

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 30 septembre 2022
Par Mme SALIH Chaimaa**

**LE CANNABIS À USAGE THERAPEUTIQUE :
ÉTAT DES LIEUX DE LA SITUATION MONDIALE ET DÉBUT DE
L'EXPERIMENTATION EN FRANCE**

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Sevser SAHPAZ, Professeur des universités en pharmacognosie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, Maître de conférences habilitée à diriger des recherches en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille

Assesseurs :

- Madame le Docteur Laurence GOOSSENS, Maître de conférences à l'Institut de chimie pharmaceutique Albert Lespagnol à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille
- Monsieur le Professeur Pascal DAO PHAN, Professeur associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille et responsable des opérations cliniques de chez Bayer France

Membre extérieur : Madame le Docteur Soulafa CHTIOUI, Pharmacien responsable BPDO à Nord Oxygène

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Introduction	15
I. Histoire et propriétés de la plante <i>Cannabis sativa</i> L.	16
1.1. Histoire du cannabis, sur les traces anciennes de son utilisation	16
1.2. Description botanique	19
1.2.1. Présentation générale des différentes espèces	19
1.2.2. Classification taxonomique	20
1.2.3. Description botanique	21
1.2.4. Habitat	24
1.3. Composition phyto-chimique	25
1.3.1. Les différentes molécules présentent dans le Cannabis	25
1.3.2. Focus sur le CBD et le THC.....	26
1.4. Effets pharmacologiques.....	29
1.4.1. Action du cannabis thérapeutique	29
1.4.2. Système endocannabinoïde	31
II. Législation du cannabis en France et dans le monde	34
2.1. Epidémiologie de l'utilisation du cannabis en France	34
2.2. Consommation du cannabis : un phénomène sociétal et une économie parallèle	35
2.3. Législation du cannabis en France : vers un changement de la réglementation ?	36
2.3.1. Arrêt de la cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) du 19 novembre 2020 : affaire Kanavape.....	37
2.3.2. Arrêté du 30 décembre 2021 : nouveau cadre réglementaire du chanvre en France..	38
2.4. Législation du cannabis de par le monde (sélection des pays les plus pertinents).....	40
2.4.1. Etat des lieux en Europe	40
2.4.2. Etat des lieux dans le reste du monde	43
III. Cannabis médical, nouvelle perspective industrielle	45
3.1. Ruée vers l'or vert : le cannabis thérapeutique, un marché potentiel pour les laboratoires pharmaceutiques (analyse des stratégies des industriels)	45
3.2. Médicaments existants sur le marché français et international.....	45
IV. Début de l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France	48
4.1. Projet d'expérimentation	48
4.2. Pathologies concernées par l'essai clinique	50
4.3. Modalités de mise en œuvre de l'expérimentation.....	51
4.3.1. Produits concernés dans le cadre de l'expérimentation.....	51
4.3.2. Appel d'offre de l'ANSM et sélection des fournisseurs.....	53
4.3.3. Approvisionnement et distribution du cannabis médical	54

4.3.4.	Volonté d'une production et culture française du cannabis médical	55
4.3.5.	Formation des professionnels de santé	56
4.3.6.	Inclusion et suivi des patients	57
4.3.6.1.	Identification des patients.....	57
4.3.6.2.	Consultation d'inclusion en structure de référence et dispensation	58
4.3.6.3.	Consultation de suivi	59
4.4.	Dispensation du cannabis thérapeutique : une nouvelle mission du pharmacien ?	61
4.4.1.	Parcours du pharmacien en PUI ou en officine	61
4.5.	Bilan de la première année d'expérimentation du cannabis à usage médical	63
	Conclusion	65
	Bibliographie.....	66
	Annexes	73

Remerciements

Cette thèse vient signifier l'accomplissement de mes études de pharmacie. De près ou de loin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon travail....

À Madame Sevser Sahpaz, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse. Que ce travail soit pour vous le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon respect.

À Madame Helène Lehmann, un grand merci pour votre accompagnement depuis le début, tous les précieux conseils, votre grande disponibilité mais surtout votre confiance. Mille mercis d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

À Madame Laurence Goossens, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Au cours du Master 1 Sciences du médicament, j'ai beaucoup apprécié votre implication et votre disponibilité auprès des étudiants de notre faculté de pharmacie.

À Madame Soulafa Chtioui, merci pour tout. Je suis très heureuse de partager ce moment important avec toi. Merci beaucoup pour ta présence et tes précieux conseils depuis toujours.

À Monsieur Pascal Dao Phan, je me souviens encore de mon premier stage dans ton département. Merci beaucoup de m'avoir offert l'opportunité de faire un premier pas dans l'industrie. Cela est venu conforter ma volonté de poursuivre ma carrière dans ce secteur. Un grand merci pour ton soutien au cours de mon cursus pharmaceutique.

À mes proches, merci pour vos encouragements tout au long de ces sept années d'études parsemées parfois d'obstacles, de doutes, de kilomètres mais surtout de belles réussites.

À mes frères et sœurs, j'espère que vous êtes fiers de moi. Sachez que je lui suis également.

À mon très cher, je te remercie infiniment pour ton soutien dans tous mes projets, on se comprendra.

À tous mes amis, un grand merci pour votre soutien sans faille depuis que l'on se connaît. Je tiens à remercier en particulier Valentine, Léa et Sirine, je vous souhaite beaucoup de très belles choses dans vos projets respectifs.

À l'ensemble du programme Aréli Emergence, merci beaucoup pour votre soutien tout au long de mes études. Je suis très fière d'être membre de la famille Emergence. Très reconnaissante de tous ces moments partagés et d'échanges entre lauréats. Un remerciement en particulier à Manon, Tiphaine et Estelle.

À tous mes collègues du laboratoire Amgen, merci pour cette belle année d'alternance, vous qui m'avez apporté autant humainement que professionnellement.

À toutes les personnes que j'ai rencontré au cours de ces années d'études à la fois à Lille, à Paris ou encore à Strasbourg. Parcourir ces kilomètres m'a fait grandir autant professionnellement que personnellement, merci pour toutes ces belles rencontres.

Enfin, un grand merci à toutes les autres personnes, camarades, maîtres de stage, collègues de l'industrie pharmaceutique, de l'officine ou encore de l'hôpital qui m'ont accompagnée, formée et soutenue tout au long de mon parcours.

Liste des abréviations

- 2-AG : 2-arachidonoylglycérol
- AAC : Autorisation d'accès compassionnel
- AEA : Anandamide
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
- ATUn : Autorisation temporaire d'utilisation nominative
- CAE : Conseil d'analyse économique
- CBC : Cannabichrome
- CBD : Cannabidiol
- CBE : Canna-bielsoin
- CBG : Cannabigerol
- CBL : Cannabicyclol
- CBN : Cannabinol
- CBND : Cannabinodiol
- CBTL : Cannabitriol
- CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- CJUE : Cour de justice de l'Union Européenne
- CNOP : Conseil national de l'ordre des pharmaciens
- CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
- CSP : Code de Santé Publique
- CSP : Comité Scientifique Pluridisciplinaire
- CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire
- Delta-8-THC : Delta-8-tétrahydrocannabinol
- Delta-9-THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol
- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
- LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale
- LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
- OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
- PUI : Pharmacie à usage intérieur
- Récepteurs CB : Récepteurs cannabinoïdes
- SEC : Système endocannabinoïdes ou *endocannabinoid system (ECS)*
- SEP : Sclérose en plaque
- SNC : Système nerveux central
- UE : Union Européenne

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Empereur Chen Nung, auteur de la première pharmacopée chinoise (4).....</i>	16
<i>Figure 2 : Ganjah wallah hasheesh, bonbon fabriquée aux Etats-Unis à base de cannabis (5)</i>	18
<i>Figure 3 : Représentation des trois espèces de cannabis (sativa, indica et ruderalis) (8).....</i>	19
<i>Figure 4 : Planche botanique du Cannabis sativa L.- Chanvre cultivé, Atlas des Plantes de France de Masclef, 1894 (9).....</i>	20
<i>Figure 5 : Vue au microscope électronique d'un trichome glandulaire, Cannabis : marijuana under the microscope, Ted Kinsman, mai 2018 (10).....</i>	22
<i>Figure 6 : Vue microscopique de trichomes glandulaires, méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis, Avril 2010 (11).....</i>	23
<i>Figure 7 : Vue microscopique de trichomes non glandulaires, méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis, Avril 2010 (11).....</i>	24
<i>Figure 8 : Molécule de CBD et THC, 2020 (13).....</i>	27
<i>Figure 9 : Effets thérapeutiques des composants du cannabis et ses applications, GREA, mai 2017(17)</i>	28
<i>Figure 10 : Représentation schématique du système endocannabinoïde, LaFleurbio, janvier 2021 (23).....</i>	32
<i>Figure 11 : état des lieux de la législation sur l'usage personnel du cannabis dans une selection de pays europeens en 2021, Statista, novembre 2021 (48).....</i>	42
<i>Figure 12 : Légalisation du cannabis dans le monde, AFP, 2022.....</i>	44
<i>Figure 13 : Principaux médicaments à base de cannabis existants sur le marché mondial ..</i>	47

Introduction

Depuis la nuit des temps, le cannabis est une plante cultivée par l'homme à travers le monde. Cette plante qui suscite tant d'intérêts tire son origine du chanvre *Cannabis sativa* L. (chanvre indien) dont la plupart des effets neuropharmacologiques sont essentiellement dus au tétrahydrocannabinol dit THC. Ce dernier est responsable des effets psychoactifs de la plante et c'est pour cela qu'on lui donne le statut de « stupéfiant ». (1)

En matière de cannabis, la législation française est une des plus strictes d'Europe particulièrement du fait que son usage soit considéré comme illégal. Cependant, le débat relatif à la dépénalisation de cette drogue est sans cesse remis sur la table. C'est pour cela qu'il semble nécessaire d'examiner les différentes législations sur ce sujet à la fois en France mais également partout dans le monde.(1)

Afin de s'inscrire dans cette dynamique, en octobre 2020, la France autorise la mise en place d'un cadre d'expérimentation du cannabis à usage médical et cela ouvre donc la possibilité de voir la France devenir le 23ème pays européen à autoriser le cannabis thérapeutique. Ainsi, grâce au décret du 7 octobre 2020, les premières expérimentations sont autorisées dès le second semestre 2021 tout en précisant les modalités de mise en œuvre de l'essai pour 3 000 patients souffrant essentiellement de maladies neurologiques graves comme l'épilepsie, ou la sclérose en plaques pendant une durée de 2 ans.

Par ailleurs, un arrêté du 16 octobre 2020 fixe les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation, les conditions de leur mise à disposition, ainsi que les indications thérapeutiques d'utilisation.(2)

L'objectif de cette thèse est donc de s'interroger sur les différentes perspectives qui s'ouvrent concernant le cannabis thérapeutique en particulier sur le territoire français.

Ainsi, dans un premier temps, nous développerons l'histoire et les propriétés de la plante cannabis puis nous intéresserons dans un second temps à la législation du cannabis en France et dans le monde.

Par la suite, nous verrons les nouvelles perspectives thérapeutiques qui s'ouvrent grâce au cannabis thérapeutique notamment du point de vue du développement de nouvelles molécules sur le marché pharmaceutique.

Enfin, nous évoquerons le début de l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France avec toutes les prérogatives qui en découlent.

I. Histoire et propriétés de la plante *Cannabis sativa* L.

1.1. Histoire du cannabis, sur les traces anciennes de son utilisation

Le terme « cannabis » tire son origine du latin *cannabus* issue lui-même du grec ancien *kannabis*. Le terme grec est également emprunté du terme *qaneb* (chanvre) connu chez les Arabes depuis des temps ancestraux.

Le cannabis ou chanvre est l'une des plantes dont l'utilisation est la plus anciennement avérée. Néanmoins, on ne connaît pas précisément quand ses propriétés furent découvertes. Initialement, il est fort probable que le cannabis fut récolté pour ses fibres et ses graines mais par la suite, ses propriétés pharmacologiques donnèrent lieu à une utilisation thérapeutique et religieuse.

Tout d'abord, dans l'Antiquité, on retrouve un usage en Orient de cette plante. En effet, historiquement, on considère que le *Cannabis sativa* L. a pour origine l'Asie centrale et du Sud-Est. En Inde, certains peuples considéraient le bhang, un breuvage à base de cannabis, comme une préparation sacrée, susceptible d'éloigner le Mal.

On considère même que l'utilisation à des fins médicales du *Cannabis sativa* L. remonte à environ 5000 ans avec l'empereur Chen Nung considéré comme le père de l'agriculture chinoise mais également l'auteur de la plus ancienne Pharmacopée chinoise. D'après ces textes, le *Cannabis sativa* L. était indiqué pour traiter le paludisme, la fatigue ou encore les rhumatismes. (3)



Figure 1 : Empereur Chen Nung, auteur de la première pharmacopée chinoise (4)

De la même manière, un des plus grands médecins de l'Histoire chinoise, Hua Tuo (110-207 après J-C), utilisait le cannabis comme anesthésiant dans ses interventions chirurgicales. Ses disciples, préconisaient de le mélanger au vin pour optimiser ses propriétés anesthésiques : c'était le Mafo Sam. Ils l'utilisaient comme sédatif des douleurs rhumatismales, comme calmant des accès de goutte, ainsi que pour traiter les maladies mentales à la faveur de propriétés psychoactives reconnues.(4)

On retrouve également la mention du chanvre sur le papyrus Ebers de l'Égypte pharaonique (1550 av. J.-C.), où il voisine avec l'opium, la jusquiame et la mandragore. A l'époque de la Grèce antique, le célèbre médecin Galien (131-201), craignait que le cannabis « *ne blesse le cerveau quand on en prend trop* » mais rapporte son utilisation comme enivrant et livre des formules de galettes soporifiques contenant du cannabis.

Au Moyen Âge, à la fin du Xème siècle, le monde arabo-musulman favorise l'usage du cannabis dit hashish dans un contexte d'interdiction coranique de l'alcool. Cette plante va dès lors gagner l'Afrique du Nord, les pays méditerranéens, ainsi que l'Espagne et la France. Malgré l'interdiction de l'Eglise, dès le XIIème siècle, de l'utilisation du cannabis du fait des pratiques courantes de sorcellerie avec des mélanges de plantes hallucinogènes, son usage perdure dans le temps. En effet, en 1484, le pape Innocent VIII a publié une bulle papale condamnant l'utilisation du *Cannabis sativa* L. du fait des pratiques de sorcelleries et de magie noire. Le cannabis, parfaitement représenté dans les planches de l'herbier *Ortus sanitatis de herbis et plantis* (1517), fut décrit scientifiquement par le médecin portugais Garcia da Orta (1500-1568) en 1563, alors qu'il exerçait en Inde, à Goa.(4)

A partir du XVI ème siècle, la société occidentale redécouvre le cannabis. En effet, auparavant, il était essentiellement utilisé pour fabriquer voiles et cordages pour la marine, et sa culture fut introduite dans cette perspective en Amérique latine, par les Espagnols et les Portugais. Le développement du commerce triangulaire aux XVIIe et XVIIIe siècles favorisèrent l'importation du cannabis africain en Amérique latine et plus particulièrement au Brésil. La production européenne était alors de plusieurs dizaines de milliers de tonnes chaque année. En Angleterre, la production du chanvre est régulée par une taxe érigée par Elisabeth I (1533-1603). De même, en France, la

production de chanvre demeurait une activité agricole importante. Le produit était si précieux qu'un décret de 1802 interdisait son exportation vers l'Allemagne et la Suisse(4). En 1753, le célèbre taxonomiste Karl Von Linné (1707-1778) décrivit le cannabis et lui donna le nom scientifique : *Cannabis sativa* L. Néanmoins, il ne reconnut qu'une seule espèce de la plante.

