perspectives

Quentin Ricchiero-Heurtault

## ► To cite this version:

Quentin Ricchiero-Heurtault. Production, contrôle et délivrance du cannabis à usage thérapeutique en France : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03615468

**HAL Id: dumas-03615468**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615468>**

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.



# THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Production, contrôle et délivrance du cannabis à usage thérapeutique en France : État des lieux et perspectives**

Présentée par  
**Quentin RICCHIERO-HEURTAULT**

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2021  
devant le jury composé de**

M. David GARON	Docteur en pharmacie, Professeur des universités, Botanique Mycologie et Biotechnologies, Faculté des sciences pharmaceutiques, UFR santé Caen	Président du jury
M. Jean-Philippe RIOULT	Docteur en pharmacie, Maître de conférences des universités, Botanique Mycologie et Biotechnologies, Faculté des sciences pharmaceutiques, UFR santé Caen	Examineur
M. Alain CORVEZ	Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine titulaire, Cherbourg-en-Cotentin	Examineur

Thèse codirigée par le Dr. Jean-Philippe RIOULT et le Pr. David GARON

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

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

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie** .....

Anglais
---------

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SEDILLO Patrick** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**SEGONZAC Virginie** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie**

# Remerciements

Merci à monsieur GARON et monsieur RIOULT de m'avoir fait l'honneur de codiriger ma thèse. Merci pour l'enthousiasme dont vous avez fait preuve dès le jour où je vous ai parlé de ma volonté de travailler sur ce sujet, et pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci également pour les enseignements dispensés durant ces trop courtes années de fac.

Merci à monsieur CORVEZ de me faire l'honneur de bien vouloir faire partie du jury. J'en profite également pour vous remercier encore pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre durant le stage de 6<sup>e</sup> année. Vous aurez décidément été là pour toutes les étapes clefs de fin d'études. Merci également à Rémi, et toute l'équipe de la pharmacie de l'Octroi, pour le soutien et la sympathie que vous avez pu m'apporter tout au long de ce stage.

La suite de ces remerciements va évidemment à ma famille, et particulièrement mes parents. Merci pour m'avoir toujours soutenu dans mes projets, de m'avoir aidé à les réaliser. Merci d'avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Merci également à Lucas, Clément, Nathan, et Marie. Pour tout.

Merci à tous ceux qui ont fait que ces années de fac soient parfaites. Elisa, Mathilde, Pauline, Julia, Astrid, Valentin, Valou, Marie, Timothée, Morgane, Arthur, Rachou, Cora et tous ceux avec qui on a pu partager des soirées, des séances de révisions, des nocturnes au CHU, des voyages. Ce paragraphe ne pourra jamais résumer 1/100<sup>e</sup> de tout ce qu'on a pu vivre ensemble mais vous comprendrez

Enfin, à mes potes de Cherbourg : Zooby, Damien, Sébastien, Erwan, Simon, Kévin, Mathilde, Laura, Margaux, Nico. Après tant d'années, pas besoin de justifier beaucoup plus votre présence ici. Au plaisir de vous retrouver dans notre belle capitale.

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>II. QU'EST-CE QUE LE CANNABIS</b>	<b>9</b>
1. DESCRIPTION BOTANIQUE	9
A. Classification <sup>1-4</sup>	9
B. Une espèce polymorphe <sup>5-7</sup>	10
C. Description botanique <sup>2,3,8-10</sup>	11
D. Production des phytocannabinoïdes par la plante <sup>7,13-19</sup>	14
a. Que sont les phytocannabinoïdes ?	14
b. Lieu de synthèse des phytocannabinoïdes	14
c. Synthèse des cannabinoïdes par la plante	16
d. Les autres composés retrouvés dans le cannabis <sup>21,22</sup>	19
E. Cannabis thérapeutique, Cannabis « récréatif », Chanvre bien-être, Chanvre textile : De quoi parle-t-on ? <sup>23-25</sup>	20
2. LA PLACE DU CANNABIS DANS L'HISTOIRE DE L'HOMME <sup>26-30</sup>	21
A. L'utilisation de Cannabis sativa L. à travers les civilisations	21
B. Déclin de l'utilisation du cannabis durant le XX <sup>ème</sup> siècle	26
C. Un regain d'intérêt à la fin du XX <sup>ème</sup> siècle	26
3. ETAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION	27
A. Etat des lieux de la consommation Française <sup>31-34</sup>	27
B. Les différentes formes et modes de consommation <sup>35-37</sup>	29
4. LE CANNABIS EN THERAPEUTIQUE	34
A. Le système endocannabinoïde <sup>44-53</sup>	34
a. Les récepteurs aux cannabinoïdes <sup>44,45,52,53</sup>	34
b. Les Endocannabinoïdes <sup>44,46,52</sup>	35
c. Synthèse des Endocannabinoïdes <sup>44,46,53</sup>	36
d. Activation des récepteurs aux cannabinoïdes <sup>44-46,48,53</sup>	37
e. Inactivation des Endocannabinoïdes <sup>44,45,47,53</sup>	38
B. Pharmacologie des phytocannabinoïdes <sup>44,54</sup>	40
C. Pharmacocinétique des cannabinoïdes <sup>54-57</sup>	41
a. Absorption <sup>54-57</sup>	41
b. Distribution <sup>54-57</sup>	42
c. Métabolisation <sup>54-57</sup>	42
d. Elimination <sup>54,57-59</sup>	43
D. Conséquences de la pharmacocinétique particulière du cannabis lors d'analyses sanguines <sup>57,59</sup>	44
E. Les maladies traitées <sup>46,48,53,60-67</sup>	44
a. La prise en charge de la douleur <sup>46,65,66</sup>	44
b. Prise en charge des nausées et vomissements <sup>63,66,68</sup>	45
c. La prise en charge des troubles de l'alimentation	45
d. La prise en charge des glaucomes <sup>46,66,68</sup>	45
e. La prise en charge de la sclérose en plaque	46
f. Utilisation en oncologie <sup>48,66</sup>	46
g. La prise en charge de l'épilepsie <sup>60,63,66,67</sup>	46

h.	Les soins palliatifs <sup>44</sup> .....	47
i.	Autres maladies actuellement à l'étude <sup>44,53,61,64,65,68</sup> .....	47
F.	<i>Effets indésirables et toxicité pour le consommateur</i> .....	48
a.	La toxicité aiguë du cannabis <sup>64,69-75</sup> .....	48
b.	La toxicité chronique du cannabis <sup>64,69-71,73,74,76</sup> .....	50
c.	Effets du cannabis sur la conduite de véhicules <sup>74</sup> .....	51
d.	Grossesse et allaitement <sup>77-80</sup> .....	52
e.	Les risques inconnus <sup>73,81</sup> .....	53
f.	Interactions médicamenteuses <sup>55,64,82-84</sup> .....	55
<b>III.</b>	<b>CANNABIS THERAPEUTIQUE AU SEIN DE L'UE</b> .....	<b>58</b>
1.	LA LEGISLATION FRANÇAISE VIS-A-VIS DU CANNABIS .....	58
A.	<i>Cannabis dans la loi française</i> <sup>85-87</sup> .....	58
a.	Les peines principales <sup>88</sup> .....	59
b.	Les mesures alternatives aux poursuites <sup>88-90</sup> .....	59
c.	Les peines pouvant être prononcées en cas de poursuite <sup>88</sup> .....	60
d.	Les interdictions professionnelles <sup>88</sup> .....	61
B.	<i>Le cannabis thérapeutique dans la loi française</i> <sup>68,91,92</sup> .....	61
C.	<i>Le cas du CBD</i> <sup>93-96</sup> .....	63
2.	LE CANNABIS THERAPEUTIQUE AU SEIN DE L'UE <sup>98-103</sup> .....	65
A.	<i>Des politiques européennes différentes.</i> <sup>101,104-107</sup> .....	65
B.	<i>L'utilisation du cannabis thérapeutique au sein des pays européens</i> <sup>99,104-107</sup> .....	66
C.	<i>Exemple du parcours du cannabis dans un pays autorisant déjà le cannabis à usage thérapeutique. Exemple de l'Allemagne.</i> <sup>99,102</sup> .....	67
<b>IV.</b>	<b>ARRIVEE PROGRESSIVE DU CANNABIS A USAGE THERAPEUTIQUE EN FRANCE.</b> .....	<b>71</b>
1.	UN ACCES DIFFICILE AUX MEDICAMENTS AYANT DEJA UNE AMM : L'EXEMPLE DU SATIVEX®. <sup>108</sup> .....	71
2.	EXPERIMENTATION DE PRODUCTION DANS LA CREUSE <sup>110,111</sup> .....	72
3.	LE CADRE DE L'EXPERIMENTATION ACTUELLE <sup>113-116</sup> .....	73
A.	<i>But et durée de l'expérimentation</i> <sup>113,116</sup> .....	73
B.	<i>Pathologies retenues et recrutement des patients</i> <sup>113,115-117</sup> .....	74
C.	<i>Produits utilisés</i> <sup>113,115-117</sup> .....	74
D.	<i>Formation obligatoire des professionnels de santé</i> <sup>113,115,116</sup> .....	76
E.	<i>Prescription</i> <sup>113,115,116</sup> .....	77
F.	<i>Délivrance</i> <sup>113,115,116</sup> .....	78
G.	<i>Suivi des Patients : Le registre ReCann</i> <sup>113,115,116</sup> .....	78
H.	<i>Fournisseurs de Cannabis et exploitants désignés pour la distribution</i> <sup>113-116</sup> .....	79
I.	<i>Une surveillance renforcée de l'ANSM</i> <sup>113-116</sup> .....	81
4.	LA PRODUCTION DE CANNABIS THERAPEUTIQUE .....	82
A.	<i>Culture du cannabis thérapeutique</i> <sup>14,120-123</sup> .....	82
B.	<i>Fabrication des extraits huileux de cannabis</i> <sup>125-127</sup> .....	84
<b>V.</b>	<b>L'AVENIR DU CANNABIS THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>89</b>
1.	UNE QUALITE PHARMACEUTIQUE ASSUREE <sup>129,130,130-132</sup> .....	89
A.	<i>Règles d'hygiène et de sécurité du personnel</i> <sup>129,130</sup> .....	89

B.	<i>Règles d'hygiène et de sécurité des locaux</i> <sup>129,131,133</sup>	90
C.	<i>Une qualité assurée sur toute la production</i>	91
D.	<i>Les contrôles du produit à mettre en place</i> <sup>129-133</sup>	91
a.	Dosage des cannabinoïdes <sup>134</sup>	92
b.	Contrôles des contaminations microbiologiques <sup>131,133</sup>	92
c.	Prévention des contamination microbiologiques <sup>129</sup>	93
d.	Différentes méthodes de décontaminations <sup>131,133</sup>	93
2.	LA RECHERCHE GALENIQUE ACTUELLE <sup>137-139</sup>	97
3.	LA NOTION DE <i>TOTUM</i> DE LA PLANTE <sup>21,140,141</sup>	100
4.	LES FUTURES INDICATIONS POUR LE CANNABIS THERAPEUTIQUE	101
5.	LES PISTES POUR EVITER LES FRAUDES DE PRESCRIPTION ET LES CONFUSIONS AVEC LE CANNABIS NON THERAPEUTIQUE	102
6.	LE ROLE DU PHARMACIEN LORS DE LA DELIVRANCE DU CANNABIS THERAPEUTIQUE	104
7.	LA SYNTHESE DE CANNABINOÏDES GRACE AUX LEVURES : NOUVELLE PISTE DE PRODUCTION <sup>142,143</sup>	107
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>111</b>



## Liste des abréviations

**2-AG** : 2-Arachydonoylglycérol

**ABC** : ATP binding cassette

**AEA** : N-arachidonylethanolamine = Anandamide

**AFSSAPS** : Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé

**AHPA** : American herbal products association

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

**ARS** : Agence régionale de santé

**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation

**BCRP** : Breast cancer resistance proteine

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique

**BHO** : Butane hash oil

**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication

**CBC** : Cannabichromène

**CBD** : Cannabidiol

**CBG** : Cannabigérol

**CEPS** : Comité économique des produits de santé

**CJUE** : Cour de justice de l'union européenne

**CGRP** : Calcitonine gene-related peptide

**COX** : cyclooxygénase

**CSAPA** : Centre de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie

**CSP** : Code de la santé publique

**DAG** : Diacylglycérol

**DIC** : Détente instantanée contrôlée

**DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures et levures totales

**DMAPP** : Diméthylallyl-pyrophosphate

**DOXP** : 1-Desoxy-D-xylylose-5-Phosphate

**DSI** : Depolarization-induced suppression of inhibition

**EAE** : Encéphalomyélite allergique expérimentale

**EMA** : European Medicines Agency

**ENT** : Transporteur équilibrant des nucléosides

**FAAH** : Fatty acid amine hydrolase

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**GPP** : Geranylpyrophosphate

**GPR-55** : G protein-coupled receptor 55

**HAS** : Haute autorité de santé

**HPLC** : Chromatographie liquide haute performance

**HPP** : High pressure processing

**IL-6** : Interleukine 6

**IPP** : Diphosphate d'isopentanyl

**Lt** : Lymphocyte T

**Lb** : Lymphocyte B

**MAGL** : Monoacylglycérol lipase

**MEP** : Methylérythritolphosphate plastidial

**MILDECA** : Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

**MRP** : Multidrug resistance-associated protein

**NAPE** : N-Arachidonoylphosphatidyléthanolamide

**NK** : Lymphocyte natural killer

**NO** : Monoxyde d'azote

**OFDT** : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

**OLA** : Acide olivetolique

**ONU** : Organisation des nations unies

**P-gp** : Glycoprotéine P

**PKS** : Polycétide synthase

**PSI** : Pound-force per square inch (unité de mesure de pression)

**PUI** : Pharmacie à usage intérieur

**RCPG** : Récepteur couplé aux protéines G

**SEC** : Système endocannabinoïde

**SEP** : Sclérose en plaque

**SMR** : Service médical rendu

**SNC** : Système nerveux central

**SNP** : Système nerveux périphérique

**TCM** : Triglycérides à chaînes moyennes

**THC** : Tétrahydrocannabinol

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TRPM-8** : Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily M, Member 8

**UE** : Union européenne

**UHT** : Ultra haute température

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Différence morphologique des feuilles de cannabis suivant leur appartenance à la sous-espèce <i>indica</i> ou <i>sativa</i> .....	12
Figure 2 : Apparence des fleurs femelles et mâles du <i>Cannabis sativa</i> L. <sup>11</sup> .....	13
Figure 3 : Planche botanique illustrant les différentes parties de plantes du <i>Cannabis sativa</i> L. <sup>12</sup> .....	13
Figure 4 : Trichome capité pédonculé en gros plan <sup>20</sup> .....	16
Figure 5 : La voie du mévalonate (a) et la voie MEP/DOXP permettent toutes les deux la production du GPP, essentiel à la production d'IPP (6) et du DMAPP(7) <sup>16</sup> .....	17
Figure 6 : La formation du GPP (3) à partir de l'IPP (1) et du DMAPP (3) permet la production de CBGA, précurseur commun de tous les cannabinoïdes. <sup>15</sup> .....	19
Figure 7 : L'empereur Chen Nung avec l'évolution des sinogrammes permettant de désigner le cannabis <sup>30</sup> .....	22
Figure 8 : Résine de cannabis <sup>38</sup> .....	30
Figure 9 : Kief récupéré après broyage et tamisage de la matière végétale à l'aide d'un grinder, outil permettant de broyer la fleur de cannabis. <sup>39</sup> .....	30
Figure 10 : Méthode de fabrication du Charas, par friction de la matière végétale dans la paume de la main, afin de récolter la résine <sup>40</sup> .....	31
Figure 11 : Beurre de Marrakech fabriqué à partir de fleurs de cannabis, pouvant à son tour servir à l'élaboration d'autres recettes <sup>41</sup> .....	31
Figure 12 : Les différents aspects que peuvent prendre les extraits solides de cannabis <sup>42</sup> .....	32
Figure 13 : Exemple de vaporisateur actuellement sur le marché. Les sommités fleuries de cannabis sont placées dans le boîtier, puis chauffées à la température sélectionnée. <sup>43</sup> .....	33
Figure 14 : Structure chimique des différents endocannabinoïdes et du $\Delta^9$ -THC <sup>46</sup> .....	36
Figure 15 : Résumé de la voie de synthèse et dégradation des deux principaux endocannabinoïdes, l'AEA et le 2-AG <sup>47</sup> .....	39
Figure 16: Magasin de CBD en France <sup>97</sup> .....	64
Figure 17 : Conditionnement du médicament Sativex® <sup>109</sup> .....	72
Figure 18 : Expérimentation de production dans la ferme bio de Pigerolles dans la Creuse <sup>112</sup>	73
Figure 19 : Aperçu de la plateforme de formation à l'utilisation du cannabis thérapeutique destinés aux professionnels de santé impliqués dans l'expérimentation <sup>118</sup> .....	77
Figure 20 : Photo d'un site de production de cannabis du laboratoire Aurora, retenu comme fournisseur principal de plusieurs lots de fleurs de cannabis durant l'expérimentation en France <sup>119</sup> .....	80
Figure 21 : Salle de croissance, dans laquelle les jeunes plants de cannabis vont être cultivés sous un éclairage quasi-continu jusqu'à la phase de floraison <sup>120</sup> .....	83
Figure 22 : Salle de séchage du cannabis dans un laboratoire en Uruguay. Les fleurs sont coupées puis suspendues dans une pièce à l'air chaud et sec. <sup>124</sup> .....	84
Figure 23 : Extraits huileux de cannabis commercialisés par le laboratoire Tilray, retenu comme fournisseur principal pour plusieurs lots d'extraits huileux durant l'expérimentation. Ces extraits huileux sont produits à base d'huiles TCM (triglycérides à chaîne moyenne) dérivées d'huile de coco. <sup>128</sup> .....	88
Figure 24 : Les équipements de protection individuels sur un site de production de cannabis au Portugal <sup>128</sup> .....	89

Figure 25 : Biosynthèse grâce à *Saccharomyces cerevisiae* des deux cannabinoïdes principaux, le THC et le CBD à partir du galactose<sup>142</sup> ..... 108

## Index des tableaux

Tableau 1: Structure chimique des principaux cannabinoïdes retrouvés dans la plante de <i>Cannabis sativa</i> L. RICCHIERO Quentin .....	14
Tableau 2 : Résumé des principales interactions médicamenteuses attendues avec l'utilisation du cannabis thérapeutique. RICCHIERO Quentin.....	105
Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la production de cannabinoïdes grâce aux levures. RICCHIERO Quentin .....	110

# I. Introduction

Le 7 octobre 2020, un décret autorisant une expérimentation sur la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis dans l'arsenal thérapeutique français a été publié. L'idée d'une réflexion à propos de ce sujet d'actualité, entraînant parfois autant d'engouement que de controverses me tentait bien.

Initialement intéressé par la partie thérapeutique de ce sujet, j'ai été devancé de peu dans le dépôt du sujet. Le sujet a donc été transformé afin de dresser un état des lieux et d'envisager des perspectives pour toutes les opérations allant de la production à la délivrance du cannabis thérapeutique.

Le cannabis est utilisé depuis des milliers d'années par bon nombre de civilisations différentes. Cependant au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, un véritable déclin de son utilisation sera observé dans la plupart des pays. La découverte de molécules comme les barbituriques, la morphine ou l'aspirine, dont les structures étaient connues et les mécanismes d'action compris, permettaient une prise en charge avec une efficacité beaucoup plus constante que pour le cannabis.

La convention de Genève en 1925 sur l'utilisation des drogues a entraîné un durcissement des lois concernant cette plante, aussi bien pour un usage récréatif, que médical au sein de nombreux pays.

Cependant, à partir des années 1960 durant lesquelles la structure du  $\Delta$ -9-THC a été découverte, un regain d'intérêt voit le jour dans la communauté scientifique. Les recherches se multiplient, le système endocannabinoïde est alors mis en évidence quelques décennies plus tard, durant les années 1990 et l'utilisation du cannabis en thérapeutique laisse apparaître de nouveaux espoirs pour la prise en charge de différentes pathologies.

Aujourd'hui, beaucoup d'études ont permis de mettre en évidence les bénéfices apportés par l'utilisation du cannabis, notamment dans la prise en charge de la douleur, la prise en charge des spasticités douloureuses dues à la sclérose en plaque ou encore dans la prise en charge des symptômes rebelles en cancérologie.

Cependant, le retard pris par l'intérêt relativement récent de la communauté scientifique pour le cannabis en thérapeutique fait qu'il reste encore probablement beaucoup de questions à élucider. Les recherches sont portées essentiellement sur le THC et le CBD, mais la plante renferme une centaine de cannabinoïdes, tous potentiellement intéressants en thérapeutique,

sans parler des autres composés retrouvés dans le matériel végétal et la potentielle synergie que s'apportent entre elles toutes ces molécules.

Mon but à travers cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances que l'on a sur le cannabis aujourd'hui, de la botanique, à la pharmacologie des cannabinoïdes, en passant par la production ou encore les techniques de décontamination utilisées par les industriels concernés. Une fois cet état des lieux réalisé, je présenterai quels sont les enjeux et les défis futurs qui accompagneront la réintroduction du cannabis dans l'arsenal thérapeutique actuel.



## II. Qu'est-ce que le Cannabis

### 1. Description Botanique

#### A. Classification<sup>1-4</sup>

Au sein du règne végétal, *Cannabis sativa* L. fait partie du sous règne des Embryophytes qui désignent les plantes terrestres, autrement appelées plantes à archégonies.

Le clade le plus évolué des Embryophytes est formé par l'embranchement des Trachéophytes (ou Rhizophytes). Le caractère principal de cet embranchement est l'apparition d'un appareil vasculaire qui permet la circulation de liquides au sein de la plante par le biais de 2 types de vaisseaux. Le xylème qui assure la circulation de la sève brute constituée majoritairement d'eau et le phloème qui permet la circulation de la sève élaborée vers les parties de la plante fortement demandeuses en sucres.

Les Trachéophytes se divisent ensuite en Ptéridophytes et en Spermatophytes. *Cannabis sativa* L. fait partie de la classe des Spermatophytes qui sont les plantes à graines.

Parmi ces plantes à graines, on distingue les Gymnospermes, plantes à ovules nus et les Angiospermes, plantes dont l'ovule est contenu dans un ovaire dont la fécondation donnera un fruit. *Cannabis sativa* L. fait partie des Angiospermes. On classe ensuite les Angiospermes suivant le nombre de cotylédons et de pores sur le pollen. *Cannabis sativa* L. est donc classé parmi les Eudicots ou Triporées ou encore Triaperturés.

*Cannabis sativa* L. appartient aux Rosidées, deuxième clade le plus vaste des Triporées. Ces Rosidées se scindent elles même en 2 clades : Les Fabidées, autrement appelées Eurosidiées I et les Malvidées. On classe *Cannabis sativa* L. parmi les Fabidées, dans l'ordre des Rosales qui rassemble 8 familles de plantes : Rosacées, Rhamnacées, Eléagnacées, Ulmacées, Cannabacées, Urticacées, Moracées.

Le *Cannabis sativa* L. appartient donc à la famille des Cannabacées, dont fait également partie *Humulus lupulus* L.

## B. Une espèce polymorphe<sup>5-7</sup>

*Cannabis sativa* L. est une plante extrêmement variable en terme botanique, génétique ou encore chimique. Actuellement, le consensus scientifique veut que toutes les variétés du *Cannabis sativa* L. soient une seule et même espèce hautement polymorphe.

Un nombre important de variétés de *Cannabis sativa* L. existe dans la nature, auxquelles s'ajoutent les variétés créées par l'Homme par le biais d'hybridations, de croisements entre plusieurs variétés, elles-mêmes pouvant subir des croisements par la suite. Au moins 700 cultivars différents ont pu être répertoriés. On peut cependant légitimement penser que de nombreux autres restent encore à cataloguer.

Cependant, 2 variétés sont principalement reconnues. Il s'agit du *Cannabis sativa* var. *sativa*, le chanvre textile, plutôt utilisée pour ses qualités fibreuses dans la confection de textiles et du *Cannabis sativa* var. *indica*, le chanvre Indien, plutôt utilisée pour son pouvoir stupéfiant. On retrouve également dans la nature le *Cannabis sativa* var. *ruderalis*.

Durant des décennies, les cultivateurs de marijuana, dans le cadre de recherches scientifiques jusque dans les milieux illicites, ont créé une large palette de cultivars, leur associant la plupart du temps un nom vernaculaire. On retrouve par exemple des variétés de *Cannabis sativa* L., portant le nom de *White Widow*, *Amnesia*, *Northern Light*, ou encore *Purple Queen* pour les plus connues. Ces différents cultivars, issus donc de la même espèce, pourront être caractérisés suivant leur taille, leur couleur, leur quantité de THC, de CBD et d'autres cannabinoïdes présents dans la plante, mais aussi par la rapidité de leur croissance et de l'apparition de la floraison.

La différence entre les variétés « *sativa* » ou « *indica* » des systèmes de classification scientifiques doit être faite avec l'appellation « *sativa* » ou « *indica* » faite par les producteurs de cannabis dans le langage du milieu.

Le système vernaculaire utilisé par les consommateurs de cannabis, et tout particulièrement les consommateurs « illicites » de cannabis, veut qu'une variété soit dite *sativa* quand elle va entraîner chez le consommateur des effets psychoactifs décrits comme produisant un véritable « *high* », parfois même comme « spatial », voir hallucinogène. Une euphorie, ainsi qu'un sentiment de bien-être est l'effet recherché dans ces souches. Les variétés dites *indica* à l'inverse vont plutôt avoir tendance à provoquer une relaxation surtout corporelle, un soulagement de l'anxiété et entraîneront beaucoup plus de somnolence. D'autres variétés, dites hybrides, vont avoir un profil intermédiaire.

Les termes *sativa* et *indica*, sont donc aujourd'hui utilisés à mauvais escient par une majorité de la population. Il faut bien faire la part des choses entre les appellations *indica/sativa* du

langage vernaculaire et la classification botanique utilisant les mêmes termes mais ayant cependant des sens différents.

Ceci s'explique par l'illégalité du produit, qui pose une fracture entre le monde scientifique utilisant un vocabulaire normé et le reste de la population. Actuellement, de nombreux patients ayant recours au cannabis dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie ne bénéficient que tout au plus d'un faible soutien de la communauté médicale, les amenant à chercher eux-mêmes les souches idéales, par exemple sur internet et adoptant de ce fait un vocabulaire approximatif.

La mise en place de l'expérimentation en France sur l'utilisation du cannabis thérapeutique et la multiplication des magasins de CBD sur le territoire nécessitent une harmonisation des termes, afin d'éviter par la suite toute confusion pour les patients. Cela pourrait par exemple tout à fait passer par les campagnes de prévention, souvent diffusées dans les collèges ou lycées, afin d'harmoniser les termes utilisés.

### C. Description botanique <sup>2,3,8-10</sup>

*Cannabis sativa* L. est une plante herbacée annuelle dioïque. Sa taille peut varier de 1 à 4 mètres de hauteur. Comme nous l'avons vu, bien qu'appartenant à la même espèce, les différents cultivars de cannabis pourront présenter des caractéristiques différentes. Il en est de même pour deux plants de la même sous-espèce de sexe opposé.

- La tige

La tige est dressée, cannelée avec un diamètre pouvant mesurer de 1 à 3 cm. Dans le cas de la production de chanvre textile, les tiges sont en général moins ramifiées, plus hautes, permettant une production plus importante de fibres. A l'inverse, dans le cas de la production de *Cannabis sativa var. indica*, les tiges seront moins hautes, mais plus ramifiées afin de maximiser le développement des fleurs.

Au sein d'une même sous espèce, les plants mâles auront des tiges plus grandes, mais la tige sera plus mince, moins ramifiée.

- Les feuilles

Les feuilles pétiolées sont de couleur vertes, opposées, palmatiséquées, avec 5 à 11 folioles de taille inégales et dentés.

Les folioles partent tous de l'extrémité distale du pétiole, mesurant 1 à 5 cm de long. Ces folioles présentes des nervations pennées opposées. Les folioles du *Cannabis sativa* var. *sativa* seront beaucoup plus longues, lancéolées, d'un vert assez clair. Les folioles du *Cannabis sativa* var. *indica* seront quant à elles plus larges, acuminées, tendant vers un vert plus foncé, parfois même avec des teintes violacées.



*Figure 1 : Différence morphologique des feuilles de cannabis suivant leur appartenance à la sous-espèce indica ou sativa*

Les feuilles comme la tige sont pubescentes. Cela est dû à la présence de cystolithes, des poils à sécrétion calcaire.

- L'appareil racinaire

Concernant l'appareil racinaire, il représente en moyenne moins de 10% de la masse totale de la plante. La racine principale peut parfois atteindre 2 mètres de profondeur, tandis que les racines secondaires resteront bien souvent entre 10 et 60 cm de profondeur. Les plants femelles possèdent un système racinaire beaucoup plus développé que ceux des plants mâles d'un même cultivar.

- Les fleurs

C'est au niveau des inflorescences que les principales différences entre les plants mâles et femelles seront visibles.

Les fleurs mâles sont organisées en panicules. Chaque fleur mâle possède 5 étamines épisépales, pendantes à filet court. Ce sont des étamines à anthères déhiscentes longitudinales. Elles sont entourées par 5 sépales de couleurs jaunes parfois verdâtres.

Les fleurs femelles quant à elles sont regroupées en cymes. Chaque fleur femelle possède 2 carpelles et 2 longs stigmates filiformes. Ces fleurs possèdent un calice urcéolé dont dépassent les 2 stigmates, venant envelopper l'ovaire. Elles ne possèdent pas de pétales mais sont supportées au niveau de la tige par des petites bractées. Ce sont sur ces bractées que l'on retrouvera la plus grande concentration de glandes résineuses, les trichomes, sécrétant les cannabinoïdes.

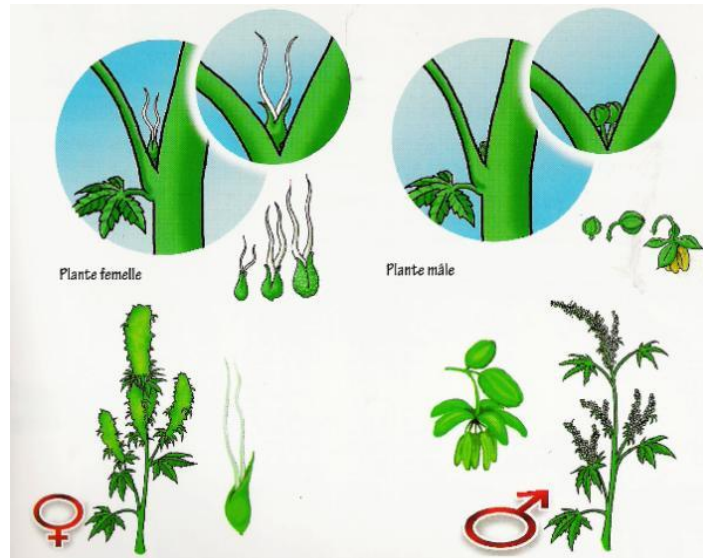


Figure 2 : Apparence des fleurs femelles et mâles du *Cannabis sativa* L.<sup>11</sup>

Ce sont des plantes anémogames, ce qui signifie que le pollen est transporté par le vent. L'ovule fécondé produit un akène, dont la graine à l'intérieur occupe tout le volume. Après fécondation il faut aux fleurs femelles entre 3 et 8 semaines pour produire l'akène. Ces akènes sont ovoïdes ont une taille comprise entre 2 et 5 mm de longueur. Nous avons vu que le cannabis faisait partie du clade des Eudicots. En effet chaque graine renferme 2 cotylédons. Ces cotylédons permettront à la jeune plantule de produire et puiser dans les réserves de la graine l'énergie nécessaire pour le début de sa croissance.



Figure 3 : Planche botanique illustrant les différentes parties de plantes du *Cannabis sativa* L.<sup>12</sup>

## D. Production des phytocannabinoïdes par la plante<sup>7,13-19</sup>

### a. *Que sont les phytocannabinoïdes ?*

Les phytocannabinoïdes sont des métabolites secondaires (des molécules produites par la plante, non indispensables à la survie de celle-ci). Ce sont des composés organiques n'étant pas directement impliqués dans les mécanismes de croissance ou de survie. Ce sont des molécules très difficilement solubles dans l'eau, mais facilement solubles dans les solvants huileux et l'éthanol. On recense actuellement plus de 120 phytocannabinoïdes différents.

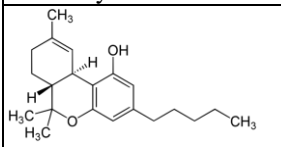
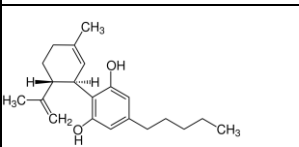
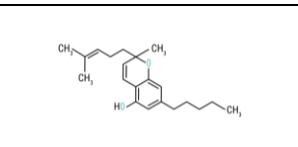
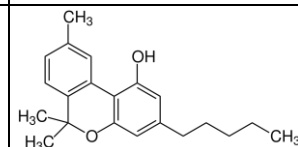
Tétrahydrocannabinol	Cannabidiol	Cannabichromène	Cannabinol
			

Tableau 1: Structure chimique des principaux cannabinoïdes retrouvés dans la plante de *Cannabis sativa* L.  
RICCHIERO Quentin

### b. *Lieu de synthèse des phytocannabinoïdes*

La durée de vie des plants de cannabis mâles est plus courte que celle des plants de cannabis femelles et leurs dernières semaines de croissance sont consacrées essentiellement à la production de pollen. Les plantes femelles vivent en général plus longtemps, dans le but d'augmenter leur chance de pollinisation, et développent des semences fertiles et abondantes. Un plant femelle de *Cannabis sativa* L. produira plus de cannabinoïdes en absence de pollinisation, la période de floraison étant prolongée. Des inflorescences plus grandes se développent et la synthèse de cannabinoïdes est avantageusement prolongée.

