

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

**Soutenue publiquement le 13 mars 2025  
Par Mme PETITIMBERT LUCIE**

---

**Expérimentation sur le cannabis thérapeutique en pharmacie : quel bilan  
deux ans après ?**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Dine, Thierry, Professeur des Universités, Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Loos - Haubourdin.

**Directeur, conseiller de thèse** : Frimat, Bruno, Pharmacien hospitalier à l'hôpital de Lens et Maître de conférence associé dans le service de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur** : Moncomble, Bruno, Pharmacien d'officine à la pharmacie d'Hellemmes Lille

	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024	
Document transversal		Page 2/150	

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

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

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/150

### 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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BELARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 		LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 4/150

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
-----	---------	--------	----------------	----

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/150

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/150

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	87

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
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 Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie 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	ROGEL	Anne	Immunologie	87
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/150

### Professeurs Associés

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

### Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/150

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	85
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	87
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	87
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	85

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	87
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	87

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	87
Mme	BARBIER	Émeline	Toxicologie	87
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	85
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	87
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	85
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	85
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	85
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	85

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/150

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	87
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	86
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	87

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

## Remerciements

J'adresse mes plus vifs remerciements aux membres du jury. À Monsieur Dine, Président du jury. À Monsieur Frimat, qui a accepté de me soutenir dans l'écriture et l'élaboration de cette thèse. Et à Monsieur Moncomble, qui m'a donné l'opportunité de connaître le monde de l'officine et qui m'a soutenue dans ce beau projet de vie.

A mes parents, aucun écrit ne pourra montrer à quel point je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci pour tout l'amour, le soutien et la confiance que vous m'avez donnée. Vous avez toujours été à mes côtés, toujours en accord avec mes décisions et vous m'avez toujours poussée et soutenue pour que j'accomplisse mes objectifs. Si je suis là aujourd'hui, devant vous, à soutenir ma thèse et mettre un point final à toutes ces études, c'est grâce à vous. Merci. Je vous aime.

À ma binôme, Clara alias Bibi, qui m'a supportée durant ces cinq années et notamment durant les TP ; et même si j'avais interdiction d'écrire sur les comptes rendus, on a passé de supers moments. Tu as été la meilleure des binômes. Un grand merci pour ton soutien au quotidien dans les bons comme dans les mauvais moments. Toujours à l'écoute et prête à aider. Tu es une très belle personne, merveilleuse, toujours joyeuse et ma plus belle rencontre. Mon petit rayon de soleil à l'italienne. Ne changes jamais.

À Laurette, ma laulau et son bel accent du Pas-de-Calais que j'aime tant. Merci pour tous tes longs vocaux explicatifs lorsque je ne comprenais pas quelque chose. Ils vont me manquer, c'est certain. Merci aussi de m'avoir toujours indiqué les salles de cours car sans toi je serais toujours en train d'errer dans les couloirs de la fac. Mais surtout un énorme merci pour ta présence au quotidien et à ta bienveillance. Tu es une merveilleuse personne, toujours à l'écoute, à aider, à soutenir et à reconforter. Ne changes jamais non plus, mon petit génie.

À Astrid, Annaelle et Laurine, mes trois blondes. Toujours présentes pour prendre un café ou une pause. À ces cours d'anglais qui ressemblaient plus à une

comédie en frenglish qu'à des conversations classiques. À tous ces fous rires en TP et à notre flemme légendaire. À nos soirées jeux de société où vous ne jouez pas votre vie à chaque partie. À Laurine et à nos séances de révisions intenses au jeu de cartes avant les examens. Après tout, il fallait bien déstresser. À Astrid et nos conversations philosophiques sur la vie autour d'une bière car la bière c'est la vie. À Annaelle, alias kiki, qui nous trouve toujours des activités insolites à faire. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, vous êtes formidables les filles.

A Lulu, une préparatrice en or. Celle qui m'a tout appris. Une amie de cœur. Celle avec qui j'ai eu tellement de fous rires au travail. Tu m'as toujours soutenue et tu as toujours cru en moi, même lorsque je traversais des moments difficiles. Tu es toujours de bon conseil et tu es une oreille attentive. Tu m'as même donné la chance d'être la marraine de ton petit Loup. Je ne te remercierais jamais assez pour tout cela. Merci ma Lulu.

À François, alias Loulou, un ami en or. Tu as toujours été honnête avec moi et tout comme Lulu, tu m'as toujours redonné le sourire lorsque je traversais des moments difficiles. Mais surtout tu as toujours été présent pour moi et tu as toujours cru en moi. Les cartes ont toujours eu raison. Merci à toi.

A Monsieur Moncomble, mon tout premier titulaire en tant qu'apprentie préparatrice. Celui qui a accepté de me donner ma chance, même s'il pensait que je devais devenir pharmacienne. Finalement je vous ai écouté et j'ai réussi. Vous m'avez tout appris et vous m'avez donné goût à ce beau métier, toujours dans la joie et la bonne humeur. Vous avez toujours cru en moi et poussé toujours plus loin. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci du fond du cœur. Et puis pourquoi pas, un jour l'élève dépassera le maître.

A l'ensemble de ma famille, cousins, cousines, oncles et tantes du Nord et de la Haute Savoie qui m'ont toujours soutenue durant toutes ces années en suivant de très près mes avancées malgré la distance. Vous n'avez jamais douté de moi et je vous en remercie du fond du cœur.

A Jean Michel et Catherine, oncle et tante de cœur, qui ont toujours veillé sur moi et soutenu dans toutes mes entreprises. Merci à vous pour votre soutien et votre confiance en moi.

A Monsieur Concina, qui m'a suivie durant plusieurs années et m'a permise de pouvoir concilier études et travail. Grâce à vous, j'ai pu découvrir d'autres facettes du métier. Vous avez toujours été conciliant et compréhensif avec moi et je vous en remercie.

À Méla et Franck qui m'apprennent de jour en jour à me perfectionner en tant qu'adjointe. Merci de m'avoir accueillie lors de mon stage de fin d'année et de m'avoir gardé par la suite. Vous êtes de belles personnes, humaines et toujours prêtes à aider. Merci à vous. Ne changez pas.

A tous mes collègues qui ont supporté mes nombreuses questions sur le métier et surtout qui ont supporté ma mauvaise humeur avant les examens. Ils ont eu beaucoup de courage et de patience. Merci à eux.



## **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.

## Table des matières

Remerciements.....	12
Liste des abréviations.....	19
Listes des figures :.....	21
Listes des tableaux.....	23
Listes des annexes.....	24
Introduction.....	25
Partie 1 : Généralités / contexte.....	27
1. Considérations pharmacognosiques.....	27
A. Description de la plante.....	27
1. Classification.....	27
2. Appareil végétatif.....	28
3. Appareil reproducteur.....	29
4. Composition de la plante.....	30
B. Propriétés de ses principes actifs.....	31
C. Variation de la composition chimique de la plante.....	32
1. Les terpènes.....	33
2. Les flavonoïdes.....	34
3. Les cannabinoïdes ou phytocannabinoïdes.....	34
D. Le système endocannabinoïde.....	36
1. Les endocannabinoïdes et ligands endogènes.....	36
2. Le THC : ligand exogène naturel.....	37
3. Les récepteurs.....	37
4. Effets pharmacologiques du cannabis sur le système endocannabinoïde.....	39
E. Effets des principaux principes actifs du cannabis.....	40
1. Effets toxicologiques aigus du cannabis (THC).....	40
2. Effets toxicologiques chroniques du cannabis.....	43
2. Cannabis et usage thérapeutique.....	46
A. Utilisation de la plante.....	46
1. Production de la plante.....	46
2. La transformation du cannabis thérapeutique.....	47
B. Culture du cannabis en France.....	49
1. État des lieux.....	49
2. Une culture du cannabis thérapeutique en France ?.....	50
3. La Creuse, un département prometteur ?.....	51
C. Perspectives les plus prometteuses d'utilisation.....	52
1. Les troubles digestifs.....	52
2. Les troubles psychiatriques et neurologiques.....	53
3. Pathologies immunitaires et inflammatoires.....	55
4. Troubles divers.....	56
D. Réglementation et accès : comment s'y retrouver ?.....	56
1. Réglementation du cannabis en France.....	56
2. Pourquoi autant d'ambiguïtés autour de la commercialisation du cannabis ?.....	57
3. Le cannabis médical.....	58
4. Le cannabis récréatif.....	59
5. Le cannabis « bien-être ».....	60
Partie 2 : Cadre d'utilisation.....	62
1. Mise en place de l'expérimentation.....	62

A. Définition et objectifs de l'expérimentation.....	62
1. Les raisons de l'expérimentation.....	63
2. Les Français et le cannabis.....	63
2. Les étapes clés.....	64
A. Réflexion et établissement du cadre administratif : 2018-2019.....	64
B. Sélection des fournisseurs et lancement de l'expérimentation : 2020 à juin 2021.....	66
C. Expérimentation et suivi : juin 2021 à aujourd'hui.....	66
3. Les fournisseurs/exploitants et cahier des charges.....	68
A. Les différentes formes et dosages de médicaments mis à disposition.....	68
B. La voie inhalée : matériel à disposition.....	70
C. Cahier des charges prévu par l'ANSM.....	72
1. Objectifs.....	72
2. Caractéristiques du fournisseur et de l'exploitant.....	72
3. Modalités d'organisation fournisseur / exploitant : le transport et l'acheminement... ..	73
4. Obligations du fournisseur : obligation de résultat.....	74
5. Obligation de collaboration.....	75
D. Cahier des charges spécifiques au cannabis pour la sélection des fournisseurs.....	75
1. Exigences concernant le fournisseur.....	75
2. Exigences concernant le mode de production des matières premières et des produits finis et leur contrôle.....	76
E. Modalités d'autorisation de délivrance des stupéfiants par l'ANSM.....	79
1. Statut et constitution de stocks.....	79
4. Le parcours patient.....	80
A. Identification et orientation des patients.....	80
B. Critères d'inclusion des patients.....	81
C. Critères de non inclusion des patients.....	82
D. Consultation initiale d'inclusion en structure de référence.....	82
1. La consultation initiale d'inclusion.....	82
E. Les consultations régulières et planifiées de suivi.....	83
5. Formation des professionnels de santé.....	85
A. Base de formation commune.....	85
B. Les pharmaciens d'officine.....	86
C. Entretiens pharmaceutiques et dispensation.....	87
D. Le ReCann.....	88
E. La pharmacovigilance.....	90
Partie 3 : État des lieux des connaissances.....	93
1. Les douleurs neuropathiques.....	93
A. Etiologie.....	93
1. La douleur : définition.....	93
2. Les douleurs neuropathiques.....	94
B. Signes cliniques et diagnostic.....	96
1. Signes cliniques.....	96
2. Le DN4 : échelle d'évaluation des douleurs neuropathiques.....	98
2. Physiopathologie.....	100
A. Les fibres nerveuses.....	100
B. Les neurotransmetteurs.....	102
C. Mode de fonctionnement.....	103
D. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques périphériques.....	106
E. Mécanismes dans les douleurs spontanées.....	107
F. Mécanismes dans les douleurs provoquées.....	107
G. Douleur et système endocannabinoïde.....	108

3. Traitements et prise en charge.....	108
A. Stratégie thérapeutique actuelle.....	108
1. Prise en charge médicamenteuse.....	108
2. Prise en charge non médicamenteuse : La neurostimulation transcutanée : ou électrothérapie.....	112
B. Le cannabis dans la nouvelle prise en charge thérapeutique.....	114
4. Les autres indications de l'expérimentation.....	116
A. Les formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes.....	116
1. Physiopathologie.....	116
2. Traitements actuels.....	117
3. Cannabis.....	119
B. Les situations palliatives.....	120
1. Définition.....	120
2. Traitements actuels.....	121
3. Le cannabis.....	122
C. Symptômes rebelles en oncologie : nausées et vomissements.....	123
1. Physiopathologie des nausées et vomissements.....	123
2. Traitements actuels.....	125
3. Le cannabis dans le contexte des nausées et vomissements.....	127
D. Spasticité douloureuse de la SEP.....	128
1. Physiopathologie de la SEP.....	128
2. Traitements actuels.....	130
3. Le cannabis.....	132
Partie 4 : État des lieux 3 ans après.....	134
1. Contexte.....	134
2. Cas comptoir / exemple pratique.....	134
A. Histoire de la maladie.....	135
B. Traitements déjà suivis.....	136
C. L'efficacité et la tolérance du cannabis thérapeutique.....	137
D. Conclusion de l'expérimentation de monsieur A.....	138
E. Organisation et accès du cannabis thérapeutique.....	138
Conclusion.....	140
Annexes.....	142
Bibliographie.....	144

## Liste des abréviations

ADP : Accès Douloureux Paroxystiques

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APG : Angiosperms Phylogeny Group

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CB1 : Récepteur endoCannaBinoïdes numéro 1

CB2 : Récepteur endoCannaBinoïdes numéro 2

CBN : CannaBiNol

CBD : CannaBiDiol

CIDN : Contrôle Inhibiteur Diffus par des stimulations Nociceptives

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CO2 : DiOxyde de Carbone

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

CST : Comité Scientifique Temporaire

CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone

CYP : CYtochrome P450

DN4 : Diagnostic de Douleur Neuropathique

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

eCB : endoCannaBinoïdes

GACP : Good agricultural and collection practices

IASP : International Association for the Study of Pain

IFOP : Institut Français de l'Opinion Publique

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement

MPR : Médecine Physique et de Réadaptation

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire

NK1 : Récepteur de la substance P Neurokinine 1

NMDA : Récepteur au N-méthyl-D-aspartate

PPC : Plan Particulier pour la Creuse

PUI : Pharmacie à Usage Intérieure

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

THC : Tétrahydrocannabinol

TRPV1 : Récepteur activé par l'anandamide

UE : Union Européenne

## Listes des figures :

Figure 1 : Taxonomie des cannabacées selon l'Inventaire National du Patrimoine Naturel