Le XIXe siècle est une grande époque pour le cannabis. En effet, on commence enfin à s'intéresser à un usage médical de cette plante qui se trouvait uniquement utilisée à des fins récréatives ou agricoles. On peut par exemple citer un événement historique majeur qui mettra en lumière l'utilisation du cannabis. En effet, lors de l'expédition d'Égypte, Napoléon Bonaparte fut agressé au couteau par un individu sous l'emprise d'une ivresse cannabique. À la suite de cela, Il décréta le 8 octobre 1800 : « *l'usage d'une certaine herbe nommée haschisch ainsi que celui de fumer la graine de chanvre sont prohibés dans toute l'Égypte* ». En fait, ce décret visait avant tout à limiter la consommation de la résine par les soldats de son armée. C'est néanmoins à l'occasion de cette campagne que des médecins – comme les soldats – s'intéressèrent à la résine de cannabis, qu'ils ramenèrent en France(4). A partir de la fin du XIX ème siècle, le cannabis est passé du statut de médicament à celui de confiserie : ainsi, à partir de 1860, l'entreprise américaine Ganjah Wallah Hasheesh Candy (5) a commercialisé des bonbons au sucre d'érable et à la résine de cannabis.

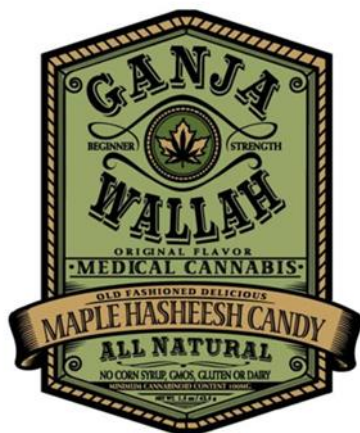


Figure 2 : Ganjah wallah hasheesh, bonbon fabriquée aux Etats-Unis à base de cannabis (5)

A partir des temps modernes et plus particulièrement dans les années 1930, le cannabis envahit le marché noir devenant un fléau mondial avec une popularité de plus en plus forte. L'usage banalisé de cette drogue s'ancre comme un problème de santé publique, entraîne de nombreux accidents de la route et par moment une exacerbation sans précédent de la violence dans toutes les sociétés. De ce fait, plusieurs gouvernements commencèrent à s'inquiéter et en 1925, la Convention internationale de Genève est acceptée par la plupart des pays du monde avec un objectif commun : la lutte contre le trafic de drogue (6).

1.2. Description botanique

1.2.1. Présentation générale des différentes espèces

Tout d'abord, au sujet de la classification taxonomique, Shulte et Anderson, distinguent trois espèces de Cannabis : ***Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* Lamarck et *Cannabis ruderalis* Janisch (7).**

Ces trois espèces se différencient de par leurs situations géographiques respectives, leur hauteur mais aussi leurs compositions en substances psychoactives. Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'espèce *Cannabis sativa* L.

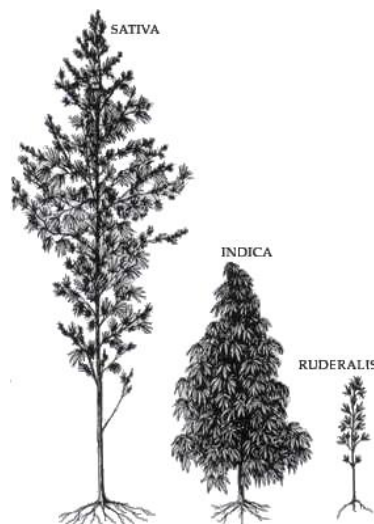


Figure 3 : Représentation des trois espèces de cannabis (*sativa*, *indica* et *ruderalis*) (8)

1.2.2. Classification taxonomique

On peut ainsi considérer la classification taxonomique du *Cannabis sativa* L. comme étant la suivante (8):

- Règne : *Plantes (Plantae Haeckel, 1866)*
- Embranchement : *Spermatophytes (plantes à graines)*
- Sous embranchement : *Angiospermes (plantes à ovaire)*
- Classe : *Rosidées*
- Ordre : *Rosales*
- Famille : *Cannabacées*
- Genre : *Cannabis* L.
- Espèce : *Cannabis sativa* L.



Figure 4 : Planche botanique du *Cannabis sativa* L.- Chanvre cultivé, Atlas des Plantes de France de Masclef, 1894 (9)

1.2.3. Description botanique

Le *Cannabis sativa* L. appelé également chanvre est une herbe annuelle dioïque, à tige cannelée pouvant atteindre 1 à 5 mètres de haut selon les conditions environnementales. Elle est généralement reconnue pour son odeur caractéristique.

En partie basse, on retrouve les feuilles palmées, pétiolées et composées d'environ 5 à 7 segments lancéolés avec des bords très souvent dentés et allongés.

Les fleurs de *Cannabis sativa* L. sont sous forme de panicules rameuses. On distingue tout d'abord, **les fleurs femelles** qui se composent à la fois d'un **périanthe à ovule** (ensemble des structures protégeant les organes reproducteurs de la fleur, c'est la partie stérile) mais aussi d'une bractée (partie de la fleur dont la forme est celle d'une feuille). La fleur produit un fruit unique nommé « chènevis », c'est un akène ovoïde (fruit sec dont la graine unique n'est pas soudée à son enveloppe lisse). On a également **les fleurs mâles** qui possèdent des panicules c'est-à-dire des inflorescences sous la forme de grappes épillets avec en général 5 étamines à filets dressés dans le bouton floral. Cependant, il faut noter que les fleurs mâles n'ont pas de pétales et meurent en général juste après la floraison. Néanmoins, les plantes mâles disposent de sacs de pollen utiles pour féconder les plantes femelles à stigmates poilus. On retrouve globalement une répartition homogène en termes de sexe : il existe autant de fleurs mâles que de fleurs femelles. Il est vrai que lorsqu'elles germent, on ne peut pas distinguer le sexe, c'est en effet seulement au cours de la phase finale de croissance qu'on peut le reconnaître. Au sujet de la pollinisation, elle se fait à la fois grâce au vent mais aussi par la prédation des oiseaux (3).

Il est vrai que l'on reconnaît facilement la fameuse feuille de cannabis, elle en est même devenue un symbole à travers le monde. Cependant, ce sont bien les fleurs de cannabis qui sont à l'origine des effets psychoactifs et médicinaux de la plante du fait de leur richesse en métabolites spécifiques. En effet, les trichomes (poils qui tapissent la surface d'un organe végétal) situés dans les sommités florales de la fleur femelle sont également une des caractéristiques botaniques permettant la reconnaissance du *Cannabis sativa* L. De ce fait, les trichomes glandulaires produisent des terpènes qui dégagent une odeur caractéristique du *Cannabis sativa* L., des lipides, des flavonoïdes mais également des métabolites cannabinoïdes (environ plus d'une centaine de

phytocannabinoïdes). Il faut savoir qu'ils ne sont pas spécifiques au cannabis mais il est vrai que cette plante en contient une forte concentration.(9)

D'un point de vue microscopique, pour l'espèce *Cannabis sativa* L., on distingue parfaitement deux types de trichomes : les trichomes glandulaires et non glandulaires.

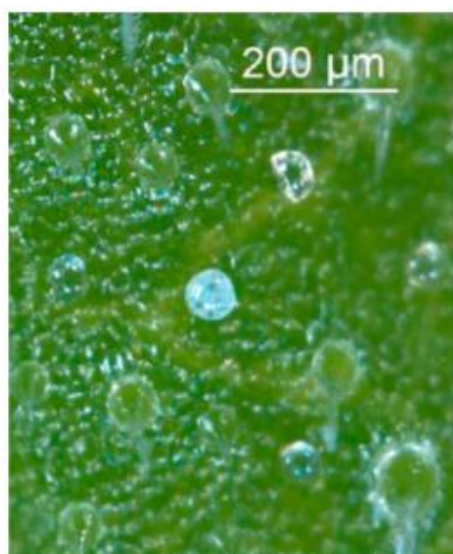
Dans son livre *Cannabis : Marijuana Under the Microscope* de Ted Kinsman publié en mai 2018, on retrouve des images prises aux microscopes électroniques et optiques d'une qualité remarquable au sujet des différents composants du cannabis. Ci-dessous, une image au microscope d'un trichome glandulaire au bord d'une fleur.



Figure 5 : Vue au microscope électronique d'un trichome glandulaire, Cannabis : marijuana under the microscope, Ted Kinsman, mai 2018 (10)

Tout d'abord, les trichomes glandulaires qui se divisent en plusieurs types :

- Les glandes sessiles c'est-à-dire des trichomes sans tiges situés sur la face inférieure de l'épiderme
- Trichomes glandulaires bulbeux à tige unicellulaire de petites tailles
- Trichomes glandulaires à tige multicellulaire c'est-à-dire de longues tiges multicellulaires sur les bractéoles autour des fleurs femelles



© Wissenschaftlicher Dienst Stadtpolizei Zürich

Glandes sessiles



© Wissenschaftlicher Dienst Stadtpolizei Zürich

Trichomes glandulaires pétiolés

Figure 6 : Vue microscopique de trichomes glandulaires, méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis, Avril 2010 (11)

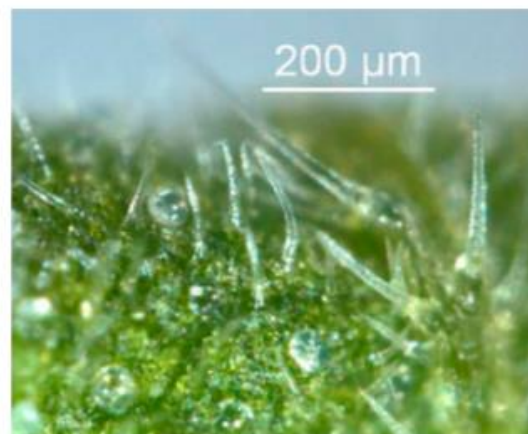
Ensuite, les trichomes non glandulaires qui possèdent des poils incurvés unicellulaires nombreux et rigides, ils regroupent eux-mêmes des sous-catégories :

- Les trichomes cystolithiques présents sur la surface supérieure des feuilles de cannabis dont leur base peut posséder des cystolithes c'est-à-dire des cristaux de carbonate de calcium.
- Les trichomes non cystolithiques qui eux se situent sur la face inférieure des feuilles et des bractées.

Il est important de souligner que la présence des deux sous-types de trichomes est un signe caractéristique de la feuille de cannabis.



Trichomes cystolithiques



Trichomes non cystolithiques

Figure 7 : Vue microscopique de trichomes non glandulaires, méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis, Avril 2010 (11)

1.2.4. Habitat

Le chanvre a pour origine les régions de l'Equateur. Néanmoins, cette plante est maintenant cultivée sur toute la planète. C'est une plante annuelle dite de climat tempéré, peu exigeante et qui peut pousser sur pratiquement tous les sols mais sa forme peut néanmoins varier selon le climat et sa variété. Au cours de sa croissance, elle nécessite de l'humidité mais aussi de la luminosité. Concernant l'espèce *Cannabis sativa* L., elle pousse principalement de manière verticale et produit constamment des nouvelles feuilles notamment en période de pré-floraison. Cette phase dure environ 6 à 22 semaines.(12)

1.3. Composition phyto-chimique

1.3.1. Les différentes molécules présentes dans le Cannabis

On sait que le cannabis est une plante qui contient des substances psychoactives (SPA).

Actuellement, on compte plus de 450 métabolites dans le *Cannabis sativa* L. On peut également retrouver ces mêmes substances chez d'autres animaux et végétaux mais sans réels impacts pharmacologiques. En termes de composition, on retrouve donc des acides aminés, des protéines, des sucres, des terpènes, des vitamines, des hydrocarbures, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des aldéhydes, des cétones, des acides gras, des pigments et bien évidemment des cannabinoïdes.

Si on prend pour exemple la famille des terpènes qui sont des substances naturelles provenant biogénétiquement de la condensation d'un nombre variable d'unités dites "isopréniques". Les terpènes sont aussi des constituants fréquents des huiles essentielles possédant une odeur caractéristique et ont notamment pour propriétés de lutter contre l'inflammation du nasopharynx. On peut aussi citer par exemple un terpène présent dans le cannabis : l'eugénol. Il possède des propriétés bactéricides et anti-inflammatoires.

Aujourd'hui, on retrouve aussi environ une vingtaine de flavonoïdes dans la plante de cannabis. Pour rappel, les flavonoïdes permettent de protéger la plante des rayons UV, des parasites ou encore des animaux herbivores (11). Ils se démarquent en général par leurs concentrations respectives. Les cannaflavines de types A, B et C sont des flavonoïdes propres au cannabis. Elles possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui associées avec d'autres substances cannabinoïdes peuvent créer une synergie de cet effet.

Actuellement, il existe plus de 120 cannabinoïdes (14). On peut en distinguer environ 10 groupes dont 5 principaux qui sont les suivants :

1. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)
2. Le cannabidiol (CBD)
3. Le cannabinol (CBN)
4. Le cannabigerol (CBG)
5. Le cannabichromène (CBC)

On retrouve également d'autres cannabinoïdes présents en quantités plus infimes :

1. Le delta-8-tétrahydrocannabinol(delta-8-THC)
2. Le cannabicyclol (CBL)
3. Le cannabielsoin (CBE)
4. Le cannabinodiol (CBND)
5. Le cannabitriol (CBTL)

Chaque groupe de cannabinoïdes contient en son sein des sous-groupes qui se distinguent par la longueur de la chaîne carbonée.

1.3.2. Focus sur le CBD et le THC

Dans cette partie, nous allons discuter plus précisément du cannabidiol (CBD) et du delta-9-THC (THC). En effet, le plant de cannabis dit chanvre contient donc plusieurs cannabinoïdes dont les principaux sont le cannabidiol (CBD) et le delta-9-THC (THC).

En termes de composition chimique, ces deux entités possèdent toutes deux la même formule chimique : $C_{21}H_{30}O_2$ mais elles diffèrent par la position d'un des atomes d'hydrogène.

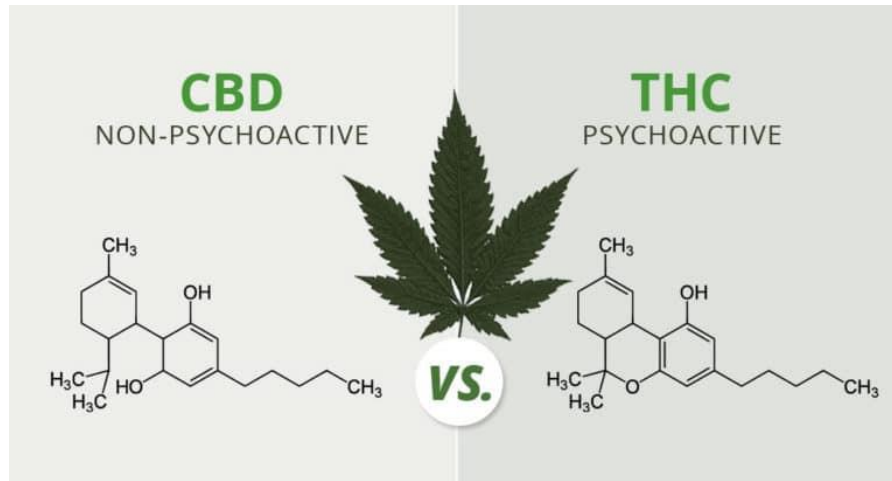


Figure 8 : Molécule de CBD et THC, 2020 (13)

Tout d'abord, le delta-9-tétrahydrocannabinol delta-9-THC dit communément THC possède beaucoup de propriétés diverses :

- Des propriétés psychoactives dont des effets psychotropes majeurs et immédiats tels que l'euphorie, angoisse, anxiété, paranoïa ;
- Des propriétés médicales : effets euphorisant, anti-spastique, antiépileptique, anti-émétique, fébrifuge, anti-convulsifs, bronchodilatateur, tranquilisant, analgésique et hypotenseur oculaire et bien évidemment analgésique.(15)

Il est à noter que la consommation récurrente de cannabis a pour conséquence d'entraîner une démotivation, une aggravation des troubles psychiques déjà existants chez l'individu, une désinhibition et parfois même des troubles plus ou moins graves de la mémoire.