Il est possible pour un cultivateur de cannabis de féminiser les graines de cannabis produits par des plants afin de ne cultiver par la suite que des pieds femelles afin d'optimiser l'espace et donc le rendement. Cela peut se faire par :

- Rhodélisation : C'est la provocation volontaire d'un stress pour la plante, par modification de la photopériode lors de la phase de floraison, par une variation de pH du milieu, ou simplement en attendant quelques semaines après floraison de la plante femelle, sans récolte ni pollinisation, qui produira du pollen qui polliniser la plante produisant alors des graines sans chromosome mâle.
- Pulvérisation sur la plante d'argent colloïdal ou de thiosulfate d'argent : La pulvérisation de ces agents permet de bloquer l'action dans le cannabis de l'éthylène, hormone impliquée dans la détermination du sexe de la plante. La plante femelle sur

laquelle le produit a été pulvérisé va alors développer des fleurs mâles produisant du pollen. Cependant, la pollinisation par la plante par le pollen produit par ces fleurs conduira à la production exclusivement de graines féminisées, étant donné qu'aucune plante mâle n'intervient réellement dans cette pollinisation.

La production de cannabinoïdes se fait dans des proportions variables comme on l'a vu entre les sexes et au sein d'une même espèce entre les différentes parties de plante, ceux-ci étant majoritairement retrouvés dans les fleurs.

Ces cannabinoïdes sont synthétisés et stockés dans des structures microscopiques que l'on appelle des trichomes, qui renferment également plusieurs autres métabolites secondaires. Ces trichomes pourraient jouer un rôle défensif vis-à-vis des herbivores ou de stress environnementaux. Comme les plantes défendent les parties qui leur sont les plus utiles pour la survie de leur espèce, on retrouve la majorité des trichomes dans les tissus reproducteurs. C'est pourquoi les trichomes seront présents essentiellement au niveau des fleurs. On les retrouve également au niveau des feuilles en proportions beaucoup plus faibles.

On distingue dans les plants de cannabis 3 formes de trichomes différents :

- Trichomes capités sessiles
- Trichomes capités pédonculés
- Trichomes bulbeux

Les trichomes bulbeux ne jouent qu'un rôle mineur dans la production de métabolites secondaires comme les cannabinoïdes.

Cependant les trichomes capités sessiles et les trichomes capités pédonculés développent une tête glandulaire (ou tête à résine), avec à leur base des cellules sécrétoires. Au-dessus de ces cellules sécrétoires, sous la membrane externe du trichome, on retrouve un espace clos dans lequel sont séquestrés dans un mélange résineux les cannabinoïdes. Les trichomes capités pédonculés sont les plus grands et les plus nombreux. Ce sont eux qui sont retrouvés principalement sur le tissu floral. Les trichomes capités sessiles sont plus petits et sont retrouvés sur les feuilles principalement.



Figure 4 : Trichome capité pédonculé en gros plan<sup>20</sup>

### c. Synthèse des cannabinoïdes par la plante

La biosynthèse des cannabinoïdes, qui sont des composés terpénoïdes implique 2 voies différentes :

- La voie du Mévalonate cytosolique
- La voie MEP (Méthylérythritolphosphate plastidial) responsable de la biosynthèse de la partie terpénoïde

Le précurseur commun de tous les cannabinoïdes présents dans la plante est le CBGA : L'Acide CannaBinoGérolique. Il est lui-même formé grâce à une enzyme, la *Geranylpyrophosphate : olivetolate geranyltransferase* à partir de l'acide olivetolique (OLA) et du Geranylpyrophosphate (GPP).

L'OLA dérive de la voie polycétidique. Il s'agit de condensations successives des sous-unités acétyles ou malonyles par des enzymes spécialisées : Les *Polycétides synthases* (PKS). C'est la voie du mévalonate cytosolique, ayant lieu dans le cytoplasme et les mitochondries. L'olivetol est d'abord formé pour ensuite être converti en OLA par l'olivetol synthase. La partie phénolique de ce composé trouve son origine dans la succession de réactions faisant intervenir les PKS.

Le GPP dérive principalement de la voie MEP/DOXP (voie du Méthylérythritophosphate plastidial/1-Desoxy-D-xylulose-5-Phosphate) responsable de la synthèse de la partie terpénoïdes. La voie MEP/DOXP semble fonctionner dans le plaste. Le GPP est donc nécessaire à la production de la fraction terpénoïde des cannabinoïdes. Le passage par la voie MEP/DOXP n'est cependant pas essentielle.



On estime à 98% la part de GPP issu de cette voie, les 2% restant pouvant être dérivés de la voie du mévalonate cytosolique.

Ce GPP nécessite en amont la production de 2 molécules : L'IPP (Disphosphate d'isopentanyl) et du DMAPP (Disphosphate de diméthylallyl). Ils sont majoritairement produits par la voie MEP/DOXP à plus de 98%, mais peuvent également être produits par la voie du mévalonate.

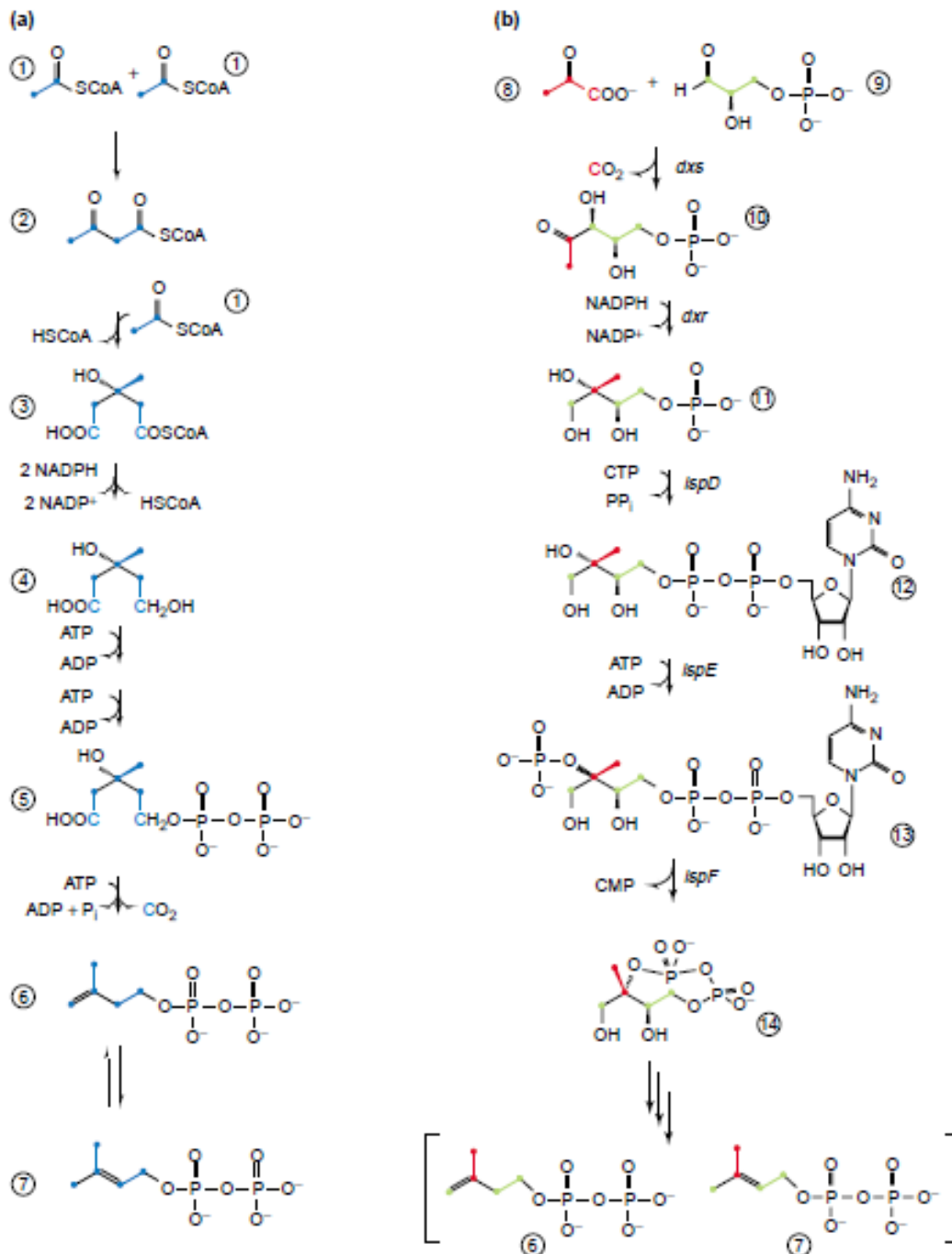


Figure 5 : La voie du mévalonate (a) et la voie MEP/DOXP permettent toutes les deux la production du GPP, essentiel à la production d'IPP (6) et du DMAPP(7)<sup>16</sup>

Dans la voie du mévalonate, les atomes de carbones de l'IPP et du DMAPP trouvent leur origine dans les condensations successives de 3 molécules d'Acétyl-CoA en 3-hydroxy-3-

méthylglutaryl-CoA. On assiste ensuite à une réduction puis une phosphorylation et une décarboxylation ATP-dépendante amenant à la production de l'IPP, pouvant être converti en DMAPP par l'action d'une isomérase.

Dans la voie non mévalonique, autrement appelée voie MEP/DOXP, les atomes de carbones de l'IPP et du DMAPP proviennent du pyruvate et du D-glycéraldéhyde-3-phosphate. Ils sont d'abord convertis en 1-désoxy-D-xylulose-5-phosphate par décarboxylation. Une série de réactions intermédiaires amènera à la production de 2C-méthyl-D-érythritol 2,4-cyclodiphosphate. Les réactions conduisant à la production de l'IPP et du DMAPP à partir de ces composés restent pour l'instant inconnus.

Il est donc tout à fait possible pour la plante de produire les 2 précurseurs du GPP, responsable de la partie terpénoïde par le biais de 2 voies différentes. En condition physiologique, la voie du mévalonate produirait moins de 1% du GPP produit par la plante. La possibilité pour la plante du relai de production de composés comme le GPP en utilisant une voie de substitution pourrait permettre de palier un stress subit, un manque de précurseurs exogènes etc.

La production de CBGA à partir du GPP et de l'OLA se fait via la réaction suivante :

GPP + 2,4-dihydroxy-6-pentylbenzoate (Acide Olivetolique ouvert) = Diphosphate + Acide Cannabigerolique

Une fois le CBGA formé, il est ensuite converti en différents cannabinoïdes par des oxydoréductases comme entre autres :

- L'acide cannabichromique synthase : Formation du CBCA
- L'acide cannabidiolique synthase : Formation du CBDA
- L'acide  $\Delta$ -9-THC synthase : Formation du  $\Delta$ -9-THCA

Ces différents cannabinoïdes pourront à leur tour être transformés par des enzymes pouvant donner lieu à la production d'autres cannabinoïdes.

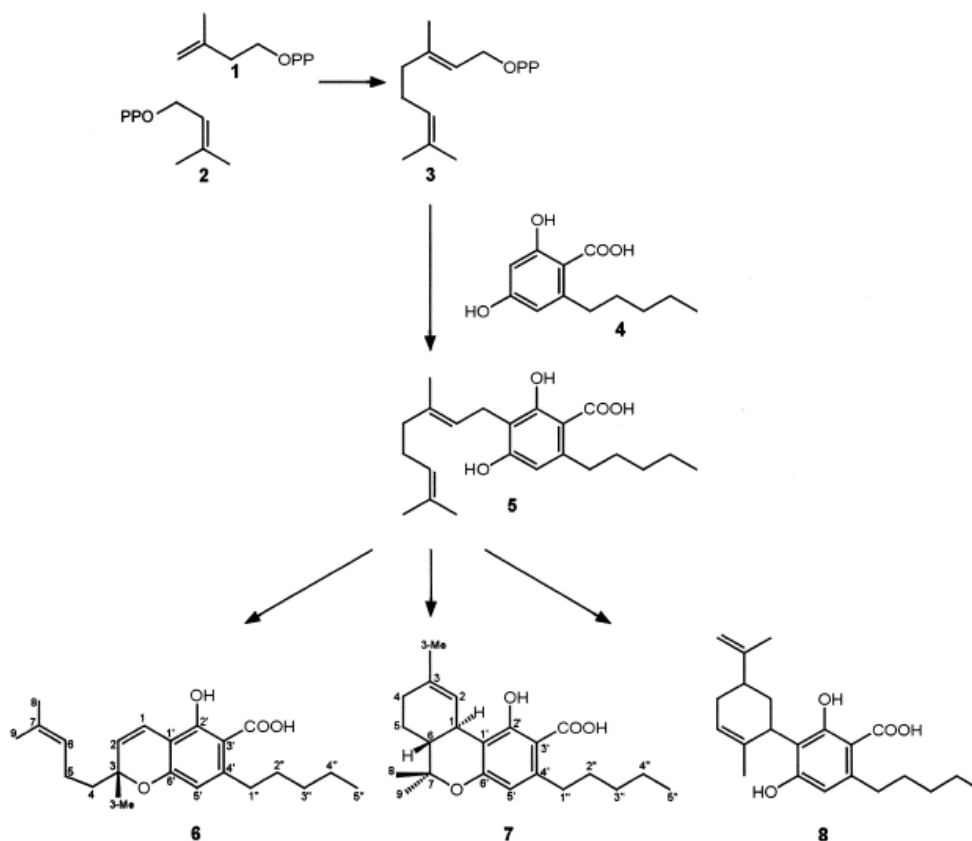


Figure 6 : La formation du GPP (3) à partir de l'IPP (1) et du DMAPP (2) permet la production de CBGA, précurseur commun de tous les cannabinoïdes.<sup>15</sup>

d. Les autres composés retrouvés dans le cannabis<sup>21,22</sup>

En plus des cannabinoïdes, d'autres molécules d'intérêt sont retrouvées dans le cannabis.

C'est le cas premièrement des terpènes. Dans le cannabis au moins 200 terpènes différents peuvent être retrouvés. Ce chiffre pourrait cependant être sous-estimé. Ce sont des hydrocarbures produits par les plantes, souvent responsables des propriétés organoleptiques du matériel végétal.

Le myrcène, qui est un monoterpène, ou encore le  $\beta$ -caryophyllène (molécule odorante servant à la recherche de cannabis par les chiens de la brigade cynophile), et l' $\alpha$ -humulène, des sesquiterpènes sont retrouvés dans la grande majorité des sous-espèces de cannabis.

D'autres terpènes n'ont été identifiés que dans certaines variétés de cannabis.

Ces molécules ne sont pas réparties homogènement dans la plante. Certaines parties de plantes sont dépourvues de terpènes, comme les graines. On en retrouve en beaucoup plus grande quantité dans les fleurs et les feuilles.

D'autres molécules, les flavonoïdes sont également produits par les plants de cannabis. Ce sont des métabolites secondaires, produits par les plantes agissant comme des anti-oxydants, les protégeant ainsi contre le stress oxydatif.

On a identifié au sein des différentes variétés de cannabis une vingtaine de flavonoïdes. On peut citer entre autres le kaempférol, la quercétine, la lutéoline, retrouvés dans différentes plantes ou la cannflavine A et la cannflavine B, présents uniquement dans le cannabis.

#### E. Cannabis thérapeutique, Cannabis « récréatif », Chanvre bien-être, Chanvre textile : De quoi parle-t-on ?<sup>23-25</sup>

Premièrement, pour la suite de ces recherches, bien que l'appellation de cannabis récréatif fasse partie du langage courant, on préférera l'utilisation du terme « cannabis non-médical ». En effet, on pourra regrouper au sein de ce terme, les usagers utilisant le cannabis comme drogue et ceux utilisant le cannabis en automédication.

On pourra, pour ces 4 appellations différentes, former premièrement 2 sous-groupes :

- Le chanvre « bien-être » et le chanvre textile : La teneur maximale de THC retrouvée dans le matériel végétal est fixée à 0,2%.
- Le cannabis thérapeutique et le cannabis non-médical : La teneur en THC est bien souvent supérieure à la limite fixée pour le chanvre.

Ces recherches portent essentiellement sur le cannabis destiné à un usage thérapeutique. Il est cependant difficile de pouvoir faire le tri entre ces appellations en se basant par exemple uniquement sur le ratio THC/CBD dans la plante.

En effet une même plante peut aussi bien faire l'objet d'un usage non-médical que d'un usage thérapeutique.

Le cannabis thérapeutique désigne ici le cannabis utilisé comme médicament, prescrit par un professionnel de santé pour un patient donné en vue de traiter un ou plusieurs symptômes. La consommation de cannabis se fait donc dans le cadre d'un parcours de soin minutieusement respecté. La production de ces produits respecte les bonnes pratiques de fabrications (BPF). La traçabilité du produit, de qualité pharmaceutique, est respectée.

Pour les usagers du cannabis non-médical (bien qu'il soit tout à fait possible que la consommation ait lieu en vue de soulager un symptôme, à l'aide d'une variété de cannabis cultivée par un laboratoire pharmaceutique), la consommation aura lieu en dehors du parcours

de soin. La traçabilité du produit est bien souvent inexistante, à cause de l'illégalité des opérations et des nombreux intermédiaires en jeu.

Il en va de même pour la différence entre le chanvre « bien-être » et le chanvre textile. Les variétés de cannabis utilisées peuvent être les mêmes pour ces 2 appellations, mais leur utilisation permet leur distinction. La teneur en THC retrouvée dans le matériel végétal ne doit pas dépasser 0,2%.

Le chanvre bien-être est dépourvu d'effets psychotropes. Seront alors utilisées soit des fleurs séchées, qui pourront être fumées, vaporisées ou encore infusées, soit sous la forme de produits transformés, comme des gélules, des crèmes, des extraits huileux ou des aliments préparés à base de cannabis. L'effet recherché n'est plus le « high » provoqué par le THC, mais seront soit l'effet non psychotrope, relaxant, apaisant du CBD, soit l'apport nutritionnel et micro-nutritionnel des graines, connues pour être particulièrement riches en oméga-3, oméga-6, en protéines végétales et vitamines (B, C, E). Elles sont également riches en fibres.

Cette utilisation se fait en général en dehors de tout conseil médical, étant donné que ces produits sont vendus essentiellement dans des boutiques spécialisées de CBD. Si une souche habituellement utilisée comme chanvre « bien-être », venait à être prescrite par un médecin, pour traiter un symptôme ou une pathologie d'un patient, on parlerait alors de cannabis à usage thérapeutique.

Enfin, le chanvre « textile » est le cannabis produit pour l'utilisation des fibres de la plante, destinés à une utilisation dans des milieux comme le textile, l'automobile, l'isolation, la construction ou encore la papeterie.

## **2. La place du Cannabis dans l'Histoire de l'Homme<sup>26-30</sup>**

### **A. L'utilisation de *Cannabis sativa* L. à travers les civilisations**

La culture de *Cannabis sativa* L. occupe une grande place dans l'histoire de l'Homme. Des traces de son utilisation ont été retrouvées à travers différentes civilisations, pour des usages variés.

Il est communément admis que la région d'origine de la plante est l'Asie centrale et du sud. Il est cependant plus difficile de savoir à partir de quand les Hommes ont commencé à utiliser la plante.

Des traces d'utilisation du cannabis ont été retrouvées sur des sites que les scientifiques datent d'environ 12 000 ans à Taïwan. D'autres sites, comme des sites paléolithiques tchèques ont également mis en évidence une utilisation de la plante par les Hommes à cette époque. Pour rappel, la période paléolithique débute il y a environ 3 millions d'années pour se terminer il y a environ 10 à 12 000 ans. C'est également le cas en Chine, où les fouilles du site archéologique de Xianrendong ont vu apparaître des pots décorés de fibres spiralées de chanvre vieux de 10 000 ans. Ces sites, sans pouvoir dater précisément leur ancienneté, seraient les traces des premiers usages du chanvre. Bien que géographiquement éloignés, les deux sites archéologiques permettent de comprendre que les hommes utilisaient déjà le cannabis pour la fabrication de textiles, de vanneries et de cordages.

La plante a ensuite connu un succès à travers les siècles et les civilisations. En Asie centrale, on cultive du cannabis depuis l'antiquité comme source de fibres, d'aliments, d'huiles et de médicaments.

Les premières traces d'utilisation du *Cannabis sativa* L. dans le domaine médical sont retrouvées dans la plus ancienne pharmacopée du monde : le Pen-ts'ao, compilé en Chine au 1er siècle de cette ère, mais basée sur les traditions orales transmises depuis Chen Nung il y a environ 5 000 ans (2 737 av. J.-C.). Dans ce texte, la plante est citée comme étant un remède contre la fatigue, les douleurs rhumatismales et intestinales, la constipation, les troubles de l'appareil reproducteur féminin et le paludisme. On y décrivait également une utilisation des graines pour la production d'huiles végétales. Mais les chinois n'utilisaient que les graines de cannabis à des fins médicales : Celles-ci continuent d'ailleurs d'être utilisées comme laxatives dans la médecine chinoise.



Figure 7 : L'empereur Chen Nung avec l'évolution des sinogrammes permettant de désigner le cannabis<sup>30</sup>

On sait que les graines ont une teneur pauvre voire nulle en THC, principal psychoactif de la plante. Elles sont cependant riches en acides- $\gamma$ -linoléique, dont l'utilisation en usage cutané

permet de traiter des maladies comme l'eczéma, le psoriasis ou bien encore par voie orale pour des maladies comme l'athérosclérose ou encore la polyarthrite rhumatoïde par exemple.

La découverte des propriétés psychoactives du cannabis pourrait n'être que le fruit du hasard notamment après la combustion de la plante ou de parties de plantes. Les premières traces d'utilisation des propriétés psychoactives de la plante pourraient avoir émergé au Turkménistan il y aurait environ 5 000 ans. D'autres scientifiques voient plutôt le début de l'utilisation des propriétés psychoactives avec les textes védiques indiens, mentionnant le *soma*, il y a 3500 ans, breuvage rituel permettant de communiquer avec les dieux. La découverte de ces effets psychoactifs a permis alors à l'Homme de s'intéresser à la sélection des différents cultivars en fonction de la recherche par exemple, soit de plantes ayant une richesse fibreuse, soit de plantes ayant des propriétés euphorisantes pour les rites religieux. En 2008 dans le désert de Gobi, 800g de cannabis, daté d'il y a 2700 ans a été découvert à l'intérieur d'un mortier en bois dans la tombe d'un homme du peuple nomade des Gushi. L'analyse chimique des restes végétaux a montré un taux élevé en THC. Selon les chercheurs un tel taux n'a pu être obtenu à cette époque qu'en procédant à une sélection des cultivars.

En effet, l'utilisation du cannabis dans les religions a été retrouvée dans plusieurs cultures asiatiques, notamment en Inde et au Tibet, où étaient pratiqué l'Hindouisme et le Bouddhisme. On utilisait les fleurs séchées et la résine de cannabis pour faciliter la méditation et la communication avec les esprits. En Inde, en plus de la connotation religieuse forte qu'a gardé le cannabis, expliquée par son utilisation lors de rites religieux, le cannabis est également plus largement utilisé, en tant que médicament, ainsi qu'en usage récréatif. A tel point que certains traités religieux dont l'Atharva Veda désigne la plante comme source de bonheur donatrice de joie et apporteur de liberté. Dans les traités médicaux, on a pu observer que le cannabis en Inde était utilisé comme analgésique, hypnotique, tranquillisant, anti-inflammatoire, antibiotique, antiparasitaire, digestif, diurétique, stimulant de l'appétit, anticonvulsivant ou encore antispasmodique.

Il y a 4000 ans environ l'usage du cannabis gagne les bords du Nil. On le retrouve mentionné sur le papyrus d'Ebers (datant du XVI<sup>ème</sup> avant J.-C.) le plus important traité médical de l'époque égyptienne antique. Son utilisation est également mentionnée sur les argiles assyriennes.

Il sera également connu des Grecs et des Romains, qui donnèrent le nom au cannabis. Hérodote relatara l'utilisation de la plante par le peuple Scythe et écrit que ces derniers sont à l'origine de l'importation de l'utilisation du cannabis en Europe notamment, Diodorus quant à lui décrit celle

faite par les femmes égyptiennes comme antalgique, tandis que Pline parlera de l'utilisation des racines dans le soulagement des douleurs. Galien, médecin à Rome, écrira des notes sur le cannabis apprécié par la classe aristocratique romaine, dans lesquelles il conseillait de finir le déjeuner par un dessert à base de cannabis.

Ce sont les romains qui commencent à cultiver et commercialiser le cannabis à grande échelle en région méditerranéenne afin de fabriquer des textiles, cordages, voiles. Ces plantations étaient les fameuses Canebières de Marseille anciennement appelées *Cannebis*.

L'utilisation du cannabis gagne alors peu à peu les bords de Méditerranée. Cependant à cette époque, l'utilisation du cannabis était associée à de mauvaises conditions sociales dans le monde arabe.

Il se répand également en Afrique au XVII<sup>ème</sup> siècle où il trouvera sa place dans les pratiques traditionnelles du Congo et dans Afrique de l'Est. Durant la traite négrière, il traverse l'Océan Atlantique. Le cannabis n'est pas une plante endémique d'Amérique du Nord. Ce sont les colonies espagnoles et britanniques qui plus tard ont importé les variétés fibreuses permettant la fabrication de textiles pour la solidité et la résistance de ses fibres.

Durant l'ère moderne, la commercialisation du cannabis s'accélère pour le commerce manufacturier. Cependant, les effets psychoactifs étaient bien connus et le pape Innocent VIII condamna la consommation de cannabis en 1484. Son utilisation est alors punie pour sorcellerie.

De nombreux herboristes à cette époque explorent les différents continents et permettent de mettre en avant les valeurs thérapeutiques de la plante et l'utilisation traditionnelle qu'en font les autres civilisations.

Lors de la conquête de l'Inde notamment par la compagnie britannique des Indes orientales, *Cannabis sativa* L. était commercialisé sous différentes formulations : Bhang, Ganja, Charas.

- Le Bhang : Préparé à base de feuilles séchées, les fleurs sont retirées. Le pouvoir psychoactif est faible.
- Ganja : Préparé à base de fleurs femelles. Pouvoir psychoactif plus important.
- Charas : Exclusivement la résine autour des fleurs femelles. Fort pouvoir psychoactif.



Contrairement au Bhang donc, le Ganja et le Charas étaient consommés pour la recherche du pouvoir psychoactive de ces préparations.

Carl Linné, inventeur de la nomenclature binomiale publie *Species Plantarum*, où la plante sera pour la première fois nommée : *Cannabis sativa* L.

Au cours du XVIII<sup>ème</sup> siècle, les premières recherches scientifiques et publications d'études sont réalisées par le docteur O'Shaughnessy. Cet Irlandais s'étant inspiré d'utilisation par différentes civilisations souhaite introduire l'utilisation de cette plante dans la médecine occidentale et apporte donc une approche plus scientifique. Il serait le premier à avoir fait une étude clinique rigoureuse de l'utilisation du cannabis, en appliquant une méthodologie expérimentale, notamment en testant en amont l'innocuité de ses préparations sur des animaux. Puis il a testé ses teintures alcoolisées de cannabis chez des patients souffrant de pathologies comme l'épilepsie, les rhumatismes, le choléra ou encore le tétanos : Il décrit alors les propriétés myorelaxantes et antalgiques.

Des travaux similaires, cette fois plus axés sur la santé mentale seront faites en parallèle par le Dr Jacques Joseph Moreau en France. Les travaux du Dr Moreau également initiés au cours de voyages où il a observé l'utilisation du haschisch dans la culture Arabe permettront d'étudier les effets de la consommation de cannabis sur la maladie mentale. A cette époque se réunissaient dans un Hôtel à Paris de grands intellectuels comme Baudelaire, Balzac, Dumas, Flaubert, Delacroix, Daumier ou encore Nerval, afin de consommer ensemble du *Dawamesk*, une confiture de chanvre indien. Ces réunions, appelées « Club des Haschischins », se faisaient en présence du Dr Moreau, lui permettant de tenter de comprendre les effets somatiques et psychiques du cannabis. De ces observations a été écrit le livre « Du Haschisch et de l'aliénation mentale. Études psychologiques ».

Durant la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, plus d'une centaine d'articles seront publiés en Europe et USA. Des laboratoires comme Mercks, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, commercialisent des préparations comme des extraits ou teintures de cannabis.

Les indications médicales retenues dans ces pays au début du XX<sup>ème</sup> siècle étaient :

- Sédatif ou Hypnotique, utilisé dans le traitement de l'insomnie, la mélancolie, la prise en charge du délirium tremens, le tétanos, la rage ou encore la tuberculose.
- Analgésique utilisé pour les maux de tête, les migraines, la fatigue oculaire, la ménopause, les tumeurs cérébrales, les névralgies, les gastrites, les ulcères, le troubles

utérins, les dysménorrhées, l'inflammation chronique, les rhumatismes, les hémorragies du post-partum, l'eczéma, le prurit ou encore la crise de goutte.

- Autres utilisations plus variées, comme la stimulation de l'appétit, la digestion, les névroses, les dyspepsies, le choléra, les vertiges ou l'impuissance sexuelle chez l'homme.

## B. Déclin de l'utilisation du cannabis durant le XX<sup>ème</sup> siècle

Plusieurs raisons pourraient expliquer un déclin de l'utilisation de cette plante durant le XX<sup>ème</sup> siècle. La principale étant la grande variabilité de l'efficacité thérapeutique de la plante et de ses produits, suivant la variété cultivée, l'âge, le mode de préparation rendait l'utilisation hasardeuse, pouvant aussi bien entraîner un surdosage, qu'une absence d'efficacité. Les principes actifs présents dans le cannabis n'avaient pas été isolés et de nombreux médicaments sont apparus à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, ayant une efficacité démontrée, pour des doses fixes ce qui rendait la réponse aux traitements moins aléatoire. C'est notamment le cas de l'utilisation de l'aspirine et des injections de morphines comme antalgiques, ainsi que des barbituriques, de l'hydrate de chloral et le paraldéhyde qui concurrencent le cannabis sur les effets narcotiques et sédatifs.

La convention de Genève de 1925, durcissant la loi internationale concernant les drogues, marque un tournant dans l'utilisation du cannabis en médecine. A partir de là de nombreuses restrictions légales ont limité l'utilisation médicale et les recherches. Il sera retiré de la pharmacopée britannique en 1932. Aux USA, c'est en 1937 que la production, possession et vente de cannabis sont interdits par la loi fédérale connue sous le nom de Marihuana Tax Act. La loi n'interdit pas la consommation mais l'utilisateur doit s'affranchir d'une taxe, dont le montant diffère en cas d'utilisation médicale ou récréative. Même s'il n'y a pas de réelle interdiction, le non-paiement de la taxe peut entraîner des amendes chères et un risque d'emprisonnement. Ces mesures punitives ont entraîné durant longtemps une suspension de toutes les recherches sur l'usage médical aux USA.

## C. Un regain d'intérêt à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle

C'est en 1964 que la structure du  $\Delta$ -9-THC est découverte par le Pr. Gaoni et le Pr. Mechoulam, entraînant un véritable regain d'intérêt pour son utilisation. En plus de cette découverte, le mouvement hippie des années 1960 a participé à augmenter considérablement l'usage récréatif chez les jeunes à travers le monde. La proportion de jeunes adultes ayant consommé au moins une fois du cannabis aux USA est passée de 5% en 1967 à 64% en 1971. La hausse de la

consommation et le début de la découverte de la composition chimique de la plante a fortement contribué à la multiplication des travaux de recherche.

Un nouvel élan est donné par la découverte au début des années 1990 de l'anandamide et la description du système endocannabinoïde. La caractérisation des récepteurs CB1 et CB2 par la suite intensifiera encore les travaux de recherche.

Certains pays changent alors progressivement leur politique en matière de lutte contre le cannabis afin de permettre la poursuite des recherches. Certains pays, comme les Pays-Bas, vont même jusqu'à le dépénaliser, voir le légaliser.

Depuis, le nombre de recherches et de publications ne cessent d'augmenter en se basant sur des travaux sérieux, méthodologiquement pratiqués, avec des études en différentes phases.

Ainsi, un nouveau cycle commence pour l'utilisation des dérivés du cannabis en tant que médicaments. C'est maintenant une utilisation des cannabinoïdes grâce à l'*evidence based medicine*.

### **3. Etat des lieux de la consommation**

#### **A. Etat des lieux de la consommation Française<sup>31-34</sup>**

Depuis l'an 2000, l'OFDT (Observation Française des Drogues et Toxicomanies) réalise régulièrement durant les journées défense et citoyenneté, en lien avec la direction du service national et de la jeunesse, une enquête sur la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis chez les jeunes de 17 ans.

Les niveaux mesurés lors de la neuvième enquête, durant l'année 2017, sont les plus bas depuis le lancement de l'étude, durant laquelle près de 240 000 jeunes ont été interrogés. En effet, la part de jeunes de 17 ans déclarant ne jamais avoir consommé de cannabis a nettement augmenté passant de 50% des jeunes ayant déjà expérimenté le cannabis en 2002, à 39% en 2017. Cette baisse vaut pour l'ensemble des consommations concernant le cannabis, qu'elle soit une simple expérimentation, où encore un usage régulier qui recule également de 5 points entre 2002 et 2017 passant de 12,3% d'utilisateurs réguliers à seulement 7,2%.

Le seul indicateur n'ayant pas évolué au cours de toutes ces années est l'âge de la première consommation, stagnant à 15,3 ans chez les jeunes de 17 ans ayant déjà consommé du cannabis. La consommation est légèrement plus précoce dans la population masculine.

Cependant, quand on regarde maintenant la consommation chez les 18-64 ans, entre 2005 et 2017, la tendance s'inverse, avec une nette augmentation de la consommation dans la population générale. La part de la population déclarant avoir déjà expérimenté la consommation de cannabis gagne 44,5% en 12 ans, passant de 31%, à 45% soit environ 17 millions de personnes. Il en est de même pour les consommations plus régulières, avec une augmentation de près de 60% des personnes déclarant un usage mensuel, passant de 4 à 6,4% de la population interrogée.

Au total, chez les 11-75 ans, ce sont plus de 18 millions d'expérimentateurs en France, avec près de 5 millions de personnes ayant consommé au moins une fois dans l'année. De ce fait, la France se classe au niveau européen comme le pays ayant la plus forte consommation de cannabis.

Bien que le nombre d'expérimentateurs ait diminué chez les jeunes de 17 ans, on observe cependant une augmentation de la fréquence des usages problématiques. Parmi les jeunes consommateurs, 25% d'entre eux avaient une consommation à risque en 2017 (contre seulement 22% en 2014), avec une prévalence nettement plus forte chez les garçons (29%) que chez les filles (20%). Sur la population totale des jeunes de 17 ans, cela représente 7%, soit 60 000 personnes ayant une consommation problématique du cannabis.