Figure 2 : Planche botanique Cannabis sativa, Atlas des plantes médicinales

Figure 3 : Différenciation des pieds mâles et femelles d'une plante de cannabis

Figure 4 : Acide olivétolique

Figure 5 : Géranyl diphosphate

Figure 6 : Delta 9 tétrahydrocannabinol ou THC

Figure 7 : Cannabidiol ou CBD

Figure 8 : Le système endocannabinoïde humain

Figure 9 : Sélection des pieds pour une culture contrôlée

Figure 10 : Système d'irrigation des plants

Figure 11 : Contrôle de la luminosité des plants

Figure 12 : Extraction des substances issues du cannabis par CO<sub>2</sub> supercritique

Figure 13 : Différentes formes de médicaments mis à disposition

Figure 14 : Dispositif d'inhalation utilisé et produit par Storz & Bickel

Figure 15 : Photographie de conditionnement extérieur de cannabis thérapeutique

Figure 16 : Schéma reprenant l'ensemble des règles soumises aux fournisseurs

Figure 17 : Parcours patient : de l'éligibilité à la dispensation

Figure 18 : Les consultations régulières et de suivies

Figure 19 : Schéma reprenant les étapes de formation d'un pharmacien d'officines

Figure 20 : Effets indésirables du cannabis thérapeutique par classe d'organe

Figure 21 : Classement des effets indésirables du cannabis thérapeutique par symptôme

Figure 22 : Les différents mécanisme de la douleur

Figure 23 : Les différents types de douleur spontanées ressenties par les patients

Figure 24 : Typage et qualification des douleurs neuropathiques

Figure 25 : Les grands types de fibre nerveuse et leur caractéristique

Figure 26 : Schéma de la théorie de la porte ou "gate control"

Figure 27 : Transmission du message nociceptif par la voie ascendante

Figure 28 : Perception et contrôle de la douleur

Figure 29 : Photographie d'emplâtres de Versatis

Figure 30 : Schéma décisionnel traitements des douleurs chroniques non cancéreuses de l'adulte

Figure 31 : Différents sites d'application des patch TENS

Figure 32 : Photographie d'un dispositif TENS

Figure 33 : Formule chimique de l'anandamide

Figure 34 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps

Figure 35 : Schéma des différentes étiologies de l'épilepsie

Figure 36 : Schéma décisionnel des traitements de l'épilepsie de l'adulte

Figure 37 : Schéma décisionnel des traitements des douleurs chroniques de l'adulte liées au cancer

Figure 38 : Schéma des différents mécanismes déclenchant des nausées et vomissements

Figure 39 : Étiologie des différents types de sclérose en plaques

Figure 40 : Les différents types de traitements utilisés dans la sclérose en plaques

## Listes des tableaux

Tableau 1 : Différents constituants chimiques du Cannabis sativa

Tableau 2 : Les différents types de terpènes et leurs différentes actions

Tableau 3 : Effets toxicologiques aigus du cannabis-industriel

Tableau 4 : Critères diagnostiques DSM-5 du syndrome de sevrage au cannabis

Tableau 5 : Liste des différents fournisseurs et exploitants avec les ratios de cannabis thérapeutique

Tableau 6 : Comparaison des délais et durées d'action entre les différentes voies d'administration

Tableau 7 : Répartition des patients inclus dans chacune des indications thérapeutiques

Tableau 8 : Les différentes douleurs neuropathiques en fonction de la lésion nerveuse

Tableau 9 : Extrait du questionnaire DN4

Tableau 10 : Indications des médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques selon l'AMM

Tableau 11 : Traitement des nausées et vomissements selon le type de chimiothérapie

## **Listes des annexes**

Annexe 1 : Exemple d'ordonnance de CBD

Annexe 2 : Exemple d'ordonnance de THC

## Introduction

Depuis l'Antiquité, le *Cannabis Sativa* est utilisé dans de nombreuses civilisations à des fins médicinales ou rituelles. Mais sa consommation et sa production furent interdites dans de très nombreux pays au cours du vingtième siècle du fait de son statut de stupéfiant et des conséquences quant à son usage faisant « planer » les individus le consommant.

Avec l'avancée de la médecine et la compréhension de plus en plus fine des pathologies, le besoin de nouvelles substances permettant de soulager et même de soigner se faisait de plus en plus pressant. Ainsi, malgré sa prohibition, les chercheurs ont commencé à se tourner vers cette plante afin de comprendre sa composition, son mécanisme d'action et surtout ses éventuelles propriétés thérapeutiques. Grâce à ses études, les cannabinoïdes ont été découverts ainsi que leurs actions sur le corps humain à travers le système endocannabinoïde. Au fur et à mesure des avancées scientifiques, les patients en impasse thérapeutique se sont peu à peu tournés vers cette substance mais d'abord de manière clandestine.

Face à tous ces défis et au contexte de plus en plus favorable, des études ont vu le jour ainsi que des essais cliniques sur les propriétés thérapeutiques du cannabis. À l'heure actuelle, seuls deux médicaments à base de cannabidiol sont utilisés à des fins bien spécifiques comme le SATIVEX dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques ; ou encore l'EPIDYOLEX indiqué dans certaines formes d'épilepsie et notamment dans le syndrome de Dravet et dans le syndrome de Lennox-Gastaut, dispensable en officine de ville désormais.

Cependant, son statut de stupéfiant reste un frein au développement d'autres essais cliniques et demeure contradictoire avec cette volonté de placer le cannabis comme faisant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pour certaine pathologie qui nécessite un nouveau souffle pour les patients. Le cannabis thérapeutique se trouve donc dans une période charnière entre la volonté et la nécessité d'étudier cette plante au grand potentiel et une législation aux antipodes de sa légalisation même thérapeutique, au risque d'une répression forte d'un point de vu juridique et pénale. Les débats se cristallisent entre la classe politique, les professionnels de santé et les malades.

En France, malgré un retard dans la recherche et le développement du cannabis, ce dernier voit son intérêt augmenter depuis plus d'une dizaine d'années. C'est pour cela qu'en 2021, le gouvernement français a autorisé une expérimentation sur le cannabis thérapeutique avec un protocole bien spécifique et très réglementé, plaçant les officines de villes et les PUI en première ligne, avec l'idée de pérenniser cet emploi à terme et d'assouplir son accès en l'intégrant dans l'arsenal thérapeutique pour certaine pathologie complexe. Cette thèse a pour but d'exposer le déroulement de l'expérimentation.

Dans un premier temps, nous nous concentrerons sur la plante en elle-même afin de comprendre par la suite les propriétés thérapeutiques qui peuvent en découler. Ceci passera par sa description macroscopique pour ensuite s'attarder sur la propriété de ses principes actifs. Le système endocannabinoïde sera développé par la suite pour comprendre les interactions et les différents effets qu'il peut y avoir entre le corps humain et les différentes substances. Cela nous amènera alors à développer les différents emplois thérapeutiques possible et le cadre législatif actuel. Dans un second temps, le cadre de l'expérimentation sera détaillé en exposant les étapes clefs de cette expérimentation, le protocole mis en place, le parcours du patient, la formation des professionnels de santé intervenant dans cette étude et également le choix et les obligations des différents fournisseurs / exploitants du cannabis, et enfin la mise en place en parallèle d'une pharmacovigilance. Dans un troisième temps, nous nous attarderons au développement de la physiologie et de la prise en charge des douleurs neuropathiques qui sera notre fil conducteur dans cette thèse puisque cette pathologie fait partie de l'une des cinq pathologies retenues dans le cadre de cette expérimentation et regroupe à elle seule, le plus grand nombre de patients. Nous étudierons ensuite plus succinctement les autres pathologies et leur prise en charge. Dans un quatrième et dernier temps, nous illustrerons par un témoignage de patient le parcours patient et son ressenti lors de l'utilisation du cannabis thérapeutique.

## Partie 1 : Généralités / contexte

Avant de s'intéresser à l'expérimentation en elle-même, il convient de débiter notre propos par une mise en contexte autour de la plante qui compose le cannabis thérapeutique ainsi que ses nombreux atouts, ses effets et son statut législatif dans notre pays.

### 1. Considérations pharmacognosiques

#### A. Description de la plante

##### 1. Classification

La taxonomie du *Cannabis sativa* suit une classification définie par le Angiosperms Phylogeny Group (APG) (1)

Au niveau de l'embranchement, il appartient aux spermatophytes regroupant les plantes à graines, puis le sous-embranchement des angiospermes comprenant les plantes avec des ovules protégés dans des ovaires.

S'en suit la classe des Dicotylédones puis, les Rosidées et enfin l'ordre des Rosales. Pour finir par la famille des Cannabacées. Cette dernière est très intéressante puisqu'elle est caractérisée par la présence de trichomes (appareils sécréteurs de résine), qui ont une localisation différente selon le genre. Dans le genre *Cannabis*, ces trichomes sont disposés sur l'ensemble des parties aériennes de la plante : au niveau des tiges, des feuilles et des sommités fleuries.

Cependant, il est important de noter que la classification est ancienne et fut établie par Linné en 1753. A cette époque, ce dernier ne décrivait qu'une seule espèce, à savoir le *Cannabis sativa*, cultivé en Europe. Suite à la diffusion du cannabis en provenance d'Asie, mais également de Russie, la classification a évolué jusqu'à en voir apparaître une nouvelle avec trois espèces : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*. Et trois sous-espèces : *Cannabis sativa subsp. sativa*, *Cannabis sativa subsp. indica* et *Cannabis sativa subsp. Ruderalis*.

Les deux sous-espèces les plus répandues mais qui resteraient différentes dans leurs effets sont surtout le *Cannabis sativa subsp. sativa* et le *Cannabis sativa subsp. indica*. Il faut bien distinguer ces deux plantes par ses aspects botaniques. Le *Cannabis sativa subsp. sativa* est la plus grande des sous-espèces avec de longues

tiges et des feuilles élancées, alors que le *Cannabis sativa subsp. indica* possède un plus grand nombre de ramifications et des feuilles élargies, ce qui lui donne un aspect de buisson.(2)

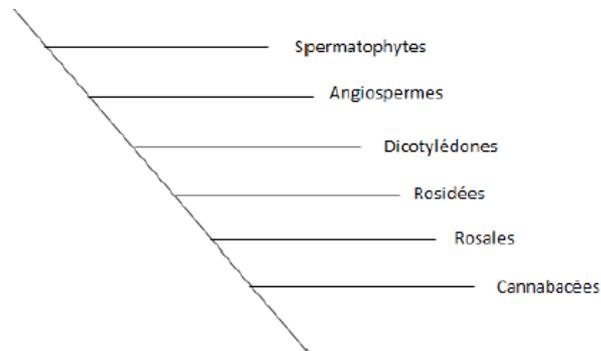


Figure 1 : Taxonomie des cannabacées selon l'Inventaire National du Patrimoine Naturel

## 2. Appareil végétatif

Le *Cannabis sativa* est une plante annuelle avec des tiges pouvant atteindre 1 à 4 mètres de haut, voir 5 mètres de haut parfois, selon les variétés et les conditions environnementales. Ses besoins en lumière vive et en sol drainé sont primordiales pour une pousse rapide et efficace. Ces tiges sont raides et creuses avec une surface cannelée. Les feuilles quant à elles sont disposées de manière opposée à la base mais alternes aux extrémités. Ces mêmes feuilles sont palmées et composées de 5 à 7 lancéoles légèrement dentés et la surface inférieure de la feuille abrite des trichomes.

La floraison du cannabis se déclenche dès lors que les jours raccourcissent. Dans la majorité des cas, les cannabinoïdes et les terpènes sont produits par la fleur femelle. Une fois qu'elle est fertilisée par la fleur mâle, la production de substances est arrêtée pour que la plante femelle produise des graines. Donc pour éviter la production de graines et ainsi favoriser une culture plus intensive, avec des conditions contrôlées, les plantes mâles sont éliminées.



1, fleur mâle ; 2 et 3 sac de pollen ; 4, grain de pollen ; 5, fleur femelle avec bractée ; 6 et 7, graine avec bractée ; 8, graine émergeant de la bractée ; 9 et 10, graine sans bractée ; 11 et 12, section de graine

Figure 2 : Planche botanique *Cannabis sativa*, Atlas des plantes médicinales

### 3. Appareil reproducteur

Il existe des pieds femelles et des pieds mâles, ce qui fait de cette plante, une plante dioïque.

Les pieds mâles sont composés de fleurs avec cinq sépales regroupés dans un périanthe avec cinq étamines pendantes à l'intérieur desquels le pollen est produit et va être disséminé.

Les pieds femelles, eux, ont un pistil associé à deux stigmates filiformes qui dépassent du calice et de fleurs en épis courts. Ces mêmes pieds étant plus robustes et moins grands que les pieds mâles et également plus riches en terpènes.

Le fruit est appelé chènevis. Il correspond à un akène lisse avec une graine brune ovoïde riche en protéines et en acides aminés essentiels.