Ainsi, la marijuana (fleurs séchées du cannabis) ou encore le hashish (résines issues des fleurs femelles du cannabis) sont des variétés psychotropes du cannabis car elles contiennent de fortes concentrations de THC (environ 1 à 25%).(14)

Le cannabidiol dit CBD quant à lui possède des effets thérapeutiques (effets analgésiques, neuroprotecteurs, anxiolytiques et anticonvulsifs) sans effets psychotropes significatifs, il n'est donc pas considéré comme un stupéfiant et c'est donc une des différences majeures entre ces deux molécules. C'est également dans ce contexte, que le CBD est légal dans beaucoup de pays du monde contrairement au THC. De plus, le CBD est même capable de limiter les effets psychoactifs du THC (par

réduction de sa capacité de lien aux récepteurs cannabinoïdes CB1) ou d'y être associé afin d'obtenir une synergie en termes d'analgésie.(16)

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

Figure 9 : Effets thérapeutiques des composants du cannabis et ses applications, GREA, mai 2017(17)

1.4. Effets pharmacologiques

1.4.1. Action du cannabis thérapeutique

La notion de cannabis nous évoque forcément le terme de « drogue ». Il se veut donc important de rappeler la définition de ce terme. En effet, on nomme « drogue » toute substance psychoactive qui vient perturber le fonctionnement du système nerveux central (sensations, perceptions, sentiments, motricité...) et/ou modifie également les états de conscience de l'individu. Ce terme recouvre donc à la fois des substances licites (tabac, alcool, médicaments...) comme des substances illicites telles que le cannabis, la cocaïne ou encore l'héroïne (18). Néanmoins, d'après la Pharmacopée européenne, « les **drogues végétales** sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés (en thérapeutique) en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais ».

La drogue peut avoir pour conséquence d'entraîner une dépense physique et/ou psychique de l'individu. Cette notion de drogue ne figure pas dans la loi car il n'existe pas de régime juridique commun à l'ensemble des drogues (19).

On distingue, d'ailleurs, plusieurs types de drogues :

- Les drogues dites apaisantes : alcool, cannabis, médicaments de type tranquillisants et opiacés ;
- Les drogues dites stimulantes : cocaïnes, ecstasy, amphétamines ;
- Les drogues provoquant des hallucinations : champignons ou cactus hallucinogènes (peyotl ...), LSD (diéthylamide de l'acide lysergique, puissant hallucinogène).

En revanche, il faut savoir que la notion de « stupéfiant » a plutôt une signification juridique. En effet, ce terme désigne toutes substances psychoactives interdites ou dont l'usage est strictement contrôlé et inscrites sur la liste des stupéfiants (18).

C'est donc dans ce cadre, que le cannabis, est également classé en France comme stupéfiant et présent sur la liste des stupéfiants, selon les dispositions de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, et l'arrêté du 22 février 1990 qui vient modifier cette liste (20). De ce fait, la réglementation française met en œuvre l'interdiction de toute production, détention, importation et/ou exportation et usage du cannabis (2).

Néanmoins, il s'avère important de distinguer le chanvre à base de THC majoritaire et consommé pour ses propriétés psychoactives et surtout récréatives, du cannabis constitué principalement de CBD avec des propriétés thérapeutiques, sans effet psychotrope majeur. Ce dernier, le CBD, n'est donc pour rappel pas considéré comme stupéfiant et peut même agir contre les propriétés psychoactives du THC ou encore être utilisé en combinaison avec cette molécule pour obtenir une synergie en termes d'effets analgésiques (17).

C'est donc dans ce contexte que depuis quelques années, la communauté scientifique s'intéresse de plus en plus à l'action du cannabis thérapeutique. En effet, il fait actuellement l'objet de nombreuses études cliniques à travers le monde pour ces différents effets sur (21) :

- Les pathologies dégénératives telles la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson ou encore la sclérose en plaque ;
- Certaines formes d'épilepsie sévères ;
- Les inflammations aiguës et chroniques ;
- Les douleurs chroniques notamment neuropathiques (ex : fibromyalgie) ;
- Les complications liées au cancer ou encore à ses traitements ;
- L'anxiété, le stress, la dépression et les troubles du sommeil.

1.4.2. Système endocannabinoïde

En 1988, suite à des recherches sur le *Cannabis sativa* L., des chercheurs ont découvert l'existence des récepteurs membranaires CB1 et CB2 à la surface des cellules sensibles à cette molécule.

Ainsi, le CB1 devient le premier récepteur cannabinoïde découvert grâce aux études sur le THC. Par la suite, les chercheurs ont voulu savoir si un ligand produit par notre corps pouvait se fixer à ces récepteurs. Il découvre alors, le premier endocannabinoïde : l'anandamide (AEA). C'est un ligand endogène (issu de notre propre corps) d'où la notion d'endocannabinoïde, terme employé pour la première fois en 1990 (22).

Les études ont peu à peu démontré l'existence de tout un **système endocannabinoïde** dont le récepteur CB2.

Ce système endocannabinoïde (SEC) est un système complexe commun à l'ensemble des mammifères possédant diverses fonctions physiologiques utiles pour notre corps. En effet, il agit comme un système homéostatique qui permet le maintien de l'équilibre du corps dans sa globalité. Ce système possède plusieurs fonctions (22) :

- Intervention dans la plasticité neuronale
- Contrôle des émotions
- Contrôle de l'appétit
- Gestion des réponses au stress au niveau hormonal et digestif
- Contrôle de l'inflammation et de l'immunité

Ce système endocannabinoïde est donc constitué à la fois de **récepteurs cannabinoïdes** (récepteurs CB) spécifiques à la surface de cellules mais produit également ces propres **endocannabinoïdes** (22). Ce sont des dérivés d'acides gras formés à partir des lipides de la membrane cellulaire et capables d'activer les récepteurs CB1 et CB2.

Les deux principaux endocannabinoïdes de notre corps sont des dérivés d'un oméga-6 :

- L'anandamide (AEA) également surnommé hormone du bonheur qui se fixe sur CB1
- Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) qui se fixe sur CB2.

Par la suite, les endocannabinoïdes vont se lier aux récepteurs CB afin de moduler la libération de médiateurs et avoir un rôle de régulation majeur notamment sur le système nerveux central et le système immunitaire.

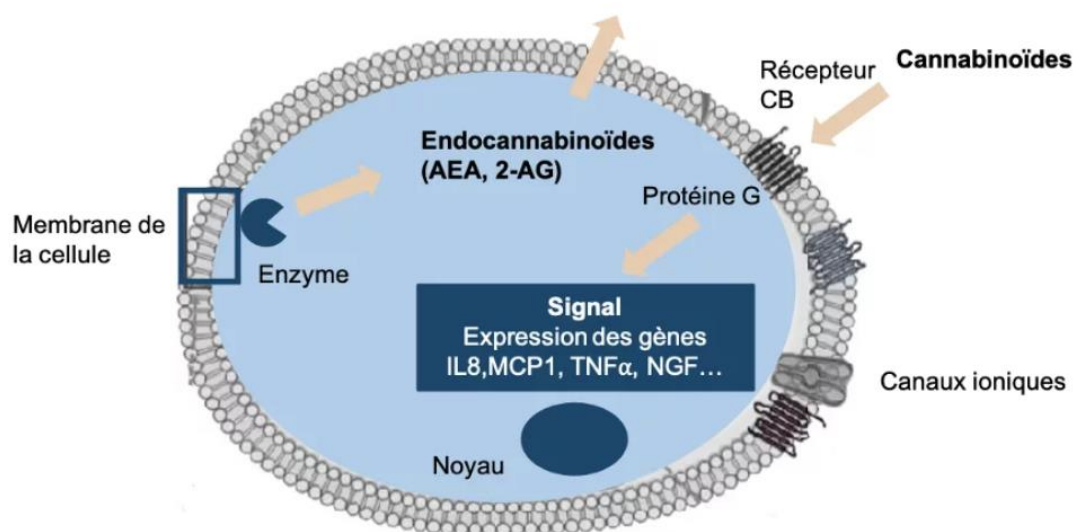


Figure 10 : Représentation schématique du système endocannabinoïde, LaFleurbio, janvier 2021 (23)

On a donc identifié au sein de notre corps, deux récepteurs cannabinoïdes : CB1 et CB2. Globalement, ils sont présents partout dans notre organisme mais néanmoins la distribution de ces récepteurs varie selon leur nature.

- Les récepteurs CB1 se trouvent majoritairement dans le système nerveux central et périphérique ; ils sont fortement exprimés dans les régions du cerveau responsables des mouvements (ganglions de la base, cervelet), du traitement de la mémoire (hippocampe, cortex cérébral) et de la modulation de la douleur (certaines parties de la moelle épinière), tandis que leur expression dans le tronc cérébral où se trouve les centres de régulation de la respiration et de la fonction cardiaque est plus faible.

Néanmoins, les récepteurs CB1 sont présent également dans certains tissus et organes périphériques, tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales(3).

- Les récepteurs CB2, quant à eux, se situent principalement dans les cellules immunitaires notamment les leucocytes, la rate ou encore les amygdales. Lors d'une inflammation, l'expression cérébrale de ces récepteurs augmente de manière significative afin de réguler la libération des cytokines (responsables de l'inflammation et de la régulation du système immunitaire).

Au cours de ces dernières années, on constate le développement et la caractérisation d'un grand nombre de composés cannabinoïdes capables de moduler les récepteurs CB1, CB2 et le métabolisme des endocannabinoïdes notamment AEA et 2-AG. De ce fait, il est clair que tous ces résultats viennent conforter l'importance physiologique du système endocannabinoïde (3).

II. Législation du cannabis en France et dans le monde

2.1. Épidémiologie de l'utilisation du cannabis en France

En 2020, Santé publique France et l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) s'associent afin de publier les résultats du Baromètre Santé de Santé publique France sur l'usage du cannabis chez les adultes entre 18 et 64 ans.

Cette étude épidémiologique révèle que le cannabis reste en France de très loin le produit illicite le plus expérimenté avec plus de 900 000 consommateurs quotidiens. En effet, près de la moitié des adultes sondés (46%) en ont déjà consommé. Néanmoins, en termes de fréquence d'usage, la proportion des usagers dans l'année (11%, soit un adulte sur dix) n'a pas varié depuis 2014 et celle des usagers réguliers (au moins 10 fois dans le mois) apparaît en léger recul, passant de 3,6% en 2017 à 3,2% en 2020 (24).

De plus, on constate une évolution démographique des usagers. En effet, même si l'écart des niveaux d'usage dans l'année entre les hommes et les femmes reste marqué (respectivement 15,2% pour les hommes contre 7,5% pour les femmes), la population féminine consommant du cannabis a augmenté.

D'autre part, un autre phénomène est de plus en plus visible : le vieillissement des usagers du cannabis, ils sont de plus en plus souvent des trentenaires et des quadragénaires contrairement aux années précédentes.

2.2. Consommation du cannabis : un phénomène sociétal et une économie parallèle

Au niveau européen, le marché du cannabis est un des plus importants par rapport aux autres pays à la fois en termes de consommation et de chiffres d'affaires qui avoisine les 9,3 milliards d'euros (25).

Parallèlement, l'économie du cannabis en France représente un chiffre d'affaires supérieur à 1 milliard d'euros chaque année et s'organise en réseau illégal. En effet, ce système profite principalement aux gros importateurs internationaux à la tête du marché mais aussi aux centaines de milliers de grossistes responsables de la répartition du produit sur les différents points de vente. Néanmoins, on dénombre sur le territoire national entre 100 000 et 200 000 personnes qui participent à la vente du cannabis directement aux clients, ce sont malheureusement, en général, eux aussi des consommateurs (26).

En 2019, suite à la publication d'une note intitulée *Cannabis : comment reprendre le contrôle ?* publiée par le Conseil d'analyse économique dit CAE (groupe d'experts sous l'égide du Cabinet du premier ministre de la République Française), le débat sur la légalisation du cannabis est relancé en France. En effet, ce groupe de travail a proposé des idées concrètes afin de reprendre le contrôle sur ce marché. Selon eux, une légalisation du cannabis pourrait créer entre 27 500 et 80 000 emplois, apporter plus de 2 milliards d'euros de recettes fiscales et être réinvesti afin de faire de la prévention sanitaire et lutter contre le trafic de cannabis (27). Ce rapport souligne également le fait que malgré une des politiques les plus sévères d'Europe, la France demeure un des plus gros consommateurs de cannabis (28). Ainsi, ce système est donc à bout de souffle et en dépit de pouvoir protéger les plus vulnérables, il pèse lourd sur les dépenses de l'Etat. À cet égard, le CAE estime que le pays dépense près de 570 millions d'euros dans la lutte contre le cannabis. Sur 10 euros dépensés, 7 euros vont à la répression, 2 euros à la justice et seulement 1 euro est consacré à la prévention contre l'usage de cette drogue.

2.3. Législation du cannabis en France : vers un changement de la réglementation ?

Depuis plus de 50 ans, la France pratique une des législations les plus répressives du monde contre l'usage de stupéfiants et particulièrement contre le cannabis. En effet, le 31 décembre 1970 est née la loi n°70-1320 dite « loi Mazeaud » (du nom du rapporteur de cette loi, le député UDR, Pierre Mazeaud) (29), relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses (30).

Cette loi vient fixer le cadre légal de la politique de lutte contre les drogues en France. Elle poursuit deux objectifs majeurs :

- Elle considère tout consommateur de stupéfiants comme un individu malade et introduit l'obligation de soins. Cette obligation va d'ailleurs être intégrée dans le code de santé publique.
- La consommation de stupéfiant devient un délit passible d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 3750 euros conformément à l'article L. 3421-1 du code de la santé publique (31).

Pour la première fois dans le pays, cette loi vient incriminer l'usage simple de substances caractérisées comme stupéfiants, sans distinction entre les drogues douces et dures, ni même entre l'usage régulier et/ou occasionnel ou encore l'usage privé et/ou public (32).

Elle vient également sanctionner toute production, vente ou cession, organisation de production ou de la cession de stupéfiants.

Conformément à l'article L.3421-4 du CSP (33) qui vient interdire la provocation à l'usage de stupéfiants, toute incitation (par exemple, tout document vantant le mérite de produits stupéfiants) ou toute proposition même gratuite à la consommation de cannabis est considéré comme un acte de trafic répréhensible de cinq ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende (34).

Selon la loi française, la culture du cannabis est interdite en France (à l'exception de certaines variétés contenant un taux en THC inférieur à 0,3% et produites par des

entreprises autorisées) et elle est considérée comme une production illicite de stupéfiants qualifié d'acte de trafic passible de vingt ans de réclusion et 7 500 000 euros d'amende (19).

Il est également important de comprendre la différence entre deux notions fortes : la légalisation et la dépénalisation du cannabis. En effet, la légalisation correspond à la production, la commercialisation et l'usage qui sont considérées comme autorisés. En revanche, la dépénalisation vient entraîner la suppression des sanctions pénales liées au comportement d'usage sans pour autant supprimer les infractions liées à la commercialisation des substances comme le trafic de stupéfiants mais n'exclut pas d'autres formes de sanctions pour l'usage telle qu'une amende administrative (19).

2.3.1. Arrêt de la cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) du 19 novembre 2020 : affaire Kanavape

En novembre 2020, la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) a rendu son arrêt sur l'affaire dite Kanavape du nom de la cigarette électronique contenant du CBD. En effet, la Cour d'Appel d'Aix en Provence a saisi la CJUE au sujet de la compatibilité avec le droit de l'Union Européenne de l'arrêté du 22 août 1990 qui limite la culture, l'importation et l'utilisation industrielle et commerciale du chanvre aux seules fibres et graines de la plante (35).