Concernant la population des 18-64 ans, ce sont 25% des usagers qui sont considérés comme ayant une conduite à risque avec le cannabis, gagnant 3 points par rapport à 2014, avec là encore une prévalence supérieure chez les hommes que chez les femmes. Au total, 3% des 18-64 ans, soit un peu plus d'un million de personnes en France, sont considérés comme ayant un usage à risque de ce produit stupéfiant.

Ces chiffres sont cohérents avec le nombre de patients pris en charge au sein des CSAPA. Entre 2010 et 2016, 21 000 personnes supplémentaires citent le cannabis comme produit ayant le plus tendance à entraîner des problèmes, faisant passer le nombre de personnes de 38 000 à 59 000, soit une augmentation de 55%. Plus d'un tiers des consultations en CSAPA pour des problèmes liés au cannabis sont des personnes que l'on a orientées vers une consultation à la suite d'une interpellation. On peut estimer que le nombre de personnes consultant un professionnel de santé dépasse 59 000, si l'on compte les personnes essayant de se faire aider par leur médecin traitant, à l'hôpital ou encore leur pharmacien.

Au niveau de la répartition territoriale, on constate dans l'ouest et le sud, une plus forte prévalence à l'expérimentation du cannabis en France.

La qualité et la diversité des produits retrouvés sur le marché du cannabis évoluent également beaucoup. En effet, les concentrations en phytocannabinoïdes retrouvées sur le marché actuellement sont nettement plus importantes que celles retrouvées dans le cannabis au début des années 2000. Cela est d'autant plus vrai pour la résine de cannabis, dans laquelle la concentration moyenne en THC a triplé les quinze dernières années, avoisinant parfois les 30%. Celle des fleurs de cannabis connaît une augmentation plus modeste, mais les concentrations ont tout de même augmenté de près de 40% sur la même période.

Il faut noter en parallèle de l'augmentation des concentrations en cannabinoïdes dans les produits, une augmentation des formes de cannabis disponibles sur le marché. Des extraits de cannabis, plus concentrés en cannabinoïdes, comme les wax ou la cire BHO. On a également vu arriver sur le marché des cannabinoïdes de synthèse, beaucoup plus puissants que leurs analogues naturels. On reviendra sur ces différentes formes un peu après.

Cette augmentation de la teneur en cannabinoïdes et de la qualité des produits a pour conséquence une augmentation des prix pour les consommateurs depuis quelques années, alors qu'il était en baisse depuis le début des années 2000. Un rapport du gouvernement de 2016 estime le chiffre d'affaires généré par la vente de cannabis en France à environ 1 milliard d'euros.

Suivant les produits consommés, la zone d'importation n'est pas la même. La résine de cannabis viendra principalement du Maroc, quand les fleurs séchées de cannabis viennent quant à elles de pays comme les Pays-Bas, l'Espagne ou encore la France, où on estime que 150 à 200 000 consommateurs possèdent leur propre culture de cannabis.

## B. Les différentes formes et modes de consommation<sup>35-37</sup>

Le cannabis peut se décliner en une multitude de formes différentes.

On trouve tout d'abord les sommités fleuries, les « têtes de cannabis » qui sont les produits bruts de la plante.

A partir de ces produits bruts, il est possible d'obtenir des produits transformés. On pourra les classer en produits « concentrés », dont la préparation consiste essentiellement en l'accumulation de trichomes, obtenus par une action mécanique et les « extraits » obtenus à l'aide de l'utilisation de solvants, pour n'extraire et ne concentrer que certains composés.

On peut retrouver comme concentrés :

**La résine de chanvre (haschich, shit, chichon) :** Elle est obtenue par extraction mécanique, soit en frottant soit en tamisant les sommités fleuries pour récolter la résine pouvant prendre une couleur jaune à noire suivant le procédé d'extraction utilisé. La résine retrouvée en France est principalement produite au Maghreb.



*Figure 8 : Résine de cannabis<sup>38</sup>*

**Le Kief :** Le Kief est le plus souvent obtenu grâce à l'utilisation d'un grinder, outil permettant de broyer les têtes de cannabis, muni d'un tamis permettant de séparer les trichomes du reste des fleurs.



*Figure 9 : Kief récupéré après broyage et tamisage de la matière végétale à l'aide d'un grinder, outil permettant de broyer la fleur de cannabis. <sup>39</sup>*

**Le Charas :** Résine de cannabis obtenue en frottant dans la paume de la main les fleurs de cannabis avant l'étape du séchage. La friction va détacher les trichomes qui seront ensuite récupérés en frottant la paume pour récupérer la pâte obtenue.



*Figure 10 : Méthode de fabrication du Charas, par friction de la matière végétale dans la paume de la main, afin de récolter la résine<sup>40</sup>*

**Le Beurre de Marrakech :** Réalisé par filtration puis décantation d'une infusion de feuilles et fleurs chauffées avec du beurre et de l'eau.



*Figure 11 : Beurre de Marrakech fabriqué à partir de fleurs de cannabis, pouvant à son tour servir à l'élaboration d'autres recettes<sup>41</sup>*

On peut également obtenir des produits concentrés de trichomes purs. Certains produits peuvent atteindre des concentrations de THC très élevées, parfois mesurées à plus de 80%. Ce sont les extraits, comme :

**Teintures mères ou extractions :** Rick Simpson Oil, CBD oil  
Les préparations résultent d'une extraction à l'alcool des cannabinoïdes contenus dans les sommités fleuries ou la résine de chanvre.

**Concentrés solides :** (cire, miel d'ange, shatter, BHO). Ces préparations résultent de différentes techniques d'extraction, soit par pression et chaleur (Rosin Tech), soit par extraction sous pression au butane (Butane Honey Oil) ou au CO<sub>2</sub>.



*Figure 12 : Les différents aspects que peuvent prendre les extraits solides de cannabis<sup>42</sup>*

Suivant le type de produit auquel l'utilisateur aura à faire et suivant ses préférences de consommation, plusieurs procédés d'administration s'offrent à lui :

**L'inhalation :** Regroupe dans cette pratique, l'inhalation par combustion (cannabis fumé) ou la vaporisation. L'inhalation permet de ressentir les effets rapidement après consommation, généralement en quelques minutes. Le dosage est facilement contrôlé, ce qui permet, lorsque l'utilisateur connaît le produit, de facilement obtenir les effets avec l'intensité recherchée qui durent généralement 1 à 3h.

La méthode la plus utilisée est l'inhalation après combustion. Pour se faire sont utilisés aussi bien les fleurs de cannabis, que la résine ou encore le « pollen » (les trichomes récoltés par tamisage). Fumer du cannabis peut se faire soit en préparant une cigarette de fleurs de cannabis, soit en mélangeant les fleurs de cannabis, la résine ou le pollen, avec du tabac.

L'inhalation sans combustion se fait grâce à un vaporisateur. C'est un boîtier dans lequel est placé le plus souvent les sommités fleuries de cannabis. La possibilité de réglage de la température permet de chauffer la matière végétale sans entraîner de combustion, celle-ci apparaissant autour de 230°. On a ainsi une décarboxylation efficace, sans destruction des cannabinoïdes ou d'autres composés volatils présents dans la plante, permettant ainsi une inhalation avec préservation des propriétés organoleptiques, sans production d'hydrocarbures aromatiques.





*Figure 13 : Exemple de vaporisateur actuellement sur le marché. Les sommités fleuries de cannabis sont placées dans le boîtier, puis chauffées à la température sélectionnée.<sup>43</sup>*

L'inhalation peut également se faire à l'aide d'une pipe à eau, communément appelée « bang ». Le cannabis, qui peut être mélangé ou non à du tabac, est placé dans une douille insérée sur un tuyau plongé dans l'eau. La combustion du cannabis, associé à une lente inspiration du consommateur va entraîner l'accumulation de la fumée dans le récipient après avoir traversé l'eau. Il suffit ensuite de retirer la douille, qui provoquera un appel d'air permettant ainsi, grâce à une profonde et soudaine inspiration d'inhaler la totalité de la fumée d'un coup.

L'utilisation de pipes en verre, beaucoup plus simples, permettent également l'inhalation de la fumée après combustion.

Un autre mode de consommation du cannabis, largement répandu est l'**ingestion**. La consommation orale de cannabis est rendue possible par la production de « beurre de Marrakech » ou d'une huile de cannabis, étape permettant la décarboxylation des cannabinoïdes et leur solubilisation dans une matière grasse qui sera par la suite incorporé dans la recette suivie par le consommateur. Le délai d'action après ingestion est allongé. Les effets apparaissent au bout de 45 min à 1 heure.

**La voie sublinguale** est un mode de consommation moins répandue chez les consommateurs de cannabis récréatif. On retrouve ce mode de consommation plus souvent chez les consommateurs de CBD, sous forme d'huile en gouttes sublinguales ou sous forme de

pulvérisateur buccal. Les effets sont ressentis plus rapidement que lors d'une ingestion. Ceux-ci se font ressentir environ 20 minutes après la prise de la dose, n'étant pas retardé par les processus digestifs notamment l'effet de premier passage hépatique. La reproductibilité de la dose administrée est ici bien meilleure que lors d'une ingestion.

## 4. Le Cannabis en thérapeutique

### A. Le système endocannabinoïde<sup>44-53</sup>

Le Système Endocannabinoïde (SEC) de l'organisme comprend :

- Les récepteurs aux cannabinoïdes
- Les ligands de ces récepteurs
- Les enzymes de synthèse des endocannabinoïdes
- Les enzymes de dégradation des endocannabinoïdes
- Les systèmes de transport des endocannabinoïdes

Le système endocannabinoïde participe à la régulation d'un nombre très important de processus physiologiques comme l'homéostasie énergétique, la digestion, le développement de la spasticité synaptique, l'apprentissage, les cycles éveil/sommeil, la régulation du stress et de l'humeur, le contrôle de l'appétit. Un dérèglement du système endocannabinoïde pourrait être à l'origine de pathologies psychiatriques, inflammatoires, de maladies neurodégénératives.

#### *a. Les récepteurs aux cannabinoïdes*<sup>44,45,52,53</sup>

On connaît actuellement 2 récepteurs aux cannabinoïdes dans le corps. Les récepteurs CB1 et CB2. Ces récepteurs sont des protéines possédant 7 domaines transmembranaires, faisant partie des Récepteurs Couplés aux Protéines G, les RCPG de type Gi/Go.

#### - Les récepteurs CB1 :

Les récepteurs CB1 sont un des RCPG les plus abondant du SNC et SNP. Ils sont majoritairement présents au niveau neuronal mais on les retrouve également au niveau des astrocytes et des cellules gliales, cellules ayant une fonction de support et de protection des neurones.

Ils sont présents dans quasiment tout le SNC, allant, du cervelet en passant par cortex cérébral, de l'hippocampe mais également, le striatum, l'amygdale, les noyaux gris centraux ou le bulbe olfactif par exemple.

On le retrouve au niveau central et périphérique des voies de la douleur (substance grise périaqueducule, médulla ventrolatérale rostrale, neurones afférents de la corne dorsale de la moelle épinière, y compris les nocicepteurs périphériques et interneurons médullaires).

Il s'exprime également dans d'autres tissus et organes, comme les adipocytes, leucocytes, rate, cœur, poumons, foie, pancréas, estomac, intestin grêle et gros intestin, vessie, organes reproducteurs, muscles, os, articulations, peau.

#### - Les récepteurs CB2

Ce récepteur est quant à lui plus fortement concentré dans les tissus et cellules du système immunitaire, comme la microglie, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et serait responsable des effets immunomodulateurs. On le retrouve également présent dans le SNC mais principalement sur les cellules immunitaires activées (Lt, Lb, macrophages, monocytes, NK).

Son activation module la libération de cytokines et la migration des cellules immunitaires. On y retrouve donc un intérêt dans les pathologies comme la douleur, les pathologies inflammatoires, les cancers etc.

#### *b. Les Endocannabinoïdes<sup>44,46,52</sup>*

Plusieurs endocannabinoïdes ont été identifiés au sein de l'organisme :

- 3 Anandamide : L'anandamide vraie, l'homo- $\gamma$ -linolényl ethanol amide, docosatétraénoyl ethanol amide
- Le 2-AG
- Le 2-AG éther (Noladin)

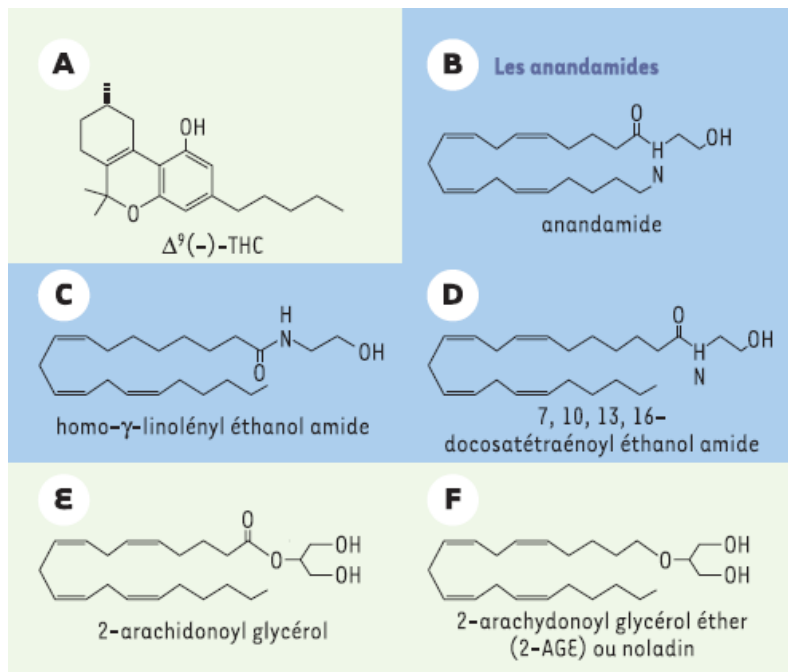


Figure 14 : Structure chimique des différents endocannabinoïdes et du Δ<sup>9</sup>-THC<sup>46</sup>

L'Anandamide (N-Arachidonylethanolamine = AEA) et le 2-AG (2-Arachidonoyl-Glycérol) sont les 2 principaux endocannabinoïdes. Les concentrations en AEA dans le cerveau sont comparables à celles de la dopamine ou de la sérotonine et celles de la 2-AG sont 170 fois supérieures aux concentrations de l'AEA.

Il a été démontré que ces molécules possèdent toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs classiques à l'exception du mode de stockage et de libération. À la différence de neurotransmetteurs classiques qui sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans les vésicules synaptiques en attendant leur libération par exocytose au sein de la fente synaptique au moment de la dépolarisation provoquée par l'arrivée de l'influx nerveux, les endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande dans les neurones et astrocytes. La nature lipidique des endocannabinoïdes empêche le stockage dans les vésicules synaptiques et entraîne une libre diffusion de ces molécules. On les qualifie de neurotransmetteurs non-conventionnels.

### c. Synthèse des Endocannabinoïdes<sup>44,46,53</sup>

La synthèse de l'AEA est dépendant de la modulation de la concentration du calcium intracellulaire à l'arrivée du potentiel d'action. L'acide arachidonique de la phosphatidylcholine, un phospholipide membranaire, est transféré grâce à une enzyme, la N-acyltransferase sur la phosphatidyléthanolamine. Ceci entraîne la formation de N-Arachidonoylphosphatidyléthanolamide (NAPE). La NAPE subit ensuite une hydrolyse grâce à la Phospholipase D spécifique de la NAPE, ce qui conduit à la synthèse d'AEA.

Le 2-AG quant à lui est formé par hydrolyse du phosphatidylinositol diphosphate, un autre phospholipide membranaire, par la phospholipase C- $\beta$ , pour former le Diacylglycérol (DAG). Le DAG est ensuite hydrolysé par la DAG-lipase en 2-AG.

*d. Activation des récepteurs aux cannabinoïdes<sup>44-46,48,53</sup>*

Les cannabinoïdes agissent principalement sur 3 voies de signalisation intracellulaire :

- La modulation de l'activité Adénylate cyclase
- La modulation de la perméabilité de canaux ioniques
- L'activation de la voie des protéines kinases activés par des agents mitogènes (MAP kinases)

L'AEA est un agoniste partiel des récepteurs aux cannabinoïdes. Il possède une liaison de plus haute affinité pour le récepteur CB1 par rapport à CB2. Il pourrait également être capable de se lier au récepteur VR1, un canal cationique non sélectif de la famille des TRP, impliqué dans la détection de stimulus nociceptif et la transduction de l'hyperalgie inflammatoire et thermique.

Le 2-AG se fixe également aux 2 types de récepteurs aux cannabinoïdes, mais possède une affinité plus forte pour CB1 que l'AEA. Contrairement à l'AEA qui est un agoniste partiel du récepteur CB1, le 2-AG sera un agoniste complet.

- Activation des Récepteurs CB1

L'activation des récepteurs CB1 post-synaptiques entraîne l'apparition d'un phénomène appelé DSI, Depolarization-induced suppression of inhibition. C'est un phénomène l'action rétrograde des endocannabinoïdes. Lors du passage de l'influx nerveux entre deux neurones, la dépolarisation du neurone post-synaptique entraîne la production d'endocannabinoïdes.

Ceux-ci vont alors agir comme des messagers intercellulaires rétrogrades, allant se fixer sur les récepteurs CB1 pré-synaptiques. Cette stimulation des récepteurs CB1 active les voies de signalisation intracellulaires qui lui sont associées, entraînant la fermeture de canaux calciques et l'ouverture de canaux potassique. Cette régulation des canaux ioniques ainsi que la localisation pré-synaptique préférentielle des récepteurs CB1 expliquent les effets inhibiteurs que peuvent avoir les cannabinoïdes sur la libération de neurotransmetteurs. Cela serait donc à l'origine d'une meilleure synchronisation neuronale et donc d'une amélioration de la transmission synaptique.

Ce phénomène de modulation de la transmission synaptique est retrouvé dans le système nerveux dans une multitude de voies différentes et peut moduler la libération de sérotonine, dopamine, acétylcholine, GABA, noradrénaline, glutamate, etc. au niveau des synapses inhibitrices ou excitatrices. Un grand nombre de recherches sont actuellement en cours visant cette modulation de libération des neurotransmetteurs. En effets, beaucoup de maladies sont liées à des déséquilibres du fonctionnement de ces différents neurotransmetteurs (comme la sérotonine dans la dépression, l'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer ou encore la dopamine dans la maladie de Parkinson par exemple)

- Activation des récepteurs CB2

L'activation des récepteurs CB2 entraîne une inhibition de la libération de cytokines ou de chimiokines pro-inflammatoires, ainsi que la migration, prolifération et activation de cellules immunitaires. Ceci a pour conséquence une régulation complexe du système immunitaire. La localisation du récepteur CB2 lui confère un rôle important dans l'homéostasie du système immunitaire.

Le récepteur CB2 est essentiellement exprimé au niveau périphérique, mais on le retrouve également dans les neurones et cellules gliales notamment en cas d'inflammation induites par maladies neurodégénératives. L'activation du récepteur CB2 inhibe la production d'agents neurotoxiques immunomodulateurs, comme les cytokines pro-inflammatoires, NO, TNF-alpha, IL-6, IL-1 et augmente l'activation de cytokines anti-inflammatoires comme IL-4 et IL-6.

Les récepteurs CB2 sont surexprimés au niveau de la microglie chez les personnes souffrant de maladies neurodégénératives. Ces cellules gliales s'activent par stimulation du CB2R par les endocannabinoïdes pour compenser les dommages neuronaux causées par ces maladies.

e. *Inactivation des Endocannabinoïdes*<sup>44,45,47,53</sup>

L'inactivation de l'AEA se fait par action couplée d'un transporteur de l'anandamide et d'une enzyme, la FAAH. Cette FAAH (Fatty acid amine hydrolase) va hydrolyser l'AEA et conduire à la formation d'acide arachidonique et d'éthanolamine.

L'hydrolyse du 2-AG fait également intervenir une enzyme réalisant une hydrolyse, la MAGL, (monoacylglycérol lipase), en entraînant la formation d'une molécule de glycérol et d'acide arachidonique.

La dégradation de ces endocannabinoïdes semble ne pas prendre place au même endroit. En effet, la MAGL semble être retrouvée essentiellement au niveau pré-synaptique quand la FAAH serait retrouvée plutôt au niveau post-synaptique.

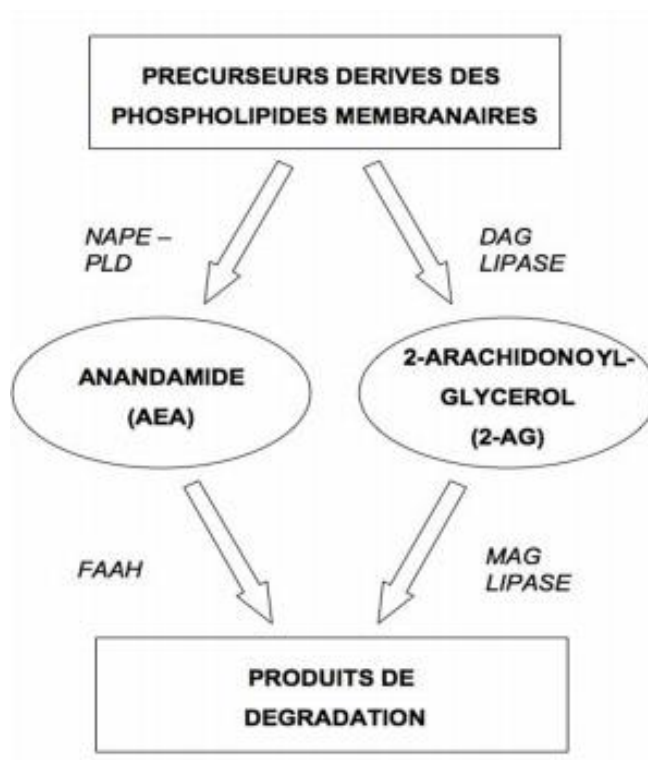


Figure 15 : Résumé de la voie de synthèse et dégradation des deux principaux endocannabinoïdes, l'AEA et le 2-AG<sup>47</sup>

## B. Pharmacologie des phytocannabinoïdes<sup>44,54</sup>

Lors de la consommation de cannabis, les effets ressentis par l'utilisateur résultent principalement de l'action des deux cannabinoïdes majoritairement présents dans la plante, le  $\Delta$ -9-THC et le CBD.

Le  $\Delta$ -9-THC peut se lier aux récepteurs CB1 et CB2 avec la même affinité pour ces deux récepteurs. C'est un agoniste partiel de ces 2 récepteurs, avec cependant une activité plus faible lors de la liaison aux récepteurs CB2 que lors d'une liaison aux récepteurs CB1. C'est la liaison du  $\Delta$ -9-THC aux récepteurs CB1 qui sera responsable des effets psychoactifs du cannabis. La liaison aux récepteurs CB2 quant à lui est plutôt responsable des effets immunomodulateurs.

Le  $\Delta$ -8-THC, retrouvé dans le cannabis en plus faible quantité, se lie également aux deux récepteurs CB1 et CB2 avec une affinité et une puissance équivalente à celle du  $\Delta$ -9-THC.

Le CBD par contre ne se lierait pas directement aux récepteurs CB1 ou CB2. Il semblerait par contre qu'il pourrait agir comme modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1. Cette particularité serait à l'origine de la diminution des effets psychoactifs du THC par la présence de CBD. Mais les effets du CBD pourraient également impliquer d'autres cibles. On pense actuellement qu'il pourrait inhiber l'action de la FAAH, responsable de la dégradation de l'anandamide, entraînant donc une augmentation des niveaux d'anandamide de l'organisme. Il pourrait également agir comme agoniste du canal TRPV1, comme agoniste indirect des récepteurs de l'adénosine, comme agoniste des récepteurs 5-HT1A ou encore comme modulateur allostérique positif des récepteurs glycinergiques.

Bien que le THC et le CBD soient les 2 cannabinoïdes les plus étudiés jusqu'ici, les recherches actuellement ont permis de commencer à élucider le mécanisme d'action de certains autres cannabinoïdes présents dans le cannabis.

On sait par exemple que le CBG agit comme agoniste partiel sur les récepteurs CB1 et CB2. Il pourrait également avoir une action inhibitrice des cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2).

Le CBN pourrait agir comme agoniste partiel des récepteurs CB1, avec une puissance d'environ 10% de celle du  $\Delta$ -9-THC.



## C. Pharmacocinétique des cannabinoïdes<sup>54-57</sup>

La pharmacocinétique varie beaucoup selon certains facteurs comme la forme utilisée, la chronicité ou non de la consommation, la voie d'administration, les habitudes de consommation ou encore les variabilités inter-individuelles.

### a. *Absorption*<sup>54-57</sup>

Les cannabinoïdes sont des molécules très lipophiles, rapidement absorbées.

#### - Cannabis fumé ou inhalé :

La biodisponibilité du  $\Delta$ -9-THC lorsque qu'il est inhalé varie suivant la chronicité de la consommation. Elle se situera entre 10 à 14% chez les consommateurs occasionnels, quand il se situera autour de 25% chez les consommateurs réguliers.

Le  $\Delta$ -9-THC est détecté dans le sang à peine deux minutes après la première inhalation et la concentration maximale est obtenue 7 à 10 minutes plus tard. Il a été constaté que le moment de survenue du pic et de manière plus générale, la biodisponibilité sont influencés par divers paramètres : le nombre d'inhalations, le délai entre chaque inhalation, le volume et la durée des inhalations, la pratique « d'apnée » lors d'une inhalation, la profondeur d'inhalation et la chronicité d'utilisation.

La biodisponibilité du CBD à partir d'un produit fumé est légèrement plus élevé, étant d'environ 31% avec une fourchette allant de 11 à 45%

La bioéquivalence entre une consommation de cannabis fumé ou vaporisé n'a pas été établie de manière évidente.

#### - Cannabis Ingéré :

L'absorption du  $\Delta$ -9-THC quand il est consommé par voie orale est beaucoup plus lente et beaucoup plus aléatoire.

Seulement 10 à 20% du  $\Delta$ -9-THC ingéré est absorbé, mais l'importance de l'effet de premier passage hépatique qui entraîne un hydroxylation du  $\Delta$ -9-THC, fait que la biodisponibilité finale de la molécule ne sera que de 4 à 12%. Elle pourra cependant être augmentée par ingestion simultanée de corps lipophiles.

Le pic est obtenu après 60 à 120 minutes après ingestion, mais peut être encore plus tardif, jusqu'à 4 à 6h.

*b. Distribution*<sup>54-57</sup>

La distribution dans l'organisme commence immédiatement après son absorption. Cette distribution est surtout importante dans les tissus adipeux et les organes fortement irrigués comme le cerveau, le cœur, les poumons, le foie ou encore la rate.

Dans le secteur vasculaire, 90% du  $\Delta$ -9-THC est plasmatique. Dans le plasma, 95 à 99% du  $\Delta$ -9-THC se retrouve lié aux protéines plasmatiques, essentiellement les lipoprotéines et en plus faible proportion lié à l'albumine.

C'est cette forte liaison aux protéines plasmatiques qui limite la biodisponibilité initiale. Le volume de distribution précoce est donc faible pour une substance lipophile, de l'ordre de 2,5 à 3 L/kg., variant cependant entre les consommateurs ponctuels et régulier chez qui le volume de distribution initial est bien supérieur (6,38 +/- 4,1). A l'équilibre, le volume de distribution est d'environ 10L/kg.

*c. Métabolisation*<sup>54-57</sup>

Le métabolisme des cannabinoïdes est complexe. Uniquement pour le  $\Delta$ -9-THC, plus de 100 métabolites sont identifiés.

Le métabolisme du  $\Delta$ -9-THC implique, une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison. Il subit une hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique, essentiellement hépatique par un cytochrome p-450 (CYP2D6) qui conduit à la formation du métabolite actif majeur, le 11-OH-THC, également psychoactif, dont la concentration sanguine est toujours inférieure à celle du  $\Delta$ -9-THC quand celui-ci est inhalé. Le pic de concentration du 11-OH-THC intervient environ 15 minutes après consommation d'une cigarette de cannabis. En revanche, après ingestion, dans un premier temps les concentrations sanguines de  $\Delta$ -9-THC et de son métabolite actif le 11-OH-THC sont sensiblement équivalentes, puis la concentration en 11-OH-THC devient supérieure à celle du  $\Delta$ -9-THC. Il convient de noter que les effets pharmacologiques engendrés par le 11-OH-THC sont équivalents à ceux du  $\Delta$ -9-THC.

L'oxydation microsomiale hépatique par cytp450 du 11-OH-THC produit un métabolite inactif acide et hydrosoluble, détectable dans le sang quelques minutes après la première inhalation et qui sera éliminé dans les urines sous forme glucuronoconjugué : Le 11-nor-9-carboxy-delta-9-THC ou THC-COOH dont le pic de concentration sera lui atteint environ 80 minutes après consommation d'une cigarette de cannabis.

Le métabolisme du cannabidiol et du cannabinoïde ne sont pas totalement élucidés à ce jour, mais il semblerait que comme pour le THC, la formation de dérivés 11-hydroxylés soit le mécanisme principal de métabolisation de ces cannabinoïdes.

*d. Elimination*<sup>54,57-59</sup>

La lente épuration plasmatique du THC est due à la lente redistribution du THC à partir des graisses et autres tissus vers le sang.

Cette élimination suit plusieurs phases. Le THC par exemple a d'abord une  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination rapide, de l'ordre de 6 minutes, puis atteint une  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination terminale beaucoup plus lente, d'environ 22 heures, voire parfois plus longue pour les consommateurs réguliers.

Les demi-vies terminales d'élimination plasmatiques sont après administration orale :

- 25 à 36 heures pour le  $\Delta$ -9-THC
- 12 à 36 heures pour le 11-OH-THC
- 25 à 55 heures pour le 11-THC-COOH

Le CBD est également une molécule ayant une longue  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination terminale. Après inhalation, elle a été mesurée étant de 31h (+/- 4h) et de 2 à 5 jours après administration orale répétée.

L'épuration du  $\Delta$ -9-THC par l'organisme s'effectue par différentes voies. Quelle que soit le mode de consommation, l'épuration du  $\Delta$ -9-THC et de ses dérivés sera lente, principalement digestive, sous forme de métabolites acides. Cette élimination aura lieu de 65 à 80 % au niveau fécal et de 20 à 35% au niveau urinaire.

Le pic de détection de  $\Delta$ -9-THC, THC-COOH et du 11-OH-THC dans l'urine intervient environ 3 à 4 heures après avoir fumé du cannabis.

Le THC-COOH, dosé lors des recueils urinaires peut être retrouvé durant de longues périodes après consommation de cannabis. En effet des dosages au seuil de 20  $\mu$ g/L par immunoanalyse permet de détecter le THC-COOH durant 3 à 18 jours (Moyenne 8,5 jours) chez des fumeurs occasionnels et durant 3 à 60 jours (Moyenne 19,1 jours) chez des fumeurs réguliers.

## D. Conséquences de la pharmacocinétique particulière du cannabis lors d'analyses sanguines<sup>57,59</sup>

Contrairement à l'alcool, dont le dosage reflète avec une bonne répétabilité et reproductibilité, l'imprégnation tissulaire en raison d'une distribution homogène dans l'organisme, le cannabis a une répartition tissulaire très inhomogène et les molécules se retrouveront stockées dans les graisses de manière prolongée.

Après consommation d'un joint de cannabis, les effets se font ressentir jusqu'à plusieurs heures, tandis que rapidement, la concentration sanguine est très faible de l'ordre de 1ng/ml, ce qui empêche de faire un lien fort entre concentration sanguine du THC et l'intensité des effets ressentis. Le THC exerce son effet dans le cerveau alors que le principe actif n'est plus détectable dans le sang.

## E. Les maladies traitées<sup>46,48,53,60-67</sup>

Bien que l'utilisation du cannabis en médecine soit vieille de milliers d'années, son utilisation en thérapeutique dans le cadre d'une médecine basée sur des évidences est bien plus récente.

### a. *La prise en charge de la douleur*<sup>46,65,66</sup>

L'utilisation du cannabis dans la prise en charge de la douleur est une des indications rapportées par les civilisations passées qui utilisaient déjà cette plante dans leurs médecines traditionnelles.

Au niveau spinal, les cannabinoïdes inhibent la transmission des fibres douloureuses et diminuent la libération de molécules comme la substance P ou la CGRP, toutes deux responsables de l'influx douloureux.

La grande majorité des études menées à ces jours mettent en évidence une action majoritaire du récepteur CB1 dans la prise en charge de la douleur. Cependant, des études récentes permettent de confirmer que la stimulation du récepteur CB2 participerait également à l'induction de l'analgésie. Au niveau périphérique, la stimulation des récepteurs CB1 et CB2 entraînent une analgésie par libération d'AEA.

L'efficacité semble plus modérée dans le cadre de la prise en charge de douleurs chroniques.

Une autre approche étudiée est l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la FAAH ou de la MAGL, entraînant une diminution de la dégradation des cannabinoïdes et donc une conservation de leur pouvoir analgésique.

b. *Prise en charge des nausées et vomissements*<sup>63,66,68</sup>

Comme pour la douleur, une inhibition de la FAAH et de la MAGL semble avoir une certaine efficacité dans la prise en charge des nausées et vomissements. Le CP55940, analogue synthétique du THC semble être plus efficace que le THC lui-même. On retrouve également une certaine efficacité dans cette même indication pour le CBD. Son action cependant ne serait pas liée à l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes, mais plutôt grâce à une action médiée par les récepteurs 5HT1A.

Des études récentes ont permis de montrer que de faibles doses de cannabinoïdes permettraient de potentialiser l'action des antiémétiques pris simultanément. Leur efficacité seule est également démontrée en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de première ligne déjà mis en place.

c. *La prise en charge des troubles de l'alimentation*

Un des effets bien connus du cannabis est son effet orexigène. L'administration dans les modèles expérimentaux animaux d'AEA ou de 2-AG entraînent une stimulation de l'appétit. A l'inverse, le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1 est anorexigène. Cet effet a également été montré en inactivant les récepteurs CB1 chez les souris, chez qui l'apport alimentaire se voyait être réduit. Le 2-AG présent dans le lait maternel stimule la tétée.