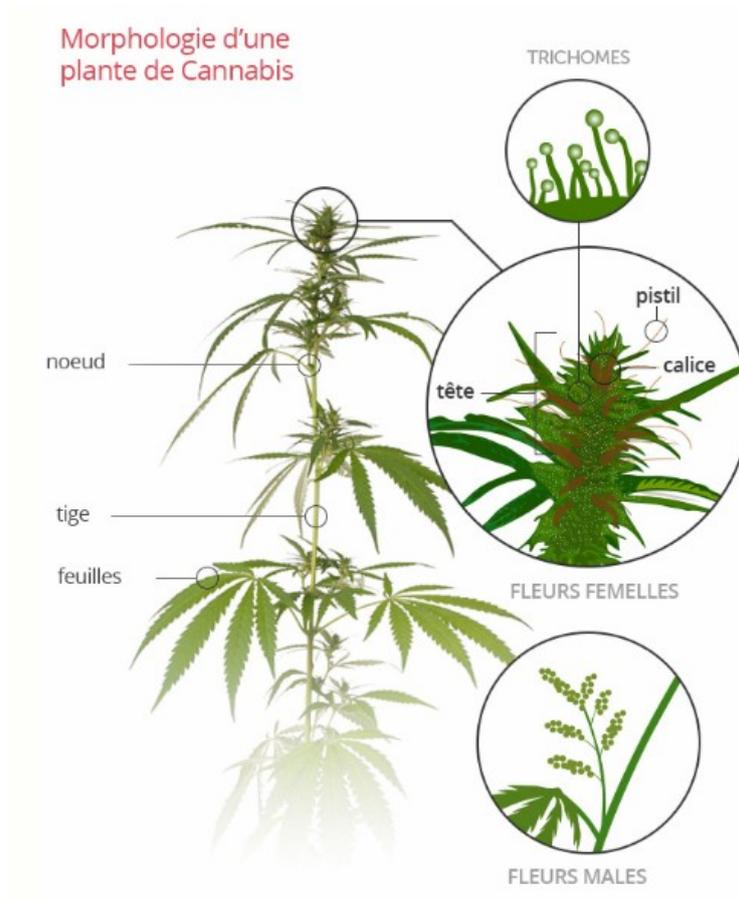


Figure 3 : Différenciation des pieds mâles et femelles d'une plante de cannabis

#### 4. Composition de la plante

##### Tiges :

Ce sont des parties riches en fibres. Il existe aujourd'hui de nombreux domaines d'applications avec ces fibres :

- dans la construction et l'isolation avec la fabrication de parpaing ou d'isolant thermique et phonique,
- dans le textile avec des vêtements et des cordages,
- dans l'automobile : bioplastique pour les tableaux de bord de voiture,
- en pharmacie comme agent antibactérien naturel (3).

##### Graines :

Aussi appelées chènevis, ces graines sont employées pour leur aspect nutritionnel puisqu'elles renferment entre 20-25% de protéines et plus de 30% de protéine dans l'huile. Cette dernière est très riche en acides gras essentiels

indispensable à notre alimentation. Elle renferme de l'acide linoléique (oméga 6) et l'acide linoléique (oméga 3). Elle comporte également une quantité importante d'acide gamma linoléique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires ayant un effet bénéfique sur les maladies à composantes inflammatoires de type eczéma et psoriasis.(4)

### Les trichomes :

Les trichomes sont des parties essentielles à la plante. En effet, le *Cannabis sativa* possède des trichomes au niveau de ses tiges, de ses bractées et à la surface de ses feuilles. Cela se manifeste par une petite protubérance assimilable à des poils de deux types : les trichomes glandulaires et les non glandulaires. Ils ont généralement une fonction de défense de la plante face à l'environnement contre le gel par exemple, ou en diminuant la transpiration et peuvent interagir avec les insectes. Pour notre cas, les trichomes glandulaires sont importants puisqu'ils ont un véritable rôle d'usine à phytomolécules. Ils sont responsables de la production de cannabinoïdes et de terpènes, en particulier les trichomes glandulaires de type « capitata stalked »(5)

A l'intérieur de ces trichomes les deux précurseurs du cannabis, à savoir l'acide olivétolique et le diphosphate de géranyle, sont transportés dans la tige jusqu'à la cavité sécrétoire. Dans cette dernière, ils sont transformés en cannabinoïdes par des enzymes : cannabis synthétases.

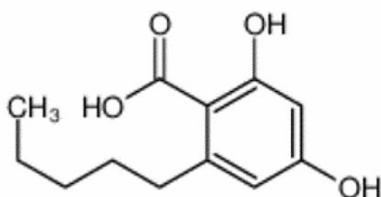


Figure 4: Acide olivétolique

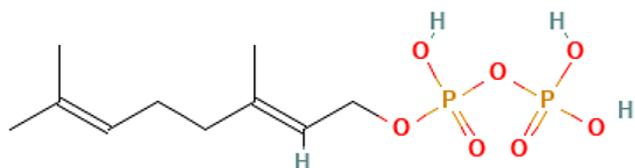


Figure 5: Géranyl diphosphate

## **B. Propriétés de ses principes actifs**

Le cannabis est une plante complexe contenant de nombreux composants chimiques appartenant à diverses classes chimiques et avoisinant les 750 molécules. On y retrouve des molécules présentes dans la plupart des végétaux comme les

terpènes, les flavonoïdes ou encore les polyphénols ou les alcaloïdes. Pour la suite de notre exposé nous nous intéresserons plus spécifiquement aux cannabinoïdes, aux terpènes et aux flavonoïdes puisqu'ils représentent tous trois la grande majorité des éléments présents dans la plante, mais ce sont également les molécules les plus actives et les plus caractéristiques. Il est donc compréhensible que le cannabis soit une plante très complexe aux nombreux effets pharmacologiques et applications médicales(5)

Tableau 1 : Différents constituants chimiques du *Cannabis sativa*

Classe chimique	Nombre de composés
<b>Terpènes</b>	<b>140</b>
<b>Cannabinoïdes</b>	<b>86</b>
Hydrocarbures	50
Sucres et molécules apparentées	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non-cannabinoïdes	25
Acides gras	23
<b>Flavonoïdes</b>	<b>23</b>
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Stéroïdes	11
Éléments	9
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

### C.Variation de la composition chimique de la plante

Précédemment, nous avons mentionné l'existence de deux sous-espèces géographiquement distinctes. C'est un élément important puisque ces régions ne disposent pas des mêmes conditions de culture, ce qui va influencer directement la

composition des plantes et plus particulièrement leur taux en THC et en CBD. Ainsi, un terrain avec un sol léger, drainé et un pH neutre va favoriser la croissance de la plante, mais la chaleur et un fort taux d'ensoleillement vont favoriser la concentration en THC par rapport à celle du CBD. Ces différents paramètres sont repris lors de culture en intérieur, avec des conditions de chaleur et d'éclairage optimales, favorisant un taux supérieur en THC par rapport à l'extérieur.

## 1. Les terpènes

Les terpènes sont le plus grand groupe de molécules composant le cannabis avec plus d'une centaine de terpènes différents. C'est également ce groupe qui est responsable de l'odeur et de la saveur caractéristique du cannabis grâce à ce côté volatil. On retrouvera principalement des monoterpènes et des sesquiterpènes dans la résine et dans l'huile essentielle, proposant tout un panel d'action. (6)

*Tableau 2 : Les différents types de terpènes et leurs différentes actions*

<b>Type de terpène</b>	<b>Actions</b>
Alpha-pinène Monoterpène	- répulsive contre les insectes - action anti-inflammatoire - bronchodilatateur - action antibactérienne avec large spectre
Béta myrcène Monoterpène	- anti-inflammatoire - sédative
Alpha-caryophyllène Sesquiterpène	- anti-inflammatoire - action antibactérienne puissante
Béta-caryophyllène Sesquiterpène	- anti-inflammatoire - antalgique - protecteur gastrique
D-limonène Sesquiterpène	- action anxiolytique importante - reflux gastro-œsophagiens
1,8-cinéol Sesquiterpène	- anti-inflammatoire - antibactérienne - antivirale

## 2. Les flavonoïdes

Ce groupe est plus petit que les terpènes, avec seulement une vingtaine de représentants. Parmi eux, on retrouvera des flavonols comme le kaempférol et la myricétine, mais également des flavones avec l'apigéninol ou la lutéoline. Le nombre de molécules est plus restreint mais il reste important par leurs actions puisqu'elles ont un pouvoir anti-inflammatoire mais surtout anti-angiogénique en inhibant la migration des cellules en agissant directement sur les récepteurs de certains facteurs de croissance.

## 3. Les cannabinoïdes ou phytocannabinoïdes

C'est le troisième plus grand groupe de molécules après les terpènes et les stéroïdes. Il regroupe environ quatre-vingt molécules participant à l'activité pharmacologique de la plante. En chef de file on retrouvera les plus connues, à savoir le THC et le CBD, présents dans la plante fraîche mais sous forme non liposoluble, donc avec une activité faible via l'acide delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Pour obtenir le THC et le CBD sous forme active, il faut une exposition à la chaleur, ce qui les rendra liposoluble. Le cannabinol (CBN), quant à lui, est obtenu par oxydation du THC.

### Le delta-9-tétrahydrocannabinol ou THC

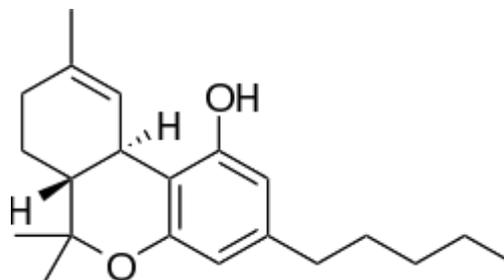
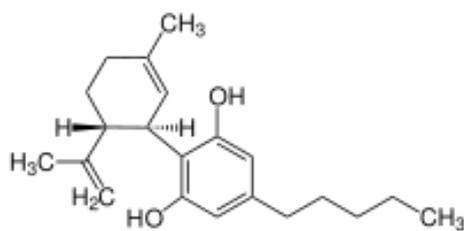


Figure 6 : Delta 9  
tétrahydrocannabinol ou THC

C'est la substance la plus étudiée et la plus connue pour ses propriétés. Elle a une structure superposable à celle des endocannabinoïdes endogènes. Dans le paragraphe précédent, il a été fait mention de la forme THCA qui prédomine dans la plante fraîche. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes, mais non psychoactives. C'est en procédant à une décarboxylation en chauffant la plante entre 125 et 150 °C qu'on obtient le THC et sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique grâce à sa lipophilie.

La concentration en THC dépendra ensuite des conditions de culture plus ou moins propices à son développement. Et son action sera variable selon la dose et le contexte d'administration bien qu'il possède une activité anti-inflammatoire, antalgique et euphorisante supérieure à d'autres molécules telles que l'aspirine ou l'hydrocortisone.

### Le cannabidiol (CBD)



*Figure 7 : Cannabidiol ou CBD*

Sa structure est proche de celle du THC, mais sans avoir une action psychoactive. Cependant, cette action reste controversée, poussant l'ANSM à classer en 2015 le CBD comme ayant des propriétés psychoactives et présentant un risque. Cette décision fut motivée par des actions au niveau du sommeil, de la vigilance et d'effets antipsychotiques.

S'ajoute à cela, une action antalgique, anti-inflammatoire, antispasmodique, anti-angiogénique et pro-apoptotique non négligeable, qui ne conduisent pas à un classement de la molécule en substance psychoactive, mais plutôt vers une extension de son potentiel dans le milieu médical encouragée par un texte du parlement européen depuis 2019 en faveur de la multiplication des études cliniques.

## D. Le système endocannabinoïde

On parle ici de système endocannabinoïde car il englobe les endocannabinoïdes (eCB) présents naturellement dans le corps, les récepteurs qui leur correspondent, ainsi que les enzymes qui les produisent et les détruisent. L'ensemble du système permet la régulation des communications intra-cellulaires nécessaires au fonctionnement physiologique du corps.

### 1. Les endocannabinoïdes et ligands endogènes

Plusieurs ligands endogènes aux récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés.

Actuellement on en compte cinq : (7)

- l'anandamide (AEA)
- le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)
- le 2-arachidonoylglycéral éther (noladin éther)
- l'0-arachidonoyl éthanolamine (virodhamine)
- le N-arachidonoyl dopamine

Parmi ces cinq ligands, AEA et 2-AG sont les deux principaux eCB, et également les plus étudiés. Le premier étant plutôt considéré comme l'endocannabinoïde du cerveau, alors que le second est plutôt considéré comme celui des tissus périphériques.

Plus précisément, l'anandamide agit sur les récepteurs endocannabinoïdes au niveau de la membrane du neurone pré-synaptique, avec une affinité plus prononcée pour les récepteurs CB1 que CB2 sur lesquels il aura une action d'agoniste partiel. La superposition de sa structure chimique avec celle du THC montre des similitudes expliquant leurs actions très proches. Cependant, l'anandamide n'est pas un agoniste spécifique du système endocannabinoïde car on le retrouve en concentration équivalente à celle de la dopamine et de la sérotonine. L'autre point important à souligner, c'est sa capacité à activer le récepteur TRPV1 qui participe à la transduction des signaux de l'hyperalgie.

À contrario, le 2-AG agit sur les deux récepteurs CB1 et CB2 en tant qu'agoniste entier des récepteurs cannabinoïdes. Il est donc bien plus puissant en terme d'efficacité que l'anandamide. Il est d'ailleurs considéré comme le ligand naturel du récepteur endocannabinoïde de type 2.