La CJUE considère, qu'au regard des connaissances scientifiques et des conventions internationales actuelles, l'huile de CBD ne constitue pas un produit stupéfiant.

De même, elle considère que : « les dispositions relatives à la libre circulation des marchandises sont applicables à ce produit et que toute mesure interdisant la commercialisation du CBD issue de **la plante entière** constitue une entrave à la libre circulation » (35).

Or, en France, suite à l'arrêté du 22 août 1990 (36) (abrogé par l'arrêté du 30 décembre 2021) et la circulaire en date du 23 juillet 2018, **seules les fibres et graines de la plante peuvent être utilisées**. En dépit, du fait qu'on considère que l'essentiel du CBD se trouve dans la fleur de la plante (37).

Par la suite, le gouvernement français a pris acte de cet arrêt et a entamé des concertations avec l'ensemble des ministères concernés, afin de modifier la juridiction

nationale. Le projet de nouvel arrêté a été notifié à la Commission européenne en juillet 2021.

2.3.2. Arrêté du 30 décembre 2021 : nouveau cadre réglementaire du chanvre en France

Suite à la parution de l'arrêté ministériel du 30 décembre 2021 (38), ce nouveau cadre réglementaire vient sécuriser la filière agricole du chanvre en France ; allant du développement, de la production d'extraits de chanvre à la commercialisation de ses produits sur le territoire.

Le texte de loi prévoit que : « **l'autorisation de culture et d'utilisation industrielle et commerciale du chanvre est étendue, sous certaines conditions, à toutes les parties de la plante de chanvre.** Les mêmes conditions sont applicables pour les importations et les exportations » (39).

Un des éléments marquant de cet arrêté repose sur le fait que : « les fleurs et feuilles ne peuvent être récoltées, importées ou utilisées que pour la production industrielle d'extraits de chanvre. **Il en résulte en particulier que la vente aux consommateurs de fleurs ou de feuilles brutes sous toutes leurs formes**, seules ou en mélange avec d'autres ingrédients, notamment comme produits à fumer, tisanes ou pots-pourris, leur détention par les consommateurs et leur consommation sont interdites ».

En effet, la loi considère que la teneur en THC doit être inférieure à 0,3% pour les seules variétés de *Cannabis sativa* L. pour les extraits de chanvres et tous les autres produits qui les composent sinon ils sont considérés comme stupéfiants et donc pénalement répréhensibles.

- Le législateur motive sa décision d'interdiction pour les feuilles et fleurs brutes de chanvre par plusieurs arguments (39) :
 - o Raisons de santé : en effet, il estime que les fleurs et feuilles brutes possèdent un taux plus important en THC et « les risques liés la voie fumée sont établies ». De même, il subsiste des doutes sur la non-dangerosité des produits à base de CBD à fumer.
 - o Raisons d'ordre public : cette mesure est établie afin de « préserver la capacité opérationnelle des forces de sécurité intérieure de lutter contre les stupéfiants ».

Au sujet des produits à base de CBD telles que les gélules, huiles, crèmes, bonbons etc..., ils restent autorisés à la vente dans le respect de certaines conditions. Seules les tisanes sont interdites car contenant des fleurs ou feuilles brutes (40).

- Les produits contenant du CBD ne sont donc pas considérés comme des stupéfiants et sont désignés comme nouvel aliment. Ils sont soumis à évaluation et autorisation par l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).
- Toutefois, ces produits à base de CBD ne peuvent revendiquer des allégations thérapeutiques car ne possèdent aucun fondement scientifique prouvé et autorisé par les autorités compétentes comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
- Toute publicité sur les produits à base de CBD ne doit pas inciter à la consommation ou à la promotion du cannabis à usage récréatif sous peine de sanctions pénales et financières comme vu précédemment.

Néanmoins, le 24 janvier 2022, le Conseil d'Etat a décidé de suspendre à titre provisoire certaines dispositions de l'arrêté du 30 décembre 2021. En effet, l'institution considère que l'interdiction à la vente des fleurs et feuilles à l'état brut provenant des variétés de *Cannabis sativa* L., même si la teneur en THC est inférieure au seuil de 0,3% est contestable. En effet, le conseil d'Etat considère que ces éléments cités auparavant sont « dépourvus de propriétés stupéfiantes » (41).

Toutefois, cette décision de suspension est transitoire tant que le Conseil d'Etat ne s'est pas encore prononcé définitivement sur le fond de la légalité de l'arrêté.

2.4. Législation du cannabis de par le monde (sélection des pays les plus pertinents)

2.4.1. Etat des lieux en Europe

En termes de législation sur le cannabis, il n'existe pas de consensus sur le territoire européen. En effet, les différentes législations nationales divergent sur le sujet et de nombreux états pratiquent une politique de tolérance.

- *Ceux qui veulent légaliser :*

Depuis décembre 2021, Malte est devenu officiellement le premier pays de l'Union Européenne (UE) à légaliser la culture et l'usage de cannabis récréatif. Plus précisément, elle autorise la possession de sept grammes de cannabis maximum et la culture de quatre pieds de cannabis par usager majeur. Au-delà, le consommateur risque une amende de l'ordre d'une centaine d'euros. Néanmoins, ces quantités de cannabis sont uniquement à destination d'une utilisation dans la sphère privée car la consommation en public est formellement proscrite et passible d'une amende (42).

Le texte législatif maltais prévoit également « la formation d'associations à but non lucratif permettant la production et la vente de cannabis à ses membres jusqu'à 500 maximum par organisme. Selon le gouvernement, cette mesure permettra une « réduction des risques liés à la consommation de cannabis en régulant le secteur pour que les gens n'aient pas à recourir au marché noir ». En effet, malgré toutes ces mesures favorables au sujet du cannabis, le trafic de drogue reste illégal sur le territoire maltais (42).

D'autres pays de l'UE souhaitent amorcer le pas et légaliser le cannabis à usage récréatif.

- En effet, le Luxembourg au même titre que Malte, a déclaré son intention d'autoriser la culture de cannabis à domicile et sa consommation dans la sphère privée. Chaque foyer aura la possibilité de cultiver jusqu'à quatre plants de cannabis. Toutefois, le pays souhaite maintenir l'interdiction de consommer cette drogue dans la sphère publique et a dû revoir certaines ambitions à la baisse pour ne pas inquiéter les pays frontaliers comme la France craignant l'émergence d'un

trafic au niveau des frontières. Cette loi sera examinée par le Parlement luxembourgeois d'ici fin 2022 (43).

- L'Allemagne a également fait part de sa volonté de légaliser l'usage récréatif du cannabis. En effet, le nouveau gouvernement allemand mené par le chancelier Olaf Scholz. Cette récente coalition souhaite faire de la légalisation du cannabis un sujet phare de son mandat. Actuellement, le pays dispose déjà d'une législation moins stricte que d'autres pays de l'UE. Par exemple, la capitale du pays Berlin autorise la détention de quelques grammes de consommation personnelle (44). De surcroît, depuis 2017, l'usage du cannabis médical est autorisé, sous réserve d'une prescription médicale, les patients allemands peuvent se procurer ce cannabis thérapeutique directement en pharmacie (45).

- ***Ceux qui l'ont dépénalisé :***

Un autre pays européen dont on entend souvent parler en termes de cannabis, c'est les Pays-Bas. Au sein du pays, depuis 1976, la possession, consommation ou encore vente en détail jusqu'à cinq grammes de cannabis sont tolérés dans les « coffee-shops ». À ce titre, on peut évoquer de dépénalisation (allègement des sanctions pénales à l'encontre de l'auteur de l'infraction) comme définit précédemment (44). En revanche, contrairement aux idées reçues, la possession de cannabis n'est pas légale mais seulement tolérer par la justice néerlandaise (46). Au sujet du cannabis thérapeutique, les Pays-Bas est un premier pionnier en accordant sa dispensation sur ordonnance médicale dans les pharmacies du pays à partir de 2003.

- En Espagne, la consommation et la production pour un usage récréatif dans un cadre privé est légale mais sa commercialisation et consommation sur la voie publique sont strictement interdites. La tolérance en termes de grammes de cannabis varie en fonction des régions du pays. À titre d'exemple, la Catalogne est plus tolérante que d'autres communautés autonomes de l'Espagne (47).

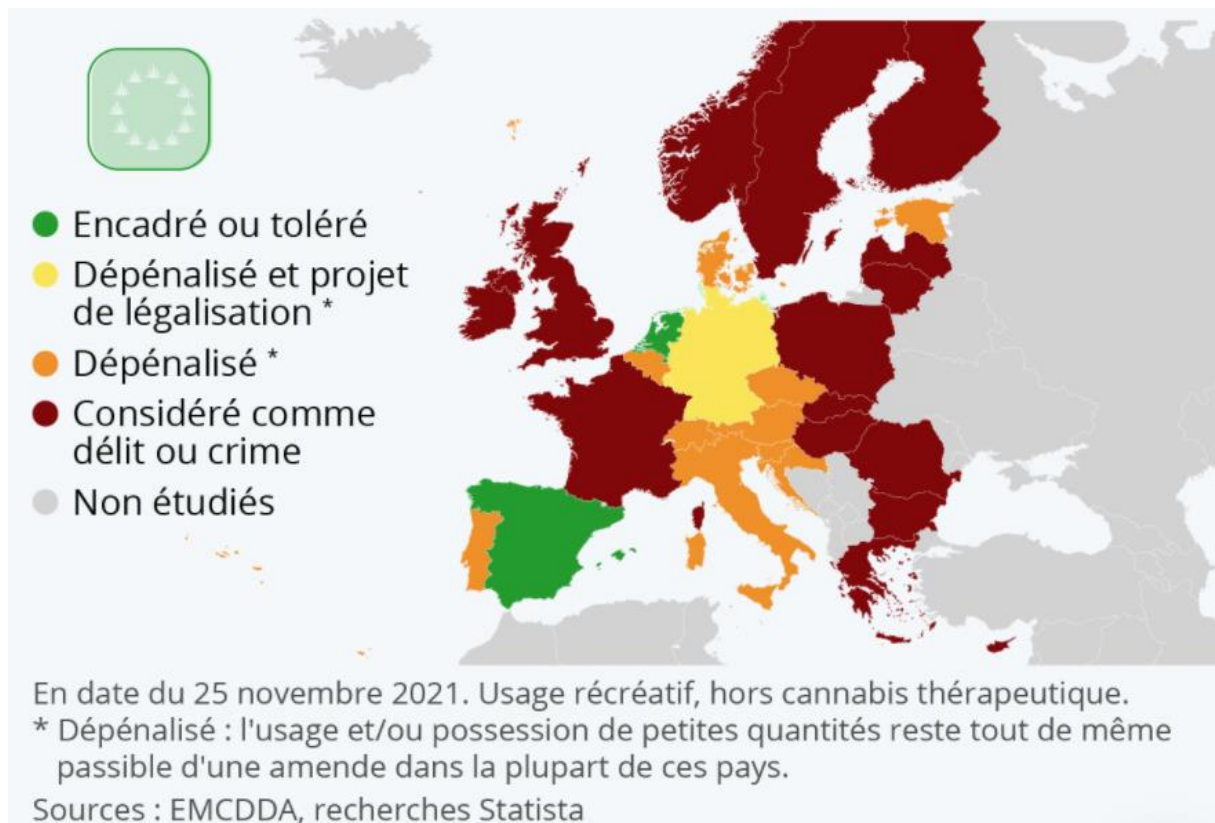


Figure 11 : état des lieux de la législation sur l'usage personnel du cannabis dans une sélection de pays européens en 2021, Statista, novembre 2021 (48)

2.4.2. Etat des lieux dans le reste du monde

À l'échelle mondiale, depuis décembre 2013, l'Uruguay est devenu le premier pays sur Terre à légaliser la culture, production, distribution, vente et consommation du cannabis pour toute forme d'usage (récréatif, médicale, cosmétique...)(49)

Toujours sur le continent américain, en 2018, le Canada est devenu le deuxième pays au monde à autoriser l'usage récréatif du cannabis. Concrètement, ce nouveau cadre législatif permet de limiter la possession personnelle à trente gramme et quatre plantes par foyer (50). Depuis, certains territoires canadiens comme celui du Québec évalue l'impact de cette nouvelle législation. Selon cette province, le bilan est plus que positif et permet à la fois la baisse de la consommation du cannabis chez les jeunes mais aussi une réduction du trafic illégal de cannabis (51).

- Au sujet des États-Unis, ayant une longue histoire de prohibition du cannabis avec notamment le **Marihuana Tax Act** adoptée en 1937 et qui vient instaurer la taxation de tous les acteurs de la filière chanvre (52)

Actuellement, la loi nationale interdit la culture, vente et utilisation du cannabis. Néanmoins, depuis 2012, seize états dont le premier état à franchir le pas (le Colorado) ont officiellement légalisé l'usage récréatif de la marijuana. Concernant l'usage thérapeutique, il est actuellement permis dans 33 sur 50 états (50).

Sur d'autres territoires comme en Afrique du Sud, la Cour constitutionnelle du pays a autorisé l'usage du cannabis récréatif uniquement dans la sphère privée en 2018. Depuis, le projet d'une législation plus globale sur le cannabis est toujours en attente.

La légalisation du cannabis qui est porteur d'un marché florissant suscite également l'engouement des autres pays du territoire africain comme le Zimbabwe, le Maroc, le Ghana et bien d'autres.

En Asie, toute forme d'usage du cannabis reste majoritairement illégale. Récemment, en janvier 2022, la Thaïlande est devenue le premier pays asiatique à décriminaliser ce stupéfiant. Auparavant, dès 2020, le pays avait déjà autorisé la production et l'usage de cannabis thérapeutique (53).

La légalisation du cannabis dans le monde

États où la consommation récréative de cannabis est :

LÉGALE



ILLÉGALE



ILLÉGALE MAIS ...