Cet effet orexigène a fait ses preuves dans les troubles alimentaires rencontrés chez des patients atteints du SIDA, de la maladie d'Alzheimer ou encore de cancers, chez qui l'effet stimulant a permis une conservation d'un poids stable durant plusieurs mois. La mesure grâce à une échelle visuelle analogue a permis de montrer que l'utilisation du  $\Delta$ -9-THC chez ces patients doublait leur appétit, en comparaison avec un placebo.

d. *La prise en charge des glaucomes*<sup>46,66,68</sup>

Au début des années 70, on a remarqué chez bon nombre d'usagers de cannabis que celui-ci pouvait réduire la pression intra-oculaire. Les cannabinoïdes, grâce à leur action sur le récepteur CB1 entraînent une vasodilatation qui aura pour effet une diminution de la pression intra-oculaire de l'ordre de 25 à 30%.

L'administration locale de ce type de molécule permet une baisse de la pression intra-oculaire avec très peu d'effet systémique et sans effet psychoactif. Cependant, cette réduction de la pression intra-oculaire apparaît comme étant très transitoire.

Dans une moindre mesure, d'autres composants non-cannabinoïdes dans le cannabis pourraient également être à l'origine de la réduction de la pression-intra-oculaire.

*e. La prise en charge de la sclérose en plaque*

Un modèle animal de sclérose en plaque utilisé en laboratoire, appelé encéphalomyélite auto-immune expérimentale ou encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), a permis de montrer l'efficacité des cannabinoïdes dans la prise en charge de la SEP.

Ces preuves d'efficacité ont permis le développement du Sativex®, spray buccal contenant un mélange équimolaire de THC/CBD, ayant son AMM dans la prise en charge de la spasticité de la sclérose en plaque.

Ce traitement a entraîné chez les patients traités une diminution de la douleur, des paresthésies, des tremblements et d'ataxies. Cette amélioration semble plus importante après un an d'utilisation, que sur certaines études ayant suivi les patients sur uniquement 6 à 15 semaines.

*f. Utilisation en oncologie<sup>48,66</sup>*

Certaines études pré-cliniques récentes permettent de penser que le cannabis pourrait être doté d'action antitumorale. On a retrouvé dans certains cancers, une augmentation de l'expression des récepteurs aux cannabinoïdes. Actuellement on connaît le rôle des endocannabinoïdes dans l'apoptose et la régulation de la croissance des populations cellulaires tumorales.

L'activation des récepteurs CB2 permettrait une inhibition directe de la migration cellulaire endothéliale vasculaire et une diminution de l'expression du VEGF et de l'angiopoïétine-2, deux facteurs importants dans le mécanisme d'angiogenèse, indispensable au développement des cellules tumorales.

L'activation de ce même récepteur favoriserait également la synthèse de céramide. On sait que dans un gliome, des concentrations élevées et prolongées en céramide étaient à l'origine d'un phénomène d'apoptose des cellules tumorales.

L'utilisation en oncologie comprend également la prise en charge de symptômes, comme les douleurs, les nausées, les vomissements, provoqués par la maladie ou les traitements.

*g. La prise en charge de l'épilepsie<sup>60,63,66,67</sup>*

La grande majorité des études concernant l'utilisation du cannabis dans la prise en charge de l'épilepsie portent sur l'utilisation du CBD. On ne connaît cependant à ce jour, pas encore le mécanisme d'action du CBD dans cette maladie. Plusieurs hypothèses peuvent être émises. Il pourrait par exemple moduler le transporteur ENT, le récepteur GPR55 et le canal TRPM8, tous les trois impliqués dans l'hyperexcitabilité neuronale. Une deuxième hypothèse est la modulation du récepteur de la sérotonine (5HT1A), du canal TRPA1 ou du récepteur de la glycine, qui eux, régulent les taux intracellulaires de calcium. Enfin, on sait que le CBD est un

inhibiteur du cytochrome p450, enzyme métabolisant des médicaments comme le clobazam, le topiramate ou le zonisamide. Le CBD pourrait donc renforcer l'action de ces molécules dans le traitement de l'épilepsie.

Le  $\Delta$ -9-THC, testé également dans cette indication, montre une efficacité dans environ 60% des cas. On retrouve cependant, dans presque 3% des cas, une action pro-convulsivante. Le CBD quant à lui possède une efficacité estimée à environ 80% des cas, avec cependant, aucune action pro-convulsivante.

Actuellement, pour la prise en charge de l'épilepsie, on utilise le cannabis sous 2 principales présentations : Des extraits de CBD purifiés à 100% et des extraits de cannabis enrichis en CBD. Les produits enrichis en CBD permettent de conserver l'effet *totum* du cannabis, qui veut que les interactions entre tous les composants de la plante entraînant une synergie, augmentant l'efficacité.

#### *h. Les soins palliatifs<sup>44</sup>*

L'utilisation pour la prise en charge des soins palliatifs du cannabis thérapeutique vise essentiellement à l'amélioration de la qualité de vie du patient. L'utilisation de ces traitements permet surtout la prise en charge de symptômes comme la douleur, les nausées, les vomissements, l'anorexie, l'insomnie, l'anxiété, souvent retrouvés en soins palliatifs.

#### *i. Autres maladies actuellement à l'étude<sup>44,53,61,64,65,68</sup>*

Actuellement, des études sont en cours, afin de savoir si l'utilisation du cannabis permettra la prise en charge d'autres maladies que celles pour lesquelles on l'utilise actuellement.

C'est le cas notamment de la maladie d'Alzheimer. Un agoniste du récepteur CB2, le JWH-015 a entraîné une suppression de l'expression de CD40 induite par l'IFN- $\gamma$ . Cela s'est traduit par une activation de la phagocytose microgliale du peptide  $\beta$ -amyloïde. Il a été remarqué que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, se produisait durant la phase asymptomatique une augmentation de l'expression des récepteurs CB1, avant d'observer une diminution de ceux-ci lors de la phase symptomatique.

La maladie de Parkinson fait aussi l'objet de recherches concernant l'utilisation du cannabis dans sa prise en charge. En effet, on a observé une diminution de l'expression des récepteurs CB1 dans les régions du cerveau associées à la fonction locomotrices, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Une autre des pistes d'utilisation du cannabis actuellement est la prise en charge du stress et de l'anxiété. En effet, l'utilisation d'agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes, à faibles doses s'est révélé être efficace dans cette indication. Cependant, l'utilisation de doses plus importantes, paradoxalement peuvent induire des crises d'angoisses, de paranoïa. Cela a pu être confirmé en utilisant l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR141716A, qui en supprimant le tonus endocannabinoïde de l'organisme a entraîné une anxiété chez les sujets de l'étude.

Beaucoup d'autres études sont actuellement en cours afin de connaître l'efficacité du cannabis thérapeutique dans de nombreuses autres pathologies. On peut citer entre autres l'asthme, le sevrage alcoolique et aux opiacés, le syndrome du côlon irritable, le syndrome de Gilles de la Tourette, l'arthrose ou encore les troubles du sommeil.

## F. Effets indésirables et toxicité pour le consommateur

### a. *La toxicité aiguë du cannabis*<sup>64,69-75</sup>

Le risque d'apparition d'une toxicité aiguë après une consommation ponctuelle de cannabis dépend de plusieurs facteurs. La quantité consommée influencera fortement la réponse de l'organisme à celle-ci. La variabilité individuelle est également un facteur important lors de la consommation de cannabis et à celle-ci s'ajoute également la potentielle tolérance qu'une personne peut développer lors de consommations antérieures. La toxicité aiguë pourra également dépendre d'autres facteurs, comme la prise concomitante d'autres substances, le mode de consommation ou encore l'état de fatigue et de santé du consommateur

La toxicité aiguë d'une consommation de cannabis peut se manifester par des symptômes très variés. On classera ces effets suivant deux catégories : Les effets psychiques et somatiques.

#### - Les effets Psychiques :

- Crise d'angoisse avec sentiment d'oppression et panique de l'utilisateur. Ces angoisses sont particulièrement retrouvées chez les usagers naïfs de toute consommation, mais des usagers réguliers peuvent également être confrontés à ce type de toxicité après consommation d'une plus forte quantité de THC que durant la consommation habituelle par exemple ou encore dans une période durant laquelle l'utilisateur est confronté à un stress.
- Dépersonnalisation et psychose peuvent également apparaître, toujours plus fréquemment chez les consommateurs naïfs.
- Troubles cognitifs avec altérations des fonctions comportementales. On observe une réduction significative des performances psychomotrices et cognitives.



- Troubles de la mémoire à court terme.
  - Altération de la perception des sens, et notamment la perception tactile, visuelle et auditive pouvant être altérées, déformées.
  - Perte de la notion du temps.
- Les effets somatiques :
- On retrouve chez la plupart des consommateurs une tachycardie transitoire pouvant aller jusqu'à une accélération de 30% de la fréquence cardiaque. Cette augmentation de la fréquence cardiaque entraîne une augmentation de la pression artérielle. On estime cette augmentation de la pression artérielle négligeable chez une personne en bonne santé, mais pour une personne à risque, le risque de crise cardiaque augmente environ 30 minutes après une consommation et ce, jusqu'à 3 heures après. La tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort, en particulier chez un sujet coronarien.
  - De manière paradoxale, on peut retrouver une vasodilatation périphérique, qui peut entraîner une hypotension orthostatique, une hypersudation, des céphalées ou encore des vertiges.
  - Suffusion conjonctivale par vasodilatation et irritation de la conjonctive.
  - Hyposialie.
  - Ataxie : Baisse de la coordination fine des mouvements volontaires.
  - Relaxation musculaire.
  - Fatigue, entraînant une baisse de la vigilance. Celle-ci pouvant aller jusqu'à la somnolence du sujet.
  - Augmentation de l'appétit, avec appétence pour la « junk-food » (malbouffe).
  - Troubles digestifs liés à la réduction de la motricité intestinale.

D'autres symptômes variés et peu fréquents sont décrits ponctuellement, sans qu'ils soient confirmés de manière systématique : troubles de la thermorégulation, rétention vésicale, vomissements, éruption cutanée.

Bien que rares, des réactions allergiques au cannabis ont également été signalés. Ces réactions vont de l'hypersensibilité de type I à l'anaphylaxie.

b. *La toxicité chronique du cannabis*<sup>64,69-71,73,74,76</sup>

Il est fortement présumé que la fumée du cannabis est cancérigène, des mutations, in vitro et in vivo ayant été observées après exposition à la fumée de cannabis. On ne sait cependant pour l'instant pas quantifier de potentiel cancérigène, comme on sait le faire pour le tabac. Une utilisation du cannabis en utilisant un vaporisateur, qui permet une inhalation sans combustion, réduit grandement la production d'hydrocarbures aromatiques. L'utilisation de cigarettes électroniques pour vapoter des liquides contenant des mélanges de THC/CBD est une piste à l'étude aussi. Mais les aérosols produits à partir des solvants (Propylène Glycol et glycérol en grande majorité) pourraient également contenir des agents cancérigènes. Il a été retrouvé dans ces aérosols produits, des composés comme du formaldéhyde, acétaldéhyde ou encore de l'acroléine. Ces composés pourraient être formés à partir des solvants décomposés par la chaleur induite par la résistance de la cigarette

Il a été également mis en évidence une altération des voies aériennes des utilisateurs chroniques de cannabis versus celles de personnes non-fumeurs. Les usagers chroniques étaient plus souvent exposés à des pathologies comme des bronchites chroniques, des toux ou le risque de développer une BPCO. Ces risques de pathologies pulmonaires se voient augmentés par le mode de consommation du cannabis, à savoir une inspiration profonde et prolongée, permettant à la fumée de cigarette de rester plus longtemps au contact du poumon profond.

Il a été observé qu'une consommation répétée de cannabis chez l'homme avait entraîné une baisse de production de spermatozoïdes, une augmentation de la proportion de spermatozoïdes anormaux, ainsi qu'une perte de leur mobilité. Chez la femme, la consommation chronique de THC pourrait être à l'origine de perturbation du cycle menstruel. Une consommation chronique, pourrait au niveau comportemental, entraîner une perte du désir sexuel.

On note aussi chez les usagers chroniques une augmentation du risque d'anxiété et de dépression.

L'usage chronique de cannabis compromet toutes les étapes de la mémoire chez l'Homme, allant de l'encodage, jusqu'à la consolidation. Les troubles de la mémoire peuvent perdurer pendant des mois après le début de l'abstinence. Les consommateurs réguliers souffrent de déficit attentionnel et de troubles de la mémoire.

Une consommation répétée peut également accélérer l'apparition d'une schizophrénie sous-jacente chez un individu. D'autant plus pour les consommations ayant débuté au cours de l'adolescence.

Il existe également la preuve que les consommateurs de marijuana connaissent une augmentation des taux de maladies parodontales et de caries dentaires.

Une consommation régulière et répétée de cannabis expose également le consommateur à un risque d'accoutumance et de dépendance. Le sevrage d'une consommation au cannabis n'entraîne aucun symptôme physique, la dépendance est avant tout psychologique. Elle se traduira par une irritabilité, de l'agitation, des troubles du sommeil, des sautes d'humeur ou encore des crises d'angoisse. Ces symptômes de manque peuvent apparaître dès le jour d'arrêt de la consommation et perdureront plusieurs semaines après l'arrêt pour les consommateurs chroniques.

*c. Effets du cannabis sur la conduite de véhicules<sup>74</sup>*

Le cannabis est une des substances faisant partie des premières au classement des drogues illicites détectées lors de dépistage auprès des conducteurs. On sait comment le cannabis peut affecter la conduite d'un véhicule, notamment en diminuant la vigilance et le temps de réaction d'un conducteur ou encore sa coordination motrice. Cependant, il est plus difficile d'établir un lien fort entre le dosage sanguin du  $\Delta$ -9-THC ou de ses métabolites et l'aptitude à conduire un véhicule, étant donné que la rapide décroissance des concentrations sanguines n'incluent pas que la drogue n'est plus présente au sein du SNC, pouvant encore altérer les capacités cognitives de l'utilisateur.

Le THC-COOH quant à lui est détectable dans les urines pendant une longue période, bien plus longue que la période durant laquelle les capacités cognitives du conducteur seront altérées. La détection de ce métabolite permet en effet de savoir si la personne a consommé dans les jours, voire semaines précédentes mais ne permet en aucun cas de dater précisément la consommation.

Plusieurs études ont cependant mis en évidence que les utilisateurs de cannabis, au volant, étaient conscients de l'altération de leurs capacités, ce qui se traduisait par des conduites plus prudentes, notamment avec une diminution de la vitesse par exemple, une distance entre les véhicules allongée, une baisse des tentatives de dépassements. Cette initiative de prudence prise par le consommateur a cependant ses limites en situations d'urgences, lors desquelles l'anticipation et la prise de décision du conducteur sont mises à mal par la modification des capacités cognitives. On estime toutefois que conduire sous l'influence du cannabis pourrait multiplier par 1,7 le risque d'être responsable d'un accident.

Cependant la consommation conjointe d'alcool avec celle du cannabis entraîne quant à elle une augmentation considérable de l'altération de la conduite, multipliant par 29 le risque d'être

responsable d'un accident mortel. Les temps de réactions aux manœuvres sont largement augmentés, les trajectoires beaucoup moins bien contrôlées.

*d. Grossesse et allaitement*<sup>77-80</sup>

Le SEC est présent dès le début du développement fœtal et joue un rôle clef dans le processus ontogénique du système nerveux. Celui-ci assure le contrôle de la maturation neuronale, de la prolifération des cellules souches neurales, jusqu'à la migration et la différenciation des lignées gliales et neuronales. Les cannabinoïdes étant de petites molécules très lipophiles, le passage de la barrière placentaire s'en trouve fortement facilité. La consommation de cannabis par la mère entraînant donc une exposition précoce aux cannabinoïdes exogènes pour le fœtus pourrait donc être à l'origine d'une interférence avec le système endocannabinoïde en formation et donc à l'origine d'un développement neurologique et cérébral anormal de ce dernier.

Une étude française de 2010 montre que 1.2% des femmes interrogées avaient consommé du cannabis durant leur grossesse. Ce pourcentage est plus élevé lorsqu'il concerne des femmes jeunes, vivant seules, avec un faible niveau d'éducation ou un faible revenu. Cette consommation cannabique était souvent incluse dans une poly consommation avec notamment de l'alcool ou du tabac.

Le taux de naissance prématurée chez les utilisatrices (6,4%) était plus élevé que chez les non-consommatrices (2,8%) avec une proportion également plus importante pour le nourrisson d'être placé en unité de soins intensif néo-natal.

On a également observé, qu'une exposition au cannabis pendant la grossesse entraînait une réduction du poids de naissance. Les données disponibles montrent un poids à la naissance légèrement inférieur à celui d'un nouveau-né non exposé au cannabis durant la grossesse, de l'ordre de 100g à 350g.

Durant les premières années de vie, les enfants exposés au cannabis durant la grossesse, seraient plus susceptibles de développer des troubles de l'attention, une hyperactivité et auraient des scores plus faibles aux tests de mémoire effectués. Certaines études neurologiques mettent également en avant une baisse de l'acuité visuelle pour ces enfants.

À plus long terme, les adolescents ayant été exposés au cannabis pendant la grossesse auraient un risque plus élevé de problèmes de fonctionnement exécutif et sont également plus susceptibles de développer des problèmes émotionnels et comportementaux, tels que la dépression et la délinquance.

Cependant, le lien entre la consommation durant la gestation et le développement de troubles sur le long terme est à nuancer. Le suivi des enfants lors des différentes études menées a souvent été plus court que celui nécessaire pour établir un lien fort avec l'apparition de troubles comme des difficultés scolaires, la délinquance, la schizophrénie, une tendance à l'addiction, troubles se développant en général plus tardivement. On doit noter aussi que comme expliqué précédemment, étant donné la polyconsommation courante chez les utilisatrices durant la grossesse, il n'est pas possible d'établir un lien de causalité fort entre la consommation de cannabis et l'apparition d'anomalies de développement de l'enfant.

Le THC est une substance très lipophile, se retrouvant en quantité modérée après consommation dans le lait maternel. Un nourrisson qui s'alimente après consommation de cannabis par la mère pourrait recevoir jusqu'à 0,8% de la consommation maternelle d'une cigarette de cannabis, corrigé en fonction du poids.

Le THC pourrait également inhiber la lactation en inhibant la sécrétion de prolactine par action directe sur la glande et donc perturber l'alimentation du nourrisson.

*e. Les risques inconnus<sup>73,81</sup>*

En plus de la toxicité propre aux phytocannabinoïdes présents dans le cannabis, d'autres toxicités peuvent se surajouter à celle-ci. Le cannabis, surtout celui retrouvé sur le marché noir, utilisé dans un usage récréatif est potentiellement soumis à 2 phénomènes pouvant augmenter sa toxicité.

L'adultération, qui consiste en l'ajout intentionnel à un produit donné de substances non indiquées au consommateur, comme des produits de coupe afin d'augmenter le grammage du produit et la contamination, qui est une introduction accidentelle de substances non déclarées dans le produit fini.

Les contaminants les plus courants retrouvés dans le cannabis sont les microbes, les métaux lourds, et les produits phytosanitaires. La toxicité et l'influence de ces produits sur la toxicité globale du produit n'est pas totalement élucidée à ce jour, mais comprend notamment des infections, une cancérogénicité et des effets sur la reproduction et le développement.

Les contaminants microbiens retrouvés dans les plants de cannabis sont surtout des bactéries et des micromycètes, qui peuvent par la suite être retrouvés dans les préparations à base de cannabis.

Ces contaminations ont principalement lieu lors de la culture et le stockage, quand ceux-ci sont réalisés dans des conditions inadaptées, comme une étape de stockage ou de séchage dans une atmosphère humide qui favorise les infections fongiques comme l'oïdium et le botrytis.

Historiquement, de manière plus sporadique, des cas de contamination par *Salmonella*, *Enterobacter*, *Streptococcus* et *Klebsiella* ont été signalés, ou encore des cas de contamination par des souches d'*Aspergillus* productrices de mycotoxines (notamment *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, pouvant produire des aflatoxines).

Récemment une étude réalisée dans 17 dispensaires du Massachussetts et coffee-shops d'Amsterdam a analysé les toxines microbiennes présentes dans le cannabis. 6 échantillons étaient contaminés par des souches de champignons notamment des souches toxigènes d'*Aspergillus* ou *Penicillium*.

Bien que l'étude n'ait pas précisé si les contaminants étaient présents à une concentration susceptible de nuire à un patient, les spores fongiques vaporisées, même à de très faibles concentrations, sont susceptibles de provoquer une pneumonie fongique. Les aflatoxines, mycotoxines cancérigènes, sont produites comme métabolites par certaines espèces d'*Aspergillus* et ont été détectées dans les préparations et la fumée de cannabis. Plusieurs cas d'infections opportunistes par des champignons, généralement des *Aspergilli*, ont été signalés chez des patients immunodéprimés, liés à la découverte de cannabis contaminé par des spores fongiques.

Il existe également des rapports faisant état d'une incidence accrue de sinusites fongiques possiblement en lien aussi avec une contamination de la plante fumée par *Aspergillus*.

Concernant les métaux lourds, il existe 3 voies différentes par lesquelles la plante de cannabis peut être contaminée :

- La captation des métaux lourds des sols par la plante, qui déposera par la suite ces métaux dans les différents tissus avec une bonne capacité de bioaccumulation
- Une contamination croisée pendant le séchage par exemple
- Une falsification volontaire, par ajout de métaux lourds afin d'augmenter le poids et donc la valeur marchande.

L'absorption d'engrais à partir du sol est une source importante de contamination par les métaux lourds pour le cannabis. Les engrais parfois utilisés riches en cadmium sont facilement absorbés par le cannabis.

La consommation humaine de pesticides peut entraîner des séquelles importantes, notamment des malignités, des problèmes de développement, des troubles de la reproduction, neurologiques et endocriniens.

Dans l'État de Washington, des analyses en laboratoire ont révélé que 84,6 % (n = 26 échantillons) des produits de cannabis légalisés contenaient des quantités importantes de pesticides, notamment des insecticides, des fongicides, des miticides et des herbicides. Ces produits comprenaient un large éventail de substances différentes et englobaient des

carcinogènes avérés (carbaryl, diuron, éthoprophos, perméthrine et propargite), des perturbateurs endocriniens, ainsi qu'une variété de toxines développementales, reproductives et neurologiques.

Les perturbateurs endocriniens désignent un groupe de substances bioactives qui interfèrent avec le fonctionnement du système endocrinien soit par l'interruption de la signalisation, soit par l'altération de la synthèse et de la sécrétion des hormones. Divers pesticides, en particulier les insecticides organophosphorés et la plupart des métaux lourds sont des perturbateurs endocriniens reconnus. Ceux-ci ont la capacité d'interférer avec les processus de croissance, de développement, la régulation des émotions ou encore entraînent une altération de la fertilité. La présence de ces contaminants dans les préparations à base de cannabis consommées par les individus pendant leur période de fertilité ou par les enfants serait particulièrement préoccupante.

*f. Interactions médicamenteuses*<sup>55,64,82-84</sup>

Les recherches d'interactions se sont focalisées pour le moment essentiellement sur le THC et le CBD, cannabinoïdes les plus largement étudiés et utilisés et plus récemment sur le CBN. Les interactions mettant en jeu les autres cannabinoïdes retrouvés dans la plante restent alors encore inconnues.

La plupart des interactions médicamenteuses ayant été signalées avec l'utilisation du cannabis sont d'ordre pharmacocinétique.

Les cannabinoïdes présents dans le cannabis sont métabolisés par de nombreuses enzymes et notamment les cytochromes p450 dont leur action peut être modifiée soit dans le sens d'une inhibition, soit dans le sens d'une induction.

Certaines personnes utilisent le cannabis, soit à titre thérapeutique, soit récréatif en parallèle de la prise d'autres traitements médicamenteux. L'utilisation du cannabis en thérapeutique, notamment dans les pays où la plante ne fait pas partie de l'arsenal de médicaments prescriptibles par un médecin peut souvent être le fruit d'une automédication, les autres médecins prescripteurs n'ayant alors pas connaissance de la prise de cannabis par les patients. Or les interactions potentielles des cannabinoïdes avec d'autres médicaments peuvent être responsables d'apparitions d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique et doivent de ce fait faire l'objet d'une surveillance accrue.

La métabolisation des cannabinoïdes et de leurs métabolites impliquent les cytochromes p450, et notamment les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4.

Le THC est métabolisé en environ 80 métabolites principalement par CYP2C9, 2C19 et CYP3A4. Le CBD est principalement métabolisé par les CYP2C19 et CYP3A4. Le CBN quant

à lui est principalement métabolisé par les CYP2C9 et CYP3A4.

On sait actuellement que le CBD, le THC et le CBN sont tous les 3 des inhibiteurs du CYP2D6.

Le CBD serait également inhibiteur des CYP2C9, CYP2C8 et CYP3A4.

Les cannabinoïdes, ainsi que le tabac, sont des inducteurs du CYP1A2. L'effet inducteur de ces deux produits est cumulatif. Ceci entraîne potentiellement des interactions avec par exemple la théophylline qui se trouvera être éliminée plus rapidement chez les fumeurs de cannabis et de tabac. On aura donc un double effet négatif de l'association du cannabis avec ce médicament de traitement de l'asthme, en accélérant l'élimination du traitement bronchodilatateur et en induisant une inflammation bronchique due à la fumée de la combustion du cannabis. A l'inverse, un sevrage rapide de la consommation de cannabis et de tabac pourrait induire un surdosage du médicament et donc l'apparition d'une toxicité.

Les inhibiteurs du CYP3A4, comme par exemple, le kétoconazole, la clarithromycine ou encore le ritonavir augmenteraient les concentrations en THC et en CBD. À l'inverse, les inducteurs du CYP3A4, comme par exemple la carbamazépine, le topiramate ou la rifampicine diminueraient les concentrations de ces 2 cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes peuvent également avoir une influence sur certaines protéines de transport membranaire, comme la superfamille des protéines ABC (ATP Binding Cassette), dont font partie la protéine résistance au cancer du sein (BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp) et la MRP (multidrug résistance-associated protéine).

Il a été observé que dans les variétés de cannabis riches en THC et pauvres en CBD, les rechutes psychotiques et les échecs thérapeutiques dans la prise en charge des psychoses étaient plus fréquentes.

Le THC réduirait l'efficacité neurocomportementale de la rispéridone. La distribution cérébrale de la rispéridone est fortement influencée par la P-glycoprotéine qui est une protéine transmembranaire retrouvée notamment au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Cette protéine agit comme un transporteur expulsant le médicament hors des cellules. On a remarqué que le THC augmentait l'expression de la P-glycoprotéine dans les différentes régions du cerveau impliquées dans l'action antipsychotique de la rispéridone.

Cet effet n'est cependant pas observé avec la clozapine.

Cette interaction semble cependant dépendre de la chronicité de la consommation de cannabis. Certaines études ont mis en évidence, une hausse d'expression des P-gp lors d'une consommation ponctuelle, tandis qu'une consommation chronique entraînait plutôt une baisse d'expression des P-gp.

Il a également été observé que le CBD pouvait avoir une interaction médicamenteuse avec les antiépileptiques. La co-administration de ces produits entraînaient notamment une



augmentation des taux sériques de clobazam.

Une surveillance accrue des taux sériques de ces médicaments ainsi que des fonctions hépatiques des patients est nécessaire lors de l'instauration des cannabinoïdes dans le traitement.

Une étude a également montré une inhibition de l'expression du transporteur MRP1, impliquée dans le transport de différents traitements anticancéreux, par les cannabinoïdes et dont le CBD était l'inhibiteur le plus puissant, suivi du CBN et du THC. Ce résultat est cependant à nuancer étant donné que les concentrations en cannabinoïdes utilisées étaient largement supérieures à celles relevées chez des fumeurs réguliers. A ce jour, les études ne révèlent aucune interaction entre les cannabinoïdes et des molécules comme le docétaxel ou l'irinotécan.

De par l'effet produit de la consommation de cannabis, les cannabinoïdes entraînent potentiellement une interaction avec tous les dépresseurs du SNC, comme les antihistaminiques anti-H1, les benzodiazépines ou encore les morphiniques, entraînant un risque somnolence accru.

Une autre étude a révélé une potentielle interaction entre cannabis et warfarine. L'administration concomitante entraînant une augmentation du risque de saignement. Cette interaction n'est à priori pas retrouvée avec les autres anticoagulants.

### III. Cannabis thérapeutique au sein de l'UE

#### 1. La législation française vis-à-vis du cannabis

##### A. Cannabis dans la loi française<sup>85-87</sup>

En France, le cannabis est classé comme stupéfiant, conformément aux dispositions de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 et à l'arrêté du 22 février 1990. A ce titre, toutes les opérations concernant le cannabis sont interdites, notamment sa production, sa détention, son importation ainsi que son exportation ou encore l'usage du cannabis, de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux obtenus à partir du cannabis de sa plante ou de sa résine.

A ce titre, toute manquement à la loi en fonction de sa gravité est passible de sanctions plus ou moins lourdes dont on distinguera dans le cas des infractions liées aux activités concernant le cannabis, les délits et les crimes.

En France un délit est la catégorie d'infraction pénale intermédiaire, moins grave qu'un crime mais plus grave que la simple contravention. Les affaires sont traitées au tribunal correctionnel. Un délit est passible d'une peine d'emprisonnement pouvant aller jusqu'à 10 ans. Il peut être accompagné d'une décision de peine complémentaire.

En France, un crime est l'infraction pénale la plus grave et sera jugé à la cour d'assise et sera passible d'une peine de prison allant de 15 ans jusqu'à la prison à perpétuité.

Le cannabis fait aussi partie des produits dopants interdits aux sportifs : il peut être recherché dans les urines au cours des contrôles anti-dopage et en cas de contrôle positif, donner lieu à une suspension par la fédération sportive.

La détention de petites quantités de produits stupéfiants est souvent assimilée par l'autorité judiciaire à de l'usage. Cependant, aucune quantité minimale n'étant définie par le Code pénal, il est toujours possible en droit de poursuivre pour détention de stupéfiants même pour une très faible quantité.

Comme toute infraction, celle concernant l'usage illicite de produits stupéfiants est examinée au cas par cas par les Procureurs de la République chargés des poursuites. C'est ce que l'on appelle le principe de l'opportunité des poursuites. Ce principe permet une intervention souple, adaptée à chaque situation individuelle et aux spécificités locales et explique également la diversité des pratiques pénales selon les tribunaux. Les peines et sanctions prononcées sont prévues par le code pénal.

Ainsi, les peines peuvent aller d'une peine d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 3750 euros d'amende maximum, pour le simple usage (Code de la santé publique L.3421-1) à une réclusion à perpétuité plus une amende de 7 500 000 euros pour le blanchiment d'argent provenant de la production, vente ou tout autre profit généré dans une activité liée au cannabis en bande organisée (Code pénal, art. 222-38 2<sup>e</sup> alinéa).

Le cadre légal (loi du 31 décembre 1970) dans lequel s'inscrit l'usage de drogues illicites (le cannabis étant la plus couramment expérimentée et consommée) comporte différents niveaux de sanction allant du rappel à la loi à une peine d'emprisonnement ou une injonction thérapeutique. Depuis 2007, la réponse pénale à l'usage de cannabis s'est systématisée et diversifiée avec, notamment, la création des stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, dont l'objectif est de " faire prendre conscience au condamné des conséquences dommageables pour la santé humaine et pour la société de l'usage de tels produits " (article L 131-35-1 du code pénal). Organisés sous le contrôle du Procureur de la République ou du Directeur départemental de la protection judiciaire de la jeunesse pour les mineurs, ils peuvent être prononcés au titre d'une mesure alternative aux poursuites, d'une ordonnance pénale et d'une composition pénale. L'obligation d'accomplir le stage peut aussi être prononcée à titre de peine complémentaire.

#### *a. Les peines principales*<sup>88</sup>

L'usager encourt un an d'emprisonnement, 3750 euros d'amende ou l'une de ces deux peines seulement. Cette peine peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et/ou 75 000 euros d'amende lorsqu'elle est commise dans l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique, chargée d'une mission de service public, ou par le personnel (y compris le personnel intermédiaire) d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandise ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport.

#### *b. Les mesures alternatives aux poursuites*<sup>88-90</sup>

Les magistrats tiennent compte de la situation personnelle de l'usager et disposent de nombreuses options pénales alternatives. Ainsi, pour toute infraction pénale, dont l'usage de stupéfiants, la loi prévoit des mesures alternatives aux poursuites (articles 41-1 et 41-2 du code de procédure pénale). Le procureur de la république, au lieu de poursuivre la personne, peut lui proposer des mesures et classer l'affaire sans suite si elles sont acceptées et exécutées. Elles peuvent-être inscrites ou non au casier judiciaire. Depuis août 2020, une personne en possession de cannabis risque une amende forfaitaire de 200 euros, proposée contre l'arrêt des poursuites.

A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021, le paiement de cette amende forfaitaire sera inscrit dans le casier judiciaire de la personne.

Les mesures non-inscrites au casier judiciaire concernant l'usage des stupéfiants sont principalement :

- Rappel à la loi par un officier de police judiciaire ou par le délégué du procureur
- Orientation vers une structure sanitaire, sociale ou professionnelle : Il peut s'agir de l'accomplissement d'un stage ou d'une formation dans un organisme sanitaire, social ou professionnel, notamment un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants aux frais de l'usager.

Les mesures inscrites au casier judiciaire sont des mesures de composition pénale, proposées par le procureur de la république. Une mesure de composition pénale doit être acceptée par la personne et validée par un juge. Les mesures susceptibles d'être ordonnées en général en matière d'usage de stupéfiants dans ce cadre sont les suivantes :

- Le paiement volontaire d'une amende de composition
- Travail non rémunéré au profit d'une collectivité d'un maximum de 60 heures
- L'injonction thérapeutique : C'est un dispositif détaillé du code de la santé publique, visant à permettre à la justice de vérifier l'effectivité de la démarche de soins par l'intermédiaire d'un médecin relais différent du soignant qui est habilité à fournir des éléments à la justice.
- La réalisation d'un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de stupéfiants aux frais de l'usager.

Lorsque les mesures ordonnées ne sont pas respectées, le procureur de la république poursuit l'usager devant la juridiction de jugement.