## 2. Le THC : ligand exogène naturel

Le delta-9-tétrahydrocannabinol est un ligand exogène naturel très actif sur le système endocannabinoïde, sous sa forme active via le cannabinoïde ainsi que le cannabidiol. Le THC est un agoniste partiel, avec une affinité légèrement plus prononcée pour le récepteur CB1 que le CB2.

## 3. Les récepteurs

On les appelle les récepteurs de type 1 ou CB1 et de type 2 ou CB2. Les eCB agissent sur ces deux récepteurs présents dans tout le corps, cependant leurs actions ne peuvent être entièrement imputées à ces deux récepteurs mais également à d'autres encore non identifiés à ce jour.

Les cannabinoïdes jouent un rôle très important en agissant sur CB1 et CB2 en activant, au niveau neuronal, les mêmes voies de signalisation que leurs analogues endogènes, les eCB, et ont donc le même mécanisme d'action. Une certaine disparité du point de vue de la localisation existe entre les deux types de récepteurs.

Les récepteurs CB1 sont notamment présents au niveau du système nerveux mais on les retrouve également dans certains tissus périphériques tels que les testicules, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin ou la vessie. De nombreuses études ont montré que ces récepteurs étaient fortement exprimés au niveau du cervelet, expliquant les effets sur la motricité, mais aussi au niveau de l'hippocampe, de l'hypothalamus, des amygdales et du cortex, induisant des effets psychotropes ou des difficultés de mémorisation par exemple. Ce CB1 est principalement positionné au niveau des synapses des neurones à action GABAergique. (8)

La localisation du CB2 est inversée par rapport au CB1, puisqu'on va le retrouver en plus grande quantité au niveau périphérique et non pas au niveau central. Il se situe principalement au niveau des organes périphériques tels que le

pancréas, les tissus adipeux, la rate, le thymus, mais surtout au niveau des cellules immunitaires comme les lymphocytes et les macrophages. À partir de ces données, on comprend que ce récepteur joue un rôle très important au niveau de la régulation du système immunitaire et de l'inflammation, et n'a quasi aucun effet psychoactif. À noter cependant qu'en conditions pathologiques telles que l'inflammation, les récepteurs peuvent être jusqu'à cent fois plus présents dans le SNC.

De par ses caractéristiques, le récepteur CB2 est intéressant d'un point de vue thérapeutique étant donné qu'il est peu présent au niveau du SNC mais très présent dans les structures intervenant dans l'inflammation et la douleur. À noter que de nombreuses études sont en cours pour évaluer l'effet agoniste de ce récepteur sur des pathologies inflammatoires telles que la douleur chronique ou l'athérosclérose.

(8)

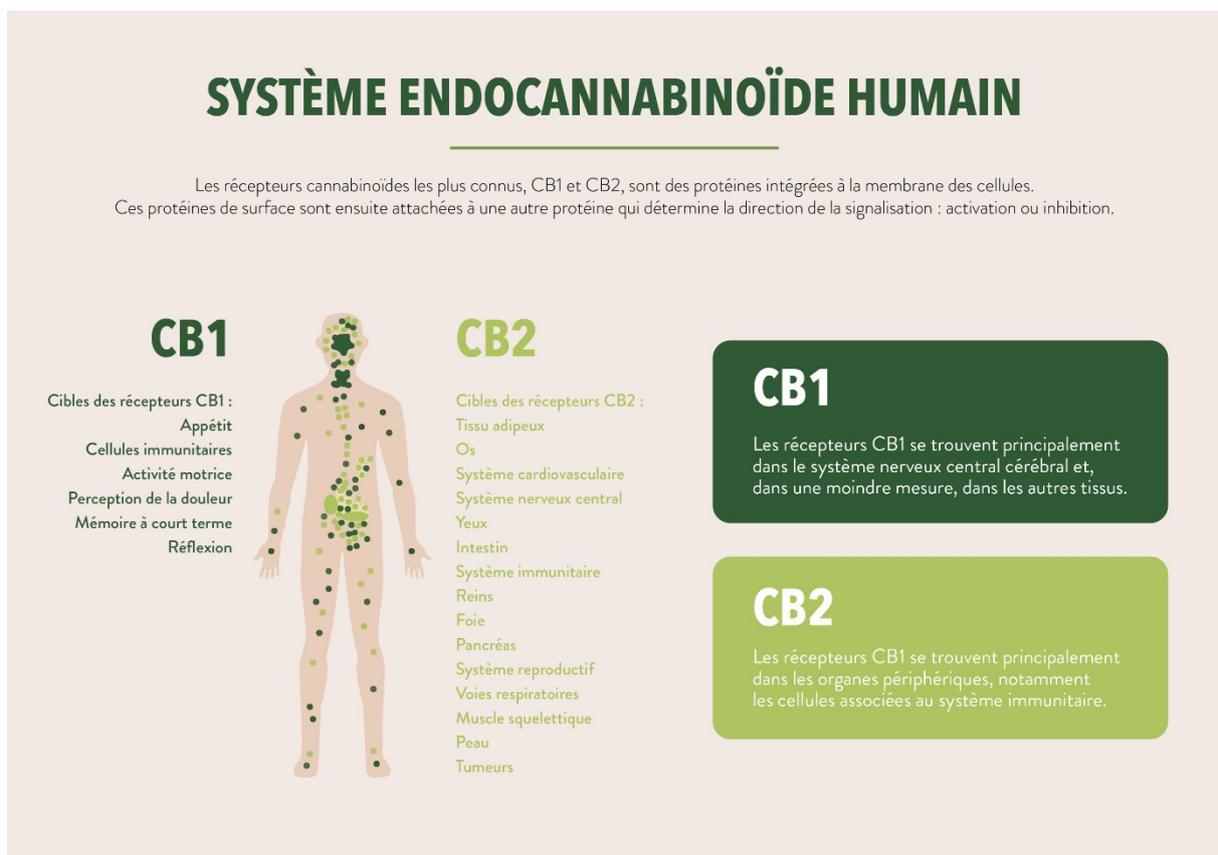


Figure 8 : Le système endocannabinoïde humain

#### 4. Effets pharmacologiques du cannabis sur le système endocannabinoïde

La pharmacologie du cannabis est assez complexe car elle est principalement due à une synergie d'action entre tous les composés qui le compose (terpènes, flavonoïdes...).

Si l'on s'intéresse plus précisément aux deux molécules principales, à savoir le THC et le CBD, on notera quelques différences. Par exemple, le THC est le composé ayant le plus d'actions pharmacologiques, agissant sur les deux récepteurs CB1 et CB2 en tant qu'agoniste partiel et ayant différents effets :

- relaxant musculaire et antispasmodique,
- immunomodulation (anti-cancéreux) et effets anti-inflammatoires (CB2),
- stimulation de l'appétit et diminution des nausées et vomissements (CB1 et CB2),
- analgésiques pour les douleurs neuropathiques et liées au cancer (CB1 et CB2),
- effets cognitifs avec une diminution de la mémoire à court terme, et anxiété (9).

La seconde molécule la plus étudiée et qui nous intéresse ici, le CBD, diffère de par son inactivité psychoactive et sa faible affinité pour CB1 et CB2. Il est d'ailleurs considéré comme un antagoniste de CB1 ce qui lui permet de venir bloquer ou même diminuer les effets du THC et notamment ses effets indésirables. Il est donc plutôt bénéfique puisqu'il diminue le déficit cognitif, de mémoire et d'anxiété du THC. En plus de ces effets, le CBD possède d'autres atouts. Ainsi, il a un fort pouvoir antioxydant ce qui lui permet de s'orienter dans le sens d'un effet anti-inflammatoire, mais il a d'autres propriétés pharmacologiques :

- anticonvulsivant,
- anxiolytique,
- anti-nauséux,
- antipsychotique,
- anti-inflammatoire,
- immunomodulateur.

## **E. Effets des principaux principes actifs du cannabis**

### **1. Effets toxicologiques aigus du cannabis (THC)**

Pour cette partie de l'analyse nous nous concentrerons d'abord sur l'intoxication aiguë correspondant à la première utilisation du cannabis dans un but récréatif. Il y aura un mélange des effets entre ceux considérés comme thérapeutiques et ceux considérés comme indésirables. Le but étant de retrouver l'effet psychoactif, procuré par le THC, en employant le cannabis à des doses suprathérapeutiques.

La puissance et la durée des effets chez un individu diffèrent selon plusieurs critères : la concentration en différentes molécules ou encore la méthode et la voie d'administration. À noter que le surdosage n'entraîne en aucun cas le décès du consommateur. Les effets du cannabis après une administration unique sont divers :

#### Effets subjectifs :

C'est là le but de la consommation de cannabis. Les effets subjectifs vont être ressentis par l'individu via une modification de l'humeur qui se traduit par une euphorie et en parallèle une sensation de bien être, d'excès de confiance en soi et l'amélioration de la sociabilité.

À ces effets s'ajoutent une impression de « planer » avec une désinhibition, un ralentissement du temps, une modification de la perception et une hyperesthésie sensorielle, aussi bien auditive, visuelle, gustative ou tactile. Par ailleurs, chez certains expérimentateurs ou personnes dépressives, cette phase peut être associée à de l'anxiété. (10)

#### Effets cognitifs et psychomoteurs :

Ces effets sont fluctuants puisqu'ils dépendent de la quantité consommée et plus précisément de la quantité de THC retrouvée dans le sang. Effets qui peuvent être prolongés jusqu'à 24 heures après l'administration. En règle générale, pour des personnes n'ayant aucun trouble psychique et avec de faibles doses, le cannabis va avoir une action au niveau du cervelet pouvant provoquer une perte de la coordination et de l'équilibre. Dans le même temps, son action sur l'hippocampe entraîne la diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation.

À contrario, pour des personnes ayant des troubles psychiques ou pour des individus ingérant de fortes doses, le cannabis peut provoquer de la paranoïa, de la dépersonnalisation, des désillusions, des pensées désorganisées et même des hallucinations.

Au niveau psychomoteur, des troubles de l'attention peuvent être observés avec un allongement du temps de réaction entraînant une incapacité du consommateur à réaliser des tâches comme la conduite automobile. Les mouvements oculaires peuvent alors survenir et être le témoin d'une intoxication au cannabis. (11)

#### Effets cardiovasculaires :

Les effets seront le reflet de la quantité de THC ingérée et se traduisent, en règle générale, par une tachycardie, une augmentation du débit cardiaque et cérébral. Parfois, une vasodilatation périphérique avec apparition d'hypotension orthostatique, d'hypersudation et de céphalées peut se produire.

#### Effets broncho-pulmonaires :

Ici on parle du cannabis fumé avec des effets s'apparentant à ceux du tabac. On aura tout d'abord une bronchodilatation immédiate et transitoire et ensuite, une inflammation avec une hyper réactivité bronchique se traduisant par une toux qui est due principalement au THC mais également aux produits de combustion qui l'accompagnent lors d'une administration fumée.

#### Autres effets :

Les autres effets se manifestent surtout au niveau oculaire, très rapidement, avec une vasodilatation et une irritation conjonctivale qui se traduisent par des yeux rouges et même une mydriase si la consommation est forte. On notera également une augmentation de l'appétit, une sécheresse buccale, des troubles digestifs accompagnés de nausées, de vomissements et de diarrhées s'il y a ingestion de fortes doses. (12)

Tableau 3: Effets toxicologiques aigus du cannabis

<b>Effets subjectifs</b>	Modification de l'humeur - euphorie, sensation de bien être - excès de confiance en soi
	Désinhibition et sensation de « planer »
	Modification des perceptions - auditive - visuelle - gustative - tactile
<b>Effets cognitifs</b>	Cervelet - perte de coordination - perte d'équilibre
	Hippocampe - diminution des capacités d'apprentissage - diminution des capacités de mémorisation
<b>Effets psychomoteurs</b>	- troubles de l'attention - allongement du temps de réaction
<b>Effets cardiovasculaires</b>	- tachycardie - augmentation du débit cardiaque et cérébral - vasodilatation, hypotension orthostatique - hypersudation, céphalées
<b>Effets broncho-pulmonaires</b>	- bronchodilatation - inflammation - hyper réactivité bronchique conduisant à une toux
<b>Autres effets</b>	- yeux rouges / mydriase - augmentation de l'appétit - sécheresse buccale - troubles digestifs type nausées / vomissements

## 2. Effets toxicologiques chroniques du cannabis

L'intoxication chronique diffère de l'intoxication aiguë par une consommation régulière et l'apparition de symptômes d'imprégnation. Une tolérance et une dépendance se mettront également en place.

### La tolérance :

La tolérance à une substance psychoactive correspond à une diminution des effets observés, pour une dose donnée, après administration répétée. Cette tolérance disparaît après une longue période d'abstinence. Les effets aigus vont être de moins en moins intenses et s'estomper plus vite au profit d'un développement d'une tolérance. C'est ainsi que les troubles cognitifs décrits plus hauts et psychomoteurs vont pratiquement disparaître. De même, d'autres symptômes comme la tachycardie, l'hypotension orthostatique, le flux de salive et la pression intraoculaire vont être diminués. Si le consommateur veut retrouver les effets similaires aux premières prises, il faudra augmenter les doses.