... tolérée



... décriminalisée

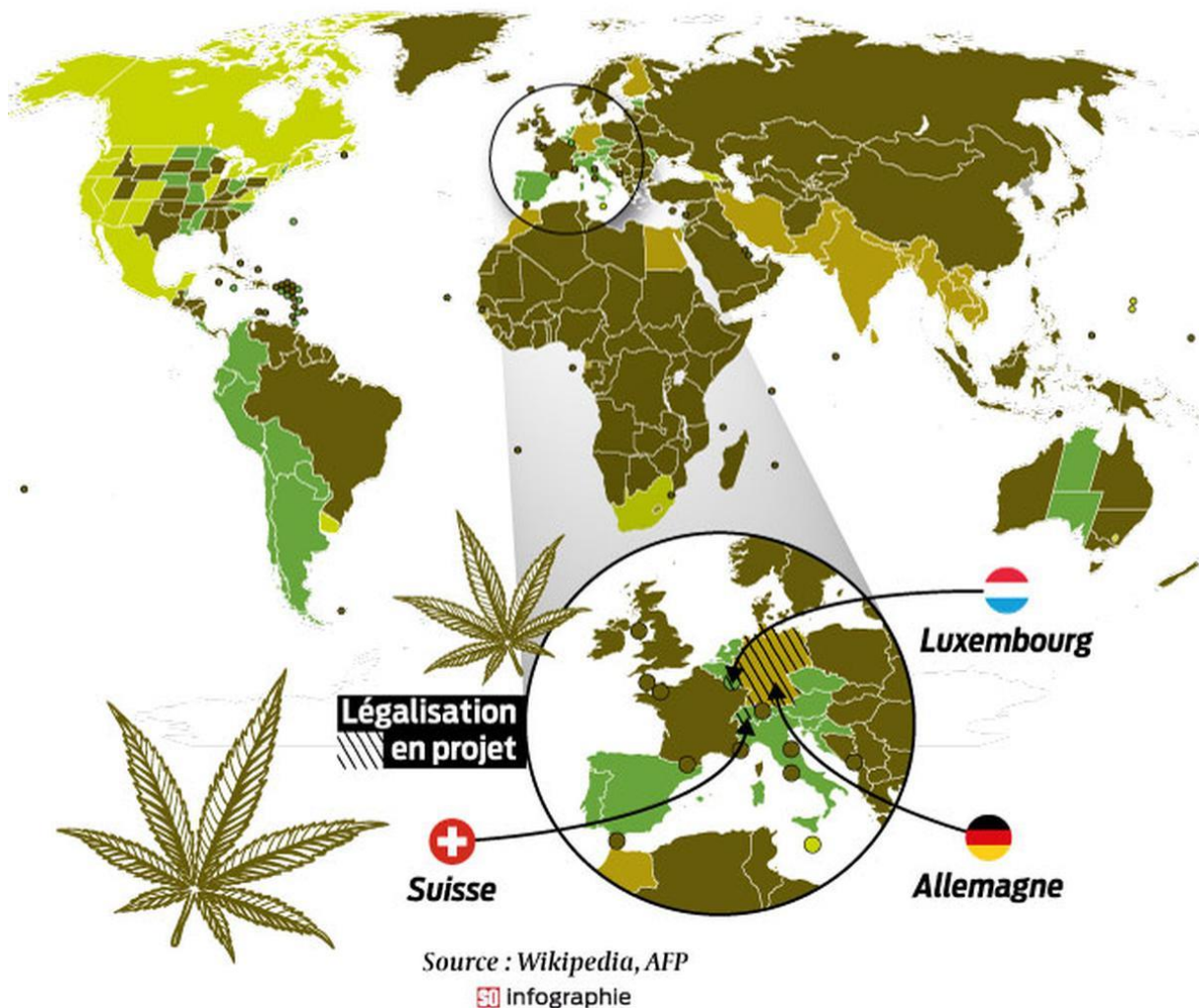


Figure 12 : Légalisation du cannabis dans le monde, AFP, 2022

III. Cannabis médical, nouvelle perspective industrielle

3.1. Ruée vers l'or vert : le cannabis thérapeutique, un marché potentiel pour les laboratoires pharmaceutiques (analyse des stratégies des industriels)

Le cannabis thérapeutique intéresse de plus en plus les laboratoires pharmaceutiques. En effet, du fait à la fois de l'évolution favorable des législations concernant le cannabis à usage médical mais également la volonté d'améliorer les systèmes de santé et de répondre à un besoin médical non satisfait, les industriels pharmaceutiques se positionnent de plus en plus sur les cannabinoïdes.

C'est notamment dans ce cadre, que l'ANSM a dévoilé le 25 janvier 2021, la liste des entreprises retenues pour fournir et distribuer à titre gratuit les médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation du cannabis thérapeutique sur le territoire français. Cela fait suite à l'appel d'offre lancé par l'autorité compétente en octobre 2020. Les laboratoires Bouchara Recordati, Boiron, Neuraxpharm France, Ethypharm, Mediphasanté ou encore Intsel Chimos font partie des laboratoires pharmaceutiques sélectionnés (54).

3.2. Médicaments existants sur le marché français et international

L'industrie pharmaceutique a créé des médicaments dérivés des cannabinoïdes obtenus de manière synthétiques. Les médicaments contenant des cannabinoïdes sont autorisés dans de nombreux pays de l'UE, les médicaments contenant du nabiximols sont accessibles dans la majorité de l'Union européenne. Les médicaments à base de dronabinol et nabilone sont moins répandus et sont accessibles dans environ un tiers des pays de l'UE (*Annexe 1*).

C'est le cas notamment du **Marinol**® (dronabinol), commercialisé par le laboratoire Alkem Laboratoires Limited en France sous la spécialité pharmaceutique Marinol 2,5 mg, capsule molle. Ce médicament est une version synthétique du Delta-9-tétrahydrocannabinol disponible en France depuis 2004 sous forme d'ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative) dit maintenant AAC (autorisation d'accès compassionnel) délivrée par l'ANSM.

La prescription pour la demande d'ACC doit être réalisée par un médecin exerçant dans un centre anti-douleur en justifiant sa requête par une absence d'efficacité des autres médicaments disponibles sur le marché. De ce fait, cela restreint considérablement l'utilisation de ce médicament. Ainsi, seulement quelques centaines de patients ont eu accès à cette thérapeutique au cours de ces dernières années (55). En effet, uniquement sur la période 2006-2013, 508 ATU nominatives ont été octroyées, dont 70 % contre des douleurs neuropathiques) (56).

Les critères d'octroi de l'ATU / l'AAC pour cette molécule sont les suivants :

- Douleurs neuropathiques centrales et périphériques
- Après échec des traitements de première ou deuxième ligne :
 - o Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine),
 - o Anti-épileptiques : Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline),
 - o ISRNA : Cymbalta (duloxétine),
 - o Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine),
 - o Opiïdes forts (par exemple tramadol).

De même, **Sativex®** (Nabiximols) est un médicament sous forme de spray nasal. C'est un mélange de deux extraits de cannabis contenant à la fois du CBD et du THC, ayant obtenu son AMM en janvier 2014. Le Sativex ® est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques, en deuxième intention chez des patients adultes. Toutefois, du fait d'un manque d'accord sur le prix entre le CEPS (Comité économique des produits de santé) et le laboratoire exploitant du produit, cette spécialité pharmaceutique n'est toujours pas commercialisée sur le territoire français (56).

Au niveau international, le Royaume-Uni est considéré comme un des plus grands producteurs et exportateurs de cannabis médical dans le monde. En effet, l'entreprise Jazz Pharmaceuticals produit plus de vingt tonnes de cannabis par an pour la fabrication de l'Epidyolex® (cannabidiol, médicament utilisé dans l'épilepsie) ou encore du Sativex ® (57).

Sativex® (Nabiximols), autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2014 mais aucun accord de commercialisation trouvé avec les autorités de santé vis-à-vis du prix.
Epidyolex® (cannabidiol)
Marinol® (Dronabinol)
Cesamet® (Nabilone)

Tableau 1 : principaux médicaments à base de cannabis existants sur le marché mondial

Ailleurs en Europe notamment aux Pays-Bas, le pays est devenu le principal fournisseur de cannabis thérapeutique à travers le continent européen. À ce sujet, Bedrocan est un laboratoire spécialisé dans le cannabis médical et le principal fournisseur de cannabis thérapeutique en Europe. Suite à un appel d'offre en 2002 de la part du gouvernement néerlandais, l'entreprise Bedrocan et le Stichting Institute of Medical Marijuana ont été sélectionnées. Néanmoins, l'entreprise familiale Bedrocan monopolise le marché et s'occupe de la production, la distribution mais également la vente de cannabis médical à travers les pharmacies des Pays-Bas. Le laboratoire hollandais commercialise cinq produits à base de cannabis, avec différentes teneurs en THC et CBD, sous forme de fleurs séchées brut (Bedrocan®, Bedrobinol®) et de granulés (Bedrolite®, Bediol®, Bedica®)(58).

Toutefois, les Pays-Bas ne comptent pas à s'arrêter là et souhaitent augmenter leur production de cannabis médical car les entreprises canadiennes comme le producteur Aurora Cannabis exportent de plus en plus dans le monde mais surtout en Europe (59).

IV. Début de l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France

4.1. Projet d'expérimentation

En raison de l'essor de l'usage du cannabis thérapeutique à travers l'Europe comme chez nos voisins néerlandais ou encore allemands mais aussi au niveau mondial (Israël, Canada, Chili, Colombie...), la France s'est interrogée sur l'utilisation du cannabis à usage médical et sur la faisabilité d'une expérimentation sur son territoire national.

Les arguments en faveur de cette réflexion ouverte par l'ANSM sont notamment (60) :

- Une demande forte de la part des patients et des professionnels de santé laissant un besoin médical non satisfait sur le territoire national. Du fait du peu de spécialités commercialisées en France, un grand nombre de patients se retrouvent par exemple contraints de se faire dispenser le Sativex® à l'étranger. Cela engendre inévitablement un coût économique et logistique important pour ces patients parcourant par moment plusieurs milliers de kilomètres pour se soigner.
- La multiplication des données scientifiques en faveur du bénéfice thérapeutique apporté par le cannabis médicinal pour certaines pathologies.

Dès septembre 2018, l'ANSM a donc initié une réflexion à ce sujet par la création d'un CSST (comité scientifique spécialisé temporaire) constitué d'experts et comportant aussi bien des professionnels de santé (médecins spécialistes de la douleur, neurologues ...) que des représentants de patients dans le but de faire un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles et d'expériences d'autres pays sur le sujet.

Par la suite, en décembre 2018, ce comité a publié ses conclusions et s'est prononcé en faveur de la faisabilité de l'expérimentation en estimant « *qu'il était pertinent d'autoriser l'usage médical du cannabis pour les patients dans certaines situations cliniques et a souhaité que soit mise en place une expérimentation* ».

L'ANSM vient d'ailleurs donner une définition explicite de l'expérimentation. Selon cette autorité compétente : « Une expérimentation permet de tester, dans des conditions réelles, la mise en place d'une nouvelle politique publique. Pour que l'on puisse parler d'expérimentation, trois conditions doivent être réunies :

- Définition d'un objectif et d'une hypothèse que l'on cherche à valider ;
- L'expérimentation doit avoir un caractère temporaire ;
- elle doit s'accompagner d'une évaluation dont les conclusions doivent permettre d'éclairer la décision publique qui permettra, le cas échéant, une généralisation ». (60)

Suite à cette décision, dès janvier 2019, l'ANSM a démarré des travaux pour définir les modalités de l'expérimentation détaillés ci-dessous. En ce sens, elle a procédé à la nomination d'un CSP (comité scientifique pluridisciplinaire).

Ce nouveau comité est en charge de la mise en œuvre de l'expérimentation et de son évaluation (61) à la fois pour :

- Les médicaments utilisés durant l'expérimentation (indications thérapeutiques, formes pharmaceutiques, conditions de prescription et de dispensation, suivi des patients ...)
- Le contenu de la formation à destination des professionnels de santé (médecins, pharmaciens ...), et le contenu des informations destinées aux patients ;
- Le contenu du registre de suivi des patients.

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale vote en faveur de l'expérimentation du cannabis à usage médical pour une durée de 2 ans suite à un amendement proposé par Monsieur Olivier Véran, à l'époque député de l'Isère. Cette décision intervient dans le cadre de la préparation et de l'examen du budget de la LFSS (loi de financement de la sécurité sociale) 2020.

Il est important de noter que la LFSS est une catégorie de loi particulière créée suite à l'ordonnance Juppé de 1996. Votée par le Parlement tous les ans, son objectif principal est de venir maîtriser les dépenses sociales et de santé avec une prévision budgétaire (62).

La promulgation – le 24 décembre 2019, de la LFSS 2020 – vient entériner l'entrée en vigueur de l'expérimentation au sujet du cannabis médicinal détaillée dans l'Article

43 de la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (63) : « à titre expérimental, pour une durée de deux ans, l'Etat peut autoriser l'usage médical du cannabis sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles. »

De même, la LFSS 2022 vient préciser que la rédaction d'un rapport établi par le Parlement est prévue 6 mois avant la fin de l'expérimentation (63): « Ce rapport étudie, en particulier, la pertinence d'un élargissement du recours à l'usage médical du cannabis au terme de l'expérimentation et, le cas échéant, les modalités de sa prise en charge par l'assurance maladie. »

4.2. Pathologies concernées par l'essai clinique

La décision du 25 mars 2021 vient fixer la liste des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation prévue par l'article 43 de la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 (64). Ces structures de référence sont des services de centres hospitaliers spécialisés dans le traitement des pathologies visées par l'expérimentation (65).

En effet, le 26 mars 2021 marque le lancement de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis pour une durée de deux ans et l'inclusion du 1^{er} patient. Elle porte sur 3000 patients suivis pendant 6 mois minimum dans 200 structures de références volontaires sélectionnées par l'ANSM.

À cet effet, l'agence a jugé pertinent l'usage du cannabis médical dans certaines situations cliniques. Dans ce cadre, conformément à l'arrêté du 16 octobre 2020 (66) fixant les spécifications des médicaments utilisés, le comité scientifique a retenu 5 indications thérapeutiques dans le cadre de l'expérimentation du cannabis à des fins médicales :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ;
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes ;
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements anticancéreux ;

- Situations palliatives ;
- Spasticité douloureuse (liées à la sclérose en plaques ou à d'autres pathologies du système nerveux central).

4.3. Modalités de mise en œuvre de l'expérimentation

4.3.1. Produits concernés dans le cadre de l'expérimentation

Comme tout médicament stupéfiant, ces produits sont uniquement prescrits sur une ordonnance sécurisée. Pour rappel, conformément au décret n°99-249 du 31 mars 1999 (67), « *toute prescription de médicaments ou produits qui renferment des substances vénéneuses doit être rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance répondant à des spécifications techniques* » c'est-à-dire une ordonnance sécurisée. Cette ordonnance possède des caractéristiques qui lui sont propres :

- Tout d'abord, certaines informations sont déjà pré-imprimées notamment les informations du prescripteur (nom, prénom, coordonnées et qualité du médecin). Les informations relatives au patient y sont également mentionnées (nom, prénom, poids et ou taille, sexe et âge...). Au niveau du **double carré en microlettres situé en bas à droite** de l'ordonnance, le prescripteur doit indiquer le nombre de spécialités prescrites.
- Afin d'éviter toute usurpation, l'ordonnance sécurisée a également la spécificité de comporter un numéro d'identification (68).
- La durée maximale de cette ordonnance est de 28 jours sauf exception pour certains stupéfiants dont la durée peut être inférieure (14 voire 7 jours).

Également, certaines règles de remplissage sont à respecter. En effet, comme souligné par le Conseil national de l'Ordre des médecins (68) « *le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage si c'est une spécialité mais aussi les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit d'une préparation* ». Les abréviations ne sont pas autorisées.

- Au sujet de la période de fractionnement, « *le médecin fait mention sur l'ordonnance de la durée du traitement associé à chaque fraction. Néanmoins, en fonction de la situation du patient, le professionnel de santé peut exclure le*

fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » (70).

- Au niveau des conditions de délivrance du stupéfiant, l'ordonnance doit être présentée au pharmacien dans un délai de 3 jours dit délai de carence suivant la date de prescription pour obtenir la totalité du traitement. Au sein de la pharmacie, les produits stupéfiants sont stockés dans un coffre sécurisé à l'abri des regards. Pour information, pendant une durée de 3 ans, des copies d'ordonnances sont obligatoirement conservées. Enfin, il est important de noter que la délivrance du stupéfiant est annotée sur l'ordonnancier des stupéfiants.

L'ANSM vient également préciser : *« qu'au regard des risques pour la santé humaine, le cannabis médical par voie d'administration fumée est formellement exclu de l'expérimentation du fait notamment de la combustion. De plus, les formes de médicaments dit produits finis autorisés dans le cadre de l'expérimentation sont les suivantes (71):*

- *Médicaments sous forme d'huile administrés par voie orale*
- *Sommités fleuries (fleurs séchées) de cannabis à vaporiser pour inhalation (le dispositif de vaporisation est considéré comme un dispositif médical nécessaire à l'administration ».*

L'initiation d'un traitement sous forme de sommités fleuries n'est possible que si au préalable, le patient est déjà inclus dans l'expérimentation et traité par un médicament sous forme d'huile qui sera son traitement de fond (72). À noter également, que ces médicaments ont la particularité de différer par leur ratio en THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) et CBD (cannabidiol). Toutefois, lors de cette expérimentation de l'ANSM, les doses maximales de CBD sont de 120 mg/jour et les doses maximales de THC de 40 mg/jour (73).