*c. Les peines pouvant être prononcées en cas de poursuite*<sup>88</sup>

Lorsque le procureur décide d'engager des poursuites, le juge ou le tribunal peuvent prononcer :

- Des peines d'amende et/ou d'emprisonnement. Elles peuvent être prononcées avec sursis, voire, pour l'emprisonnement, un sursis avec mise à l'épreuve comportant un certain nombre d'obligations, comme des obligations de soin par exemple. Si ces obligations ne sont pas respectées, le sursis peut être révoqué et la peine d'emprisonnement est alors ramenée à exécution.

- Des peines alternatives à l'emprisonnement : prévues pour l'ensemble des infractions, il s'agit notamment du travail d'intérêt général (TIG) ou de jours amendes.
- Des peines complémentaires : qui peuvent être prononcées en plus de l'amende ou de l'emprisonnement ou en remplacement de ces peines à titre de peine principale. Elles sont prévues spécifiquement pour chaque infraction pénale. Concernant l'usage des stupéfiants, elles sont les suivantes : cure de désintoxication, stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants aux frais de l'usager, confiscation des biens ayant servi à commettre l'infraction, destinés à la commettre ou produits de l'infraction en plus forcément de la confiscation des produits stupéfiants.

*d. Les interdictions professionnelles<sup>88</sup>*

Comme toute sanction pénale, le fait d'être condamné pour usage de stupéfiants peut en effet interdire l'accès ou le maintien dans certaines professions. Ces interdictions sont soit directement liées à une condamnation pour usage, soit liées aux exigences professionnelles de moralité de certaines professions, notamment à l'absence de mention au casier judiciaire. On peut notamment citer le cas des personnes dépositaires de l'autorité publique ou travaillant dans les transports.

**B. Le cannabis thérapeutique dans la loi française<sup>68,91,92</sup>**

En France, depuis 1999, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a autorisé la prescription de dronabinol ou de nabilone pour des indications très limitées, dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisations (ATU) nominatives, notamment afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de douleurs et nausées réfractaires aux médicaments déjà disponibles.

En 2003, le Marinol® a bénéficié d'une ATU nominative sur prescription hospitalière, dans les douleurs neuropathiques réfractaires à tous les traitements disponibles, dans les nausées et vomissements provoqués par des chimiothérapies anticancéreuses et dans l'anorexie du patient atteint du VIH. Entre 2003 et 2013, seules quelques centaines d'ATU ont été accordées.

Ce n'est qu'en juin 2013 que la ministre de la Santé de l'époque, Marisol Touraine et le premier ministre, Jean-Marc Ayrault, signent le décret modifiant le Code de la Santé Publique (CSP) autorisant la mise sur le marché de médicaments contenant du cannabis ou un ou plusieurs de

ses dérivés, en levant les interdictions d'opérations sur les spécialités pharmaceutiques produites à partir de cannabis bénéficiant d'une AMM. En revanche, l'utilisation du cannabis thérapeutique sous forme de plante, de préparations magistrales à base de cannabis ou d'extraits de cannabis sont toujours interdits.

En 2014, le premier médicament contenant des extraits de cannabis, un mélange équimolaire de  $\Delta$ -9-THC et de CBD, obtient l'AMM. Il n'est cependant toujours pas commercialisé. On reviendra par la suite sur le cas du Sativex en France.

Depuis juin 2013 donc, le code de la santé publique prévoit que le directeur de l'ANSM peut autoriser par dérogation toute opération concernant le cannabis. Ces dérogations sont délivrées à une personne physique n'ayant jamais fait l'objet d'une condamnation passée pour usage illicite de stupéfiant, afin de permettre la recherche, le contrôle et la fabrication des dérivés autorisés.

En cas de production de cannabis dans le cadre d'une production pharmaceutique, celui-ci ne peut être fabriqué et distribué uniquement par des établissements de santé ayant reçu une autorisation et en s'assurant que toutes les obligations légales notamment en termes de traçabilité soient respectées.

Certaines professions sont exemptes de dérogations. C'est le cas des pharmaciens titulaire d'une officine, des pharmaciens gérants d'une pharmacie mutualiste, des pharmaciens rattachés à une CSAPA, autorisés sans dérogations à commander et délivrer des produits stupéfiants faisant partie de leur arsenal thérapeutique. Ils doivent évidemment être inscrits à l'ordre des pharmaciens.

Les directeurs des ARS peuvent également autoriser la dérogation aux médecins exerçant en CSAPA pour leur autoriser la prescription.

Certains organismes ne nécessitent aucune dérogation. On peut citer par exemple l'Agence française de lutte contre le dopage, les services à compétence nationale des douanes, la direction générale de l'armement du ministère de la défense...

En juin 2018, Agnès Buzin, alors ministre de la santé à l'époque, déclarait que la France était « en retard en matière de recherche et développement des traitements issus du cannabis ». A la suite de ces déclarations, l'ANSM, en septembre de la même année, réunit des experts pour former un comité scientifique sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de l'utilisation du cannabis thérapeutique en France.

Leur avis définitif, prononcé en juin 2019, se positionne pour la mise à disposition des

médicaments à base de cannabis, notamment la mise à disposition de fleurs séchées, catégoriquement mis à l'écart au début des réflexions. A la suite de cette annonce, en octobre 2019, l'assemblée nationale donne son feu vert à une expérimentation de l'usage du cannabis, expérimentation dont le financement est inscrit dans le projet du budget de la sécurité sociale pour 2020.

La loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2020 a été votée le 24 décembre 2019. Un budget est donc alloué pour l'expérimentation de la mise à disposition du cannabis thérapeutique pour une durée de deux ans.

### C. Le cas du CBD<sup>93-96</sup>

Depuis 2018, partout en France, on a pu voir ouvrir de nombreux magasins s'étant spécialisés dans la vente de produits contenant du CBD. Les produits vendus dans ces boutiques sont variés, allant du e-liquide pour cigarette électronique, aux produits cosmétiques, en passant par les gélules et huiles contenant du CBD, et plus étonnement, des fleurs séchées de *Cannabis sativa* L.

Nous avons vu qu'en France, toutes les opérations en lien avec du cannabis sont illégales, que ça soit la production, la détention, la transformation ou encore l'usage.

Il existe cependant une dérogation dans la loi française, permettant notamment l'utilisation du chanvre dans les secteurs par exemple de la papeterie, du textile, de l'habitat etc...

La dérogation permet donc le commerce de ces produits contenant du CBD à condition de respecter 3 conditions :

- Les variétés de chanvres utilisées font parties d'une liste définie dans le code de la santé publique.
- L'utilisation des fleurs reste interdite. Seules les fibres et les graines peuvent être utilisées
- La plante utilisée doit contenir des taux de THC inférieurs à 0,2%. Ce taux de THC est celui qui doit être retrouvé dans la plante elle-même et non dans les produits finis, qui ne sont censés contenir aucune trace de THC

Liste des variétés autorisées : Carmagnola, C.S., Delta-Llosa, Delta-405, Dioïca 88, Earlina 8 FC, Epsilon 68, Fedora 17, Fedora 19, Fedrina 74, Felina 32, Felina 34, Ferimon, Fibranova, Fibrimon 56, Fibror 79, Finola, Futura, Futura 75, Futura 83, Orion 33, Santhica 23, Santhica 27, Santhica 70, Uso 31

Ces dernières années il existait une certaine tolérance dans la vente de ces produits contenant du CBD. En effet, la plupart des magasins qui proposent ce genre de produits importent des produits dérivés comme du chocolat, du thé, des huiles, préparés dans des pays où la législation permet la préparation grâce aux fleurs et feuilles de la plante sèche. Et de manière plus étonnante, la quasi-totalité des magasins de CBD proposent directement la vente de fleurs séchées, possédant une quantité de THC inférieure à la limite fixée mais ne devant normalement pas être retrouvé dans le produit fini, qui on l'a vu sont deux entorses à l'application de la dérogation. Ces fleurs séchées sont vendues comme des tisanes.



*Figure 16: Magasin de CBD en France<sup>97</sup>*

Mais en 2018 une vague de fermetures administratives de ces boutiques, avec poursuites des gérants pour motif d'acquisition, détention, transport, offre et cession de produits stupéfiants a eu lieu. La Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) a été saisie après la condamnation de deux entrepreneurs qui avaient commercialisé une e-cigarette au CBD.

En novembre 2020, la CJUE rend public son arrêt, jugeant illégal l'interdiction de la vente de CBD. Elle considère qu'en l'état des connaissances actuelles, l'huile de CBD ne constitue pas un produit stupéfiant et estime que l'interdiction du CBD issu de la plante entière est une entrave à la libre circulation.

La MILDECA, Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives rappelle que seuls les produits bénéficiant d'une AMM peuvent revendiquer des allégations thérapeutiques, ce qui n'est le cas pour aucun des produits retrouvés dans ces points de vente. De même, la publicité des produits contenant du CBD pourraient entraîner chez certaines personnes une confusion entre Cannabis et CBD.



## 2. Le cannabis thérapeutique au sein de l'UE<sup>98-103</sup>

### A. Des politiques européennes différentes.<sup>101,104-107</sup>

Tous les pays Européens sont signataires de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 ainsi que la convention luttant contre le trafic illégal de produits stupéfiants datant de 1988. Malgré cela, on observe de grandes disparités en termes de politique de lutte contre les stupéfiants au sein de chaque pays. Notamment par exemple parce que le simple usage de produits stupéfiants n'est pas directement visé par ces conventions, laissant une certaine liberté à chaque pays pour la législation de la consommation.

La France fait partie des pays les plus stricts concernant la réglementation de l'usage de cannabis. Elle fait partie des 6 pays au sein desquels le simple usage est une infraction pénale, avec la Grèce, la Suède, la Finlande, la Hongrie et Chypre. Dans ces pays, un individu peut risquer une peine de prison pour un simple usage.

Au sein de l'Espagne, du Luxembourg, de l'Estonie, de la Lettonie, de la Lituanie, du Portugal et de la Bulgarie, les usagers ne risquent pas de prison, étant donné que la consommation est aux yeux de la loi une infraction administrative, pouvant se traduire par des sanctions comme une amende ou un retrait de permis par exemple.

Enfin dans plus de la moitié des pays européens, le simple usage n'est tout simplement pas interdit par la loi. C'est donc le cas pour Malte, la Pologne, la Slovénie, la Croatie, la République tchèque, la Slovaquie, la Roumanie, l'Italie, l'Allemagne, le Danemark, l'Irlande, les Pays-Bas, la Belgique et l'Autriche. C'est également le cas en Espagne dans les lieux privés.

En plus des disparités concernant la pénalisation de l'usage, tous les pays ne pénalisent pas la détention de cannabis de la même manière. Par exemple l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et le Danemark considèrent tous la détention de cannabis comme une infraction pénale sans appliquer de sanction habituellement. La Pologne ne sanctionnera qu'à partir de la seconde fois.

Parmi les pays pour lesquels la détention est une infraction administrative, l'Italie a également pour habitude de sanctionner dès la seconde infraction, quand l'Estonie, la Slovénie et la République tchèque n'attendent que la 3<sup>e</sup> infraction pour appliquer une sanction administrative habituellement.

S'ajoutent à ça une variabilité énorme au sein de ces pays dans l'appellation « petite quantité », allant de 3g pour la Belgique à 25g pour l'Espagne (dans les lieux privés uniquement).

Il existe donc une grande disparité en termes de législation et d'application des sanctions au sein des pays Européens.

## B. L'utilisation du cannabis thérapeutique au sein des pays européens<sup>99,104-107</sup>

Au même titre que pour l'usage non-médical, l'usage thérapeutique du cannabis au sein de l'UE n'est pas harmonisé entre tous les pays. Tous n'autorisent pas l'utilisation du cannabis dans leur arsenal thérapeutique et ceux qui le permettent n'autorisent pas forcément les mêmes produits.

La Belgique a été le premier pays européen à autoriser l'utilisation de cannabis thérapeutique en 2001. Cependant à l'époque, bien qu'autorisé, aucun patient n'a pu avoir accès à un tel traitement.

Les Pays-Bas, où la consommation et la vente au détail au sein de magasins spécialisés, les « coffee-shops » sont tolérés depuis 1976, suivent l'exemple de la Belgique en 2003 et accélèrent le processus. Le gouvernement crée alors le bureau du cannabis Médicinal, afin de cadrer l'utilisation médicale d'un tel produit. Le ministère de la santé autorise alors sa production, les médecins sont autorisés à prescrire et les pharmacies autorisées à dispenser du cannabis thérapeutique. À cette époque, la société Bedrocan® commence à produire du cannabis de qualité pharmaceutique, avec des teneurs en cannabinoïdes standardisés et une gamme de plusieurs dosages différents afin que les médecins puissent adapter leur prescription. Les Pays-Bas pionniers dans la course à la production et possédant une autorisation d'exportation au sein des pays européens, commencent alors à fournir les pays européens qui suivront peu à peu le pas par la suite.

La Finlande sera le premier pays à profiter de la production de la société Bedrocan®. En 2008 le pays autorise l'usage du cannabis thérapeutique dans quelques indications, mais la prescription se fait au cas par cas et seulement quelques centaines de patients ont pu jusqu'ici bénéficier d'un tel traitement. L'Italie (ayant autorisé l'utilisation du cannabis médical à partir de 2007) et l'Allemagne, qui délivrera certaines autorisations spéciales de prescriptions à quelques patients au cas par cas à partir de 2009, suivront le pas de la Finlande pour l'importation de produits de la société Bedrocan®. Il faudra attendre 2017 en Allemagne pour que l'utilisation du cannabis thérapeutique soit officiellement légalisée.

Au Royaume-Uni, après avoir importé des produits de la société Bedrocan® à des fins de recherche, la société GW Pharmaceuticals® va commencer à produire du cannabis, qui servira à la production du Sativex® et de l'Epidiolex®. L'utilisation du cannabis en thérapeutique au Royaume-Uni ne date que de 2018.

Aujourd'hui dans l'UE on compte 21 des 28 pays membres qui autorisent l'utilisation du cannabis en thérapeutique, mais tous n'autorisent donc pas les mêmes produits. Chaque pays n'autorise pas non plus la production de cannabis à usage thérapeutique sur son territoire et certains de ces pays, bien qu'ayant autorisé l'utilisation du cannabis, se heurtent encore à une absence de certains traitements sur leur territoire ou des procédures administratives longues rendant parfois difficile l'accès aux traitements.

### C. Exemple du parcours du cannabis dans un pays autorisant déjà le cannabis à usage thérapeutique. Exemple de l'Allemagne.<sup>99,102</sup>

En Allemagne, la plante de *Cannabis sativa* L. figure à l'annexe I de la loi sur les stupéfiants, listant les substances qui ne peuvent être ni prescrites, ni commercialisées. On y retrouve également d'autres substances telles que l'héroïne, les amphétamines, le LSD ou encore la psilocybine. Elles ne peuvent être utilisées uniquement à des fins scientifiques, comme la recherche.

Le cannabis produit à des fins d'utilisation médicale lui est répertorié à l'annexe III de la même loi. C'est le cas notamment des produits finis comme le Marinol®, le Cesamet® ou encore le Sativex®, mais on retrouve aussi la plante ou les parties de plantes de *Cannabis sativa* L, uniquement cultivés à des fins médicinales et ce, sur contrôle de l'état.

Toute prescription de cannabis, aussi bien sous forme de produits finis, que sous forme de fleurs séchées, doivent être prescrits sur une ordonnance sécurisée pour prescription de stupéfiants.

Mais l'apparition du cannabis dans l'arsenal thérapeutique allemand reste assez récente. En effet le 10 mars 2017 est votée la loi actuelle sur l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes en Allemagne. Voici quelques grands points de cette loi du 10 mars 2017 :

Les fleurs de *Cannabis sativa* L. et extraits de ces fleurs de qualité pharmaceutique sont des médicaments délivrables sur ordonnance sécurisée. Ils sont de ce fait inscrit à l'annexe III de la loi sur les stupéfiants.

Les fleurs et extraits de *Cannabis sativa* L. peuvent être prescrits par tout médecin généraliste pour toute indication, lorsqu'après concertation du médecin et du patient, ceux-ci peuvent

espérer un bénéfice par rapport à l'utilisation d'autres traitements inefficaces ou non-supportés par le patient.

Les médecins doivent adresser préalablement à l'assurance maladie allemande, un dossier de demande de remboursement en expliquant la pathologie et les bénéfices attendus. Une prescription peut être faite sans forcément faire la démarche de demande de remboursement. Dans ce cas, le coût du traitement sera à la charge du patient dans son intégralité.

Ces traitements ne peuvent être prescrits que pour une durée maximale de 30 jours, avec une limite de 100g de fleurs séchées sans restriction de variété particulière. Ceci est laissé au choix du médecin, qui peut s'il le souhaite, prescrire plusieurs variétés en même temps. Si cette quantité mensuelle de 100g venait à être dépassée, le médecin devrait apposer sur l'ordonnance une mention obligatoire de dépassement exceptionnel.

Comme expliqué précédemment, le coût de ces médicaments, que l'on ait recours à des produits contenant des cannabinoïdes, comme le Sativex®, le Marinol® ou encore le Cesamet®, mais aussi les fleurs séchées ou extraits de cannabis, peuvent être pris en charge par les caisses d'assurance maladie. Afin de bénéficier de cette prise en charge, une demande de prise en charge doit être adressée à la compagnie d'assurance maladie dont dépend le patient et ce, avant la délivrance de la première ordonnance. Les compagnies disposent alors d'un délai de trois semaines dès la réception de la demande pour évaluer le dossier. Un refus de prise en charge doit être accompagné de justifications solides.

La compagnie d'assurance, pour guider sa décision peut demander l'avis d'un expert du service médical de l'assurance maladie. Cette procédure, une fois initiée, porte le délai de rendu de décision de la caisse d'assurance maladie à cinq semaines. Dans le cadre d'une demande de prise en charge pour des soins palliatifs, la décision doit être rendue dans un délai de 3 jours suivant la demande.

Comme cela est prévu en France, la première condition nécessaire au recours du cannabis thérapeutique est l'absence d'un traitement efficace, soit par manque de disponibilité du médicament habituellement utilisé dans les recommandations officielles, soit après évaluation raisonnable du prescripteur qui estime que les traitements habituellement utilisés ne peuvent l'être compte tenu de l'état de santé du patient et des effets indésirables attendus. Il s'agit donc le plus souvent de maladies graves, avec un bénéfice attendu dans le confort de vie du patient et du soulagement de ses symptômes.

Avant que la culture du cannabis ne soit finalement autorisée sur le sol Allemand, l'importation auprès de pays comme le Canada ou les Pays-Bas était obligatoire. Pour cela un bureau correspondant pour le cannabis médical a été créé au sein de l'institut fédéral des drogues et du matériel médical.

Depuis l'arrivée du cannabis dans l'arsenal thérapeutique allemand, plusieurs contraintes ont pu être mise en évidence, ne permettant pas toujours un accès facilité à ces médicaments par les patients.

Le premier problème mis en évidence est celui du prix auquel est vendu le cannabis en pharmacie, expliqué par la reconnaissance de nouvelles activités du pharmacien créées avec l'inscription des fleurs séchées de cannabis sur la liste des médicaments. En effet, depuis Mars 2017 et l'inscription du cannabis à l'annexe III de la loi sur les stupéfiants, les fleurs séchées sont reconnues comme étant un médicament, mais pas comme un médicament fini. Cela oblige les pharmaciens à traiter les fleurs séchées reçues comme un mélange extemporané. Les pharmaciens doivent donc assurer lors de la réception des produits, l'identification du contenu comme étant bien du cannabis. La rémunération liée à cette mission d'identification entraîne inévitablement une hausse des prix. Les premiers patients traités en Allemagne grâce au cannabis thérapeutique, pouvaient espérer payer le gramme de fleurs séchées aux alentours de 12 à 15 euros, pour un prix d'achat d'environ 9 à 10 euros. Aujourd'hui, il faudra compter jusqu'à 20 voire 25 euros pour la même quantité. Cette augmentation du prix n'est donc pas sans conséquence pour les patients dont la caisse d'assurance maladie ne prendrait pas en charge le coût du traitement.

Bien que les caisses d'assurance maladie ne puissent en principe refuser le remboursement que sur des arguments solides, il est courant que les caisses entament des procédures d'expertise, allongeant le délai d'accès aux traitements pour les patients. Des évaluateurs sont missionnés afin de vérifier la nécessité de la mise en place d'un tel traitement. Actuellement, 60% des demandes reçoivent un avis favorable au remboursement.

Enfin, la prescription de médicaments à base de cannabis confronte les médecins à de lourdes charges administratives. Pour chaque patient qui souhaiterait faire la demande de remboursement auprès de sa caisse d'assurance maladie, le prescripteur doit préalablement remplir un formulaire de 14 questions. Chaque question a pour vocation à mettre en place un suivi, à recueillir des données sur l'efficacité ou encore les effets indésirables par exemple. Le remplissage du questionnaire prend environ 15 à 20 minutes. Bon nombre de médecins sont donc réfractaires à la prescription de tels traitements, empêchant les patients nécessiteux d'avoir accès à ces nouveaux médicaments, les obligeant de ce fait à se fournir par le biais de canaux illégaux.

## IV. Arrivée progressive du Cannabis à usage thérapeutique en France.

### 1. Un accès difficile aux médicaments ayant déjà une AMM : L'exemple du SATIVEX®. <sup>108</sup>

Le Sativex® (Nabiximols) est un médicament commercialisé par le laboratoire Almirall®. Il se présente sous la forme d'un spray buccal. Ce spray contient en mélange équimolaire 2 extraits végétaux de cannabis : Du  $\Delta$ -9-THC et du CBD.

Le Sativex®, en janvier 2014 est le premier médicament en France à avoir reçu une AMM. Il est actuellement toujours le seul autorisé.

C'est un médicament indiqué dans la spasticité dans la sclérose en plaque après échec des autres traitements déjà proposés sur le marché. La primo-prescription est réservée aux neurologues hospitaliers et médecins de rééducation hospitaliers, avec délivrance en officine.

La commission de transparence de la HAS avait à l'époque mis en évidence, que chez 10% des patients traités au Sativex®, en échec thérapeutique avec les antispastiques conventionnels, on observait une amélioration du score de spasticité.

Cependant, on recense parmi les effets indésirables les plus fréquents, essentiellement des étourdissements, une fatigue, voire une somnolence et des effets gastro-intestinaux, comme des nausées ou une sécheresse buccale.

A l'époque la HAS avait rendu un avis favorable sur son utilisation et avait préconisé un remboursement à hauteur de 15% par l'assurance maladie, le classant ainsi dans les médicaments à service médical rendu faible (SMR), estimant que le rapport bénéfice/risque chez seulement 10% de patients répondeurs, rapporté à la fréquence des effets indésirables survenus, était modeste.

La commercialisation du Sativex®, devait être accompagné de mesures de minimisation des risques et d'une mise en place d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance, conduit par l'ANSM.

Cependant, bien qu'ayant reçu l'AMM depuis maintenant 6 ans, ce médicament n'est toujours pas disponible en France. À ce jour, aucun accord entre le laboratoire Almirall® et le CEPS (Comité économique des produits de santé) n'a été trouvé concernant le prix de vente du

médicament. Le Sativex® est actuellement remboursé dans 9 pays européens : Le Royaume-Unis, l'Italie, l'Espagne, le Danemark, l'Autriche, la Norvège, la Suisse et le Liechtenstein, pour un coût d'environ 400 euros par flacon.

Almirall® a proposé en France un prix 20% inférieur à celui pratiqué dans les autres pays européens. Le CEPS lui, demande un prix maximum de 17% du prix proposé par le laboratoire. Cependant, selon Almirall®, les mesures prises concernant la sécurité sanitaire, la traçabilité, et le bon usage représentent déjà 70% du prix que l'entreprise propose aux autorités françaises.

Le CEPS estime que, bien que l'arrivée du Sativex® soit un espoir pour des patients actuellement en échec thérapeutique, ce médicament ne représente pas une urgence capitale pour la santé publique et ce, malgré un taux d'échec thérapeutique important des myorelaxants actuellement utilisés pour la SEP avec spasticité. La SEP touche près de 90 000 personnes en France. C'est la seconde cause d'handicap chez les jeunes adultes, juste après les accidents de la circulation. La spasticité qui peut se développer dans cette maladie est une véritable contrainte au quotidien.

On a donc depuis 2014, un médicament à base de cannabis, autorisé en France, mais bloqué au niveau de la validation du prix par le CEPS. Le ministère de la santé ne prend que très rarement la parole à ce sujet, laissant des milliers de patients dans l'attente.



*Figure 17 : Conditionnement du médicament Sativex®<sup>109</sup>*

## **2. Expérimentation de production dans la Creuse<sup>110,111</sup>**

Conjointement à l'expérimentation de l'utilisation du cannabis thérapeutique en France, on voit se mettre en place actuellement une expérimentation de culture du cannabis à usage thérapeutique dans la Creuse.



Cette expérimentation de culture du cannabis a pour but de promouvoir une filière de production Française, permettant ainsi aux agriculteurs nationaux de profiter pleinement de l'essor de cette branche. La France fait déjà partie des leaders dans la production de chanvre, mais la nécessité dans le cadre de la production de cannabis thérapeutique, d'avoir une filière de production répondant aux normes de production pharmaceutique, oblige d'ores et déjà les producteurs à anticiper l'autorisation de production, afin d'être opérationnels au début des appels d'offre.

Éric Correia, président de la communauté d'agglomération du grand Guéret explique que depuis longtemps, des agriculteurs chanvriers sont présents sur le territoire de la Creuse. Cependant, la filière est actuellement dans l'attente des directives afin de se restructurer, se spécialiser dans la production d'un produit pharmaceutique. Il estime à 9 mois le délai de conversion du secteur pour permettre d'appréhender pleinement les nouvelles missions.

Certains agriculteurs, comme à la ferme bio de Pigerolles, ont déjà entamé cette réorganisation de leur production afin d'être prêts pour répondre aux premiers appels d'offre.



*Figure 18 : Expérimentation de production dans la ferme bio de Pigerolles dans la Creuse<sup>112</sup>*

### **3. Le cadre de l'expérimentation actuelle<sup>113-116</sup>**

#### **A. But et durée de l'expérimentation<sup>113,116</sup>**

L'expérimentation actuelle n'a pas pour but de savoir si oui ou non le cannabis thérapeutique est efficace dans la prise en charge des pathologies sélectionnées. On recense aujourd'hui assez d'études publiées permettant d'assurer l'efficacité de tels traitements pour ces indications. Il y sera plutôt étudié la faisabilité en France, de l'arrivée du cannabis dans le parcours de santé, en

termes d'organisation, de gestion, afin de tenter d'établir des règles précises, de la prescription à la délivrance, en passant par la distribution.

Bien sûr, cette expérimentation permettra en parallèle, grâce au suivi des patients inclus dans cette étude, d'enrichir les connaissances actuelles concernant l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux médicaments dans les pathologies pour lesquelles ils seront prescrits.

L'article 43 de la loi de Financement de la sécurité sociale de 2020 prévoit qu'une utilisation du cannabis à usage thérapeutique est autorisée en France, et ce pendant 2 ans à partir de l'inclusion du premier patient dans cette expérimentation, inclusion ayant eu lieu le 26 mars 2021.

## B. Pathologies retenues et recrutement des patients<sup>113,115-117</sup>

5 pathologies ont été retenues pour l'expérimentation. Il s'agit :

- Des épilepsies réfractaires aux traitements de référence : 500 patients
- Des douleurs neuropathiques résistantes aux traitements de référence (médicamenteux ou non) : 750 patients
- De la spasticité douloureuse de la SEP et autres pathologies du SNC : 750 patients
- Des symptômes rebelles en cancérologie (nausées, vomissements, anorexie) : 500 patients
- Des soins palliatifs : 500 patients

Peu importe la pathologie traitée durant cette phase expérimentale, les traitements à base de cannabis seront mis en place uniquement en dernière ligne, quand tous les traitements, habituellement utilisés dans ces pathologies ont été essayés, qu'ils se sont révélés inefficaces ou que la tolérance ne permettait pas la poursuite du traitement ou bien que les traitements n'étaient pas accessibles en France ou indisponibles. Le nombre de patients prévu pour chacune de ces indications est prévisionnel et est susceptible d'évoluer au cours de l'expérimentation en fonction des besoins et de la réalité du terrain.

## C. Produits utilisés<sup>113,115-117</sup>

Les produits utilisés pour l'expérimentation seront uniquement sous forme de produits finis. 3 formes différentes ont été retenues. Pour chacune des formes proposées, 3 lots différents seront mis à disposition des praticiens, suivant leurs ratios respectifs en THC/CBD.

La première est le cannabis sous forme de sommités fleuries, ou granulés contenant un mélange de THC / CBD. Ces sommités fleuries seront disponibles en 3 lots différents selon leurs ratios THC/CBD.

- Lot à THC dominant :  $\text{THC} > 5\%$  et  $\text{CBD} < 1\%$
- Lot à THC/CBD équilibré :  $\text{THC}$  et  $\text{CBD} > 5\%$
- Lot à CBD dominant :  $\text{THC} < 5\%$  et  $\text{CBD} > 5\%$

Comme la voie fumée a été complètement écartée de l'expérimentation, de par les risques entraînés par la combustion des matières végétales, les sommités fleuries sont destinées à être vaporisées. Les fournisseurs qui fourniront les sommités fleuries devront également si possible fournir le matériel de vaporisation.

La deuxième forme retenue est un extrait huileux de cannabis, contenu dans des capsules ou autre forme pharmaceutique équivalente, disponibles en 3 lots présentant un ratio THC/CBD différents

- Lot à THC dominant :  $\text{THC} > 5\text{mg/ml}$   $\text{CBD} < 1\text{mg/ml}$
- Lot à THC/CBD équilibré :  $\text{THC}$  et  $\text{CBD} > 5\text{mg/ml}$
- Lot à CBD dominant :  $\text{THC} < 5\text{mg/ml}$  et  $\text{CBD} > 5\text{mg/ml}$

Enfin, la dernière forme retenue est la forme sublinguale, préparée également à base d'extraits huileux de cannabis, conditionné dans un flacon, contenant un mélange de THC/CBD, disponible en 3 lots différents suivant les ratios proposés :

- Lot à THC dominant :  $\text{THC} > 5\text{mg/ml}$   $\text{CBD} < 1\text{mg/ml}$
- Lot à THC/CBD équilibré :  $\text{THC}$  et  $\text{CBD} > 5\text{mg/ml}$
- Lot à CBD dominant :  $\text{THC} < 1\text{mg/ml}$  et  $\text{CBD} > 5\text{mg/ml}$

L'ANSM préconise aux laboratoires de fournir pour chaque forme de cannabis et chaque dosage utilisé durant l'expérimentation au moins 2 tailles de conditionnement différents. La taille optimale de ces conditionnements pour la phase de l'expérimentation serait de 7 jours de traitement. L'ANSM a également imposé une taille maximale des conditionnements correspondants à 28 jours de traitement. Ceux-ci doivent être totalement hermétiques, permettant une conservation optimale des produits.

Chaque produit devra être accompagné d'une notice destinée au patient rédigée en français. Les informations qui devront être présentes dans la notice sont les suivantes :

- Informations de l'étiquetage
- Posologie
- Mode d'administration du médicament
- Contre-indications
- Effets-indésirables
- Interactions médicamenteuses
- Avertissements concernant la conduite de machines
- Risque de surdosage
- Contact du centre de pharmacovigilance
- Coordonnées du fabricant

#### D. Formation obligatoire des professionnels de santé<sup>113,115,116</sup>

Tous les professionnels de santé impliqués dans cette expérimentation devront avoir préalablement suivi une formation spécifique. Cette formation, constituée d'un socle commun aux médecins pour la prescription et aux pharmaciens pour la délivrance, possède également des chapitres spécifiques aux différentes spécialités.

Cette formation a d'abord été ouverte aux médecins exerçant dans les centres de références et aux pharmaciens exerçant dans les PUI des centres de références. Elle sera par la suite ouverte, suivant les besoins, aux médecins libéraux et pharmaciens d'officine devant accompagner leurs patients au cours de leur traitement.

La formation proposée en e-learning dure 2 heures 30 et la validation de cette formation passe nécessairement par la validation d'examens à chaque fin de chapitre abordé, ainsi que la réussite du test final en fin de formation. On retrouve comme modules abordés, aussi bien la réglementation française vis-à-vis du cannabis, que les données pharmacocinétiques des produits, les règles de prescription et de délivrance de ces produits ou encore les interactions médicamenteuses.

Tous les professionnels de santé suivant cette formation pourront retrouver toutes les informations et les synthèses des chapitres par la suite sur la plateforme.

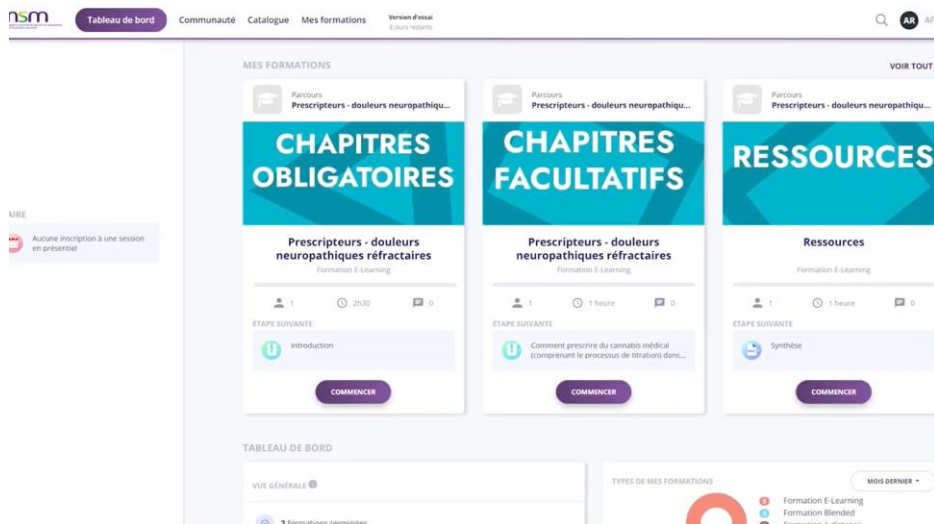


Figure 19 : Aperçu de la plateforme de formation à l'utilisation du cannabis thérapeutique destinés aux professionnels de santé impliqués dans l'expérimentation<sup>118</sup>

## E. Prescription<sup>113,115,116</sup>

La prise en charge à base de cannabis thérapeutique ne pourra être initiée que par un médecin exerçant dans un des centres de santé de référence ayant reçu l'autorisation de participation à l'expérimentation. Cependant, tous les centres de référence ne le sont pas pour toutes les indications retenues dans l'expérimentation. Certains centres par exemple, ne sont déclarés centre de référence que pour l'expérimentation de prise en charge des épilepsies réfractaires aux traitements grâce au cannabis thérapeutique.