La tolérance et les mécanismes qui la régissent ne sont pas totalement élucidés. Une des pistes expliquant ce phénomène est une modification des récepteurs CB1. Cela se traduit par une régulation/désensibilisation, un changement de conformation ou une internalisation du récepteur entraînant une diminution de l'interaction entre les cannabinoïdes et les récepteurs CB1. Cependant, cette modification n'est pas uniforme dans le cerveau. En d'autres termes, il se produit une tolérance totale pour les troubles cognitifs par l'intermédiaire des récepteurs CB1 régulés et désensibilisés dans le striatum, le cervelet et l'hippocampe ; mais une tolérance partielle pour d'autres fonctions physiologiques. (12)

### La dépendance :

Le syndrome de dépendance est défini par l'OMS comme *l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités*. Dans cette définition, l'OMS

inclus de fait la dépendance à la fois physique (diminution ou suppression de la dose qui conduit à un syndrome de sevrage) et une dépendance psychologique (besoin d'augmenter les doses par peur de conduire à un manque). (13)

Le cannabis crée une faible dépendance physique mais la dépendance psychique est bien présente. Les deux aspects sont liés lors du sevrage avec l'apparition de symptômes physiques tels que l'hypersudation suivi d'une irritabilité et d'un état anxieux lorsqu'il y a absence de consommation.

En plus de la dépendance et des effets du cannabis, une autre conséquence de la consommation à long terme du cannabis a été mise au jour et inquiète les autorités sanitaires. Cette consommation chronique démontre qu'il y a un lien entre consommation de cannabis et apparition de schizophrénie, de troubles dépressifs ou bipolaires. Ceci est corrélé au niveau de consommation et à l'âge auquel débute le consommateur ainsi que la quantité consommée. Tous ces paramètres cumulés sont des facteurs de risques importants. La consommation régulière de cannabis chez l'adolescent et le jeune adulte provoque une diminution du quotient intellectuel et altère les capacités d'apprentissage.

S'ajoute à cela une autre conséquence préoccupante, celle d'un effet mutagène et cancérigène au niveau du système pulmonaire, mais également au niveau des testicules avec une augmentation des cancers des testicules et une diminution de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes pouvant conduire à une stérilité.

### Sevrage :

Le sevrage ne peut se produire que lorsqu'il y a une administration chronique de cannabis et donc de THC, car il semblerait que ce dernier joue un rôle essentiel dans la dépendance au cannabis. Le sevrage concerne uniquement les fumeurs quotidiens et les gros fumeurs. Un délai de 24 heures est nécessaire pour parler de sevrage avec un pic atteint entre deux à six jours. Il faut alors compter deux à trois semaines pour un retour à la normale.

Le type et l'intensité des symptômes dépendent de la concentration en THC et de l'imprégnation de l'individu, sous réserve d'être aggravés par la présence de troubles psychiatriques. (14)

Pour déterminer si un consommateur subit un syndrome de sevrage, différents critères doivent être validés grâce au DSM-5. (les éléments en bleus étant les symptômes les plus couramment rencontrés)

<p><b>A – Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongée</b></p>	<p>OUI NON</p>
<p><b>B – Au moins trois des manifestations suivantes se développent dans les jours suivant le critère A</b></p>	<p>1. irritabilité, colère ou agressivité 2. nervosité ou anxiété 3. troubles du sommeil (insomnie, rêves inquiétants) 4. diminution de l'appétit ou perte de poids 5. fièvre 6. humeur dépressive 7. au moins un symptôme physique suivant causant un inconfort important : douleur abdominale, tremblements, transpiration, fièvre, frissons ou céphalées</p>
<p><b>C – Les signes ou symptômes du critère B entraînent une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants</b></p>	<p>OUI NON</p>
<p><b>D – Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, y compris par l'intoxication ou le syndrome de sevrage</b></p>	<p>OUI NON</p>

Tableau 4 : Critères diagnostiques DSM-5 du syndrome de sevrage au cannabis

## 2. Cannabis et usage thérapeutique

### A. Utilisation de la plante

#### 1. Production de la plante

Le cannabis thérapeutique étant importé dans le cadre de l'expérimentation, la production se fait dans d'autres pays de l'UE et même en dehors de l'UE. Quoi qu'il en soit, les techniques de productions restent globalement similaires. Prenons l'exemple du producteur Bedrocan aux Pays-Bas. Après quelques années, l'entreprise a acquis le monopole dans le pays face à une seconde entreprise : le Stichting Institute of Medical Marijuana. Ce même monopole s'est étendu à l'ensemble de l'UE en devenant le premier fournisseur européen de cannabis thérapeutique en proposant cinq produits à base de fleurs de cannabis sous forme brut (Bedrocan, Bedrobinol) et granulés (Bediol, Bedica, Bedrolite). (15)

La culture du cannabis thérapeutique, aux Pays-Bas ou dans les autres pays, se fait via une culture intérieure sous serre pour contrôler au mieux les paramètres de culture. C'est-à-dire que de la graine jusqu'à la mise en conditionnement de la plante séchée, tout le processus est standardisé afin d'assurer un produit de qualité avec des concentrations en cannabinoïdes constantes au fil des productions.

A partir des concentrations en cannabinoïdes souhaitées dans le produit fini, les graines sont sélectionnées et génétiquement connues. Pour produire la première plante, une graine est utilisée pour chaque type de plante cultivée et les autres plants sont obtenus par repiquage pour éviter toutes dérives génétiques. En attendant la taille nécessaire pour être plantés en pot dans la terre sous serre, les nouveaux plants sont placés dans de la laine de roche. Cette culture sous serre est primordiale puisqu'elle permet de contrôler les paramètres ambiants tels que l'humidité, la température et la lumière et évite la contamination par les microorganismes. Les plants sont alors séchés puis les branches et les feuilles sont enlevées. Les fleurs récupérées sont alors conditionnées ou subissent une extraction de leur huile si besoin. (16)



*Figure 9 : Sélection des pieds pour une culture contrôlée*



*Figure 10 : Système d'irrigation des plants*



*Figure 11 : Contrôle de la luminosité des plants*

Les produits alors obtenus sont principalement sous forme de fleurs conditionnées telles quelles. La différence viendra de leur teneur en CBD et en THC ce qui les orientera vers une indication précise avec des effets attendus différents.

## 2. La transformation du cannabis thérapeutique

### – L'extraction de l'huile

Le point de départ de toute extraction d'huile sera la plante séchée. À partir de cette dernière, les fabricants emploieront l'une des méthodes les plus utilisées pour extraire l'huile de cannabis, à savoir l'extraction par dioxyde de carbone supercritique.

La méthode est simple : le CO<sub>2</sub> doit être porté à une certaine température et pression pour qu'il soit qualifié de supercritique et serve alors de solvant d'extraction.

Un co-solvant peut éventuellement servir d'accompagnement. Le CO<sub>2</sub> se trouve alors entre deux états, le liquide et le gaz, et est mis en contact avec la matière végétale dans l'extracteur. Cette mise en contact permet d'extraire l'huile riche en cannabinoïdes. Le CO<sub>2</sub> chargé en substances actives passe dans le séparateur modifiant alors les conditions de température et de pression. L'état gazeux est retrouvé par le CO<sub>2</sub> pendant que les extraits de principes actifs sont recueillis (17)

L'huile obtenue par cette méthode est très concentrée en cannabinoïdes et ne peut pas être utilisée en l'état. Pour obtenir les concentrations souhaitées en THC et CBD, elle est généralement diluée avec d'autres huiles comme l'huile d'amande ou l'huile d'olive. La présentation finale peut se faire dans un flacon en verre opaque mais également dans des capsules molles.

### Extraction par CO<sub>2</sub> supercritique (SCE)

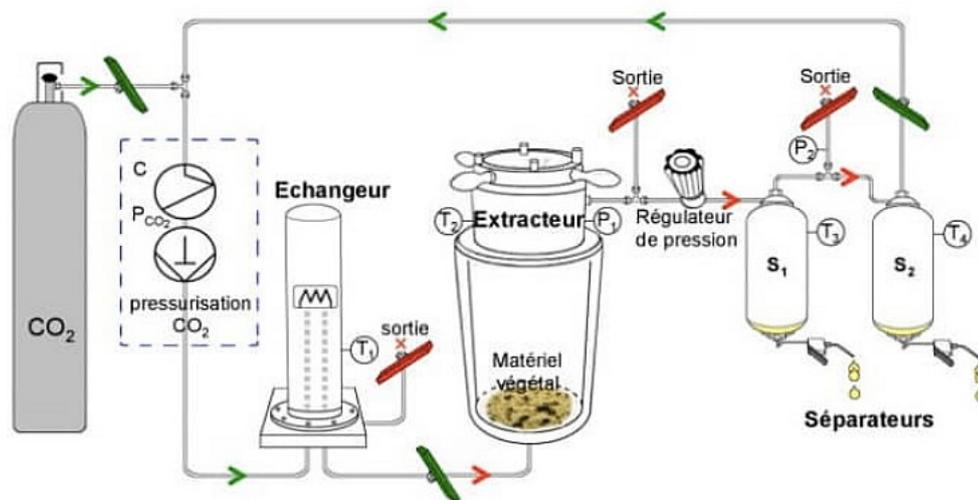


Figure 12 : Extraction des substances issues du cannabis par CO<sub>2</sub> supercritique

#### – Obtention de produits standardisés

Afin d'obtenir des produits standardisés, l'ANSM a fait parvenir aux différents fournisseurs, un document visant à établir des lignes directrices et des exigences spécifiques concernant l'approvisionnement de produits pharmaceutiques. Ce document vise également à garantir la qualité et la traçabilité de la drogue végétale et la reproductibilité des traitements avec un même profil chimique en cannabinoïdes d'un lot à un autre pour cette même drogue végétale et les produits finis.

Pour cela, des monographies existent à la Pharmacopée européenne pour la plupart des opérations d'essais et dosages. Mais l'emploi de monographies internes établies par les fabricants ou opérateurs peuvent être utilisées pour le contrôle des matières premières et des produits. Peu importe les documents utilisés, les opérateurs doivent se conformer aux exigences indiquées dans le cahier des charges de l'ANSM.

Par exemple, pour le contrôle des caractéristiques de la drogue végétale, selon le Journal officiel « *La drogue végétale satisfait aux spécifications de la monographie « Drogues végétales » (1433) de la Ph. Eur. En l'absence de monographie européenne définissant les inflorescences de cannabis, le fournisseur pourra se conformer par exemple aux spécifications de la monographie de la Pharmacopée allemande. Le fournisseur peut fixer des spécifications propres. »*

## **B. Culture du cannabis en France**

### **1. État des lieux**

La France est le premier producteur européen de chanvre industriel. Les agriculteurs déjà producteurs de chanvre souhaitent convertir leur exploitation vers un cannabis thérapeutique aux retombées économiques très importantes. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte afin de mettre en place et d'assurer la sécurité de cette culture car le principal risque est celui du détournement et du vol sur les plantations. Une réglementation spécifique doit donc voir le jour pour accompagner au mieux ce nouveau marché.

Heureusement dans ce domaine, le pays ne part pas de zéro, puisqu'un modèle existe déjà grâce à celui de la matière première de la morphine où la France se place juste derrière le premier producteur mondial d'opium légal, à savoir l'Australie. En France, la culture du pavot à œillettes est autorisée depuis 1932 avec la création de Francopia, filiale de Sanofi, seule entreprise habilitée par l'État pour la culture et la production de matières premières à activité opiacée. Pour se faire, cette société travaille sous contrat avec des agriculteurs dont l'emplacement des champs est tenu secret et sous le contrôle du Ministère de la Santé et du Ministère de l'Intérieur. Des mesures de sécurité et des règles strictes comme une clause de confidentialité concernant les mesures de protection et de sécurisation régissent la

production, ce qui peut aisément être transposé à la culture du cannabis médical.  
(18)

En ce qui concerne le cannabis thérapeutique dans le cadre de l'expérimentation, l'approvisionnement en matière première se fait depuis l'étranger, et ce, depuis le début de l'expérience car la production est toujours interdite en France. Mais, le sujet de la culture du cannabis à usage médical n'est pas totalement fermé.

## 2. Une culture du cannabis thérapeutique en France ?

La culture du cannabis thérapeutique en France dépend exclusivement de l'évolution de la législation française. Ainsi, la réglementation a récemment évolué en ce sens pour entrer dans une perspective de création d'une filière de production française de cannabis médical sur le sol français.

A l'heure actuelle, la culture du cannabis médical fait du « sur place ». En effet, la culture est autorisée de manière légale, mais aucune entreprise ou exploitant n'a encore pu se lancer dans la culture faute de directives claires et précises. Le sujet de la culture du cannabis thérapeutique en France est donc très complexe. Quelles ont été les étapes qui ont permis de légaliser la culture en France ?

Tout d'abord, un CST (Comité Scientifique Temporaire) relatif à la culture du cannabis à usage thérapeutique en France a été créé début 2022. Cinq réunions et quatre mois de recherches et de débats ont été nécessaires pour aboutir à un résultat. Lors de ces travaux, le CST avait pour objectif de définir les spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament en passant par la création d'une nouvelle filière de production française de cannabis médical avec une autorisation délivrée par l'ANSM aux établissements pharmaceutiques choisis. Six entreprises furent retenues : (19)

- Bioforcann,
- Cannapole,
- DelleD-LaFleur,
- EraCAN,
- IntselChimos,
- Santé France Cannabis.