4.3.2. Appel d'offre de l'ANSM et sélection des fournisseurs

Du 19 octobre au 24 novembre 2020, l'ANSM a lancé un appel à candidatures pour déterminer les fournisseurs et distributeurs à titre gratuit des médicaments à base de cannabis médical qui vont permettre l'expérimentation pour une durée de 24 mois. La sélection des candidatures s'est basée sur le respect des critères du cahier des charges défini sous la supervision de l'ANSM et de son comité scientifique. Comme vient l'expliquer cette autorité compétente, « *ce cahier des charges précise les éléments suivants (74): les caractéristiques des médicaments destinés à l'expérimentation c'est-à-dire la composition à la fois qualitative et quantitative du cannabis thérapeutique (teneur en CBD et THC) ; forme pharmaceutique (forme pour inhalation, forme orales ou sublinguales) ; qualité du produit ; notice et étiquetage.* »

Suite à la décision du 25 janvier 2021 de l'ANSM (54), six binômes constitués d'un fournisseur et d'un exploitant ont été retenus ainsi que des binômes fournisseur/exploitant suppléants en cas de besoin ou d'incapacité des binômes principaux à approvisionner les pharmacies participant à l'expérimentation (*Annexe 3*).

Les fournisseurs sélectionnés principalement étrangers (Aurora Europe, Tilray, Panaxia Pharmaceutical, Little Green Pharma, Emmac life sciences, Althea company...) en charge de la fabrication du médicament doivent s'associer avec un exploitant. Conformément à l'article R. 5124-2 du CSP (75), l'exploitant est un établissement pharmaceutique établi en France, qui est autorisé à stocker et distribuer des médicaments stupéfiants pour l'expérimentation du cannabis. Ils s'occuperont de la centralisation des demandes d'importation, du stockage et aussi de la distribution du cannabis médical auprès des pharmacies participant à l'expérimentation.

De plus, suite à l'appel d'offre lancé en juillet 2021, l'agence du médicament a également sélectionné l'entreprise allemande Storz&Bickel qui sera en charge de mettre à disposition le dispositif médical de vaporisation dans le cadre de l'utilisation des sommités fleuries (fleurs séchées) (76).

4.3.3. Approvisionnement et distribution du cannabis médical

Des autorisations préalables sont nécessaires auprès de l'ANSM pour toutes les opérations pharmaceutiques relatives à l'expérimentation du cannabis médical sur le territoire français. Ainsi, l'agence du médicament souligne à cet effet que « *tous les opérateurs qui interviennent dans l'expérimentation doivent être dûment autorisés* ».

Au niveau de l'approvisionnement des pharmacies impliquées dans l'expérimentation, le cannabis à usage médical devra respecter comme vu précédemment toutes les procédures réglementaires obligatoires relatives à un produit stupéfiant.

Les demandes d'importation ou d'exportation nécessitent également l'autorisation de l'ANSM, les modalités sont d'ailleurs précisées sur son site internet. Ces demandes sont relativement nombreuses car les fabricants actuellement sélectionnés dans cette expérimentation sont étrangers d'où la nécessité d'un partenariat fournisseur/exploitant. L'exploitant aura donc également « *ce rôle de centraliser et d'assurer la sécurisation de cette importation de cannabis médical* » précise l'ANSM (77). Par exemple, pour le cannabis médical sous forme de sommités fleuries (fleurs séchées), l'établissement pharmaceutique exploitant Ethypharm est en collaboration avec le fournisseur Aurora Europe (filiale européenne de l'entreprise canadienne Aurora).

4.3.4. Volonté d'une production et culture française du cannabis médical

La publication du décret n° 2022-194 du 17 février 2022 (78) paru au *Journal Officiel* du 18 février 2022 est venu à compter du 1er mars 2022 permettre aux agriculteurs français, la culture et la production de cannabis à usage thérapeutique sur le territoire national.

Cette nouvelle législation vient modifier le CSP et entériner le début de la création d'une filière complète de cannabis médical en France, ce qui manquait jusqu'à présent malgré le lancement de l'expérimentation depuis quelques temps.

En effet, pour rappel, la législation française interdisait sur le territoire français, toute utilisation et/ou production du cannabis, quelle que soit la finalité. Toutefois, ce nouveau texte de loi vient autoriser « *la culture, la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation et la possession de cannabis et de ses dérivés sous autorisation médicale* » (79).

En parallèle, l'ANSM vient superviser la création de cette nouvelle filière. Elle a donc créé un autre comité scientifique temporaire nommé « *culture en France du cannabis à usage médical-spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament* ». Ce CST constitué de 11 experts issus d'environnements divers (ministériels, représentants de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) ou encore du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP)) a pour objectif de définir les caractéristiques attendues pour les médicaments composés de cannabis fabriqués par la future filière de production de cannabis en France. À titre d'exemple, ce comité a pour mission « *de donner son avis sur les teneurs en THC et CBD des plantes ou l'identification des variétés de plante à utiliser* » (80).

4.3.5. Formation des professionnels de santé

Tout professionnel de santé volontaire (médecin, pharmacien...) qui souhaite participer à l'expérimentation du cannabis médical en France doit obligatoirement suivre une formation en ligne.

Une partie de la formation est commune aux deux professions de santé. Néanmoins, il existe également des modules spécifiques « à la prescription par indication » (pour les médecins) ou encore « à la dispensation de cannabis médical » (pour les pharmaciens). La validation de cette formation obligatoire est entérinée par des évaluations intermédiaires de connaissances et par un test final. Suite à la réception de ses accès, le professionnel de santé dispose de 15 jours pour suivre et valider la formation.

Dans un premier temps, au début du lancement de l'expérimentation, cette formation était disponible uniquement pour les professionnels de santé volontaires (médecins volontaires et pharmaciens de PUI) exerçant dans une des 200 structures de références retenues par l'ANSM.

Par la suite, un quota maximal de 4500 accès à la formation est accordé sur le territoire français. Ainsi, tout patient inclus peut également demander à être pris en charge par son médecin généraliste et son pharmacien d'officine si ces derniers acceptent volontairement de prendre part à cette expérimentation et à condition qu'ils aient préalablement suivi et validé la formation.

En mars 2021, l'ANSM a lancé un appel à candidature aux pharmacies d'officines présentes dans certaines zones du territoire national « *non couvertes par la présence d'une Pharmacie à Usage Intérieur participant à l'expérimentation* » (81). Cela permet aux patients résidant loin d'un centre de référence d'obtenir facilement ces médicaments en ville et cela dès la première prescription.

Sur cette thématique de formation, le parcours des professionnels de santé est largement détaillé par l'agence du médicament. Nous reviendrons dans un second temps plus particulièrement sur le parcours pharmacien à la fois en PUI et en officine.

4.3.6. Inclusion et suivi des patients

4.3.6.1. Identification des patients

La décision d'inclusion dans cette expérimentation incombe uniquement aux médecins des structures référentes volontaires et en charge de l'une des indications thérapeutiques. Le consentement du patient est également nécessaire dès le début de l'expérimentation comme dans tout essai clinique.

Au niveau de l'identification et du recrutement des patients, il existe deux possibilités :

- **Soit directement en structure de référence** : un patient suivi par un médecin d'un centre de référence peut se voir proposer par ce dernier de participer à l'expérimentation. Le patient peut également émettre le souhait d'intégrer cette expérimentation.
- **Soit en ville** : sur proposition du médecin traitant ou à la demande du patient, ce dernier peut être adressé vers un centre de référence. Toutefois, au préalable, le médecin généraliste doit vérifier que son patient respecte bien les critères d'inclusion.

Suite à cela, une consultation d'inclusion peut avoir lieu. Il est néanmoins important de souligner que la décision finale d'inclusion ou non du patient relève exclusivement de la responsabilité du médecin de la structure de référence.

Depuis mars 2022, on dénombre environ 287 structures de références volontaires à travers la France permettant une facilité d'accès à l'expérimentation pour tous les patients (82). La liste des structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical est régulièrement publiée sur le site internet de l'ANSM (*Annexe 4*).

Pour rappel, l'autorité compétente vient préciser « *que le cannabis à usage médical est contre-indiqué : chez la femme enceinte et allaitante ; à cet effet, une contraception efficace doit être instaurée chez la femme en âge de procréer ; en cas d'antécédents de troubles psychotiques et en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou encore cardiaque. De même, le traitement par cannabis thérapeutique peut également induire de la somnolence et des troubles de jugement et/ou de coordination. C'est pour cela que tous les patients inclus dans l'expérimentation ne sont pas autorisés à conduire* » souligne l'ANSM (83).

4.3.6.2. Consultation d'inclusion en structure de référence et dispensation

Lors de cette consultation initiale d'inclusion en structure de référence, plusieurs éléments sont pris en compte (60):

- La vérification des critères d'inclusion. Ces listes de critères d'inclusion et de non-inclusion pour chaque indication thérapeutique ou situation clinique (douleurs, épilepsie, oncologie, situations palliatives, spasticité type SEP et autres pathologies du système nerveux central (SNC)) sont directement disponibles sur le site internet de l'ANSM (*Annexe 2*). D'ailleurs, depuis le 15 avril 2022, il y a eu évolution des critères d'inclusion relatives à l'indication en oncologie suivante : « *Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements anticancéreux* ». En effet, l'Agence du médicament a récemment annoncé que : « *l'inclusion de patients au sein de l'expérimentation, même en cours de chimiothérapie dans le cancer du sein ou dans le cancer de la prostate est désormais possible après accord de l'oncologue et seulement en seconde intention.* » (84)
- Le recueil du consentement éclairé signé par le patient est nécessaire avant toute inclusion dans l'essai clinique.
- Le patient doit être obligatoirement inscrit sur un registre national électronique de suivi dit Recann. Ce registre mis à disposition par l'ANSM permet le recueil de certaines données personnelles du patient inhérentes à l'expérimentation ainsi que des données sur les posologies dispensées, l'efficacité, les effets indésirables et les conséquences sur la qualité de vie du patient. Il permet également de recueillir toutes les informations en lien avec la faisabilité du circuit d'expérimentation pour le patient (délai d'obtention d'un rendez-vous, délai de dispensation après présentation de l'ordonnance, facilité à trouver une pharmacie...). Ce registre est renseigné par les professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens...) intégrés dans l'expérimentation, volontaires et ayant validé une formation obligatoire. Toutefois, il est important de souligner que ce registre ne se substitue pas au dossier médical du patient (77).
- Le patient se voit également remettre un carnet de suivi qui l'accompagnera tout au long de l'expérimentation.
- La dispensation d'une attestation d'inclusion et d'une ordonnance sécurisée c'est-à-dire infalsifiable. La prescription ne peut se faire que pour une durée de

28 jours maximum et la présentation de l'ordonnance doit se faire sous 3 jours comme tout autre médicament dit stupéfiant.

- Le médecin référent informe le patient de la liste des pharmacies (à la fois PUI (pharmacie à usage intérieur) autorisées à rétrocéder ou officines qui participent à l'expérimentation). Lors de cette consultation initiale d'inclusion, le patient est libre d'indiquer le nom du médecin traitant qui pourra le suivre au cours de l'expérimentation ainsi que le nom du pharmacien qu'il désire pour la dispensation des médicaments.

4.3.6.3. Consultation de suivi

Au cours de l'expérimentation, des consultations régulières de suivi sont nécessaires afin d'accompagner au mieux le patient inclus dans cette étude. De nombreux échanges ont lieu entre le professionnel de santé et son patient afin notamment de définir « *la dose la plus efficace avec le moins d'effets indésirables* » décrit l'ANSM (72). Cette étape nommée phase de titration du traitement pourra être assurée par les médecins hospitaliers de la structure de référence ou le médecin libéral si besoin.

Des consultations planifiées permettent de jalonner l'expérimentation, il existe donc deux types de consultations de suivi au cours des 24 mois d'inclusion dans l'essai :

- **Les consultations classiques** : elles peuvent avoir lieu en structure de référence ou avec le médecin traitant désigné, volontaire et habilité à participer à l'expérimentation. Cette consultation se fait au minimum 1 fois par mois afin de procéder au renouvellement de l'ordonnance ;
- **Les consultations longues** : elles ont lieu uniquement en structure de référence volontaire au cours des 1^{er}, 3^e, 6^e, 12^e et 18^e mois suivant l'inclusion. Ces consultations ont plusieurs objectifs car elles permettent de renouveler la prescription des médicaments, de recueillir des données autour de l'efficacité, du bénéfice mais également des effets indésirables éventuels du traitement. À ce titre, l'agence du médicament souligne également que ces consultations sont l'occasion « *d'obtenir des données en vie réelle sur le circuit de prescription et de délivrance des produits (par*

exemple : le patient a-t-il eu des difficultés à obtenir une consultation ? Les médicaments sont-ils facilement disponibles ? etc.). Un temps long sera accordé au recueil et à l'enregistrement des données dans le registre de suivi. »(77)

Ces consultations de suivi sont également considérées comme un moment d'échange important notamment sur le ressenti du patient sur l'expérimentation. En effet, le patient peut choisir librement d'arrêter ou de continuer sa participation au sein de cette expérimentation. Toutefois, Il est important de souligner que l'ANSM rappelle que le patient ne doit jamais faire un arrêt brutal du traitement et/ou sans accompagnement. Néanmoins, en cas d'arrêt du traitement, le médecin référent devra renseigner les motifs d'interruption de participation à l'expérimentation dans le registre de suivi.

Bien évidemment, s'il existe une bonne tolérance et une bonne efficacité du traitement ainsi qu'un avis favorable de l'équipe soignante, le patient pourra bénéficier de son traitement jusqu'à 2 ans après son inclusion.

4.4. Dispensation du cannabis thérapeutique : une nouvelle mission du pharmacien ?

L'expérimentation du cannabis thérapeutique en France vient donner de nouvelles prérogatives aux pharmaciens exerçant en pharmacie à usage intérieur ou encore à l'officine. Cette nouvelle mission sur une base de volontariat, vient également s'ajouter à toutes les autres activités notamment liées à la crise sanitaire (vaccination contre la covid-19, réalisation de tests antigéniques...) ou encore en lien avec la réalisation des autres vaccinations obligatoires ou recommandées auxquelles certains pharmaciens ont pris part.

4.4.1. Parcours du pharmacien en PUI ou en officine

Au sujet des étapes d'entrée dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique, l'ANSM est venu distinguer deux parcours relatifs à la profession de pharmacien : celui du pharmacien en PUI et celui du pharmacien en officine (85).

Tout d'abord, afin d'être habilité à dispenser le traitement, comme précisé par l'ANSM, le pharmacien exerçant en PUI doit :

- 1) *« S'engager au sein d'une structure de référence et être volontaire sont des conditions nécessaires pour le professionnel de santé.*
- 2) *La formation (son suivi ainsi que sa validation) est un prérequis nécessaire tout comme l'inscription dans le registre de suivi des patients.*
- 3) *Pouvoir assurer les commandes et stockage des médicaments : le pharmacien en PUI peut réceptionner le stock identifié par l'ANSM, effectuer le renouvellement de la commande directement auprès de l'exploitant et veiller à stocker les médicaments dans l'espace dédié aux stupéfiants.*
- 4) *Effectuer la dispensation des médicaments :*
 - *Lors de la présentation de l'ordonnance sécurisée par le patient, le pharmacien doit :*
 - *Effectuer le contrôle de l'attestation d'inclusion dans l'expérimentation du patient ;*
 - *Vérifier l'inscription du patient et du médecin au registre ;*

- *Vérifier également que le médecin prescripteur est celui qui a renseigné le registre.*
- *Lors de l'acte de dispensation, le pharmacien en PUI doit :*
 - *S'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses afin d'éviter des associations de traitement formellement contre-indiqué.*
 - *Informer le patient des modalités d'utilisation et des précautions d'emploi du traitement.*
 - *Bien indiquer dans le registre de suivi, les éventuels effets indésirables évoqués par le patient.*
 - *Comme tout produit stupéfiant, enregistrer les médicaments dispensés dans l'ordonnancier et dans le registre comptable des stupéfiants ».*

L'agence du médicament en France vient également préciser que : « *si le prescripteur n'est pas inscrit sur le registre : le patient se verra refuser la dispensation des médicaments et se fera signaler auprès de l'ANSM* ».