La participation des structures, des médecins prescripteurs se fera avant tout sur la base du volontariat. Cependant, tout le territoire national devra être couvert, afin que chaque patient pouvant nécessiter ce type de traitement puisse avoir accès aux soins. Les médecins prescripteurs de ces centres de références pourront donc également prescrire du cannabis à usage thérapeutique pour des patients non issus de leur patientèle, adressés à ces structures via un médecin exerçant en libéral ou par une structure hospitalière ne faisant pas partie de l'expérimentation.

L'initiation du traitement ne pourra donc être faite que par un médecin exerçant en centre de référence, déclaré pour la pathologie pour laquelle est adressé le patient. Par la suite, le relais de prescription pourra être pris par le médecin désigné par le patient, à condition qu'il ait lui aussi suivi la formation nécessaire et après accord écrit entre les deux prescripteurs. Ce relais pourra avoir lieu pendant la phase de titration.

Le recrutement sera possible en ville ou à l'hôpital suivant les indications. Aucune limite d'âge n'est actuellement prévue, la prescription pourra se faire peu importe l'âge du patient à condition d'attendre un bénéfice suffisant en prenant en compte la sévérité du trouble.

## F. Délivrance<sup>113,115,116</sup>

Les pharmaciens impliqués dans l'expérimentation, tout comme les médecins le seront sur la base du volontariat. Ils pourront suivre la formation et être habilités à commander et délivrer du cannabis thérapeutique dès lors qu'ils seront sollicités par un patient inclus dans l'expérimentation et qu'ils auront suivi la formation préalable.

Il peut s'agir d'une pharmacie à usage intérieur, mais aussi d'une officine et ce, dès la primo-prescription pour un patient.

La dispensation ne pourra se faire que sur présentation d'une ordonnance sécurisée, rédigée pour une durée maximale de 28 jours, sur laquelle figure le nom de la pharmacie au libre choix du patient.

Concernant les PUI des structures impliquées dans l'expérimentation, il n'y a aucune obligation à ce qu'elles soient impliquées également, l'engagement de participation à l'expérimentation pour la prescription et pour la dispensation étant distincts.

A l'inverse, une PUI pourra être enregistrée comme centre de délivrance durant l'expérimentation, sans que le centre hospitalier de rattachement ne soit volontaire pour la participation à la prescription d'un tel traitement.

## G. Suivi des Patients : Le registre ReCann<sup>113,115,116</sup>

L'ANSM tiendra à jour un registre national informatique pour les patients recevant du cannabis thérapeutique, nommé ReCann. Il sera obligatoirement ouvert pour chaque patient inclus dans l'expérimentation par le médecin prescripteur et sera complété tout au long du suivi du patient. Ce registre permettra par exemple la récolte d'informations concernant l'apparition d'effets indésirables, les doses minimales efficaces, mais également des informations concernant l'acceptabilité et l'accessibilité ressentie par les patients, par exemple en termes de délai d'obtention d'un rendez-vous ou le délai de délivrance d'une ordonnance après présentation de l'ordonnance à l'officine. Il sera par la suite utilisé dans l'évaluation finale de l'expérimentation. Les pharmaciens seront également impliqués dans le remplissage du registre national, en renseignant dès lors qu'ils en auront connaissance, les potentiels effets indésirables observés par les patients. Il a été également évoqué le fait d'une possibilité d'intégration du personnel infirmier dans ces missions, étant également parfois très proches et souvent présents au sein du parcours de soin du patient

- Consultation d'inclusion

La consultation d'inclusion se fera uniquement dans les structures de référence, par les médecins volontaires ayant suivi les formations nécessaires. Cette première consultation permet

pour le médecin de vérifier l'éligibilité du patient à participer à cette expérimentation. Il informera le patient des modalités et conditions de participation, et recueillera les informations personnelles du patient pour un suivi optimal qu'il rentrera directement dans le registre électronique (Antécédents médicaux, traitements en cours, contact, etc...).

Durant cet entretien, le médecin demandera au patient de signer une attestation de consentement éclairé. Les documents d'information ainsi que l'attestation d'inclusion seront remis au patient. Les documents d'information seront disponibles sur le site de l'ANSM, tandis que l'attestation d'inclusion sera générée automatiquement lors de l'enregistrement au registre national électronique.

- Consultation de suivi complexe

Les consultations de suivi complexes seront pratiquées lors du 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois suivant l'inclusion. (Dans la limite des 24 mois impartis attribués à l'expérimentation).

Ces consultations de suivi complexes ne seront assurées que par les structures de références.

Durant ces consultations, le médecin prescripteur assurera le recueil de données spécifiques propre à chaque indication, en plus de vérifier la tolérance et l'efficacité du traitement pour le patient.

- Consultation de suivi simple

Ces consultations sont réalisées tous les mois qui ne nécessiteront pas de consultation de suivi complexe, étant donné que la durée maximale de prescription du cannabis thérapeutique est de 28 jours.

Ces consultations de suivi simple permettront également le recueil d'informations sur l'efficacité, la tolérance des médicaments pour le patient et la réévaluation de la balance bénéfice/risque en vue de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. Ces consultations pourront avoir lieu dans les cabinets de médecine libérale ou dans les hôpitaux non référencés comme structures de référence, toujours avec la condition préalable pour le prescripteur d'avoir validé la formation en amont de la prescription. Les informations recueillies lors de ces consultations alimenteront le registre ReCann.

## H. Fournisseurs de Cannabis et exploitants désignés pour la distribution<sup>113-116</sup>

L'ANSM a désigné pour chacun des produits qui seront utilisés durant l'expérimentation 2 fournisseurs, un titulaire qui sera chargé de fournir le cannabis à usage thérapeutique durant les 2 ans de la phase test et un suppléant, qui sera chargé de prendre le relais, en cas de problème avec le premier fournisseur. Les fournisseurs sont déclarés comme personne morale dont l'activité est la culture de cannabis à usage thérapeutique.

Les fournisseurs sélectionnés devront pendant toute la durée de l'expérimentation, fournir le cannabis thérapeutique sous la forme et le dosage validé par l'ANSM et si besoin fournir le dispositif de vaporisation adapté aux produits fournis. Ils devront également assurer l'approvisionnement continu de l'exploitant afin d'éviter toute rupture d'approvisionnement pouvant nuire aux patients.

Les fournisseurs, si ceux-ci produisent du cannabis thérapeutique destiné à d'autres pays que la France, devront informer les autorités compétentes en cas de tout incident rencontré, aussi bien sur le cannabis cultivé pour un usage thérapeutique, que sur les vaporisateurs mis à disposition.

Ils doivent impérativement respecter certaines obligations nécessaires au bon déroulement de l'expérimentation, comme le respect des dates de livraison, le respect des obligations légales et réglementaires ou encore l'approvisionnement continu et sans rupture du cannabis thérapeutique.

Les fournisseurs doivent afin d'assurer la distribution du cannabis thérapeutique, conclure un partenariat avec un établissement pharmaceutique qui aura le rôle d'exploitant.



*Figure 20 : Photo d'un site de production de cannabis du laboratoire Aurora, retenu comme fournisseur principal de plusieurs lots de fleurs de cannabis durant l'expérimentation en France<sup>119</sup>*

Les exploitants sont des établissements pharmaceutiques assurant l'exploitation des médicaments. Durant toute la durée de l'expérimentation, les exploitants devront assurer les missions, de stockage du cannabis thérapeutique, de cession à titre gratuit du cannabis thérapeutique, d'informations auprès des instances et professionnels de santé, de pharmacovigilance, de suivi des lots et de leur retrait si besoin.

Si le cannabis thérapeutique est produit et stocké dans un pays n'appartenant pas à l'UE, l'exploitant doit obligatoirement avoir le statut d'importateur selon l'article R. 5124-2 du Code de la Santé Publique.



L'exploitant devra toujours disposer d'au moins un mois de traitement pour les patients concernés par les produits qu'il fournit, excepté le dernier mois de la phase d'expérimentation, durant lequel l'exploitant ne devra disposer plus que d'un mois maximum de traitements. L'exploitant doit s'assurer de fournir le cannabis thérapeutique aux officines et PUI sur l'ensemble du territoire français, et ce dans un délai maximum de 48h après toute commande passée avant 14h le samedi.

Pour chaque livraison, les fournisseurs ou les exploitants devront fournir à l'ANSM les certificats d'analyse des matières premières végétales et des produits finis.

## I. Une surveillance renforcée de l'ANSM<sup>113-116</sup>

L'ANSM est chargée de délivrer toutes les autorisations nécessaires durant le déroulement de l'expérimentation. En effet, elle est désignée par l'ONU comme autorité nationale sur ces sujets.

L'ANSM a donc pour mission de veiller au bon déroulement de l'expérimentation, de récolter toutes les données nécessaires pour la mise en place, le suivi et le rendu des comptes de cette phase de test, et a autorité sur tous les acteurs impliqués.

Concernant les fournisseurs de cannabis thérapeutique, l'ANSM se réserve donc le droit d'exiger aléatoirement et régulièrement le contrôle d'échantillons fournis par les laboratoires, les visites des lieux de cultures ou de stockage du cannabis utilisé.

Si lors d'un contrôle, une non-conformité par rapport au cahier des charges établi et/ou aux informations transmises par le laboratoire préalablement validées par l'ANSM était constaté, un courrier de mise en demeure serait adressé au fournisseur, qui aura l'obligation de répondre dans les 8 jours afin d'expliquer l'origine de cette non-conformité, les enquêtes menées pour comprendre l'origine de cette erreur, les corrections mises en places immédiatement, les protocoles validés afin de ne pas reproduire la dite erreur et éventuellement le rappel des lots concernés.

Suivant l'origine de l'erreur et le risque que cela peut avoir pour un patient, une échelle des non-conformités a été établie, afin de pouvoir prendre les mesures correctives adéquates :

- Non-conformité mineure : Désigne tout manquement au cahier des charges établi, n'ayant pas d'impact sur la sécurité du patient. C'est par exemple le cas d'un manquement aux obligations administratives.
- Non-conformité majeure : Désigne toute erreur n'entraînant pas obligatoirement de risque pour les patients recevant les produits mis en cause, mais inacceptable concernant

leur qualité. On peut citer par exemple un manque de formation du personnel ou des défauts de stockage.

- Non-conformité grave : On est ici dans le cas où la sécurité du patient est directement impactée par l'erreur constatée, comme des concentrations en cannabinoïdes non conformes à celle déclarées par le laboratoire, la présence de contaminants dans les produits. Dans ce cas précis, le fournisseur doit immédiatement procéder au rappel des lots concernés.

S'il est estimé que la non-conformité pourrait entraîner un risque majeur pour un ou plusieurs patients traités avec les produits du fournisseur, l'ANSM se réserve le droit de cesser sans délai la collaboration avec un des prestataires choisis pour l'expérimentation. Avant cette mesure, il est possible pour l'ANSM de recourir temporairement au fournisseur suppléant désigné pour le/les produit(s) concerné(s).

## **4. La production de cannabis thérapeutique**

### A. Culture du cannabis thérapeutique<sup>14,120-123</sup>

Il est important de garantir l'inviolabilité des zones de productions. Un système de surveillance adapté et des clôtures empêchant les intrusions sécurisent le périmètre.

Le mode de culture qui sera le plus souvent privilégié par les producteurs de cannabis thérapeutique est la culture indoor. En effet, si la culture se fait en intérieur, il est possible de garder le contrôle sur le maximum de paramètres influençant la production, permettant ainsi de garantir pour les produits une reproductibilité optimale.

Le cannabis est décrit comme étant une plante ayant un cycle court, la croissance et la floraison se déroulant environ en 9 à 13 semaines.

Comme on l'a vu, la production de cannabinoïdes par la plante peut être influencée par des facteurs très variés, comme l'âge de la plante, son sexe, la température du milieu, l'humidité du milieu, la période de photo-exposition, la densité des pieds de cannabis sur le terrain, les nutriments présents dans le milieu ou la qualité de l'air.

En plus du contrôle de chaque paramètre de culture, une autre obligation à respecter pour la production du cannabis thérapeutique est la tenue d'une traçabilité rigoureuse pour chaque étape, dès le début de la production.

Parmi les plants déjà en cultures, les plus beaux pieds serviront à fournir des boutures, qui seront placées dans un milieu d'enracinement humide, enrichi en hormones de croissance. On placera ces milieux d'enracinement sous un éclairage continu, dans une pièce où l'humidité est très élevée. Pendant 14 jours, ces jeunes pousses sont arrosées à la main, jusqu'à ce qu'elles aient suffisamment développé leur système racinaire.

Après 14 jours, les boutures sont alors repotées dans un milieu de croissance à base de tourbe. Le milieu de croissance doit faire l'objet d'un certificat de conformité avant d'être utilisé, afin de garantir qu'il présente une structure, un pH et une teneur en nutriments correcte. On vérifie également l'absence de résidus de pesticides ou de métaux lourds. Chaque plante n'est à partir de là plus arrosée à la main, mais bénéficie d'un arrosage automatique. L'eau utilisée tout au long de la culture de la plante est potable.

Pour démarrer le processus, les plantes mères de chaque génotype sont cultivées de manière végétative, encore appelée phase de croissance, en lots. Durant toute la phase de croissance, les plantes vont bénéficier d'un éclairage quasi-continu, pouvant aller de 18 à 24h par jour. L'énergie fournie par ces lampes est aux alentours de 70 W/m<sup>2</sup>. La température des milieux de culture doit également être minutieusement contrôlée. En général, le cannabis pousse dans des milieux où la température oscille entre 25 et 35°C.



*Figure 21 : Salle de croissance, dans laquelle les jeunes plants de cannabis vont être cultivés sous un éclairage quasi-continu jusqu'à la phase de floraison<sup>120</sup>*

Lorsque la phase de croissance est terminée, la phase de floraison est induite en raccourcissant le temps d'exposition lumineuse à 12h par jour, ceci afin de correspondre au cycle naturel du cannabis qui commence la floraison en automne quand les phytochromes induisent une réponse au raccourcissement des jours. Une semaine après la réduction de la durée d'éclairage journalier, les premières fleurs sont visibles.

Pour respecter au mieux ces durées d'éclairage, il est possible en été de fermer les serres, tandis qu'en hiver, les lampes prennent le relais plus longtemps.

Afin de réguler de manière optimale les échanges gazeux et de vapeur d'eau entre les feuilles et l'environnement de culture, il est important de maintenir un flux d'air constant autour des plantes. Ce maintien d'un flux d'air est obtenu par l'installation d'un nombre important de ventilateurs autour des plantes en phase de croissance et de floraison. Une bonne circulation de l'air permet également d'éviter l'apparition de maladies chez la plante. Ces conditions de croissance sont étroitement surveillées et enregistrées constamment pour chaque lot. Si un écart par rapport aux valeurs de références est relevé, des alarmes se déclenchent.

A la fin de la période de floraison, les plantes sont coupées à la base et suspendues dans un environnement chaud et déshumidifié pour être séchées. La matière première botanique, composée des fleurs et des feuilles, est retirée de la tige, qui est jetée. Les récoltes ont lieu chaque semaine, les bancs de plantes étant déplacés en continu dans la serre de production.

Les bancs de serres sont réapprovisionnés avec la culture suivante 24h après la récolte, ce qui permet en moyenne 4 à 6 cultures par an.



*Figure 22 : Salle de séchage du cannabis dans un laboratoire en Uruguay. Les fleurs sont coupées puis suspendues dans une pièce à l'air chaud et sec.<sup>124</sup>*

## **B. Fabrication des extraits huileux de cannabis<sup>125-127</sup>**

Une fois récolté et séché, le matériel végétal récolté peut servir à la fabrication d'extraits huileux de cannabis. Ces extraits huileux pourront ensuite servir à la préparation de différentes formes galéniques, comme des gélules destinées à la voie orale, des extraits huileux en flacon-gouttes destinés à l'administration sublinguale ou encore en spray pour une pulvérisation buccale.

Un des défis de la préparation d'extraits huileux à base de cannabis est la conservation, en plus des cannabinoïdes, des autres molécules présentes naturellement dans la plante comme les terpènes. En effet, les recherches sont toujours en cours afin de connaître l'importance de l'effet *totum*. Mais il apparaît important dans la galénique de ces produits d'avoir une approche plus holistique que la préparation d'extraits huileux ne comprenant qu'un ou deux cannabinoïdes seulement.

Plusieurs méthodes de préparation de ces extraits ont été comparées, afin de connaître l'importance des paramètres d'extraction sur la préservation de l'ensemble des composés présents dans la plante et la présence minimale de résidus toxiques au sein du produit fini.

Le matériel végétal a d'abord été séché, dans une pièce sombre durant 1 semaine, pendant laquelle les paramètres comme la température et l'humidité ont été contrôlés. Les fleurs ont ensuite été séparées des tiges et feuilles, puis ont été broyées.

Chaque extraction a été réalisée 2 fois, avec du matériel végétal préalablement chauffé dans un flacon en verre au bain-Marie à 98°C pendant 30 min et du matériel végétal préalablement chauffé au four à 145°C pendant 30 min également. Ce chauffage préalable de la matière première végétale permet une conversion des cannabinoïdes présents dans la plante sous forme acide, en cannabinoïdes sous forme neutre, pharmacologiquement actifs. En effet, lors de l'utilisation d'une telle forme, le produit fini n'est pas destiné à subir des températures aussi élevées que celles retrouvées lorsque le cannabis est vaporisé ou fumé.

Deux extractions ont été réalisées à base de dérivés du pétrole : l'éther de pétrole et le Naphta (distillat de pétrole légèrement plus lourd que l'éther de pétrole).

La quantité définie de matériel végétal est d'abord mélangé à une quantité définie de solvant. Après 20 minutes d'agitation du mélange, une filtration du mélange est réalisée à l'aide d'un papier filtre. Une deuxième extraction sera faite de la même manière en utilisant le matériel végétal déjà utilisé afin d'extraire le maximum de composés dans la plante. Les deux filtrats recueillis sont ensuite mélangés.

Il faudra ensuite procéder à l'évaporation du solvant. Dans le cas des produits dérivés du pétrole, la méthode utilisée est l'évaporation du solvant grâce à un évaporateur sous flux d'azote couplé à un bain-Marie chauffé à environ 98°C. L'injection d'azote (qui est un gaz inerte), permet la diminution de la pression partielle du solvant en surface de l'échantillon et va entraîner une accélération de l'évaporation du solvant.

Le résidu d'évaporation est ensuite mélangé à 100mL d'éthanol pour obtenir notre extrait final.

Un des protocole d'extraction était une extraction à l'éthanol. Comme pour les extractions réalisées avec les dérivés du pétrole, le matériel végétal est d'abord mélangé à l'alcool. Le mélange est agité durant 20 minutes, filtré, puis le matériel végétal servira pour une deuxième extraction avec la même quantité d'éthanol. Les deux filtrats sont ensuite mélangés.

Le solvant est ensuite évaporé grâce à un extracteur sous flux d'azote couplé à un bain-Marie également et on ajoute au résidu obtenu un volume de 100mL d'éthanol pour obtenir l'extrait final.

Enfin les deux derniers extraits ont été préparés avec comme solvant d'extraction l'huile d'olive.

Le premier extrait est préparé avec du matériel végétal placé dans un mélange d'eau et d'huile d'olive, chauffé au bain-Marie pendant 60 minutes à 98°C. Une fois refroidi, le mélange est filtré en utilisant une cafetière à piston. Le matériel végétal est rincé avec de l'eau chaude puis est refiltré. Les 2 filtrats obtenus sont alors mélangés. Le mélange final est alors laissé à reposer et quand la phase aqueuse et la phase huileuse sont séparées, il est placé au congélateur. Une fois l'eau congelée, le surfactant est alors récupéré. Il s'agit de l'extrait final.

Pour second extrait préparé à base d'huile d'olive, le matériel végétal a directement été mélangé à l'huile d'olive, sans ajout d'eau. Le mélange a été chauffé au bain-Marie pendant 120 min à 98°C. Une fois refroidit le mélange est filtré à l'aide d'une cafetière à piston.

Lors de l'analyse des différents cannabinoïdes présents dans les extraits obtenus par HPLC, on peut observer que la conversion des cannabinoïdes de la forme acide à la forme neutre a eu lieu de manière bien plus importante grâce à un chauffage au four réalisé avant l'extraction, par rapport au bain-Marie. Le chauffage au four a cependant entraîné la perte de la quasi-totalité des monoterpènes et des sesquiterpènes. Le chauffage au bain-Marie a permis de conserver une bonne partie des sesquiterpènes dans l'extrait, mais les monoterpènes, beaucoup plus volatiles n'étaient plus retrouvés dans le produit fini.

Les différents extraits analysés par chromatographie en phase gazeuse et grâce à la spectroscopie RMN, ont permis de mettre en évidence la présence de résidus d'hydrocarbures dans les extraits réalisés avec le Naphta et l'éther de pétrole comme solvants. En effet, certains hydrocarbures pouvant être présents dans ces solvants ont des températures d'ébullition bien trop élevées pour pouvoir totalement les éliminer sans perdre la totalité des terpènes présents dans l'extrait.

Il est donc important de s'assurer d'utiliser des solvants n'entraînant pas de résidus toxiques dans le produit fini.

La chromatographie gazeuse met en évidence une bonne conservation des sesquiterpènes et des monoterpènes dans les extraits préparés à l'éthanol et l'huile d'olive. Cependant, l'extraction à l'éthanol a entraîné une plus grande extraction de la chlorophylle présente dans le matériel végétal, ce qui laissait un goût désagréable au produit final. Un traitement au charbon actif pour limiter la présence de chlorophylle entraînait l'élimination de nombreux cannabinoïdes et terpènes.

Il apparaît donc parmi les solvants testés que l'huile d'olive permettait une bonne extraction des cannabinoïdes présents dans la plante, ainsi qu'une assez bonne conservation des terpènes. Les résidus présents ne sont pas toxiques.

Ce protocole d'extraction, mis en place par l'université de pharmacie de Sienne en Italie et par l'institut de biologie de l'université de Leiden, aux Pays-Bas peut cependant être discuté. Bien qu'il permette de comprendre les différents facteurs pouvant influencer l'extraction des différents composés retrouvés dans le cannabis, comme l'huile utilisée ou la température d'extraction, certains procédés sont peu conventionnels pour des laboratoires pharmaceutiques, comme l'utilisation d'une cafetière à piston afin de séparer le matériel végétal du solvant.

L'utilisation par exemple d'un papier filtre type Whatman pourrait être plus pertinent, mais ajouter une pression sur le matériel végétal grâce à la presse d'une cafetière à piston pourrait permettre de s'assurer de récupérer tout le solvant pouvant s'être accumulé au sein du matériel végétal, et donc dans le cas de cette expérience, de récupérer le plus de molécules présentes dans le cannabis. De plus, ils n'expliquent pas pourquoi l'application d'une pression lors de la filtration n'est pas réalisée pour chaque protocole d'extraction différent.

Enfin on peut citer également l'utilisation du CO<sub>2</sub> supercritique pour l'extraction des molécules organiques présentes dans la matière végétale. Ce type d'extraction est permis par les modifications que peuvent entraîner les paramètres de température et de pression sur la capacité du CO<sub>2</sub> à se comporter comme un solvant. Les conditions afin d'obtenir du CO<sub>2</sub> supercritiques sont obtenues quand la pression se trouve aux alentours de 73 bars et la température autour de 31°C. Le CO<sub>2</sub> dans son état supercritique permet une bonne extraction des molécules apolaires ou faiblement polaires. Une fois la dépressurisation faite, le CO<sub>2</sub> supercritique retourne dans sa forme gazeuse, ce qui permet de récupérer l'extrait sous forme solide ou liquide. Cette technique d'extraction se déroule en général à des températures oscillantes entre 40 et 60°C suivant les produits à extraire, ce qui permet d'optimiser le rendement d'extraction des

molécules les plus volatiles ou thermosensibles. C'est une technique également très peu coûteuse qui n'entraîne dans l'extrait obtenu aucun résidu toxique d'extraction. De plus cette technique d'extraction est considérée comme une des plus écoresponsables.



Figure 23 : Extraits huileux de cannabis commercialisés par le laboratoire Tilray, retenu comme fournisseur principal pour plusieurs lots d'extraits huileux durant l'expérimentation. Ces extraits huileux sont produits à base d'huiles TCM (triglycérides à chaîne moyenne) dérivées d'huile de coco.<sup>128</sup>



## V. L'avenir du cannabis thérapeutique

### 1. Une qualité pharmaceutique assurée<sup>129,130,130-132</sup>

Il existe des guides, rédigés par l'EMA (agence européenne du médicament), ou l'ADHPA (American herbal products association) entre autres, à destination des producteurs de plantes médicinales.

#### A. Règles d'hygiène et de sécurité du personnel<sup>129,130</sup>

Avant toute chose le personnel qui travaille en contact direct d'un produit tel que le cannabis, doit être formé sur les obligations réglementaires régissant les opérations concernant ce produit. En effet, en cas de contrôle sanitaire ou des forces de l'ordre, chaque opération doit être justifiée.

Afin de préserver une production exempte de toute contamination, le personnel doit être équipé d'une blouse, de gants, d'une charlotte et d'un filet à barbe si besoin. Chaque membre du personnel s'assure de régulièrement se laver les mains et changer sa tenue aussi souvent que nécessaire. Les bijoux, bracelets ou encore montres, porteurs de nombreux germes ne peuvent être gardés par les employés.

Une personne présentant des symptômes d'une infection (notamment une toux, une fièvre) ou qui risquerait de contaminer l'environnement par la présence d'une plaie, sera mise à l'écart des sites de production. Le personnel, au cours des formations, doit être sensibilisé aux risques de contaminations des produits et les inciter à prévenir leur supérieur en cas de risque évitable.



Figure 24 : Les équipements de protection individuels sur un site de production de cannabis au Portugal<sup>128</sup>

Mais la sécurité mise en place n'est pas destinée uniquement à protéger la production. Le personnel est également formé sur les risques liés à l'utilisation de produits phytosanitaires, à l'utilisation de certaines machines ou la manipulation de certains outils. Des équipements aux normes sont mis à disposition des employés et des tenues spécifiques leur sont fournies lors de la manipulation de produits à risque.

Le personnel est également formé à la prévention des incendies et connaît les protocoles d'intervention en cas de départ de feu. Une liste de numéro d'urgence est à disposition des équipes et comprend par exemple le numéro des pompiers, du service incendie du site, du responsable du site, de l'ANSM, du centre antipoison etc...

## B. Règles d'hygiène et de sécurité des locaux<sup>129,131,133</sup>

La grande valeur marchande du cannabis fait de lui un produit sujet au vol. Le site de production du cannabis doit être sécurisé afin d'empêcher toute intrusion.

Pour les cultures en intérieur, l'entrée dans les locaux ne peut se faire qu'en étant accompagné par un employé qualifié. Le site se trouve sur l'emplacement ayant reçu l'autorisation pour ce type d'activité. L'enceinte du bâtiment doit empêcher toute visibilité de l'extérieur, ainsi que bloquer au maximum les odeurs d'attirer l'attention sur les locaux.

La construction des locaux est pensée pour permettre un entretien et une désinfection efficace, et régulière. Les conduits d'aération, comme les tuyauteries sont entretenus régulièrement. Les conduits d'aération sont équipés de filtres et de grilles, permettant d'éviter l'intrusion de rongeurs ou autres nuisibles dans les locaux. Une mauvaise ventilation ou des fuites pourraient être à l'origine de moisissures par exemple.

Certaines installations de cultures de cannabis en indoor, permettent d'obtenir un air enrichi en CO<sub>2</sub>. En présence de personnel au sein des locaux, les niveaux de CO<sub>2</sub> doivent être maintenus en dessous de 2000 ppm. Les accès aux locaux enrichis à des niveaux supérieurs à 2000 ppm de CO<sub>2</sub> doivent être totalement restreints au personnel, si ceux-ci ne sont pas équipés d'une protection adéquate. Les systèmes de régulation du taux de CO<sub>2</sub> dans l'air ambiant doivent également faire l'objet d'un entretien soigneux, en accord avec les recommandations du fabricant.

L'analyse d'échantillons doit être réalisée à l'aide d'équipements régulièrement révisés, nettoyés et étalonnés. Chaque opération de nettoyage, de réparation et d'étalonnage de l'appareil doit faire l'objet d'un compte rendu. Il sera archivé et laissé à disposition de tout

opérateur ou personne responsable de cet appareil et pourra être demandé en cas de litige ou de contrôle sanitaire.

Les réactifs et solutions utilisées lors des contrôles analytiques doivent obligatoirement respecter un étiquetage précis. On y retrouve notamment l'identité précise du produit, la date d'ouverture ou de préparation le cas échéant, la date de péremption ou encore le dosage. Les conditions de stockage et d'utilisation de ces produits doivent être compris et respectés par l'ensemble des personnes pouvant être amenés à manipuler ces produits.

### C. Une qualité assurée sur toute la production

Afin d'assurer une production de qualité pharmaceutique, il est important de mettre en place un système d'évaluation de la qualité. Cet outil doit permettre d'assurer la qualité à chaque étape de la production, en passant par le stockage ou encore l'emballage du produit.

Le système d'évaluation qualité doit faire l'objet de révisions régulières afin de tenir compte des mises à jour des recommandations officielles et des recherches.

### D. Les contrôles du produit à mettre en place<sup>129-133</sup>

Afin de garantir la sécurité du patient, le laboratoire qui cultive le cannabis pour un usage thérapeutique doit à tout moment être en mesure de procéder à certaines analyses afin de déterminer :

- La présence de résidus de produits phytosanitaires
- La présence de métaux lourds
- La présence d'une contamination
- Le dosage des cannabinoïdes

Les laboratoires ne sont pas limités quant aux techniques qu'ils jugent nécessaires afin d'analyser leurs échantillons.

Concernant la teneur en cannabinoïdes, les limites de concentrations retrouvées dans les produits finis doivent être comprises entre 90 et 110% des concentrations indiquées sur l'étiquette. La teneur en cannabinoïdes doit être assurée dans cet intervalle jusqu'à la date de péremption du produit.

#### a. Dosage des cannabinoïdes<sup>134</sup>

Dans l'attente d'une monographie française pour le cannabis thérapeutique, l'ANSM propose actuellement de se référer à la monographie allemande.

Cette monographie précise les techniques de dosage et d'identification des cannabinoïdes dans le matériel végétal.

L'identification des cannabinoïdes et autres composés présents dans le cannabis sera fait grâce à la chromatographie sur couche mince haute performance. Les dosages des constituants sera grâce à la chromatographie liquide.

#### b. Contrôles des contaminations microbiologiques<sup>131,133</sup>

Il est important, tout au long de la production, de la culture au stockage, de surveiller les potentielles contaminations du matériel végétal par bon nombres de bactéries et champignons. La présence de micro-organismes dans le matériel végétal peut en effet être le fruit d'une contamination primaire (La contamination est due à une souche de la flore microbienne de la plante ou de son environnement direct) ou d'une contamination secondaire (La contamination est externe, apportée par l'opérateur, par les systèmes de ventilations défectueux ou encore la présence de nuisibles dans l'environnement de la plante).

Certaines bactéries, comme celles du genre *Bacillus* et *Clostridium*, bactéries à gram + produisent en situation de stress des endospores. Ces spores peuvent être très résistantes et peuvent survivre dans des conditions extrêmes comme une congélation, un traitement à l'éthanol, à la vapeur ou encore aux traitements par irradiation. Lorsque les conditions seront favorables, les spores pourront alors repasser à l'état végétatif.

Certains champignons, en particulier les moisissures peuvent également produire des spores. Les spores fongiques sont en général moins résistantes que les spores bactériennes aux conditions extrêmes.

Certaines moisissures, pendant leur croissance peuvent également produire certains métabolites secondaires, les mycotoxines, dont certaines sont hautement toxiques. Un fort taux d'humidité ou une température élevée facilite la production de mycotoxines. La plus connue mais également la plus toxique étant l'Aflatoxine B1. Bien que toutes les parties de la plante puissent en théorie être infectées, les graines, les fruits et les racines sont souvent plus sujets à la contamination par des mycotoxines.

Deux ascomycètes sont majoritairement mis en cause dans la production d'aflatoxines. Il s'agit d'*Aspergillus flavus* et d'*Aspergillus parasiticus*. Ces champignons sont transmis aux plantes par l'intermédiaire des sols.

La pharmacopée Européenne fixe une limite pour la quantité d'Aflatoxine B1 retrouvée dans le produit à 2 µg/kg. Elle est de 4 µg/kg pour l'ensemble des aflatoxines retrouvées dans le produit (B1, B2, G1, G2).

Les méthodes de prévention, comme un contrôle microbiologique du milieu de croissance permettent en général d'éviter les contaminations. Un séchage réalisé rapidement après récolte, permet d'obtenir une activité de l'eau dans le matériel végétal en delà des valeurs permettant la croissance microbiologique. La pharmacopée européenne fixe la teneur en eau retrouvée dans le produit à 0,5%.

*c. Prévention des contamination microbiologiques<sup>129</sup>*

Afin de préserver l'intégrité du matériel végétal et limiter l'utilisation de produits phytosanitaires, la prévention des contaminations de la plante par les micro-organismes doit être surveillée tout au long de la production.

Le contrôle de la qualité de l'eau utilisée pour l'irrigation des milieux de culture est primordial.

Un taux d'humidité important peut être à l'origine de la croissance de micro-organismes. Cultiver en intérieur permettra d'avoir un contrôle des paramètres hygrométriques tout au long de la production.

En cas d'utilisation de produits phytosanitaires, pour la croissance ou la prévention d'infestations des plants par des nuisibles, il faudra préalablement s'assurer que l'utilisation de ces produits est approuvée par les autorités sanitaires de références. Les intervalles d'application conseillés par les fabricants de ces produits doivent être respectés.

*d. Différentes méthodes de décontaminations<sup>131,133</sup>*

Plusieurs techniques de décontaminations existent. Cependant, le choix de la méthode de décontamination devra être adapté en fonction de la nature de la contamination et certaines de ces méthodes sont incompatibles avec les caractéristiques de la plante.