A l'issue des différentes réunions, le CST a rendu un avis consultatif à la Directrice générale de l'ANSM qui a adressé une proposition d'arrêté au Ministre chargé de la Santé. Le Ministre chargé de la santé a alors signé le décret n°2022-194 du 17 février 2022 reprenant l'ensemble des dispositions et des réglementations. Cependant, en plus du décret, deux arrêtés ont été pris courant 2022 afin de compléter le dispositif pour permettre le lancement de la culture en France :

- un arrêté interministériel (pris par les ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'intérieur et de la santé) qui prévoit les modalités techniques de détention, de culture, d'importation, d'exportation, de transport et de stockage de la plante sur le territoire national ;
- un arrêté du Ministre chargé de la Santé sur les spécifications des médicaments à base de cannabis (notamment caractéristiques, composition, forme pharmaceutique, indications). (20)

Malgré le décret de février 2022 et les décrets qui en découlent, à l'heure d'aujourd'hui, aucune plantation de cannabis à usage médical n'a encore vu le jour sur le territoire national. Le cannabis employé dans l'expérimentation reste un cannabis d'importation.

### 3. La Creuse, un département prometteur ?

Comme mentionné ci-dessus, depuis la mise en place de l'expérimentation, l'approvisionnement en matière première ne se fait pas depuis le sol français puisque la culture n'est toujours pas définie en France. Cependant, certains départements anticipent d'ores et déjà. (21)

Le département de la Creuse est une piste qui est sérieusement envisagée pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France, depuis 2019, dans le cadre du Plan Particulier pour la Creuse (PCC) en lien avec le gouvernement. Depuis cette date, un dossier a été déposé détaillant la production, la transformation et la mise en vente du cannabis médicamenteux. L'entreprise candidate, le Canna pôle 23, a ainsi loué un ancien bâtiment militaire pour y installer un espace de culture clos et sécurisé pour la production et la recherche. À ce jour, aucune décision n'a encore été prise en faveur de ce département ou de n'importe quel autre département en France. La production sur le sol français n'a toujours pas débuté.

## **C. Perspectives les plus prometteuses d'utilisation**

### 1. Les troubles digestifs

#### Les nausées et vomissements :

Les troubles digestifs renferment un grand nombre de pathologies pour lesquelles le cannabis thérapeutique a un fort potentiel. La liste de ces troubles étant très larges, nous nous concentrerons ici sur des pathologies retenues dans le cadre de l'expérimentation. Ainsi, nous développerons par exemple les nausées et les vomissements qui représentent une grande majorité des troubles. Les autres seront disponibles en annexe dans un tableau récapitulatif.

Les endocannabinoïdes et leurs récepteurs sont présents au niveau du système digestif, ce qui leur permet de jouer un rôle dans la prévention des nausées et des vomissements. Des études ont montré plusieurs choses. Tout d'abord, sur les modèles animaux, les cannabinoïdes agonistes ont montré leur efficacité sur le SNC par action directe. Ensuite, les études ont montré une efficacité du THC seul, du THC et du CBD sur les nausées et vomissements chimio-induits par rapports au placebo. Des médicaments sont déjà sur le marché pour ce type d'indication : le Marinol et le Syndros à base de THC de synthèse, le Cesamet avec un analogue du THC synthétique ; et le Sativex à base de THC et de CBD naturels sous forme de spray buccal. Ces formes sont à associer avec les traitements classiques afin d'améliorer les nausées et vomissements des patients sous chimiothérapies. Leur emploi seul n'est donc pas préconisé car c'est bien leur association avec les traitements classiques qui conduisent à une synergie d'action.

#### Les troubles de l'appétit :

Par ailleurs, le Marinol et le Syndros sont également employés dans un autre type de trouble : la perte d'appétit et l'anorexie. Lors de l'utilisation du cannabis en usage récréatif, les usagers rapportent très fréquemment la stimulation de l'appétit comme effet. Concrètement, le THC et les agonistes CB1 interviennent tous deux au niveau de l'homéostasie énergétique, aussi bien en périphérie via les intestins qu'au niveau central. Dans le cadre du SIDA ou de certains cancers par exemple, le cannabis stimule l'appétit et diminue les nausées ou la sensation de dégoût des

aliments, augmentant le nombre de prises et les quantités alimentaires chez une personne souffrant de troubles alimentaires et augmentant alors mécaniquement le poids de cette dernière.

#### Autres troubles digestifs :

Puisque le système endocannabinoïde joue un rôle dans l'homéostasie intestinale, il aurait des effets bénéfiques sur les ulcères gastriques, la maladie de Crohn, les diarrhées sécrétoires et le syndrome du côlon irritable. L'augmentation anormalement importante de sécrétions gastriques active les récepteurs CB1 qui vont réduire ces dernières mais également réduire la motilité intestinale, conduisant peu à peu à une protection gastrique. Les récepteurs CB2, quant à eux, vont avoir un effet sur la muqueuse en réduisant l'inflammation et l'érosion qui en découle. (22)

## 2. Les troubles psychiatriques et neurologiques

#### Les troubles psychiatriques :

L'emploi du cannabis se concentrerait plus particulièrement sur les troubles du sommeil et l'anxiété de façon générale. Cependant, ces bénéfices sont à nuancer du fait des effets indésirables qu'induit le cannabis. Il y aurait une composante dose-dépendant et patient-dépendant selon le terrain psychique de la personne, sa personnalité et si le patient est répondeur ou non. Cela se traduirait par une réaction positive ou négative du point de vue psychiatrique.

En ce qui concerne le sommeil, le CBD pourrait traiter l'insomnie et la somnolence diurne excessive. Alors que le THC, lui, réduirait le temps d'endormissement, mais une utilisation au long cours peut altérer le sommeil.

Pour l'anxiété, l'usage du cannabis peut être à la fois anxiolytique et anxiogène. Le THC et le CBD ont des profils différents. À faible dose, le THC est anxiolytique, alors qu'à forte dose il est anxiogène et surtout chez les personnes n'ayant jamais consommé. À contrario, le CBD est toujours anxiolytique puisqu'il agit sur le système limbique et paralimbique. Il peut même contrebalancer les effets du THC. (23)

### Les troubles neurologiques :

Concernant les troubles neurologiques, on s'intéressera principalement aux problèmes de spasticité, de convulsions et de douleurs.

Tout d'abord la spasticité. On note que 85% des patients atteints de SEP, souffrent de spasticité. Des traitements existent mais leur efficacité restent patient-dépendant ou ne sont pas tolérés. Pour ces raisons, le recours au cannabis peut être envisagé, d'autant plus que des modèles animaux ont démontré son efficacité. Ainsi selon ces mêmes modèles animaux, lorsqu'un individu est atteint de SEP, la concentration en endocannabinoïdes est bien plus élevée que chez un individu non atteint. L'utilisation du cannabis va alors diminuer cette concentration et par conséquent diminuer la spasticité ainsi que les autres maux accompagnant la maladie comme la spasticité de la vessie ou les problèmes de sommeil.

De plus, le cannabis jouit d'une bonne tolérance, à l'inverse des autres traitements. À l'heure actuelle, un médicament à base de THC et de CBD existe pour traiter les patients atteints de SEP : le Sativex.

L'autre emploi du cannabis médical concerne les convulsions induites par une épilepsie sévère et réfractaires aux traitements classiques. Le THC a montré des propriétés anti-convulsivantes par action sur les récepteurs CB1, alors que le CBD, lui, a une très faible affinité pour ces récepteurs. Le mécanisme d'action précis n'a pas encore été élucidé et des hypothèses sont à l'étude, cependant les résultats seraient prometteurs et montrent une amélioration des symptômes par la diminution de la fréquence des convulsions, tout en ayant très peu d'effets indésirables.

Aujourd'hui, seul l'Epidiolex, à base de CBD, est autorisé dans le traitement de deux formes d'épilepsies sévères chez les enfants : le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet. (24)

### Les douleurs neuropathiques :

La dernière utilisation du cannabis concerne les douleurs neuropathiques. Ces dernières sont difficiles à traiter du fait de leur origine très variée et de leur mécanisme complexe. Bien qu'elles soient très hétérogènes, ces douleurs impactent toutes la qualité de vie des patients. Le cannabis va agir sur les récepteurs CB1 en jouant le rôle d'agoniste et de modulation des voies d'inhibition supra spinales descendantes avec malgré tout une efficacité modérée sur les douleurs chroniques.

Avec des résultats prometteurs et de nombreuses études, son utilisation dans les douleurs neuropathiques est une option plausible en soutien aux traitements classiques.

Ainsi, il a été montré qu'une synergie d'action existait entre l'emploi de cannabinoïdes et d'opioïdes, diminuant les doses de ces derniers et diminuant de ce fait leurs effets indésirables. Les CB1 sont dix fois plus concentrés dans le cerveau que les récepteurs opioïdes mu, sachant que ces deux types de récepteurs sont généralement situés dans les mêmes zones. Une réaction en chaîne va avoir lieu puisque les agonistes aux récepteurs aux cannabinoïdes vont augmenter la libérations de peptides opioïdes endogènes et l'expression de leur gène pour leur synthèse. Une synergie s'opère alors, mettant en avant l'emploi du cannabis médical avec ou en remplacement des opioïdes afin d'éviter le trop grand nombre d'effets indésirables.

### 3. Pathologies immunitaires et inflammatoires

L'emploi du cannabis dans les douleurs chroniques inflammatoires est en quelque sorte une extension de son emploi sur les douleurs neuropathiques. En complément de son action analgésique, le cannabis va également agir sur l'aspect inflammatoire de ce type de douleurs. Par contre, il n'est pas efficace sur les douleurs aiguës. Malgré tout, son utilisation reste variée, allant de la polyarthrite rhumatoïde, ou des cancers, ou encore des inflammations chroniques de l'intestin, en passant par les fibromyalgies, ou même les lumbagos... Son usage reste donc très large.

Le cannabis va moduler l'action des CB1 périphériques et les CB2 et avoir un impact sur le système immunitaire. Notamment les agonistes aux CB2 qui ont un effet immunomodulateur en diminuant la migration des cellules immunitaires. Ainsi, l'augmentation des endocannabinoïdes et de leur récepteur diminuent les réactions inflammatoires, alors que leur diminution ou leur absence augmente les réactions inflammatoires.

#### 4. Troubles divers

Cette catégorie de troubles regroupe des pathologies où l'utilisation du cannabis pourrait apporter des bénéfices et soulager les symptômes mais sont plus anecdotiques et manquent de preuves fiables. Des études doivent être menées afin d'envisager un emploi. On citera notamment :

- la bronchodilatation,
- l'amélioration des troubles respiratoires,
- la destruction de tumeurs cancéreuses (neurologiques),
- les troubles auditifs, vertiges ou troubles de l'équilibre,
- les troubles oculaires avec notamment les glaucomes et autres troubles,
- le prurit et les démangeaisons : expérience de patients,
- les troubles de l'attention et hyperactivité : expérience de patients.

La plupart des indications ci-dessus reposent sur des expériences de patients et n'ont pas fait leur preuve avec des protocoles standardisés comme un médicament classique. De plus, l'utilisation du cannabis en France est encore illégale ce qui pousse les patients à se procurer les médicaments de façon illégale, dans d'autres pays pour traiter leur pathologie.

#### **D. Réglementation et accès : comment s'y retrouver ?**

##### 1. Réglementation du cannabis en France

D'après l'article R5132-86 du Code de la santé publique, « *la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et de tous ses dérivés* » sont interdits. (25)

Cet article du Code de la santé publique a été modifié par le décret n° 2013-4731 du 5 juin 2013 concernant l'usage médical. Il permet ainsi à l'ANSM d'octroyer une AMM à des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis et ses dérivés cannabinoïdes en autorisant « *les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatif* » à ces spécialités. C'est notamment grâce à cette modification de la

législation que le Sativex a pu obtenir son AMM en France. Mais le décret autorise uniquement l'usage de médicaments à base de cannabis et non pas la consommation de cannabis dans le sens large du terme.

C'est notamment du fait du problème de légalisation de cette substance que l'usage du cannabis thérapeutique est entravé. De la recherche aux essais cliniques en passant par le manque de formation et d'information des professionnels de santé, le statut du cannabis est bloqué par des démarches administratives complexes.

Du point de vue de l'opinion publique, le cannabis reste une substance nocive pour la santé avec une qualification de drogue douce qu'il faut pénaliser. Mais avec le temps, les Français sont prêts à un changement de politique face au produit mais de manière encadrée. Selon un sondage mené par l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP) en mai-juin 2018 sur le sujet du cannabis, plusieurs questions ont été posées à 2005 Français. Parmi les questions, celle d'en posant le cadre d'une production dans un marché régulé, 42% sont en faveur d'entreprises sous licence d'État, 30% l'État directement et 17% à des organisations à but non lucratif.

Cela est de bon augure lorsqu'il s'agit de l'avenir pour le cannabis thérapeutique. Par exemple, lorsqu'il s'agit d'autorisation du cannabis thérapeutique sur ordonnance pour certaines maladies, les Français sont beaucoup plus unanimes avec 82% favorables et 73% sont favorables à un financement des recherches sur ce sujet et 62% pensent que le cannabis médical devrait être accessible sous toutes ses formes, aussi bien en médicaments, qu'en fleurs séchées ou qu'en huile. Les mentalités s'orientent donc plus sur une autorisation du cannabis plutôt thérapeutique qu'une autorisation totale, le tout avec une régulation et un encadrement bien défini.