Par la même occasion, le pharmacien d'officine peut également prendre part à l'expérimentation. En effet, toujours dans la même optique d'harmonisation, l'ANSM précise les étapes du parcours pour le pharmacien d'officine qui sont assez similaires à celles concernant le pharmacien de PUI. En revanche, pour le pharmacien d'officine, l'étape d'engagement se fait en général soit « *à la demande d'un patient inclus ou sous la recommandation d'un confrère médecin* » souligne l'agence du médicament. Comme pour tous les autres professionnels de santé, le pharmacien d'officine doit faire part de sa volonté de s'engager dans l'expérimentation.

De plus, lors de la dispensation des sommités fleuries, le pharmacien exerçant en PUI ou en officine doit veiller à délivrer le vaporisateur.

En matière d'approvisionnement des médicaments prescrits, l'exploitant possède un délai légal de 48 heures après la commande du médicament par le pharmacien pour les livrer dans les pharmacies incluses dans l'expérimentation sur l'ensemble du territoire de la France Métropolitaine. De même, la livraison dans les pharmacies participant à l'expérimentation sur les territoires d'outre-mer doit se faire dans les meilleurs délais.

Au-delà de la dispensation du médicament, le pharmacien a également d'autres missions en lien avec l'expérimentation notamment la remontée de tous les effets

indésirables communiquées par la pharmacovigilance ou encore l'analyse des risques d'interactions médicamenteuses entre les différents thérapeutiques du patient et son traitement à base de cannabis.

4.5. Bilan de la première année d'expérimentation du cannabis à usage médical

Plus d'un an après le lancement de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, qui a débuté le 26 mars 2021 avec l'inclusion du premier patient, on comptabilise déjà plus de 1500 patients inclus, accompagnés également par 1500 professionnels de santé dont environ 914 médecins et pharmaciens des structures de référence et PUI, 105 médecins traitants et 521 pharmaciens d'officine (86).

Afin de recueillir tous les effets indésirables identifiés au cours de l'expérimentation, 57 CRPV (centre régional de de pharmacovigilance) ainsi que 25 CEIP (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) sont également mobilisés. De même, le nombre de structure de référence a bien évolué passant de 202 structures lors du début de l'expérimentation en mars 2021 à 287 structures à présent.

L'ANSM, par la création de différentes composantes (citées ci-dessous) amorce chaque jour un nouveau pas vers un accès généralisé au cannabis thérapeutique pour les patients.

La création en juin 2021, du comité scientifique temporaire (CST) « suivi de l'expérimentation » a initié des discussions avec les associations de patients et différentes instances comme l'Ordre National des pharmaciens sur l'élargissement futur des indications du cannabis médical sur notre territoire.

Plus récemment, l'agence du médicament a annoncé la création d'un comité scientifique permanent (CSP) mixte pharmacovigilance et addictologie. Jusqu'au 10 juillet 2023, ce comité aura pour mission principal d'échanger sur les effets indésirables identifiés par les CRPV.

Pour rappel, suite à la publication du Décret n°2022-194 (78) du 17 février 2022, la culture et la production de cannabis à usage médical sont maintenant autorisées sur le territoire français. À cet effet, l'ANSM a créé le CST pour « la culture en France du cannabis médical ».

Le 26 septembre 2022 prochain marquera une étape clé de cette expérimentation. En effet, le ministère de la santé en collaboration avec l'ANSM remettra au Parlement un rapport d'évaluation de l'expérimentation. Ce rapport remis 6 mois avant la fin de l'essai prévu le 26 mars 2023 constituera une base de discussion pour une potentielle généralisation de l'accès au cannabis à usage médical en France (87).

Conclusion

À travers son histoire et ses origines, nous pouvons voir à quel point le cannabis continue encore de faire parler de lui.

Pour rappel, le cannabis est une plante classée parmi les stupéfiants et contenant plusieurs substances agissant sur notre système endocannabinoïde dont les plus majoritaires sont le CBD et le THC. Ce dernier est notamment responsable des effets psychoactifs de la plante. Toutefois, le cannabis principalement composé de CBD possède des propriétés thérapeutiques, sans effet psychotrope majeur.

Malgré une législation des plus restrictives dans le monde, l'économie du cannabis en France représente un marché illégal très florissant du fait d'un nombre important de consommateurs en particulier pour des motifs récréatifs.

De nos jours, nous avons pu comprendre à travers cet état des lieux que la législation relative au cannabis est encore assez disparate dans le monde et en Europe. Néanmoins, depuis quelques années, certains pays comme l'Uruguay ont décidé de le légaliser entièrement.

Au-delà de l'aspect récréatif, la communauté scientifique ainsi que les laboratoires se sont très vite intéressés aux aspects thérapeutiques du cannabis. De ce fait, de nombreux pays européens se sont d'ailleurs déjà prononcés en faveur du cannabis à usage médical, c'est notamment le cas des Pays-Bas.

C'est dans ce contexte que la France s'est interrogée sur l'utilisation du cannabis à usage médical et sur la faisabilité d'une expérimentation sur son territoire. Dans les mois suivant cette réflexion, l'ANSM a donc initié de nombreux travaux afin de définir toutes les modalités de cette expérimentation. La date du 26 mars 2021 marque officiellement le début de cet essai d'une durée de 2 ans.

La mise en place d'une expérimentation relative au cannabis thérapeutique ainsi qu'une possible généralisation à venir offrent beaucoup d'espoir à l'ensemble des patients souffrant des pathologies citées précédemment dans cette thèse. Par la légalisation du cannabis à usage médical, il est clair que la France pourra offrir à sa population de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Bibliographie

1. Forbes. Cannabis : vers une dépénalisation en France ? [Internet]. Forbes France. 2021 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.forbes.fr/business/cannabis-vers-une-depenalisation-en-france/>
2. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2)
3. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. *Cannabis sativa* L.: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. 5 déc 2018;227:300-15.
4. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. Que Sais-Je. 26 oct 2010;5e éd.:28-44.
5. Ganja Wallah Maple Candy Reviews | Weedmaps [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://weedmaps.com/brands/ganja-wallah/products/ganja-wallah-maple-candy/reviews>
6. Histoire du cannabis [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cannabizz.com/cannabis/histoire.php>
7. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. CANNABIS: AN EXAMPLE OF TAXONOMIC NEGLECT. Bot Mus Leaflet Harv Univ. 1974;23(9):337-67.
8. *Cannabis sativa* L., 1753 - Chanvre cultivé, Cannabis [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788
9. Livingston SJ, Quilichini TD, Booth JK, Wong DCJ, Rensing KH, Laflamme-Yonkman J, et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. Plant J. 2020;101(1):37-56.
10. Le Cannabis Vu Au Microscope [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/blog-le-cannabis-vu-au-microscope-n281>
11. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and. Place of publication not identified: United Nations; 2011.
12. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. 5 déc 2018;227:300-15.
13. Flavonoïdes et cannabis- Alchimia Grow Shop [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/flavonoides-cannabis/>
14. Les principes actifs du cannabis [Internet]. UFCM. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://ufcm.org/medical/principes-actifs-therapeutiques-cannabis/>
15. cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: https://www.grea.ch/sites/default/files/cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf

16. cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: https://www.grea.ch/sites/default/files/cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf
17. cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.grea.ch/sites/default/files/cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf
18. Qu'est-ce qu'une drogue ? [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-drogue>
19. Cannabis [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/les-produits/cannabis>
20. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
21. Cannabis Thérapeutique CBD en France : Que faut-il savoir ? [Internet]. Tilyo. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.tilyo.co/cannabis-therapeutique/>
22. Peytoureau A. Le système endocannabinoïde : définition ! [Internet]. CHEMP | CBD Biocare. 2021 [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://chemp-cbd-biocare.fr/systeme-endocannabinoide/>
23. Paillard A. Le cannabis et le système endocannabinoïde : mode d'action – LaFleur [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://lafleur.bio/2021/01/26/le-cannabis-et-le-systeme-endocannabinoide%e2%80%af-mode-daction/>
24. Usages du cannabis en France : premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020 [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020>
25. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 10 déc 2005;331(7529):1371.
26. OUANGARI P recueillis par L. Légalisation du cannabis : contrôler la filière permettrait à l'État « d'en finir avec l'insécurité » [Internet]. Ouest-France.fr. 2021 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/cannabis/legalisation-du-cannabis-controler-la-filiere-permettrait-a-l-etat-d-en-finir-avec-l-insecurite-3f19f138-a11c-11eb-ade0-eabf3fd12f88>
27. Légalisation du cannabis en France : les arguments économiques seront-ils entendus ? [Internet]. TV5MONDE. 2019 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/info/legalisation-du-cannabis-en-france-les-arguments-economiques-seront-ils-entendus-307193>
28. SemiColonWeb. Cannabis : comment reprendre le contrôle ? [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cae-eco.fr/Cannabis-comment-reprendre-le-controle>
29. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES. 70-1320 déc 31, 1970.

30. [CC/S1-E1] Loi de 1970 : 50 Ans de Prohibition, 50 Ans d'Échec ? [Internet]. LaTeleLibre.fr. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://latelelibre.fr/reportages/ccs1-e1-loi-de-1970-50-ans-de-prohibition-50-ans-dechec/>
31. Article L3421-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299/2022-02-09
32. La politique française contre la drogue : la loi de 1970 [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.caat.online.fr/dossiers/loi1970.htm>
33. Article L3421-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688178/
34. Provocation à l'usage [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-stupefiant/provocation-lusage>
35. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
36. Article 1 - Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis - Légifrance [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006713871
37. Pour la justice européenne, le CBD n'est pas un « stupéfiant » et ne peut être interdit en France. Le Monde.fr [Internet]. 20 nov 2020 [cité 10 févr 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/11/20/pour-la-justice-europeenne-le-cbd-n-est-pas-un-stupefiant-et-ne-peut-etre-interdit-en-france_6060433_3224.html
38. Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique.
39. CBD : le nouvel arrêté est paru [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cbd-nouvel-arrete-paru>
40. Législation sur le CBD : quels sont les produits autorisés à la vente en France après la décision du Conseil d'Etat ? [Internet]. Franceinfo. 2022 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/cbd/cbd-quels-sont-les-produits-autorises-a-la-vente-en-france-apres-la-decision-du-conseil-d-etat_4929039.html
41. d'État LC. L'interdiction de vendre à l'état brut des fleurs et feuilles provenant de variétés de cannabis sans propriétés stupéfiantes est suspendue [Internet]. Conseil d'État. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/actualites/l-interdiction-de-vendre-a-l-etat-brut-des-fleurs-et-feuilles-provenant-de-varietes-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes-est-suspendue>
42. Première dans l'UE: Malte légalise la culture et l'usage de cannabis récréatif [Internet]. Sciences et Avenir. 2021 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/malte-legalise-la-culture-et-l-usage-de-cannabis-recreatif-une-premiere-dans-l-ue_159816
43. à 08h47 PF d'Orso avec AL 29 octobre 2021. Cannabis récréatif : le Luxembourg devient le premier pays européen à en légaliser l'usage [Internet]. leparisien.fr. 2021 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/cannabis-recreatif-le-luxembourg-devient-le->

premier-pays-europeen-a-en-legaliser-lusage-29-10-2021-ZE6YW32PWJFKXN4QWATPVWLI.php

44. Société. Cannabis récréatif : l'Europe divisée sur la légalisation [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.leprogres.fr/societe/2021/12/14/cannabis-recreatif-l-europe-divise-sur-la-legalisation>
45. Versieux PN, à 06h14 correspondante à B 13 janvier 2022. En Allemagne, la future légalisation du cannabis fait polémique [Internet]. leparisien.fr. 2022 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/international/en-allemande-la-future-legalisation-du-cannabis-fait-polemique-13-01-2022-BPION5WGHFACTDPLRP5K36WVIU.php>
46. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne [Internet]. Touteurope.eu. 2021 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
47. Cannabis : que dit la loi espagnole sur la consommation ? [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://lepetitjournal.com/barcelone/actualites/cannabis-que-dit-la-loi-espagnole-sur-la-consommation-63073>
48. Infographie: Cannabis : l'Europe divisée [Internet]. Statista Infographies. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/22779/carte-pays-europe-legislation-sur-le-cannabis-depenalisation/>
49. L'Uruguay, laboratoire du cannabis libre. Le Monde.fr [Internet]. 7 févr 2020 [cité 9 mars 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/l-uruguay-laboratoire-du-cannabis-libre_6028785_3210.html
50. AFP S fr avec. Autorisation du cannabis : où en est-on dans le monde ? 6 janv 2022 [cité 9 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/societe/autorisation-du-cannabis-ou-en-est-on-dans-le-monde-7318872.php>
51. Le gouvernement québécois fait le bilan de la légalisation du cannabis [Internet]. Fédération Addiction. 2021 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/le-gouvernement-quebecois-fait-le-bilan-de-la-legalisation-du-cannabis/>
52. Prohibition du cannabis : histoire et origines [Internet]. Newsweed. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cannabis/diabolisation-cannabis/>
53. La Thaïlande devient le premier pays d'Asie à décriminaliser le cannabis [Internet]. Konbini News - Société et Politique : Make News Great Again. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://news.konbini.com/planete/la-thaïlande-devient-le-premier-pays-dasie-a-decriminaliser-le-cannabis/>
54. Actualité - Décision du 25/01/2021 fixant la liste des entreprises retenues pour fournir et distribuer à titre gratuit les médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - ANSM [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-25-01-2021-fixant-la-liste-des-entreprises-retenues-pour-fournir-et-distribuer-a-titre-gratuit-les-medicaments-a-base-de-cannabis-dans-le-cadre-de-l-experimentation-prevue-a-l'article-43-de-la-loi-ndeg-2019-1446-du-24-decembre-2019>

55. ATUN - Marinol 2,5 mg, capsule molle - ANSM [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/marinol-2-5-mg-capsule-molle>
56. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html>
57. Lafon C. Légalisation du cannabis thérapeutique en France : comment font les autres pays ? 21 juin 2019 [cité 6 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/justice/legalisation-du-cannabis-therapeutique-en-france-comment-font-les-autres-pays-1400178.php>
58. Cannabis products by Bedrocan - for patients and medicine development [Internet]. Bedrocan. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/products-services/>
59. LZN C. Aurora Cannabis à la conquête de l'Europe [Internet]. Newsweed. 2018 [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/aurora-cannabis-conquete-europe/>
60. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation - ANSM [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l-experimentation-du-cannabis-medical>
61. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation - ANSM [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l-experimentation-du-cannabis-medical>
62. Qu'est ce qu'une loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) ? [Internet]. Vie publique.fr. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/21969-les-lois-de-financement-de-la-securite-sociale-lfss>
63. Article 43 - LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000039675393
64. Actualité - Décision du 25/03/2021 fixant la liste des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24/12/2019 - ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-25-03-2021-fixant-la-liste-des-structures-de-referance-prenant-en-charge-les-indications-therapeutiques-ou-situations-cliniques-retenees-pour-l-experimentation-prevue-a-l'article-43-de-la-loi-ndeg-2019-1446-du-24-12-2019>
65. Actualité - Lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical - L'ANSM publie la liste des 200 structures de référence - ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-referance>
66. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>

67. Décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000393106>
68. La dispensation de médicaments : quelles sont les règles ? - Carenity [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/magazine/conseils/la-dispensation-de-medicaments-queelles-sont-les-regles-1866>
69. Gérer mes ordonnances [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances>
70. Médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/medicaments-stupefiants-et-assimiles-stupefiants/>
71. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
72. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
73. GPCO. Rapport d'expertise du GPCO [Internet]. Disponible sur: <file:///C:/Users/Chaimaa%20Salihi/Downloads/rapport-gpco-ddi-cannabis-pour-ansm.pdf>
74. Actualité - Cannabis médical : l'ANSM lance l'appel à candidatures pour les fournisseurs - ANSM [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-medical-lansm-lance-lappel-a-candidatures-pour-les-fournisseurs>
75. Section 1 : Champ d'application et définitions (Articles R5124-1 à R5124-15) - Légifrance [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190682/
76. Actualité - Expérimentation du cannabis à usage médical en France - Appel d'offres vaporisateurs - ANSM [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/experimentation-du-cannabis-a-usage-medical-en-france-appel-doffres-vaporisateurs>
77. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
78. Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical. 2022-194 févr 17, 2022.
79. La France se lance dans l'industrie du cannabis médical [Internet]. Forbes France. 2022 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.forbes.fr/politique/la-france-se-lance-dans-lindustrie-du-cannabis-medical/>

80. Actualité - Création d'un Comité scientifique temporaire : « Culture en France du cannabis à usage médical, spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament » - ANSM [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-culture-en-france-du-cannabis-a-usage-medical-specifications-techniques-de-la-chaîne-de-production-allant-de-la-plante-au-medicament>
81. Actualité - Expérimentation du cannabis à usage médical en France : Appel à candidatures pharmacies d'officine - ANSM [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/experimentation-du-cannabis-a-usage-medical-en-france-appel-a-candidatures-pharmacies-dofficine>
82. Actualité - Première bougie pour l'expérimentation du cannabis à usage médical : perspectives à mi-parcours et objectif généralisation - ANSM [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/premiere-bougie-pour-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-perspectives-a-mi-parcours-et-objectif-generalisation>
83. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
84. Actualité - Expérimentation du cannabis médical : évolution des critères d'inclusion dans l'indication oncologie - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/experimentation-du-cannabis-medical-evolution-des-criteres-dinclusion-dans-lindication-oncologie>
85. ANSM. Parcours pharmaciens PUI et officine.
86. L'expérimentation du cannabis à usage médical fête ses 1 an - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/L-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical-fete-ses-1-an>
87. Actualité - Première bougie pour l'expérimentation du cannabis à usage médical : perspectives à mi-parcours et objectif généralisation - ANSM [Internet]. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/premiere-bougie-pour-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-perspectives-a-mi-parcours-et-objectif-generalisation>
88. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186FRN.pdf
89. ANSM. Critères d'inclusion spécifique à l'indication douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles [Internet]. Disponible sur: [file:///C:/Users/Chaimaa%20Salihi/Downloads/inclusion-douleurs%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Chaimaa%20Salihi/Downloads/inclusion-douleurs%20(2).pdf)
90. ANSM. Liste des fournisseurs/exploitants retenus pour l'expérimentation du cannabis médical et répartition des lots.
91. ANSM. Carte des structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical.

Annexes

- Annexe 1 : disponibilité des médicaments contenant des cannabinoïdes dans l'Union européenne, en Turquie et en Norvège (88)

Disponibilité des médicaments contenant des cannabinoïdes dans l'Union européenne, en Turquie et en Norvège

	Médicaments contenant du			Remarques
	dronabinol	nabilone	nabiximols	
Belgique	Non	Non	Oui	
Bulgarie	Non	Non	Non	
Tchéquie	Non	Non	Oui	Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché mais n'est pas commercialisé.
Danemark	Oui	Oui	Oui	Les médicaments contenant de la nabilone et du dronabinol sont délivrés à titre compassionnel.
Allemagne	Non	Oui	Oui	Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant du dronabinol, mais le dronabinol est accessible en préparations magistrales.
Estonie	Non	Non	Oui	Sur demande d'un médecin, l'Agence nationale estonienne des médicaments (ESAM) peut autoriser l'utilisation pour un patient spécifique. Un grossiste en médicaments est tenu de présenter une demande d'importation du médicament, qui est évaluée par l'ESAM. Trois demandes pour le Sativex ont été soumises (deux ont été approuvées).
Irlande	Oui	Oui	Oui	La commercialisation des médicaments contenant de la nabilone et du dronabinol n'est pas autorisée mais ils peuvent être prescrits et importés.
Grèce	Non	Non	Non	
Espagne	Oui	Oui	Oui	Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone sont autorisés dans des cas exceptionnels (importés).
France	Oui	Non	Oui	Les médicaments contenant du dronabinol bénéficient d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 1999 et de l'Epidiolex® (médicament dérivé du cannabis et riche en cannabidiol) depuis 2017. Une autorisation de mise sur le marché a été accordée au nabiximols (dont le nom commercial en France est le Sativex®) en janvier 2014, mais il n'a pas été commercialisé.
Croatie	Oui	Oui	Oui	Pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments, mais ils peuvent être importés s'ils ont été prescrits à des patients donnés.
Italie	Non	Non	Oui	
Chypre	Non	Non	Non	
Lettonie	Non	Non	Non	
Lituanie	Non	Non	Oui	Le Nabiximols est utilisé uniquement pour des essais cliniques.
Luxembourg	Non	Non	Oui	
Hongrie	Non	Non	Non	
Malte	Non	Non	Oui	Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché mais n'est pas commercialisé.
Pays-Bas	Non	Non	Oui	
Autriche	Non	Oui	Oui	Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant du dronabinol, mais le dronabinol est accessible en préparations magistrales.

	Médicaments contenant du			Remarques
	dronabinol	nabilone	nabiximols	
Pologne	Oui	Oui	Oui	Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Les deux autres produits n'en ont pas, mais peuvent être accessibles aux patients sur autorisation spéciale (importation pour un patient donné).
Portugal	Non	Non	Oui	
Roumanie	Non	Non	Non	
Slovénie	Oui	Oui	Oui	Le Sativex, le Marinol et le Cesamet n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, mais ils peuvent être accessibles aux patients sur autorisation spéciale (importation pour un patient donné).
Slovaquie	Non	Non	Non	Le Sativex a été autorisé mais son autorisation de mise sur le marché a expiré en juin 2017.
Finlande	Non	Non	Oui	
Suède	Oui	Non	Oui	Dronabinol: autorisation spéciale pour un patient donné. Aucune objection juridique pour la nabilone (à des fins médicales et pour usage personnel), mais aucune autorisation spéciale pour un patient donné n'a été demandée au cours des trois dernières années.
Royaume-Uni	Non	Oui	Oui	
Turquie	Non	Non	Oui	
Norvège	Oui	Oui	Oui	Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone sont destinés à un usage à titre compassionnel pour un patient donné.

N.B. Dans plusieurs pays, les médicaments contenant des cannabinoïdes n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, mais ils sont accessibles par le biais de divers systèmes (sous contrôle médical) qui permettent aux patients d'accéder à des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché officielle (voir partie 2). Ces informations sont tirées des publications d'Abuhasira et al. (2018), de Bramness et al. (2018), de Krceviski-Skvarc et al. (2018) et des retours d'information du réseau de correspondants juridiques et politiques de l'EMCDDA. L'Epidiolox (CBD) n'a pas été inclus dans cet exercice, mais peut être accessible dans certains pays par le biais de programmes d'utilisation à titre compassionnel.

Annexe 2 : critères d'inclusion/non-inclusion à l'expérimentation dans l'indication douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non accessibles)(89)



Indication douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles

Critères d'inclusion / non-inclusion communs à toutes les indications ou situations cliniques retenues

Critères d'inclusion communs à toutes les indications ou situations cliniques retenues

Le traitement par cannabis médical peut être mis en place uniquement chez des patients :

- ♦ qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications

ET

- ♦ qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.

Critères de non-inclusion communs à toutes les indications ou situations cliniques retenues

Le traitement par cannabis médical ne peut pas être mis en place :

- ♦ En cas d'impossibilité du patient à donner son consentement libre et éclairé, en personne ou, le cas échéant, par son ou ses représentants légaux (titulaires de l'autorité parentale, curateur, tuteur...);
- ♦ En cas d'absence de compréhension des questionnaires ou d'impossibilité de suivi;
- ♦ En cas de contre-indication au cannabis médical

Critères d'inclusion spécifiques à l'indication douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles

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

Annexe 3 : liste des fournisseurs/exploitants retenus pour l'expérimentation du cannabis médical et répartition des lots(90)

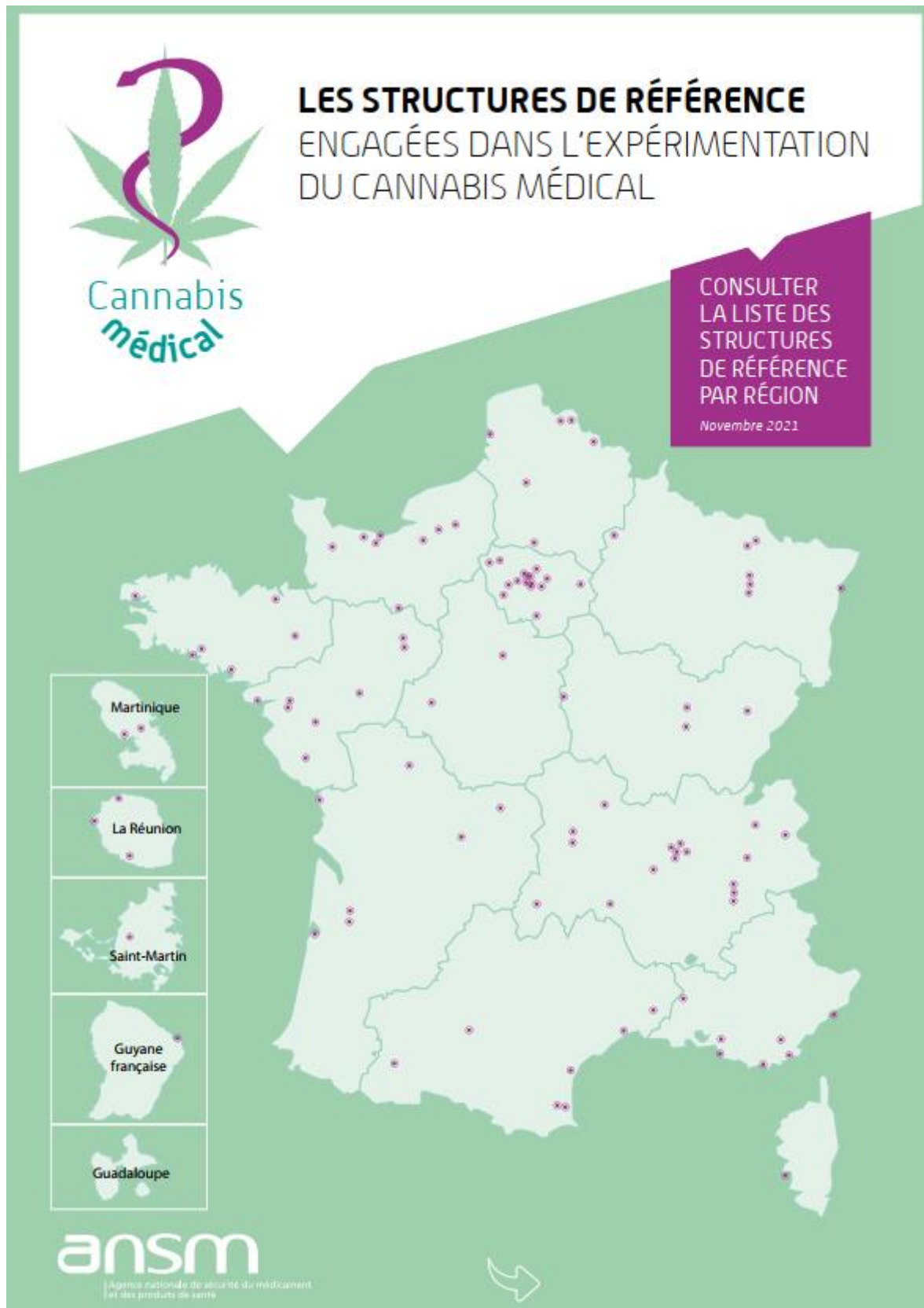


Liste des fournisseurs retenus pour l'expérimentation du cannabis médical et répartition des lots

Ratio	Lot	Fournisseur principal	Fournisseur secondaire
1. <u>THC dominant</u>	1.1. Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % :	AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant L LABORATOIRES ETHYPHARM SAS	TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE
	1.2. Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml :	TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE	PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE
	1.3. Forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml	PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE	EMMAC LIFE SCIENCES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOIRON
2. <u>Équilibré en THC et CBD</u>	2.1. Fleur THC et CBD > 5 %	AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES ETHYPHARM SAS	TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE
	2.2. Huile THC et CBD > 5 mg/ml	TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE	LITTLE GREEN PHARMA en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS
	2.3. Forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml	PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique	EMMAC LIFE SCIENCES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant

		exploitant NEURAXPHARM FRANCE	LABORATOIRES BOIRON
3. CBD dominant	3.2. Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml	LITTLE GREEN PHARMA Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS	ALTHEA COMPANY PTY Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI
	3.4. Fleur THC < 5 % CBD > 5 %	AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES ETHYPHARM SAS	Absence de fournisseur suppléant
	3.5. Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml	LITTLE GREEN PHARMA Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS	PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE

Annexe 4 : carte des structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical(91)



SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022 / 2023

Nom : SALIHI
Prénom : Chaimaa

Titre de la thèse : LE CANNABIS À USAGE THERAPEUTIQUE : ÉTAT DES LIEUX DE LA SITUATION MONDIALE ET DÉBUT DE L'EXPERIMENTATION EN FRANCE

Mots-clés : Cannabis thérapeutique – Stupéfiant – Expérimentation en France – Législation – ANSM – Pathologies neurologiques – Comité scientifique – Evaluation.

Résumé : Le cannabis est une plante ancestrale cultivée par l'Homme dans de nombreuses contrées du monde et son existence a été au cœur des débats sociétaux à travers l'histoire. De par ses effets psychoactifs, le cannabis possède le statut de stupéfiant et suscite un intérêt particulier à la fois pour un usage récréatif et pour un usage médical. Cependant, le cannabis à usage médical, désormais autorisé dans plusieurs pays à l'échelle internationale, a gagné beaucoup de terrain ces dernières années, ouvrant un nouveau marché potentiel qui aiguise l'appétit des pays producteurs dans la course à « l'or vert ». Un état des lieux de l'usage du cannabis thérapeutique à travers le Monde et en Europe se veut essentiel à l'aube d'un début d'expérimentation en France et amène sans conteste un bouleversement de la législation en vigueur. En effet, l'usage du cannabis à visée médicale est jugé pertinent par l'ANSM pour les patients présentant certaines pathologies neurologiques et en cas de soulagement insuffisant grâce aux thérapeutiques disponibles, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Ainsi, depuis septembre 2018, les situations thérapeutiques éligibles ont été déterminées par un comité scientifique mis en place par les autorités sanitaires et portant sur l'évaluation de la pertinence de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. Cette expérimentation fixée par un cadre réglementaire (décret du 7 octobre 2020 et arrêté du 16 octobre 2020) permet d'ouvrir la voie à de nouvelles missions pour le pharmacien mais également pour tous les autres professionnels de santé. La mise en place de celle-ci va permettre d'évaluer la faisabilité du circuit d'accès à cette nouvelle thérapeutique pour les patients allant de la prescription puis à la distribution à la dispensation de ce produit de santé.

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Sevser SAHPAZ, Professeur des universités en pharmacognosie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, Maître de conférences habilitée à diriger des recherches en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille

Assesseurs :

- Madame le Docteur Laurence GOOSSENS, Maître de conférences à l'Institut de chimie pharmaceutique Albert Lespagnol à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille
- Monsieur le Professeur Pascal DAO PHAN, Professeur associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Lille et responsable des opérations cliniques de chez Bayer France

Membre extérieur : Madame le Docteur Soulafa CHTIOUI, Pharmacien responsable BPDO à Nord Oxygène