- Le processus d'extraction :

Lors de la production d'extraits de cannabis, l'utilisation comme solvant d'extraction d'une solution alcoolique permet une diminution de la population microbienne. En effet, une concentration alcoolique du produit final comprise entre 60 et 95% possède une activité fongicide et bactéricide. L'alcool ne sera cependant pas efficace pour détruire les spores bactériennes.

L'extraction au CO<sub>2</sub> supercritique permet également une réduction du DGAT (dénombrement des germes aérobies totaux) et du DMLT (dénombrement des moisissures et levures totales).

- Le traitement par la chaleur :

Avant le processus de séchage, une stérilisation du matériel végétal par ultra haute température (UHT) ou par pasteurisation est possible. Cependant, dans le cas du cannabis, l'utilisation de températures élevées entraînera une conversion des cannabinoïdes et une perte de nombreuses molécules très volatiles comme les terpènes.

Pour éviter cela, l'utilisation de séchoirs statiques, permet de traiter le matériel végétal grâce à des températures bien plus basses, mais nécessitant un traitement plus long. Les molécules volatiles sont d'avantages conservées, mais les spores produites par les bactéries à Gram + peuvent résister à ce type de chaleur.

- Le traitement à la vapeur d'eau :

Certains micro-organismes potentiellement présents sur le matériel végétal pourront être sensibles au contact de la vapeur d'eau projetée à une température d'environ 65°C. Ce traitement ne convient pas à tous les pathogènes et il faudra s'assurer de l'absence d'eau résiduelle sur le produit, une humidité élevée favorisant la croissance de bactéries et de champignons.

- Le traitement par fumigation :

Lorsque l'on a recours à la fumigation, il faut pouvoir prouver la nécessité absolue de ce type de traitement. Le choix du produit de fumigation devra être fait en tenant compte du germe à éliminer, des risques écoenvironnementaux (Le Bromure de méthyle par exemple est un désastre pour la couche d'ozone) ou encore de la plante à traiter.

Après traitement, il conviendra de s'assurer de l'absence de résidus toxiques dans le matériel végétal.

- Le traitement par irradiation :

Les rayonnements utilisés pour la décontamination microbiologie peuvent être des rayons gamma, des rayons X ou encore des faisceaux d'électrons.

Les rayons gamma et les rayons X ont un fort pouvoir de pénétration. Ils seront très utilisés quand le produit à décontaminer est volumineux. Les faisceaux d'électrons pénètrent moins bien, mais suffisamment pour traverser des emballages par exemple.

De nombreux paramètres vont influencer l'efficacité de cette technique de décontamination, comme la composition du produit à traiter, les micro-organismes à éliminer, l'activité de l'eau du produit, la température ou encore la teneur en oxygène du milieu qui augmente la sensibilité aux radiations.

Les formes végétatives de bactéries sont généralement plus sensibles que les spores, qui peuvent cependant être réduits voire éliminés grâce à l'irradiation. Les bactéries Gram- sont également plus sensibles que les bactéries Gram+ à cette technique de décontamination.

Les champignons peuvent également être traités par irradiation, bien que leur sensibilité soit moins bonne que pour les bactéries.

L'avantage de ce traitement est la possibilité de décontaminer le produit dans son emballage hermétique, permettant ainsi d'éviter toute contamination future avant utilisation.

Cependant, l'énergie du rayonnement pourrait entraîner la formation de radicaux libres ou encore entraîner la formation de cyclobutanones toxiques après irradiation des lipides.

- Le traitement par lyophilisation :

Tous les micro-organismes ne sont pas sensibles à cette technique de décontamination microbienne. Afin de protéger la matière première végétale des effets du gel, il est courant pour cette technique d'ajouter des cryoprotecteurs. Cependant, ces cryoprotecteurs peuvent également entraîner la survie de micro-organismes qui proliféreront de nouveau après décongélation.

- Le traitement par Ultra haute Pression :

Cette méthode, également nommée HPP (High pressure processing) peut être appliquée aussi bien aux liquides, aux solides, qu'aux produits déjà emballés. Pour cette méthode, le produit est soumis à une pression pouvant aller jusqu'à 145 000 psi (10 000 fois la pression

atmosphérique). La pression sera appliquée uniformément à l'intégralité du produit, sans différence d'efficacité entre la surface et le centre du produit.

Ce traitement permet une réduction très importante du nombre de micro-organismes, tout en conservant assez bien les propriétés organoleptiques du produit. Cependant, parfois l'utilisation d'une ultra haute pression ne va faire qu'endommager les cellules microbiennes. Un retour à des conditions favorables pourra permettre aux cellules simplement blessées par le processus de proliférer à nouveau. La réalisation d'un comptage microbien directement après le traitement pourra entraîner une sous-estimation du nombre de micro-organismes viables.

Ce type de traitement peut également être combiné à un traitement par la chaleur ou aux ultrasons par exemple, afin d'augmenter l'efficacité de la décontamination.

- Le traitement par Détente instantanée contrôlée (DIC)<sup>135</sup> :

Ce type de traitement convient particulièrement aux solides et poudres thermosensibles. Le produit est d'abord soumis à une augmentation de la température, en général entre 100 et 150°C, durant quelques secondes.

Le produit est ensuite soumis à une chute de pression brutale. Le vide est fait dans la chambre du réacteur. Cette chute de pression soudaine entraîne un refroidissement brutal du produit traité, une évaporation de l'eau présent dans le produit et expansion du produit.

Les cellules de bactéries et champignons présents dans l'échantillon, ainsi que les spores potentiellement produites, explosent.

Si le produit contient des composés thermosensibles, il est possible de répéter le traitement plusieurs fois à des températures inférieures à celle entraînant la dénaturation de certaines molécules.

Cette méthode entraîne cependant bien souvent une auto-vaporisation des molécules volatiles dans l'échantillon traité.

- Le traitement grâce à des réactifs de décontaminations acides ou basiques :

L'utilisation de substances chimiques acides ou alcalines permet une réduction importante de la contamination microbienne. Il est possible grâce à ce type de produits de détruire également les spores produites par les micro-organismes.

Ce traitement est cependant très peu adapté pour la décontamination du matériel végétal, étant donné les modifications chimiques entraînées par les réactifs sur certains constituants de la



plante.

Il convient également de s'assurer de l'absence de résidus dans le produit fini.

- Méthode de décontamination optimale pour le cannabis thérapeutique<sup>136</sup> :

Nous l'avons vu, il existe une multitude de méthodes de décontamination potentiellement utilisables. Cependant, il convient de trouver quelles sont les méthodes permettant une décontamination efficace, sans entraîner une dénaturation du profil chimique de la plante, du fait de la volatilité importante de ses composants.

Toutes les méthodes basées sur une élévation, même brève de la température, entraînent forcément une diminution des concentrations des cannabinoïdes et des terpènes. La stérilisation par UHT, DIC, traitement à la vapeur d'eau ou encore à l'aide de séchoirs statiques ne paraissent donc pas être des plus adaptés dans ce cas de figure.

La fumigation ne doit être utilisée qu'en cas de nécessité absolue et la nécessité de s'assurer de l'absence de résidus toxiques dans le matériel végétal après traitement en fait une technique plutôt contraignante.

L'extraction à l'alcool pour la préparation d'extraits de cannabis pourrait être une solution, mais nous avons vu que l'alcool n'était pas le solvant le plus adapté pour la formulation de ceux-ci.

La méthode de choix utilisée par la plupart des laboratoires produisant du cannabis thérapeutique est l'irradiation grâce aux rayons gamma. C'est une technique assez efficace dans la décontamination, qui permet de conserver un profil cannabinoïde très proche de celui de la plante avant traitement aux rayons gamma. La comparaison du profil chimique complet de certains échantillons avant et après décontamination ne laisse apparaître qu'une faible diminution des terpènes présents dans le cannabis. La formation de cyclobutanones par l'irradiation du produit fini est considérée comme négligeable dans le cas de la décontamination du cannabis.

## **2. La recherche galénique actuelle**<sup>137-139</sup>

En plus des formes déjà utilisées actuellement en thérapeutique, la recherche galénique continue pour les médicaments dont les principes actifs sont issus du cannabis.

Chaque voie d'administration possède ses avantages, mais aussi ses inconvénients. La multiplication des formes disponibles pour ces traitements pourrait permettre une prise en charge optimale adaptée à la situation de chaque patient.

On peut notamment citer la voie cutanée. Actuellement, les références de crèmes à base de CBD se multiplient dans les commerces de CBD. Cependant, peu d'études ont été réalisées pour l'instant sur l'efficacité de cette voie. Actuellement un gel au CBD est au stade d'essai clinique.

On sait que la biodisponibilité est très variable selon les cannabinoïdes. Pour le CBD par exemple, l'absorption par voie topique serait supérieure à son absorption par voie orale.

Lors de recherches précliniques menées sur l'utilisation de patchs transdermiques, le pic d'absorption se situait aux alentours d'une heure 30 après la pose du patch. Le délai d'action est donc très lent, cependant, la libération de la substance active était largement prolongée, de l'ordre de 48 heures.

Pour l'instant, l'utilisation de patchs ou de crèmes paraît plutôt être adaptée pour l'obtention d'un effet localisé, notamment lors d'inflammations, douleurs localisées ou d'affections superficielles de la peau, comme l'eczéma ou le psoriasis.

Le développement de patchs permettant un effet systémique pourrait permettre au patient une réduction du nombre de prises quotidiennes. Il pourrait également être une alternative à la voie orale en cas d'impossibilité d'utilisation de cette voie, pour la prise en charge des vomissements chimio-induits par exemple.

Actuellement, la recherche pour l'utilisation de cannabinoïdes destinés à la voie cutanée, sous formes de crèmes ou de patchs, semble surtout efficace lorsqu'il s'agit de molécules purifiées. Il est très compliqué dans ces formes galéniques d'avoir un spectre complet des cannabinoïdes et autres molécules présentes dans la plante afin d'obtenir un effet *totum*.

L'utilisation de cannabinoïdes, comme le THC, utilisé par voie rectale est en cours de recherche actuellement. Ces molécules cependant sont très peu absorbées par voie rectale. L'utilisation d'hémi-succinate de THC, une prodrogue du THC, a permis d'augmenter la biodisponibilité, dépassant celle du THC pris par voie orale. En effet, l'utilisation du THC par voie rectale permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique, ainsi que la perte de cannabinoïdes entraînée par l'acidité de l'estomac. Ainsi la biodisponibilité du THC a plus que doublé en utilisant la voie rectale. Cependant, la concentration maximale était réduite. La proportion de THC métabolisé en THC-COOH a également diminué après administration par voie rectale malgré l'augmentation de la biodisponibilité du THC. La vitesse d'absorption n'est pas plus rapide que celle de la voie orale, ce qui n'en fait pas une voie utile pour le traitement de crise. Cependant, la libération des cannabinoïdes est prolongée, ce qui pourrait permettre la diminution du nombre de prises pour les patients.

L'utilisation de la voie rectale pour l'administration de cannabinoïdes pourrait être utile la aussi lorsque la prise du médicament par voie orale est compliquée par le patient. (Vomissements, problèmes de déglutition, ...).

L'utilisation de cette voie pourrait potentiellement aussi être bénéfique lors de la prise en charge de troubles locaux, comme des pathologies inflammatoires des sections finales du tractus gastro-intestinal.

Cette voie d'utilisation n'a pour l'instant été testée que pour des formulations comprenant des cannabinoïdes seuls. Peu d'informations sont disponibles pour savoir si une formulation contenant un extrait de cannabis, afin de conserver une approche holistique, sera possible et efficace pour cette voie d'administration.

On a vu que le THC aidait à la réduction de la pression intra-oculaire. Le développement de médicaments à base de cannabinoïdes, sous forme de collyre est donc actuellement en cours. L'utilisation de THC dans les collyres entraîne une efficacité relativement bonne, mais la diminution des taux de THC dans les tissus oculaires après administration est très rapide.

L'utilisation de prodrogue du THC a donc été testée. L'hémiglutarate de THC a permis d'augmenter significativement les concentrations dans les tissus oculaires, et de prolonger son action. La stabilité des solutions d'hémiglutarate de THC cependant, n'était pas très bonne.

La formulation d'une seconde prodrogue, le THC-Val-HS, l'hémisuccinate de THC possédant une liaison ester de valine, a permis d'obtenir une solution ayant une très bonne stabilité, avec cependant un début d'action retardé par rapport à l'utilisation du THC seul, cela étant dû à la nécessité de conversion de la prodrogue en THC pharmacologiquement actif. La durée d'action est passée de moins d'une heure pour le THC à plus de 4 heures pour le THC-Val-HS. On a retrouvé également une augmentation des taux du médicament au sein des structures profondes de l'œil, permettant une efficacité supérieure.

### 3. La notion de *totum* de la plante <sup>21,140,141</sup>

Bien que l'on ne soit pas encore en mesure de quantifier son potentiel, de nombreuses études mettent en évidence l'existence d'un effet *totum* pour le cannabis. Le *totum* d'une plante est l'effet synergique que peuvent avoir entre eux les différents composés présents dans le cannabis. La synergie d'action de ces molécules explique l'avantage d'utiliser le cannabis « dans son ensemble » en thérapeutique plutôt que d'utiliser certaines molécules purifiées.

Certaines études menées auprès de patients ayant recours à des médicaments issus du cannabis, ont permis de mettre en évidence que les traitements possédant un spectre plus complet des molécules naturellement présentes dans la plante avaient de meilleurs résultats et entraînaient souvent l'apparition de moins d'effets indésirables, que les traitements à base d'une molécule purifiée.

Actuellement les recherches ont surtout été axées sur les principaux phytocannabinoïdes en thérapeutique, mais certaines études sur les autres composés présents dans le cannabis ont permis de mettre en évidence différentes actions pharmacologiques.

On peut par exemple citer le myrcène, dont certaines études ont montré une efficacité dans la lutte contre certains cancers, notamment le cancer du foie ou le carcinome du sein.

L'humulène, un sesquiterpène, peut quant à lui inhiber l'activation de la kinase Akt, entraînant une suite de phosphorylations aboutissant à l'apoptose des cellules cancéreuses dans un modèle de carcinome hépatocellulaire. L'humulène permettrait également d'amplifier l'effet de certains médicaments, comme le 5-fluorouracile ou l'oxaliplatine sur des lignées cellulaires de certains cancers du côlon. Cet effet est retrouvé également sur des lignées cellulaires de cancer de l'ovaire lorsqu'il est utilisé avec la doxorubicine.

Le caryophyllène, un autre sesquiterpène a également permis d'augmenter la sensibilité de cellules cancéreuses à la doxorubicine, mais il a également permis une diminution de la toxicité cardiaque causée par la celle-ci.

Beaucoup d'autres effets ont pu être mis en évidence selon les molécules, mais on peut, entre autres, citer des actions anxiolytiques, antibactériennes, anti-inflammatoires ou encore analgésiques.

Il est encore difficile de pouvoir expliquer précisément la synergie globale résultant de la présence de toutes les molécules présentes dans une souche de cannabis. La première raison est que pour beaucoup de ces molécules, les recherches sont encore trop peu nombreuses et leur

effet pharmacologique n'est pas encore connu. Ensuite, étant donné la quantité de molécules différentes auprès d'une même plante, le nombre de relations synergiques possibles est immense et l'action qu'il en résulte est difficilement prédictible.

Un des mécanismes permettant d'expliquer la synergie est d'ordre pharmacodynamique. Les terpènes présents dans la souche utilisée ont des mécanismes d'action permettant une potentialisation de l'effet des cannabinoïdes. Certains terpènes pourraient également moduler la liaison des cannabinoïdes avec leurs récepteurs.

La synergie peut également résulter d'une modification de la pharmacocinétique des cannabinoïdes par les terpènes présents. Certains terpènes pourraient augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), permettant ainsi une meilleure distribution des cannabinoïdes dans le SNC si besoin.

Une compréhension de cet effet *totum* permettrait une sélection beaucoup plus fine des variétés de cannabis utilisées. On a vu que durant l'expérimentation, seul le ratio THC/CBD permettait de caractériser le cannabis, sans avoir d'information sur le profil terpénique des souches utilisées.

Les recherches doivent être poursuivies afin de permettre de quantifier cette synergie, d'en faire un élément prédictible. En effet, l'utilisation de ces synergies pourraient permettre une meilleure efficacité des traitements, le tout en limitant au maximum l'apparition d'effets indésirables.

Les recherches devront également porter sur la culture de la plante, afin d'optimiser la production de terpènes et la rendre reproductible, de la même manière que cela a été fait pour l'optimisation des taux de cannabinoïdes retrouvés dans le cannabis.

Les terpènes étant des molécules particulièrement volatiles, la production d'extraits ou d'autres médicaments à base de cannabis devront mettre en œuvre des techniques d'extractions, permettant la préservation de la plus grande quantité possible de ces molécules.

#### **4. Les futures indications pour le cannabis thérapeutique**

Actuellement 5 pathologies sont retenues dans l'expérimentation de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France : Il s'agit des épilepsies réfractaires aux traitements de référence, des douleurs neuropathiques résistantes aux traitements de référence, de la spasticité douloureuse dans la SEP et autres pathologies du SNC, des symptômes rebelles en cancérologie

et les soins palliatifs. A l'issu de cette expérimentation, il faudra déterminer quelles sont les indications pour lesquelles le cannabis pourra être prescrit en France.

Les recherches concernant le cannabis thérapeutique continuent. Beaucoup de pathologies sont actuellement l'objet d'études afin de savoir si le cannabis pourrait avoir sa place dans la stratégie thérapeutique. La découverte de nouvelles molécules au sein du cannabis ou une meilleure compréhension de l'effet *totum* pourraient permettre d'allonger la liste des maladies pour lesquelles le cannabis aurait son indication.

Il faudra alors cadrer la prescription de ces nouveaux médicaments.

On pourrait imaginer, comme durant l'expérimentation que la prescription de cannabis thérapeutique ne pourrait avoir lieu uniquement en dernière ligne lorsque tous les traitements de référence se sont révélés inefficaces ou non supportés par le patient.

Le nombre important de maladies pour lesquels le cannabis pourrait avoir sa place dans la stratégie thérapeutique pourrait alors entraîner une prescription massive de ces traitements et laisser alors place à la multiplication des fraudes de prescription.

Le modèle allemand au sein duquel la prescription de cannabis thérapeutique fait l'objet d'une demande de prise en charge auprès de l'organisme de sécurité social allemand pourrait être une sécurité à ces prescriptions abusives. La demande de prise en charge pour un patient pourrait n'être validée qu'en joignant des études permettant de prouver un niveau de preuve suffisant dans cette maladie.

Les recherches se poursuivant également sur l'effet *totum*, on pourrait imaginer dans un futur proche, que chaque souche de cannabis dispose d'une AMM pour une indication précise. Les taux de cannabinoïdes et autres métabolites secondaires présents dans la plante seraient alors adaptés au mieux à la pathologie traitée.

## **5. Les pistes pour éviter les fraudes de prescription et les confusions avec le cannabis non thérapeutique**

Le cannabis comme on a pu le voir possède une grande valeur marchande. Cette grande valeur marchande entraîne des risques comme des vols de médicaments ou encore des vols d'ordonnances qui pourraient servir à la prescription de cannabis.

Certaines personnes, potentiellement dépendantes du cannabis seront tentées de se faire prescrire du cannabis, afin d'obtenir un produit de qualité pharmaceutique, qui sera peut-être remboursé par la sécurité sociale.

On pourrait imaginer, afin d'éviter toute prescription abusive, comme dans le modèle allemand, que la prise en charge du cannabis thérapeutique ne puisse avoir lieu que si le médecin, en amont de la première prescription rédige pour le patient donné une demande de prise en charge à l'assurance maladie. Cette demande de prise en charge pourrait alors permettre de faire un « tri » dans les prescriptions. L'historique des traitements du patient serait la preuve d'une mise en place du traitement en dernière ligne.

Une autre solution, pour les dossiers non pris en charge par l'assurance maladie, ou si le cannabis à usage thérapeutique n'était pas la suite pas pris en charge par l'assurance maladie, pourrait être que le prix fixé au gramme soit supérieur à celui retrouvé sur le marché noir. Un prix d'achat plus cher permettrait d'éviter tout risque de revente des médicaments achetés en pharmacie.

Comme on l'a vu, le cannabis thérapeutique est aujourd'hui, faute de connaissances suffisantes, défini uniquement par son ratio THC/CBD. Il est alors facile pour quelqu'un voulant utiliser du cannabis afin de soulager des symptômes de trouver des souches de cannabis dont les ratios en THC/CBD sont équivalents à ceux proposer actuellement dans l'expérimentation. Il est encore plus facile pour les vendeurs de stupéfiants par exemple de mentir sur leurs produits en donnant des ratios THC/CBD incorrects étant donné que le consommateur ne pourra quasiment jamais vérifier la concentration en cannabinoïdes présents dans le produit acheté.

Et quand bien même les ratios seraient les mêmes que ceux trouvés dans les produits proposés par les laboratoires pharmaceutiques, rien n'assure la qualité du produit en termes de contaminations microbiennes ou de présence de résidus toxiques dont on a détaillé les risques pour la santé précédemment.

Les professionnels de santé auront un rôle primordial afin de sensibiliser la population aux risques d'automédication grâce à des produits dont la provenance est inconnue. On peut imaginer également une campagne de communication, grâce à la diffusion de spots de préventions, ou d'affiches dans les cabinets médicaux et les pharmacies, afin de sensibiliser aux risques de « contrefaçon ».

Car il est certain que le cannabis thérapeutique sera un des médicaments les plus sujets aux contrefaçons.

A l'heure d'internet et de ses dérives, on peut facilement trouver des forums sur lesquels des personnes malades se voient conseiller des souches de cannabis, des posologies, des modes de consommation, par des usagers de cannabis n'ayant bien souvent aucune formation médicale. Beaucoup de personnes malades, en recherche de soulagement et étant donné le caractère illégal de l'utilisation du cannabis actuellement, n'osent pas parler de leur consommation à leur médecin ou leur pharmacien. Certains de ces patients n'ont pas attendu l'arrivée du cannabis dans l'arsenal thérapeutique français pour tenter de soulager des symptômes. L'utilisation du cannabis thérapeutique en France pourra peut-être permettre de lever un tabou, d'encourager les patients à se rapprocher de leur médecin, leur pharmacien, afin de se voir conseiller une prise en charge optimale, avec des produits sûrs.

## **6. Le rôle du pharmacien lors de la délivrance du cannabis thérapeutique**

Le pharmacien devra d'abord s'assurer de la validité de l'ordonnance. Le cannabis thérapeutique étant un médicament classé comme stupéfiant, l'ordonnance devra être sécurisée, avec une durée maximum de traitement de 28 jours. La posologie devra être écrite en toutes lettres et le nom de la pharmacie choisie par le patient figure sur l'ordonnance. Le pharmacien devra s'assurer que la prescription émane bien d'un médecin ayant suivi et validé la formation nécessaire à la prescription de cannabis thérapeutique.

En plus des informations normalement présentes sur toutes ordonnances de produits stupéfiants, le pharmacien devra vérifier l'attestation d'inclusion du patient dans l'expérimentation, ainsi que l'inscription du médecin et du patient au registre.

Lors de la délivrance, le pharmacien devra ensuite s'assurer de l'absence de contre-indication. Les contre-indications pour l'instant retenues sont les antécédents de troubles psychotiques comme la schizophrénie, l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance rénale sévère et les maladies ou antécédents de troubles cardio ou cérébro-vasculaire. Il est également contre-indiqué pour les femmes enceintes ou allaitantes. Il faudra donc veiller à la mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.

Une autre mission importante du pharmacien lors de la délivrance est l'analyse des interactions médicamenteuses. Cela concernera surtout les médicaments entraînant une baisse de la vigilance, comme les benzodiazépines, les hypnotiques ou encore les opiacés. Il sera parfois prudent de diminuer, voire d'arrêter certains de ces traitements à l'instauration du cannabis thérapeutique.



	Interaction avec le cannabis	Conduite à tenir
<b>Inhibiteurs du CYP3A4 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole</li> <li>- Clarithromycine, Josamycine, Erythromycine</li> <li>- Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir</li> <li>- Vérapamil, Diltiazem, Amiodarone</li> <li>- Jus de pamplemousse</li> </ul>	Augmentation des concentrations de THC et CBD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologie progressive pour atteindre la concentration minimale efficace en cas d'introduction du cannabis chez un patient traité par inhibiteur enzymatique</li> <li>- Diminution de la posologie du cannabis en cas d'introduction d'un inhibiteur enzymatique</li> <li>- Prévenir du risque de surdosage (sommolence, confusion...)</li> </ul>
<b>Inducteurs du CYP3A4 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efavirenz, Elvitravir, Etravirine</li> <li>- Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Topiramate, Felbamate, Oxcarbazépine</li> <li>- Rifampicine, Bosentan, dexaméthasone...</li> <li>- Millepertuis</li> </ul>	Diminution des concentrations de THC et CBD en cas de consommation de cannabis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de sous dosage, et nécessité d'augmentation des doses de cannabis pour obtenir un effet équivalent</li> <li>- Posologie toujours progressive quand même</li> </ul>
Théophylline (Métabolisé par CYP1A2)	<p>Augmentation des concentrations de théophylline en cas d'arrêt brutal du cannabis chez un patient stable.</p> <p>Elimination accélérée de la Théophylline en cas d'introduction du cannabis chez un patient stabilisé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eviter ++ l'introduction de cannabis chez un patient stabilisé par théophylline</li> <li>- Contrôle de la théophyllinémie conseillée en cas d'introduction ou d'arrêt du cannabis durant le traitement par théophylline</li> </ul>
Dépresseurs du SNC (Anti-H1, Benzodiazépines, morphiniques)	Risque d'accumulation des effets dépresseurs du SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévenir le patient du risque de somnolence, confusion</li> <li>- Diminution des doses en lien avec le médecin si association non supportée</li> <li>- Eviter toute conduite à risque (sport, conduite de véhicule,)</li> </ul>
Warfarine	Risque de saignement	INR rapprochés à l'instauration ou à l'arrêt du traitement par cannabis

Tableau 2 : Résumé des principales interactions médicamenteuses attendues avec l'utilisation du cannabis thérapeutique.  
 RICCHIERO Quentin

L'ajout pendant le traitement d'un inhibiteur du CYP3A4 comme l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir ou encore la clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations du THC dans l'organisme. Une adaptation posologique pourrait être nécessaire en cas de prescription d'un médicament inhibiteur du CYP3A4.

À l'inverse, pour les médicaments inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou encore le millepertuis, on retrouvera une diminution des concentrations de THC dans l'organisme pouvant entraîner une baisse d'efficacité du traitement. Une adaptation posologique sera là aussi parfois nécessaire.

Le pharmacien aura ensuite un rôle de conseil et d'accompagnement du patient. Pour le cannabis vaporisé il sera important de conseiller d'augmenter peu à peu les doses, jusqu'à trouver la dose minimale efficace. Pour ce faire, le patient devra prendre une première inhalation puis attendre minimum 10 à 15 minutes avant de pouvoir en prendre une deuxième si la première se révélait inefficace. Le pharmacien devra également éduquer le patient sur l'utilisation du vaporisateur.

En cas d'oubli d'une dose, le patient pourra rattraper la dose oubliée dès qu'il s'en rendra compte, à condition que la dose suivante ne soit pas trop rapprochée.

Le cannabis peut entraîner une baisse de la vigilance. Il faudra rappeler aux patients que la conduite de véhicule sur la voie publique est interdite. De même, il faudra également faire attention aux pratiques sportives à risque.

La consommation de cannabis peut également entraîner de l'anxiété chez certains patients. Pour éviter cela, le pharmacien pourra leur conseiller de prendre leur première dose dans un environnement qui leur est rassurant, en présence d'une proche.

Il sera important de rappeler au patient, particulièrement durant l'expérimentation, que tout effet indésirable survenant après la prise de cannabis doit être remonté afin d'être inscrit dans le registre et collecté dans le but d'être analysé par les centres de pharmacovigilance.

Le pharmacien pourra également alerter le patient que le cannabis est considéré comme un produit dopant. La pratique de certains sports en compétition est parfois incompatible avec la prise de cannabis.

Enfin, le pharmacien pourra rappeler au patient que comme le cannabis est inscrit sur la liste des stupéfiants, le transport de cannabis en vacances à l'étranger sera accompagné de certaines contraintes administratives, différentes si la destination fait partie ou non de l'espace Schengen.

Au sein de l'espace Schengen, la demande de transport de médicaments stupéfiants est faite auprès de l'ARS. Le patient devra remplir un formulaire spécifique et fournir l'originale de l'ordonnance. L'autorisation de transport délivrée ainsi que l'ordonnance devront être gardée en permanence par la personne voyageant à l'étranger.

En dehors de l'espace Schengen, la demande de transport de médicaments stupéfiants est faite auprès de l'ANSM, au minimum 10 jours avant le départ. Le patient doit remplir un formulaire de demande de transport de médicaments stupéfiants, et fournir à l'ANSM un certificat médical ainsi qu'une copie de l'ordonnance. Pendant le voyage le patient devra garder sur lui l'originale de l'ordonnance, ainsi que l'autorisation délivrée par l'ANSM. Certains pays n'autorisent pas la détention de cannabis même pour un usage thérapeutique. Il conviendra avant le voyage de se renseigner sur les médicaments autorisés sur le site de l'ambassade ou du ministère de la santé du pays en question.

Lors de voyage à l'étranger, la prescription de cannabis en anglais pourra faciliter certains contrôles.

## **7. La synthèse de cannabinoïdes grâce aux levures : nouvelle piste de production<sup>142,143</sup>**

Une nouvelle piste dans la production de cannabinoïdes à récemment été développée le laboratoire Hyasynth Bio. Les chercheurs ont en effet réussi à faire produire, pour l'instant dans de petites proportions, des cannabinoïdes à des levures du genre *Saccharomyces*.

Les levures ont été génétiquement conçues pour produire un précurseur des cannabinoïdes, essentiel à la synthèse du THC et du CBD, de manière autonome. En effet, cette méthode permet la production sans nécessité d'avoir recours à des produits phytosanitaires.

Chaque ingrédient est contrôlé avec précision lors de son entrée dans le processus. En effet, l'eau, le sucre et même l'air dont auront besoin les levures sont contrôlés avec une précision pharmaceutique et leur qualité est contrôlée avant qu'ils n'entrent dans le processus. Les levures vont croître pendant 3 à 5 jours. Durant ce temps, tous les paramètres, comme la température du milieu, son acidité, les matières premières incorporées, les gaz émis et le taux de croissance des levures seront surveillés de près.

Le mélange de fermentation est ensuite alors mélangé au solvant pour extraire et purifier les cannabinoïdes. Toutes les levures seront éliminées au cours de ce processus. Il ne sera utilisé

comme solvant que des solvants autorisés pour la transformation alimentaire et pharmaceutique.

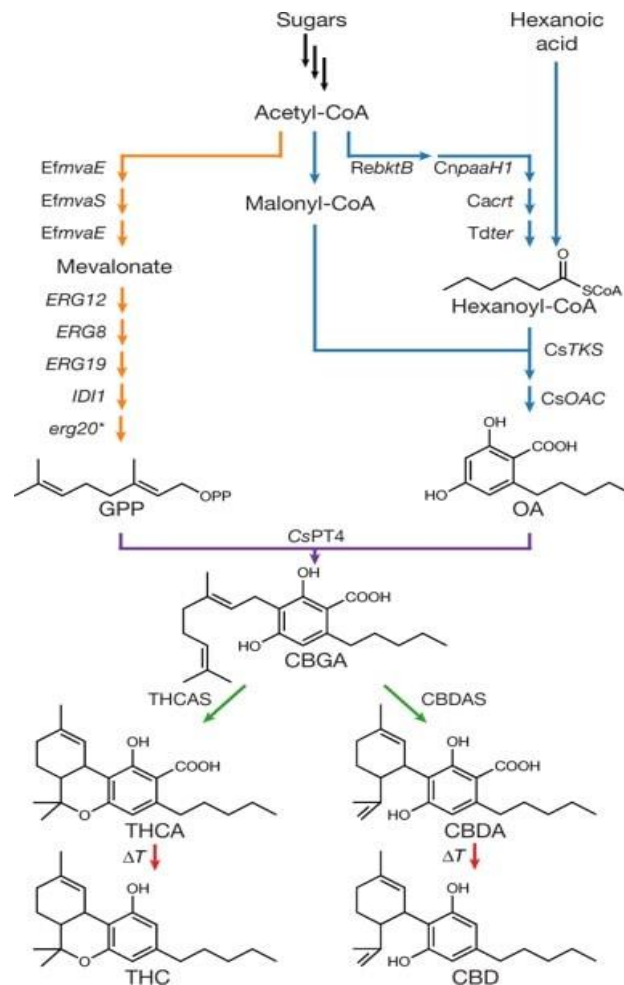


Figure 25 : Biosynthèse grâce à *Saccharomyces cerevisiae* des deux cannabinoïdes principaux, le THC et le CBD à partir du galactose<sup>142</sup>

Ce schéma permet de comprendre la biosynthèse complète des cannabinoïdes (CBD, THC) grâce à *Saccharomyces Cerevisiae* à partir du galactose.

La première étape clé de la production des cannabinoïdes on l'a vu est la production d'acide olivetolique. La production d'acide olivetolique à partir de Malonyl-CoA et d'Hexanoyl-CoA, nécessite l'intervention de 2 enzymes :

- La Tetraketide synthase (Polycétide synthase) : Cannabis sativa tetraketide synthase = CsTKS : Cette enzyme va permettre la production d'un dérivé polycétylé.
- L'Olivetolic Acide Synthase = CsOAC : Cette enzyme va permettre la production d'acide olivetolique à partir de l'olivetol produit.

Il a donc été introduit dans *S. cerevisiae* deux cassettes d'expression, CsTKS et CsOAC pour produire cette première souche.

La souche créée produisait des faibles taux d'acide olivetolique à partir du galactose, car *S. cerevisiae* maintient de faibles taux intracellulaires d'hexanoïl-CoA.

Afin d'augmenter la production d'hexanoïl-CoA, la souche est nourrie à l'acide hexanoïque, converti en hexanoïl-CoA par une enzyme endogène d'activation des acyles (AAE). Cet ajout d'acide Hexanoïque a permis de multiplier par 6 la production d'acide olivetolique.