## 2. Pourquoi autant d'ambiguïtés autour de la commercialisation du cannabis ?

Selon un article de Le Monde paru le 18 juin 2018, tout est une question de clarté dans la formulation. (26)

La loi française est claire : pour tout produit fini, le taux du THC doit être égal à 0%, alors que celui du CBD, lui, n'a pas de seuil puisqu'il n'est pas considéré comme stupéfiant. Et c'est d'autant plus paradoxal que ce dernier est même présenté comme du cannabis light. Le CBD génère autour de lui une réelle ambiguïté puisqu'il n'est ni

interdit, ni autorisé. C'est ce flou autour de cette substance et c'est ce qui a participé à l'effet de mode et au développement du produit.

Certains ont ainsi profité du flou juridique en commercialisant en 2014 une cigarette électronique au chanvre qualifiée de « première vaporisateuse thérapeutique 100% légale, déstressante et relaxante », des qualités que seule l'ANSM peut délivrer. En définitive, les vendeurs mentionnent que leur produit contient moins de 0,2% de THC alors que ce taux doit en principe s'appliquer à la plante en début de processus et non pas au produit fini présenté aux usagers.

D'autres arguments en faveur des bienfaits du CBD ont été mis en avant comme des effets « apaisants » pour les personnes souffrant d'anxiété, de difficultés de sommeil mais aussi de douleurs chroniques ; bienfaits qui proviennent d'une interaction entre le CBD et le système sérotoninergique. Même si les produits proposés dans le commerce sont vendus sous l'étiquette CBD (extraits naturels de fleurs ou fleurs entières de cannabis), ils contiennent malgré tout un peu de THC, même en infime quantité.

Par exemple, des laboratoires se lancent dans la fabrication de produits à base de CBD sous forme d'huile. Certains, comme le laboratoire Sensilia spécialisé dans le CBD bio, a un statut classique d'entreprise de compléments alimentaires ou de parapharmacie. C'est-à-dire qu'on retrouve une campagne marketing par exemple, un site internet, des titres accrocheurs comme une production 100% française.

A l'heure actuelle, depuis le lancement de l'expérimentation en mars 2021, le gouvernement français a changé le statut du cannabis médical en un statut de cannabis légal uniquement pour l'usage thérapeutique et non pas pour une commercialisation et une utilisation légale au quotidien. En résumé, la consommation de cannabis dans un cadre récréatif est toujours prohibée.

### 3. Le cannabis médical

Le débat autour du cannabis et de son usage dans le domaine médical n'est pas une nouveauté. Cela fait plusieurs années que des discussions ont lieu entre différentes parties : le monde médical, les patients l'État et les industriels. De ces échanges sont apparus de nouveaux termes pour tenter d'identifier les différentes utilisations autour du cannabis médical. Mais malheureusement, sous la pression de

la médiatisation et l'amalgame entre cannabis à usage médical et CBD, de nombreuses confusions ont vu le jour.

En définitive, le cannabis, médical ou thérapeutique, se divise en deux catégories avec d'un côté les spécialités pharmaceutiques ayant une AMM et d'un autre côté les préparations contenant des cannabinoïdes. À l'heure d'aujourd'hui en France, il n'y a que la catégorie des spécialités pharmaceutiques qui a une existence légale. Malheureusement, elle ne concerne qu'une faible partie de patients avec par exemple 558 AAC (Autorisation d'Accès Compassionnel, ex ATU) pour l'Epidyolex depuis 2018. (27)

Cet emploi est donc encore très restrictif et non généralisé ce qui marginalise encore plus fortement le cannabis dans une notion d'accès à certains « privilégiés » et non pas faisant partie intégrante du parcours de soins.

L'un des objectifs de l'expérimentation est de casser cette barrière d'accès aux soins ainsi que les mentalités d'une substance néfaste pour la santé lorsqu'elle n'est pas encadrée.

Par ordre de comparaison, le cannabis sous forme de drogue, donc illicite, contient en général autour de 15% de THC, alors que le cannabis thérapeutique est plus légèrement dosé en THC.

#### 4. Le cannabis récréatif

Ce type d'emploi est par définition l'opposé du cannabis thérapeutique puisqu'il renvoie à une consommation illicite dont l'objectif est de se détendre, d'être désinhibé et en pleine euphorie. Ce type d'emploi regroupe deux types de consommation principalement : l'un avec une visée plutôt sociale, et l'autre avec une visée plutôt auto-thérapeutique.

Du point de vue de l'usage social, les consommations auront pour objectif l'intégration à un groupe ou le partage de sensations nouvelles avec un effet de désinhibition que l'on retrouve plutôt chez les adolescents dans un cadre festif.

A contrario, le cannabis à visée auto-thérapeutique est plus généralement une pratique solitaire qui a pour objectif de soulager des sensations anxieuses ou dépressives. Néanmoins, il y a un point commun avec le cannabis à visée sociale, puisqu'il touche également de jeunes adolescents. Cet usage pose problème étant

donné qu'il peut cacher des problèmes psychiques plus profonds avec notamment des troubles psychiatriques. Il peut également aggraver ces troubles sans les traiter.

Une autre catégorie de personnes est touchée par ce phénomène d'auto-thérapeutique : les personnes plus âgées et atteintes de pathologies chroniques douloureuses et de façon plus générale encore, les personnes souffrant d'effets indésirables à la suite de traitements comme les chimiothérapies. On retrouve alors le type de population visée par la mise en place de l'expérimentation car ces personnes n'utilisent le cannabis qu'à des fins médicales et non pas récréatives.

## 5. Le cannabis « bien-être »

Cette appellation a vu le jour dès l'apparition du CBD et du marché qui gravite autour de cette molécule. C'est grâce à l'absence d'effet psychotrope, par rapport à son voisin le THC, mais également grâce à son effet relaxant que le CBD a pu être classé comme un cannabinoïde à part, autant d'un point de vue médiatique que social.

Pour l'usage « bien-être », seul le CBD est concerné et non pas le THC. Cette confusion entre les différents termes et usages est apparue depuis que le CBD fait l'objet d'un puissant effet de mode en 2018. En peu de temps, des dizaines de boutiques spécialisées en produits dérivés ont été ouvertes à travers la France. Ces dernières ont trouvé une « faille » légale en vendant des produits présentant un taux très faible de THC, mais une plus grande concentration en CBD.

Avec cette terminologie qui reste floue, d'autres acteurs en faveur de la diffusion du CBD entrent en jeu. C'est notamment le cas des producteurs du chanvre en France. Les entreprises et le syndicat national du chanvre français militent activement pour ouvrir le marché sur le sol français et éviter le monopole via « internet ». Ils s'emploient alors à diffuser l'image d'un cannabis « bien être » plutôt que récréatif et à lutter contre son image négative dans l'idée collective. Là où les choses se compliquent c'est qu'ils utilisent à leur compte le débat à propos du cannabis médical pour promouvoir le cannabis « light ». Ce qui engendre une confusion dans l'opinion collective et un amalgame entre le cannabis bien être et le cannabis thérapeutique. Or, ce dernier est très encadré par le milieu médical, alors que l'autre non, puisqu'il reste puni par la loi française.

Cette catégorie de cannabis light fait graviter autour de lui tout un éventail de produits alimentaires, de cosmétiques ou de compléments alimentaires qui intègre le concept très tendance du Novel food. Le consommateur et le patient potentiel sont donc perdus au vu des nombreuses appellations et normes administratives. Surtout que ces compléments alimentaires par exemple, sont présentés comme ayant des propriétés anti-stress ou apaisantes et qu'ils sont disponibles un peu partout dans des boutiques spécialisées et même en pharmacie de ville.

Bien que sa diffusion reste légale, il faut rester prudent puisque des études actuelles tendraient à montrer que le CBD produirait une libération de dopamine avec des effets psychoactifs, au même titre que le THC et d'autres drogues. Cependant, une chose est certaine, quel que soit l'usage, la présence de THC est interdite dans tous les produits finis, même ceux aux CBD.

En définitive, il existe différents termes pour parler d'une même plante mais les composés différents qui la composent engendrent une confusion autour de la compréhension de l'usage thérapeutique du cannabis.

## **Partie 2 : Cadre d'utilisation**

### **1. Mise en place de l'expérimentation**

#### **A. Définition et objectifs de l'expérimentation**

Selon l'ANSM, l'expérimentation permet de tester, dans des conditions réelles, la mise en place d'une nouvelle politique publique. Elle évalue des solutions sur le terrain, durant un temps limité, afin d'en mesurer les effets et favoriser une prise de décision. L'expérimentation est ainsi différente d'un essai clinique. Pour être qualifiée d'expérimentation, il faut réunir trois conditions : (28)

- définir un objectif et une hypothèse que l'on cherche à valider,
- il doit y avoir un caractère temporaire,
- l'expérimentation doit s'accompagner d'une évaluation dont les conclusions doivent permettre d'éclairer la décision publique pour permettre une généralisation.

De ces trois conditions découlent naturellement les objectifs de l'expérimentation, à savoir :

- on cherche à évaluer la faisabilité et la sécurisation du circuit du cannabis à usage médical de sa fabrication jusqu'à sa dispensation. En effet, évaluer l'efficacité du cannabis thérapeutique n'est pas un objectif ici, puisqu'il a déjà été démontré dans de nombreuses études cliniques ;
- le caractère temporaire se caractérise par une expérimentation de deux ans du 26 mars 2021 au 25 mars 2023 bien qu'une prolongation d'un an fut décidée au travers de la loi du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale continuant l'expérimentation jusqu'au 25 mars 2024 ;
- les résultats de l'expérimentation devraient à terme, amener à une autorisation généralisée de l'utilisation du cannabis thérapeutique et élargir son emploi dans d'autres indications.

## 1. Les raisons de l'expérimentation

Quelles ont été les motivations de cette expérimentation ?

Pour rattraper le retard de la France par rapport à ses voisins, l'ANSM décide de se pencher sur la question de l'utilisation du cannabis thérapeutique. Plusieurs facteurs sont à l'origine de sa décision :

- l'accumulation et la multiplication de données scientifiques qui tendaient à prouver que le cannabis thérapeutique avait toute sa place dans un certain nombre de pathologies précises et plus particulièrement sur certains symptômes,
- une demande grandissante d'une partie des patients et du personnel de santé,
- l'utilisation déjà croissante dans un certain nombre de pays européens (Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni etc) et non européens (Canada, Israël, 33 Etats des Etats-Unis etc) (28).

L'emploi du cannabis thérapeutique est devenu un enjeu de santé publique pour de nombreuses pathologies dans lesquelles l'arsenal thérapeutique actuel est inefficace et dans lesquelles le besoin de soulager des symptômes est une nécessité pour de nombreux patients. Tout cela dans un contexte d'accélération d'études de l'ensemble de la communauté scientifique portant sur les effets bénéfiques du cannabis médical et de nombreux résultats positifs, notamment via l'Epidiolex sur le syndrome de Lennox Gastaut et de Dravet.

## 2. Les Français et le cannabis

L'expérimentation arrive en France dans un contexte nouveau. Tout d'abord, il faut savoir que cette expérimentation a mis plusieurs années avant d'aboutir. En effet, malgré une utilisation de plus en plus accrue dans le monde médical en Europe et dans le reste du monde, le cannabis thérapeutique est resté un sujet très controversé en France pendant plusieurs années, à la fois au niveau de la classe politique, au niveau des professionnels de santé mais également au niveau des patients.

En effet, d'un côté, certains élus craignaient qu'à la suite de l'expérimentation il y ait une forte demande autour du cannabis thérapeutique et dans son prolongement une légalisation du cannabis non thérapeutique dans la population générale. Et d'un autre côté, une partie du personnel soignant et même une partie de la population générale, dont les malades, s'interrogeaient puisque le cannabis a toujours été représenté comme une substance psychotrope et illégale entraînant une dépendance. Le côté péjoratif du cannabis a donc été ici contre-productif et il a fallu prendre un temps pour la discussion et déconstruire ces idées reçues avec une explication notamment sur la différence entre le cannabis médical et le cannabis dans son utilisation récréative et illégale.

Ce n'est que ces dernières années, qu'il y a eu un tournant dans la perception du cannabis médical par le grand public. La multiplication de reportages, la multiplication de publications d'articles de journaux, d'études, les exemples d'utilisation chez nos voisins proches comme les Pays-Bas ont participé à ce changement de perception dans l'univers collectif.

Une enquête de 2018 de l'IFOP, pour le laboratoire Terra Nova, confirme d'ailleurs ce changement d'opinion auprès de la population française. On ne retiendra que quelques chiffres sur l'ensemble de l'enquête. Ainsi, 82% des sondés sont favorables à l'emploi du cannabis en usage thérapeutique et dans un cadre bien défini et précis. Et 56% sont pour une prise en charge et un remboursement par la sécurité sociale. (29)

## **2. Les étapes clés**

### **A. Réflexion et établissement du cadre administratif : 2018-2019**

La mise en place de l'expérimentation a nécessité quelques étapes de réflexion préalables. (30)

En septembre 2018 a été créé *un comité scientifique pluridisciplinaire composé de professionnels de santé et de patients et qui a pour rôle d'estimer l'intérêt de la mise à disposition du cannabis médical en France*. Il avait pour base de réflexion les dernières données scientifiques, la demande grandissante des patients et du personnel soignant ainsi que les expériences des nombreux pays voisins.

En décembre 2018, ce comité donne un avis favorable à la mise en place d'une expérimentation pour les patients dans certaines situations cliniques.