L'ajout d'une cassette supplémentaire, la CsAAE1 (un catalyseur endogène du cannabis pour l'activation des acyles) a par la suite permis de doubler encore la production d'acide olivetolique.

L'autre intermédiaire indispensable à la production des cannabinoïdes est le GPP. L'introduction de gènes d'*Enterococcus faecalis* (EfmvaE et EfmvaS) permet d'augmenter la production du mévalonate. La surexpression des gènes de la voie du mévalonate, les gènes ERG12, ERG8 et ERG19, ainsi qu'une mutation du gène ERG20, codant pour la farnesylpyrophosphate synthase. Cela a ainsi permis une production correcte de GPP.

Le CBGA, précurseur de tous les phytocannabinoïdes est produit à partir de l'acide olivetolique et du GPP grâce à une enzyme, la Geranylpyrophosphate:olivetolate geranyltransferase (GOT). L'ajout de cassettes codant pour cette enzyme puis d'enzyme permettant la conversion de CBGA en différents cannabinoïdes a donc permis l'obtention grâce aux levures de cannabinoïdes comme le THC ou le CBD.

En plus de la recherche de production de phytocannabinoïdes naturellement produits par les différentes souches de cannabis, la recherche d'analogues pourrait ainsi être facilitée grâce à leur production par les levures et permettrait donc une accélération de la recherche de molécules potentiellement plus intéressantes.

L'un des principaux axes de recherche est la modification de la chaîne latérale C3 du THC, car sa taille et ses propriétés chimiques pourraient grandement influencer sur la sélectivité, l'affinité et la puissance de liaison vis-à-vis des récepteurs CB1 et CB2.

Par la suite les levures ont été nourries grâce à 19 acides gras ayant différentes longueurs de chaînes, différentes ramifications et à des degrés de saturation différents. L'analyse grâce à la chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse a révélé la production d'analogues de l'acide olivetolique, permettant à son tour la production d'analogues du CBGA. Ces modifications ont été permises lorsque l'on remplaçait l'acide hexanoïque en début de réaction, par de l'acide heptanoïque, de l'acide 4-méthylhexanoïque, de l'acide 5-hexanoïque et de l'acide 6-heptynoïque. Aussi, l'ajout sur la chaîne latérale d'un alcène ou d'un alcyne permet des modifications post-fermentation des chaînes latérales, qui auraient été difficile de créer

directement.

Les levures ont donc permis de produire les principaux cannabinoïdes présents dans le cannabis à partir du galactose. D'autres cannabinoïdes naturels, moins majoritaires, pourront également être produits dès lors que la cassette codant pour l'enzyme convertissant le CBGA aura été découverte.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Baisse considérable des coûts de production (la culture de cannabis étant très gourmande en énergie)</li><li>• Production beaucoup plus rapide (la croissance des levures ne nécessite que quelques jours contre 3 à 4 mois pour la culture du cannabis)</li><li>• Production potentiellement facilitée de cannabinoïdes retrouvés en faibles quantités dans la plante ou même n'étant pas naturellement produits par la plante. Cette synthèse pourrait permettre une accélération des recherches sur les molécules du cannabis encore peu connues et le développement de molécules plus efficaces et plus sûres.</li><li>• Diminution du risque de banditisme en lien avec la culture de cannabis.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perte de l'effet <i>totum</i></li><li>• Perte de l'aspect « naturel » du produit, recherché aujourd'hui par une part croissante des patients.</li></ul>

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la production de cannabinoïdes grâce aux levures. RICCHIERO Quentin

## VI. CONCLUSION

Le nombre croissant d'études portant sur le cannabis thérapeutique depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle a mis en évidence une efficacité certaine des cannabinoïdes dans la prise en charge de bon nombre de pathologies.

La classification du cannabis comme produit stupéfiant a largement été un frein à la recherche et à son utilisation dans le domaine médical, mais depuis quelques années on assiste sa réintroduction dans différents systèmes de santé autour du monde. Ces modifications de législations progressives permettent d'accélérer toujours plus la recherche autour de ces produits, mais il reste malgré tout beaucoup de questions à élucider.

Les études ayant été principalement portées sur le THC et le CBD, cannabinoïdes majoritairement présents dans la plante, nous connaissons actuellement beaucoup moins le potentiel thérapeutique des autres cannabinoïdes. La production de cannabinoïdes par les levures pourrait dans les années à venir permettre la compréhension plus précise du rôle des différents cannabinoïdes présents dans le cannabis, produits en trop faible quantité pour être étudiés.

Cela pourrait permettre une prise en charge plus précise grâce au cannabis de différentes pathologies. Aujourd'hui, les différents médicaments, sur le marché sont essentiellement caractérisés par le ratio THC/CBD dans la plante, sans tenir compte des autres molécules.

La connaissance du potentiel thérapeutique de toutes ces molécules, devra également s'accompagner de la recherche de leurs différents effets indésirables, leurs interactions médicamenteuses, leur pharmacocinétique ou encore leurs contre-indications.

Mais quand le rôle de chacune de ces molécules aura été élucidé, il faudra ensuite comprendre comment toutes ses molécules agissent en synergie grâce au *totum*.

Idéalement par la suite, les techniques de cultivation du cannabis pourront permettre, on peut imaginer par exemple en contrôlant chaque paramètre influençant la croissance de la plante de manière plus précise ou en utilisant certains substrats spécifiques, la production de souches ayant un profil cannabinoïde beaucoup plus précis et adapté à chaque pathologie.

La recherche galénique est également au cœur des problématiques. Beaucoup de voies sont actuellement testées pour l'administration d'extraits de cannabis ou de cannabinoïdes purifiés. En France actuellement, le cannabis est uniquement disponible sous forme de fleurs séchées destinées à être inhalées et sous forme d'extraits huileux conditionnés en gélules à avaler ou en

spray pour une administration sublinguale. On peut imaginer que certaines pathologies traitées actuellement avec les formes galéniques présentes sur le marché pourraient l'être de manière bien plus précise grâce à une formulation différente.

On peut citer l'exemple des patchs qui dispenseraient une dose continue de cannabinoïdes et pourraient donc par exemple permettre une prise en charge des certaines pathologies sans fluctuation d'activité, nécessitant le renouvellement des doses au cours de la journée. On peut également citer la forme suppositoire qui pourrait permettre, avec une formulation adaptée, une action beaucoup plus locale en cas de pathologie inflammatoire du segment distal du tractus gastro-intestinal, un évitement de la dénaturation des cannabinoïdes par l'acidité gastrique ou encore une administration possible en cas de vomissements dans le cadre d'une prise en des symptômes induits.

Il n'en reste pas moins que le cannabis est toujours la drogue la plus consommée en France et dans beaucoup de pays et la mise en place du cannabis dans l'arsenal thérapeutique français entraînera d'autres défis à relever, comme un contrôle des prescriptions abusives, une communication adaptée auprès du grand public afin d'éviter toute confusion avec du cannabis acheté hors circuit pharmaceutique, un accompagnement des personnes dépendantes ou la surveillance de revente de médicaments sur le marché noir.

Le pharmacien d'officine se trouve directement impliqué par l'arrivée du cannabis thérapeutique dans son exercice quotidien. Cet acteur de santé de proximité, disponible sans rendez-vous, aura un rôle primordial dans l'accompagnement des patients sous cannabis thérapeutique, aussi bien dans les missions pharmaceutiques du quotidien (contrôle de validité des ordonnances, rôle de conseil sur les prises, l'augmentation progressive des doses ou la gestion de leurs oublis, mise en garde sur les effets indésirables attendus, recherche d'interaction médicamenteuse, déclaration de pharmacovigilance) que certaines missions qui pourraient être plus spécifiques (prévention sur les produits de « contrefaçon », conseils pour la personne voulant voyager avec son traitement à l'étranger).



## Bibliographie

1. Dupont F, Guignard J-L. Botanique. In: *Les familles de plantes*. 16th ed. Les abrégés de pharmacie. Elsevier Masson; 2015:223.
2. Thomas R, Busti D, Maillart M. *Petite flore de France*. Belin.; 2018.
3. Plantes et botanique - famille des Cannabaceae. Plantes et botanique. Published December 9, 2019. Accessed December 9, 2019. [https://www.plantes-botanique.org/famille\\_cannabaceae](https://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae)
4. Botineau M. *Botanique Systématique et Appliquée Des Plantes à Fleurs*. Tec et doc Lavoisier
5. Indica vs. sativa: definition, effects, charts, differences. Leafly. Published September 20, 2018. Accessed June 7, 2021. <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/sativa-indica-and-hybrid-differences-between-cannabis-types>
6. JULLIARD O. CHANVRE INDIEN. In: Encyclopædia Universalis. Accessed April 27, 2020. <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/chanvre-indien/>
7. (PDF) The Botany of Cannabis sativa L. ResearchGate. Accessed December 9, 2019. [https://www.researchgate.net/publication/301264254\\_The\\_Botany\\_of\\_Cannabis\\_sativa\\_L](https://www.researchgate.net/publication/301264254_The_Botany_of_Cannabis_sativa_L)
8. (PDF) The Botany of Cannabis sativa L. ResearchGate. Accessed December 9, 2019. [https://www.researchgate.net/publication/301264254\\_The\\_Botany\\_of\\_Cannabis\\_sativa\\_L](https://www.researchgate.net/publication/301264254_The_Botany_of_Cannabis_sativa_L)
9. Anatomy of marijuana plants: The different parts. Leafly. Published April 23, 2017. Accessed March 19, 2021. <https://www.leafly.com/learn/growing/marijuana-plant-anatomy>
10. *Atlas illustré des Plantes médicinales et curatives*. Terres.; 2019.
11. Distinguer la marijuana mâle et marijuana femelle- Alchimia Grow Shop. Accessed June 4, 2021. <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/distinguer-marijuana-male-femelle/>
12. Botanique et Cannabis. UFCM. Accessed June 7, 2021. <https://ufcmed.org/histoire-legislation/botanique-et-cannabis/>
13. Introduction aux phytocannabinoïdes. Accessed May 4, 2021. <https://store.zyus.ca/fr/education/introducing-phytocannabinoids>
14. Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Testing and Analysis*. 2014;6(1-2):31-38. doi:10.1002/dta.1531
15. Fellermeier M, Eisenreich W, Bacher A, Zenk MH. Biosynthesis of cannabinoids. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(6):1596-1604. doi:10.1046/j.1432-1327.2001.02030.x
16. Eisenreich W, Rohdich F, Bacher A. Deoxyxylulose phosphate pathway to terpenoids. *Trends in Plant Science*. 2001;6(2):78-84. doi:10.1016/S1360-1385(00)01812-4

17. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016;79(2):324-331. doi:10.1021/acs.jnatprod.5b00949
18. Wróbel T, Dreger M, Wielgus K, Słomski R. The application of plant in vitro cultures in cannabinoid production. *Biotechnol Lett*. 2018;40(3):445-454. doi:10.1007/s10529-017-2492-1
19. Comment faire des graines de cannabis féminisées ?- Alchimia Grow Shop. Accessed September 22, 2021. <https://www.alchimiaweb.com/blog/fr/faire-graines-cannabis-feminisees/#Acidegibbrellique>
20. Les trichomes du cannabis- Philosopher Seeds. Accessed June 7, 2021. <https://www.philosopherseeds.com/blog/fr/trichomes-cannabis/>
21. Baron EP. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(7):1139-1186. doi:<https://doi.org/10.1111/head.13345>
22. Tomko AM, Whynot EG, Ellis LD, Dupré DJ. Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers*. 2020;12(7):1985. doi:10.3390/cancers12071985
23. Authier N. Cannabis « médical » contre cannabis « récréatif » : une vision trop simpliste. The Conversation. Accessed March 2, 2021. <http://theconversation.com/cannabis-medical-contre-cannabis-recreatif-une-vision-trop-simpliste-129090>
24. Mission d'information chanvre bien-être : le Syndicat professionnel se réjouit de l'initiative des députés | Relations-Publiques.Pro : Agence RP & Attachée de presse. Accessed May 4, 2021. <https://www.relations-publiques.pro/113449/mission-dinformation-chanvre-bien-etre-le-syndicat-professionnel-se-rejouit-de-linitiative-des-deputes.html>
25. La différence entre le cannabis médical et récréatif avec Anne-Émilie Dionne. Accessed June 7, 2021. <https://ici.radio-canada.ca/ohdio/premiere/emissions/Par-ici-l-info/segments/entrevue/91155/cannabis-medical-recreatif-therapeutique-marijuana-pharmacie>
26. Pisanti S, Bifulco M. Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(3):195-198. doi:10.1016/j.tips.2016.12.002
27. Kalant H. Medicinal Use of Cannabis: History and Current Status. *Pain Research and Management*. 2001;6(2):80-91. doi:10.1155/2001/469629
28. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006;28(2):153-157. doi:10.1590/S1516-44462006000200015
29. Vidal N. *Des Hommes et des graines. Au fil de l'Histoire et des cultures*. Delachaux et Niestlé.; 2016.

30. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;227:300-315. doi:10.1016/j.jep.2018.09.004
31. OFDT. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. Published February 2018. Accessed September 10, 2020. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
32. Gandilhon M. Évolution de la consommation de cannabis chez les 18-64 ans. *Securite globale*. 2019;N° 18(2):123-124.
33. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT. Accessed September 10, 2020. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
34. Cannabis : les Français, plus gros consommateurs en Europe. Franceinfo. Published April 18, 2019. Accessed June 7, 2021. [https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/cannabis-les-francais-plus-gros-consommateurs-en-europe\\_3404305.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/cannabis-les-francais-plus-gros-consommateurs-en-europe_3404305.html)
35. Formes et modes de consommation - NORML France. Accessed March 2, 2021. <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/risques-dommages-cannabis/>
36. Modes de consommation du cannabis. SQDC. Accessed March 2, 2021. <https://www.sqdc.ca/fr-CA/connaitre-le-cannabis/modes-de-consommation>
37. Hildreth D. Kief : présentation et façons de le consommer. Ontario Cannabis Store. Accessed March 3, 2021. <https://ocs.ca/blogs/les-faits-sur-la-consommation-de-cannabis/kief-presentation-et-facons-de-le-consommer>
38. Haschich. In: *Wikipédia*. ; 2021. Accessed May 31, 2021. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haschich&oldid=182757769>
39. What is kief & what can you do with it? Leafly. Published October 16, 2014. Accessed May 31, 2021. <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/what-is-kief>
40. Qu'est-ce que le charas, comment le fabriquer? – blogue Sensi Seeds. Sensi Seeds. Published June 20, 2018. Accessed May 31, 2021. <https://sensiseeds.com/fr/blog/quest-ce-que-le-charas-et-comment-est-il-fabrique/>
41. RECETTE : Le beurre de Marrakech version Cannabis Connections. Site de cannabisconnexions ! Published August 24, 2018. Accessed May 31, 2021. <https://cannabisconnexions.jimdofree.com/2018/08/24/le-beurre-de-marrakech-selon-moi/>
42. How To Use BHO Concentrates: Tips For Shatter, Budder, Oil, Wax & Live Resin. Key to Cannabis. Published April 23, 2020. Accessed May 31, 2021. <https://keytocannabis.com/how-to-use-bho-concentrates-tips-for-shatter-budder-oil-wax-live-resin/>
43. Vaporisateur Mighty V2. Huile cbd distribution. Accessed June 7, 2021. <https://www.huile-cbd.eu/72-vaporisateur-mighty-v2.html>

44. For health care professionals: Cannabis and cannabinoids - Canada.ca. Accessed February 7, 2020. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>
45. Bricaire L, Brue T. Le système endocannabinoïde : des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens. */data/revues/00034266/0068SUP1/12/*. Published online February 16, 2008. Accessed December 10, 2019. <https://www.em-consulte.com/en/article/77317>
46. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(1):45-53. doi:10.1051/medsci/200420145
47. Scheen A, Seutin V, Van Gaal LF. Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. *Revue Médicale de Liège*. 2008;63(5-6). Accessed February 6, 2020. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/4213>
48. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 : Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *From cannabis to selective CB2R agonists: molecules with numerous therapeutical virtues*. Published online 2013. doi:10.1051/medsci/2013295016
49. Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *International Journal of Obesity*. 2006;30(1):S19-S23. doi:10.1038/sj.ijo.0803273
50. Atwood BK, Straiker A, Mackie K. CB2: Therapeutic target-in-waiting. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;38(1):16-20. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.12.001
51. Ingold F-R, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2015;173(5):453-459. doi:10.1016/j.amp.2015.04.001
52. Karst M. Cannabinoïde in der Schmerzmedizin. *Schmerz*. 2018;32(5):381-396. doi:10.1007/s00482-018-0299-1
53. Derkinderen P, Valjent E, Darcel F, Damier P, Girault J-A. Cannabis et récepteurs cannabinoïdes : de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques. *Revue Neurologique*. 2004;160(6):639-649. doi:10.1016/S0035-3787(04)71013-9
54. Fabresse N, Becam J, Carrara L, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2019;31(3):153-172. doi:10.1016/j.toxac.2019.06.002
55. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(11):1266-1270. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.017
56. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*. 2012;7(4):149-156.

57. Goullé J-P, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). [/data/revues/00034509/00660004/08000758/](https://www.em-consulte.com/en/article/182953#N10A3D). Published online September 16, 2008. Accessed May 10, 2020. <https://www.em-consulte.com/en/article/182953#N10A3D>
58. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(11):1266-1270. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.017
59. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*. 2012;7(4):149-156.
60. Espinosa-Jovel C. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurología*. Published online April 18, 2020. doi:10.1016/j.nrl.2020.02.005
61. Radbruch L, Schäfer M. Cannabis als Medikament. *Schmerz*. 2016;30(1):1-2. doi:10.1007/s00482-015-0086-1
62. Ehrhart J, Obregon D, Mori T, et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation*. 2005;2:29. doi:10.1186/1742-2094-2-29
63. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;49:7-11. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.003
64. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29-30):495-501. doi:10.3238/arztebl.2012.0495
65. Webb CW, Webb SM. Therapeutic Benefits of Cannabis: A Patient Survey. *Hawaii J Med Public Health*. 2014;73(4):109-111.
66. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:157-166. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.07.001
67. Association Internationale pour le Cannabis Médical. Accessed January 29, 2020. <http://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=21&lng=fr>
68. Association Internationale pour le Cannabis Médical. Accessed January 29, 2020. <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=43&lng=fr>
69. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *The Lancet*. 1998;352(9140):1611-1616. doi:10.1016/S0140-6736(98)05021-1
70. Vale A. Cannabis. *Medicine*. 2007;35(11):603. doi:10.1016/j.mpmed.2007.08.020
71. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*. 2012;7(4):149-156.

72. Chapitre 4. Usages médicaux et toxicité du cannabis et d'autres modulateurs du système endocannabinoïde - Université de Caen. Accessed May 5, 2020. [https://catalogue.unicaen.fr/discovery/fulldisplay?docid=cairn\\_sMARD\\_SEUTI\\_2010\\_01\\_0087&context=PC&vid=33PNU\\_UDC\\_INST:33PNU\\_UDC\\_INST&lang=fr&search\\_scope=MyInst\\_and\\_CI&adaptor=Primo%20Central&tab=Everything&query=any,contains,toxicit%C3%A9%20cannabis](https://catalogue.unicaen.fr/discovery/fulldisplay?docid=cairn_sMARD_SEUTI_2010_01_0087&context=PC&vid=33PNU_UDC_INST:33PNU_UDC_INST&lang=fr&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=Primo%20Central&tab=Everything&query=any,contains,toxicit%C3%A9%20cannabis)
73. Bryant LM, Daniels KE, Cognetti DM, Tassone P, Luginbuhl AJ, Curry JM. Therapeutic Cannabis and Endocannabinoid Signaling System Modulator Use in Otolaryngology Patients. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(3):169-177. doi:10.1002/lio2.154
74. médicale (Inserm) I national de la santé et de la recherche. *Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ?* Les éditions Inserm; 2001. Accessed April 10, 2020. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/171>
75. Schmid Y, Scholz I, Mueller L, et al. Emergency department presentations related to acute toxicity following recreational use of cannabis products in Switzerland. *Drug and Alcohol Dependence*. Published online November 7, 2019:107726. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107726
76. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*. 2007;370(9584):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3
77. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatric Research*. 2012;71(2):215-219. doi:10.1038/pr.2011.25
78. El Marroun H, Brown QL, Lund IO, et al. An epidemiological, developmental and clinical overview of cannabis use during pregnancy. *Preventive Medicine*. 2018;116:1-5. doi:10.1016/j.ypmed.2018.08.036
79. Mark K, Terplan M. Cannabis and pregnancy: Maternal child health implications during a period of drug policy liberalization. *Preventive Medicine*. 2017;104:46-49. doi:10.1016/j.ypmed.2017.05.012
80. Saurel-Cubizolles M-J, Prunet C, Blondel B. Cannabis use during pregnancy in France in 2010. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014;121(8):971-977. doi:10.1111/1471-0528.12626
81. Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2468-2476. doi:10.1111/bcp.13695
82. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis—Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel)*. 2018;6(1). doi:10.3390/medicines6010003

83. Netgen. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. Revue Médicale Suisse. Accessed May 9, 2020. <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>
84. les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non-médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Published online 2003:7.
85. Cannabis, données essentielles - Chapitres - OFDT. Accessed January 18, 2020. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/cannabis-donnees-essentielles/cannabis-donnees-essentielles-chapitres/>
86. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT. Accessed April 12, 2020. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
87. *Arrêté Du 22 Août 1990 Portant Application de l'article R. 5132-86 Du Code de La Santé Publique Pour Le Cannabis.*
88. Usage. Accessed April 12, 2020. <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-stupefiant/usage>
89. Que risque-t-on pour usage de drogues ? Accessed May 12, 2021. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33341>
90. L'amende forfaitaire pour les fumeurs de cannabis généralisée mardi - Le Parisien. Accessed June 7, 2021. <https://www.leparisien.fr/faits-divers/l-amende-forfaitaire-pour-les-fumeurs-de-cannabis-generalisee-mardi-31-08-2020-8376006.php>
91. Cadre de prescription et de délivrance. NORML France. Accessed April 13, 2020. <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/cannabinoïdes-sur-ordonnance/>
92. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. Accessed June 7, 2021. <https://www.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html>
93. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation. Accessed August 21, 2020. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
94. Checknews S. Cannabis CBD : un an après, où en est-on ? Libération. Accessed June 7, 2021. [https://www.liberation.fr/checknews/2019/07/04/cannabis-cbd-un-an-apres-ou-en-est-on\\_1737928/](https://www.liberation.fr/checknews/2019/07/04/cannabis-cbd-un-an-apres-ou-en-est-on_1737928/)
95. Suite à la décision de la Cour de Justice Européenne : les magasins de CBD (cannabis light légal) se multiplient à Lyon. LE [Lyon-Entreprises]. Accessed June 7, 2021. <https://www.lyon-entreprises.com/actualites/article/suite-a-la-decision-de-la-cour-de-justice-europeenne-les-magasins-de-cbd-cannabis-light-legal-se-multiplient-a-lyon>
96. *Arrêté Du 22 Août 1990 Portant Application de l'article R. 5132-86 Du Code de La Santé Publique Pour Le Cannabis.*

97. À Cherbourg, les magasins de cannabidiol ont trouvé leur clientèle. Accessed June 1, 2021. [https://actu.fr/normandie/cherbourg-en-cotentin\\_50129/cherbourg-les-magasins-de-cbd-ont-trouve-leur-clientele\\_39217815.html](https://actu.fr/normandie/cherbourg-en-cotentin_50129/cherbourg-les-magasins-de-cbd-ont-trouve-leur-clientele_39217815.html)
98. La légalisation du cannabis dans le monde. *Le Monde.fr*. [https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde\\_6028796\\_3210.html](https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html). Published February 7, 2020. Accessed August 21, 2020.
99. International Association for Cannabis as Medicine. Accessed February 11, 2020. <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=44&lng=en>
100. INCB - Country Regulations for Travellers. Accessed January 29, 2020. <http://www.incb.org/incb/en/travellers/country-regulations.html>
101. Obradovic I. Cannabis : état des lieux des législations européennes sur l'usage. *Psychotropes*. 2016;Vol. 22(2):61-79.
102. BfArM - Travelling with narcotic drugs. Accessed January 29, 2020. [https://www.bfarm.de/EN/FederalOpiumAgency/NarcoticDrugs/Traveling/\\_node.html;jsessionid=C418851D2DF466AC542FF2F9E664109E.1\\_cid344](https://www.bfarm.de/EN/FederalOpiumAgency/NarcoticDrugs/Traveling/_node.html;jsessionid=C418851D2DF466AC542FF2F9E664109E.1_cid344)
103. Verordnungsfähigkeit von Dronabinol - THCPharm. Accessed January 29, 2020. <http://www.thc-pharm.de/patienten/verordnungsfahigkeit-von-dronabinol/>
104. Téléfoot. *Panorama de La Législation-Réglementation Française et Internationale Sur Le Cannabis Thérapeutique.*; 2018. Accessed June 7, 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=t0TCJfW31t0>
105. Légalisation du cannabis thérapeutique en France : comment font les autres pays ? SudOuest.fr. Accessed June 7, 2021. <https://www.sudouest.fr/justice/legalisation-du-cannabis-therapeutique-en-france-comment-font-les-autres-pays-1400178.php>
106. Le Cannabis médicinal et sa législation en Europe - UFCM. Accessed June 7, 2021. <https://ufcmed.org/histoire-legislation/le-cannabis-medicinal-et-sa-legislation-en-europe/>
107. Quels sont les pays qui autorisent le cannabis médical ? Sciences et Avenir. Accessed June 7, 2021. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-cannabis-medical-autorise-dans-une-trentaine-de-pays\\_138585](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-cannabis-medical-autorise-dans-une-trentaine-de-pays_138585)
108. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine. VIDAL. Accessed January 10, 2020. [https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation\\_bloquee\\_de\\_sativex\\_les\\_patients\\_experts\\_sep\\_interpellent\\_marisol\\_touraine/](https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/)
109. Sativex : le médicament au cannabis arrive en pharmacie | LCI. Accessed June 1, 2021. <https://www.lci.fr/sante/sativex-le-medicament-au-cannabis-arrive-en-pharmacie-1518819.html>
110. France C. Agriculture - La production de cannabis thérapeutique testée en Creuse, sur le plateau de Millevaches. [www.lamontagne.fr](http://www.lamontagne.fr). Published June 4, 2019. Accessed June 7,



2021. [https://www.lamontagne.fr/gentioux-pigerolles-23340/actualites/la-production-de-cannabis-therapeutique-testee-en-creuse-sur-le-plateau-de-millevache\\_13576547/](https://www.lamontagne.fr/gentioux-pigerolles-23340/actualites/la-production-de-cannabis-therapeutique-testee-en-creuse-sur-le-plateau-de-millevache_13576547/)

111. ANSM. *CSST -26.06.19. Audition Projet Département de La Creuse et d'Intsel Chimos.*; 2019. Accessed June 7, 2021.

[https://www.youtube.com/watch?v=HFDn6zIPQIE&list=PLWW-ynCS\\_y0u9gEXj1ZmPmwKJzQAwcH9E&index=10](https://www.youtube.com/watch?v=HFDn6zIPQIE&list=PLWW-ynCS_y0u9gEXj1ZmPmwKJzQAwcH9E&index=10)

112. Un « projet unique au monde » pour faciliter l'expérimentation du cannabis thérapeutique en Creuse - Gentioux-Pigerolles (23340). Accessed June 3, 2021. [https://www.lamontagne.fr/gentioux-pigerolles-23340/actualites/un-projet-unique-au-monde-pour-faciliter-l-experimentation-du-cannabis-therapeutique-en-creuse\\_13760848/](https://www.lamontagne.fr/gentioux-pigerolles-23340/actualites/un-projet-unique-au-monde-pour-faciliter-l-experimentation-du-cannabis-therapeutique-en-creuse_13760848/)

113. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM. Accessed June 7, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>

114. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance. Accessed April 8, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>

115. Dossier thématique - Questions réponses sur le cannabis à usage - ANSM. Accessed June 7, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/questions-reponses-sur-le-cannabis-a-usage-medical>

116. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM. Accessed March 22, 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>

117. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance. Accessed April 8, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>

118. ANSM. *Expérimentation Du Cannabis Médical : Trailer de La Formation Des Professionnels de Santé.*; 2021. Accessed June 3, 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=eBMjKBDjpcg>

119. Aurora Cannabis mettra à pied environ 700 employés | La Presse. Accessed June 3, 2021. <https://www.lapresse.ca/affaires/entreprises/2020-06-23/aurora-cannabis-mettra-a-pied-environ-700-employes>

120. Chandra S, Lata H, ElSohly MA, Walker LA, Potter D. Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product. *Epilepsy & Behavior*. 2017;70:302-312. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.029
121. Vanhove W, Van Damme P, Meert N. Factors determining yield and quality of illicit indoor cannabis (*Cannabis* spp.) production. *Forensic Science International*. 2011;212(1):158-163. doi:10.1016/j.forsciint.2011.06.006
122. isabelle. Cannabis sativa. AgroBoreal. Accessed February 1, 2020. <http://agroboreal.com/revue-litterature-les-proprietes-ressources-boreales/attachment/cannabis-sativa>
123. AHPA\_Recommendations\_for\_Regulators\_Cannabis\_Operations.pdf. Accessed March 29, 2021. [http://www.ahpa.org/Portals/0/pdfs/AHPA\\_Recommendations\\_for\\_Regulators\\_Cannabis\\_Operations.pdf](http://www.ahpa.org/Portals/0/pdfs/AHPA_Recommendations_for_Regulators_Cannabis_Operations.pdf)
124. Rédaction. En Uruguay, une première récolte de cannabis médicinal destinée à l'export. *Journal Métro*. Published April 25, 2019. Accessed June 3, 2021. <https://journalmetro.com/monde/2312966/en-uruguay-une-premiere-recolte-de-cannabis-medicinal-destinee-a-lexport/>
125. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. 2013;7(1):11.
126. Lewis-Bakker MM, Yang Y, Vyawahare R, Kotra LP. Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4(3):183-194. doi:10.1089/can.2018.0067
127. Ternelli M, Brighenti V, Anceschi L, et al. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020;186:113296. doi:10.1016/j.jpba.2020.113296
128. Who will supply therapeutic cannabis for the French experiment? - Teller Report. Accessed June 3, 2021. <https://www.tellerreport.com/life/2020-01-25---who-will-supply-therapeutic-cannabis-for-the-french-experiment--.rJbi4VsKb8.html>
129. AHPA\_Recommendations\_for\_Regulators\_Cannabis\_Operations.pdf. Accessed April 5, 2021. [http://www.ahpa.org/Portals/0/pdfs/AHPA\\_Recommendations\\_for\\_Regulators\\_Cannabis\\_Operations.pdf](http://www.ahpa.org/Portals/0/pdfs/AHPA_Recommendations_for_Regulators_Cannabis_Operations.pdf)
130. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. :13.
131. Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. :22.

132. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products. :32.
133. Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. :22.
134. BfArM - Cannabis als Medizin. Accessed June 7, 2021. [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/_node.html)
135. Allaf T, Allaf K, eds. *Instant Controlled Pressure Drop (D.I.C.) in Food Processing: From Fundamental to Industrial Applications*. Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4614-8669-5
136. Hazekamp A. Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis. *Front Pharmacol*. 2016;7. doi:10.3389/fphar.2016.00108
137. Routes of administration and cannabis products with therapeutic purposes | Fundación CANNA: Scientific studies and cannabis testing. Accessed May 10, 2021. <https://www.fundacion-canna.es/en/routes-administration-and-cannabis-products-therapeutic-purposes>
138. ElSohly MA, Gul W, Walker LA. Pharmacokinetics and Tolerability of  $\Delta^9$ -THC-Hemisuccinate in a Suppository Formulation as an Alternative to Capsules for the Systemic Delivery of  $\Delta^9$ -THC. *MCA*. 2018;1(1):44-53. doi:10.1159/000489037
139. Adelli GR, Bhagav P, Taskar P, et al. Development of a  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol Amino Acid-Dicarboxylate Prodrug With Improved Ocular Bioavailability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2167-2179. doi:10.1167/iovs.16-20757
140. Tomko AM, Whynot EG, Ellis LD, Dupré DJ. Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers*. 2020;12(7):1985-. doi:10.3390/cancers12071985
141. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci*. 2019;9. doi:10.3389/fpls.2018.01969
142. Luo X, Reiter MA, d’Espaux L, et al. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*. 2019;567(7746):123-126. doi:10.1038/s41586-019-0978-9
143. Zirpel B, Degenhardt F, Martin C, Kayser O, Stehle F. Engineering yeasts as platform organisms for cannabinoid biosynthesis. *Journal of Biotechnology*. 2017;259:204-212. doi:10.1016/j.jbiotec.2017.07.008



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE



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

## **TITRE**

PRODUCTION, CONTROLE ET DELIVRANCE DU CANNABIS A USAGE THERAPEUTIQUE EN FRANCE :  
ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

---

## **Résumé**

En 2020, un décret autorisant une expérimentation sur la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique en France est publié. Cette expérimentation, menée durant 2 ans permettra de cadrer l'utilisation de ces nouveaux médicaments dont les preuves d'efficacité pour diverses pathologies ont été apportées par la multiplication du nombre d'études portant sur le cannabis ces dernières années. Cette thèse vise à dresser un état des lieux des connaissances, de la réglementation, et des applications médicales, afin de réfléchir à la perspective d'une mise en place du cannabis thérapeutique dans l'arsenal thérapeutique français pour les opérations allant de la production jusqu'à la délivrance et comprendre les enjeux des prochaines années en termes de recherche.

---

## **TITLE**

PRODUCTION, CONTROL AND DELIVERY OF THERAPEUTIC CANNABIS IN FRANCE : GENERAL  
INVENTORY AND FUTURE PROSPECTS

---

## **Summary**

In 2020, a decree allowed an experiment to study the possibility of making therapeutic cannabis available in the french treatments arsenal was published. This experimentation, which will be carried out during 2 years, will implement the use of these new drugs whose efficiency proofs for various pathologies have been brought by the multiplication of studies about cannabis these last years.

This thesis aims to draw up a general inventory of knowledges, regulation and medical applications, in order to reflect on the perspective of the implementation of therapeutic cannabis in the French therapeutic arsenal for operations ranging from production to delivery and to understand the stakes of the next years in terms of research.

---

**Mots-clés**

- Cannabis
- Expérimentation
- Thérapeutique
- Réglementation
- Botanique