A partir de janvier 2019 et jusqu'en juillet 2019, un autre comité, *le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST)*, devait définir les modalités de l'expérimentation et un cadre permettant de sécuriser sa mise en place. Il met véritablement en place les bases de l'expérimentation. Ce dernier était également composé de professionnels de santé et de patients.

Son objectif était de préciser les médicaments utilisés durant l'expérimentation, les conditions de prescription et de délivrance, les modalités de formation pour les médecins et les pharmaciens, les informations à destination des patients ainsi que la mise en place du registre de suivi des patients.

En octobre 2019, création d'un CSP (comité scientifique pluridisciplinaire), pour la mise en œuvre pratique de l'expérimentation et son évaluation future.

Enfin en décembre 2019, l'Assemblée Nationale valide et confirme le lancement de l'expérimentation pour deux ans en la confiant à l'ANSM. Elle aura pour mission de suivre les résultats, notamment sur l'efficacité et sur la sécurité du circuit.

Cinq indications ont été retenues par le comité pour l'ensemble de l'expérimentation :

- certaines formes d'épilepsies sévères,
- certains symptômes liés au cancer ou à ses traitements : douleur, fatigue, nausées/vomissements, trouble du sommeil, inquiétude, perte d'appétit, tristesse,
- les douleurs neuropathiques,
- les situations palliatives,
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques (SEP) et des autres pathologies du système nerveux central (hors SEP).

Toutes les pathologies ne sont pas concernées par l'expérimentation de cannabis thérapeutique. Certaines maladies n'ont pas été retenues du fait d'un potentiel effet délétère du cannabis thérapeutique. On peut citer les troubles psychotiques tels que la schizophrénie du fait d'une possible aggravation des symptômes ou alors les états dépressifs du fait de la diminution de l'efficacité des antidépresseurs associés aux cannabinoïdes. Ainsi, une liste de contre-indication voit assez rapidement le jour :

- antécédents personnels de troubles psychotiques (ex : schizophrénie),
- insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive,
- insuffisance rénale sévère,
- maladies ou antécédents de troubles cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde),
- maladies ou antécédents de troubles cérébrovasculaires sévères (ex : AVC),
- femmes enceintes ou allaitantes (31).

## **B. Sélection des fournisseurs et lancement de l'expérimentation : 2020 à juin 2021**

En octobre 2020, le Conseil d'État fait paraître le décret autorisant l'expérimentation du cannabis médical sous forme de médicament et lançant l'appel à candidatures pour les fournisseurs.

Dès le mois de janvier 2021, on a une *sélection des six binômes fournisseurs/exploitants retenus pour l'expérimentation*.

Le 26 mars 2021 c'est le lancement de l'expérimentation avec l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient. Dès lors, il y a une *publication de la liste des structures de référence et des pharmacies participantes que ce soit des PUI ou des officines de ville*. C'est également l'ouverture de la formation aux professionnels de santé, la mise à disposition du registre de suivi des patients, le ReCANN ainsi que la mise en route des approvisionnements des pharmacies.

## **C. Expérimentation et suivi : juin 2021 à aujourd'hui**

Dès le mois de juin 2021, soit trois mois après le début de l'expérimentation, un CST (Comité Scientifique Temporaire) est créé pour le suivi du bon déroulement de l'expérimentation. Il se réunit chaque mois depuis cette date et il a un rôle également très important puisqu'à la fin de l'expérience il rend un avis sur les données d'évaluation recueillies tout au long de l'étude et sur l'encadrement de la mise sur le marché et de l'utilisation du cannabis médical. (32) . Pour cela, il a auditionné associations de patients, sociétés savantes pour permettre la réflexion quant à l'élargissement, à terme, des indications retenues pour les futurs patients qui pourront bénéficier de ce traitement.

Le comité est composé de 16 membres dont 4 patients. Le reste des membres se composent de *médecins généralistes, de spécialistes des indications thérapeutiques retenues pour le cannabis médical, de pharmaciens et de représentants des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance*. La diversité des personnes présentes à ce comité permettra de couvrir et d'anticiper la plupart des problématiques qui se présenteront potentiellement lors de l'expérimentation afin d'analyser plus rapidement et plus efficacement.

En août 2021, la directrice générale de l'ANSM (Christelle Ratignier Carbonneil) notifie la création d'un Comité scientifique temporaire « Culture en France du cannabis à usage médical » qui devra spécifier les techniques de chaîne de production allant de la plante au médicament. Onze membres composent ce comité. Plusieurs ministères et institutions sont représentés, preuve que la décision de la culture du cannabis en France est un sujet complexe qui touche une multitude d'acteurs. En plus du Président du Comité, Monsieur Authier Nicolas ; *on retrouve également des représentants du Ministère de l'agriculture, de la santé, de l'intérieur, de l'économie, un représentant du Conseil national de l'ordre des pharmaciens, deux représentants de l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE), deux personnes qualifiées (informent et aident les usagers à faire valoir leurs droits, sollicitent et signalent aux autorités les difficultés ou éventuelles situations de maltraitance et assurent un véritable rôle de médiation de l'utilisateur et l'établissement ou service)*.

En février 2022 paraît le décret autorisant la culture en France de cannabis à usage médical, ainsi que la première réunion du comité pour la culture en France du cannabis à usage médical.

La séance de travail de mai 2022 est dédiée aux opérateurs économiques du cannabis médical. Un appel aux candidats est lancé plus tard sur le site même de l'ANSM.

En mars 2022 est mis en place le comité scientifique permanent (CSP) mixte pharmaco et addictovigilance qui permet de discuter de façon collégiale sur le rapport relatif aux effets indésirables recueillis par les centres de pharmacovigilance dans le cadre de l'expérimentation. Le but étant de confirmer le profil de sécurité du cannabis médical, ou dans le cas contraire, de prendre des mesures si le profil n'est pas certifié.

En avril 2022, par anticipation de la fin de l'expérimentation se déroule le *début des auditions des sociétés savantes et des associations de patients concernant les potentielles futures indications du cannabis médical.*

Enfin, le 26 septembre 2022, soit six mois avant la fin officielle de l'expérimentation, le rapport d'évaluation par le Ministère chargé de la santé est remis au Parlement pour une analyse et une probable autorisation d'une généralisation de l'usage du cannabis à usage médical.

### 3. Les fournisseurs/exploitants et cahier des charges

#### A. Les différentes formes et dosages de médicaments mis à disposition

Pour ne pas faire d'amalgame avec le cannabis non médical et pour éviter les risques pour la santé, la voie d'administration « fumée » a été exclue. Seule deux formes galéniques ont été retenues (32) :

- une forme pour inhalation par vaporisation avec des sommités fleuries de cannabis ou des fleurs séchées contenant du THC et/ou du CBD,
- une forme orale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse sous forme de capsule avec toujours du THC et/ou CBD.

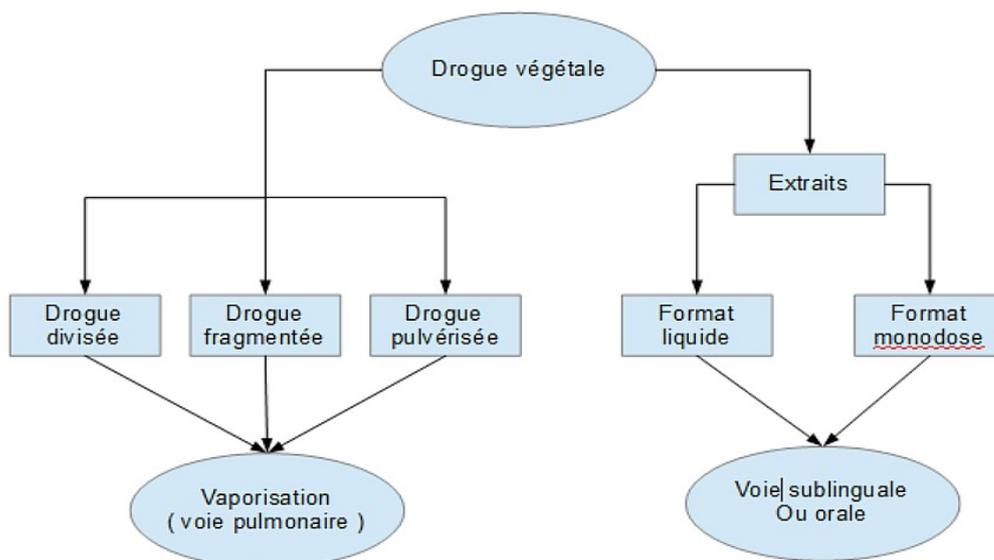


Figure 13 : Différentes formes de médicaments mis à disposition

Par précaution, l'ANSM autorise une 3<sup>ème</sup> forme galénique, administrable via *la voie sublinguale*, à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse contenant du THC et/ou CBD. Cependant, cette voie n'est employée qu'après défaillance du fournisseur principal. On est donc sur une voie à n'utiliser qu'en dernier recours.

Ces formes sont disponibles selon un dosage bien déterminé, mêlant des ratios différents entre le THC et le CBD et ce, pour chaque forme galénique. On aura alors :

- du THC dominant
- un ratio équilibré en THC et CBD
- du CBD dominant

Ratio	Forme	Concentration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
<b>THC Dominant</b>	Fleurs	THC > 8 % CBD < 1 %	<b>AURORA EUROPE</b>	<b>ETHYPHARM SAS</b>
	Huile	THC > 5 mg/mL CBD < 1 mg/mL	<b>TILRAY</b>	<b>MEDIPHA SANTE</b>
	Forme orale à ingérer	THC > 5 mg/mL CBD < 1 mg/mL	<b>PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES</b>	<b>NEURAXPHARM FRANCE</b>
<b>THC et CBD équilibré</b>	Fleurs	THC et CBD > 5 %	<b>AURORA EUROPE</b>	<b>ETHYPHARM SAS</b>
	Huile	THC et CBD > 5 mg/mL	<b>TILRAY</b>	<b>MEDIPHA SANTE</b>
	Forme orale à ingérer	THC et CBD > 5 mg/mL	<b>PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES</b>	<b>NEURAXPHARM FRANCE</b>
<b>CBD Dominant</b>	Huile	THC < 1 mg/mL CBD > 5 mg/mL	<b>LITTLE GREEN PHARMA</b>	<b>INTSEL CHIMOS SAS</b>
	Fleur	THC < 5 % CBD > 5 %	<b>AURORA EUROPE</b>	<b>ETHYPHARMA SAS</b>
	Huile	THC < 5 mg/mL CBD > 5 mg/mL	<b>LITTLE GREEN PHARMAC</b>	<b>INTSEL CHIMOS SAS</b>

Tableau 5 : Liste des différents fournisseurs et exploitants avec les ratios de cannabis thérapeutique

A noter que les solutions à base d'huile peuvent être administrées par l'intermédiaire d'une pipette ou une seringue doseuse de 1 mL, graduées toutes deux de 0,01 mL.

Les fleurs séchées, quant à elles, sont administrables via un vaporisateur spécialement conçu pour l'usage et reconnu comme dispositif médical, le Volcano Medic.

## **B. La voie inhalée : matériel à disposition**

*Le 25/01/2021, décision est prise 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. (33)*

Plus spécifiquement concernant les sommités fleuries qui s'administrent par inhalation, l'ANSM a procédé, comme pour les autres substances, à une mise en concurrence des fournisseurs, à une sélection et au choix du prestataire suivant le respect du cahier des charges dans l'optique de fournir et de livrer le dispositif de vaporisation pendant l'expérimentation. Ce dernier étant considéré comme un dispositif médical. (32)

A la suite de cela, le 13 juillet 2021, l'ANSM a fait le choix de sélectionner la société Storz & Bickel, basée à Tuttlingen, en Allemagne. Le fournisseur se doit, en plus de fabriquer et de fournir le dispositif, d'inclure un guide de démarrage rapide du vaporisateur. *Ce dernier est remis directement par les pharmaciens lors de la dispensation des fleurs séchées et du dispositif d'inhalation.* A noter que la notice du vaporisateur dispose d'un QR code afin d'aider les patients de l'expérimentation sur l'emploi du dispositif. Ce QR code permet un accès direct des utilisateurs vers la page internet du site de Storz & Bickel.



*Figure 14 : Dispositif d'inhalation utilisé et produit par Storz & Bickel*

Cette méthode d'administration est spécifique aux besoins du patient et a été spécialement développée pour son usage. Le vaporisateur permet de chauffer la matière végétale à une température comprise entre 130 °C et 225 °C avec une température idéalement visée à 178 °C, ce qui ne brûle pas la fleur séchée. Cette température permet la décarboxylation des cannabinoïdes pour qu'ils soient actifs tout en préservant la matière végétale et éviter qu'elle ne soit brûlée, ce qui supprime l'effet toxique. La vapeur contient alors les cannabinoïdes mais les produits de combustion ne sont pas créés. Le Volcano Medic est le vaporisateur retenu et reconnu comme dispositif médical. L'emploi de cette voie est spécifique et correspond à des besoins spécifiques également puisque la durée et le délai d'action sont plus rapides que les autres voies. (34)

<b>Temps</b>	<b>Vaporisation</b>	<b>Pulvérisation buccale ( transmuqueux)</b>	<b>Orale (huile, capsule)</b>
<b>Délai d'action</b>	Rapide : 5 à 15 minutes	Moyen : 30 minutes à 1 heure	Long : 1 à 2 heures
<b>Durée d'action</b>	Courte : 2 à 4 heures	Moyenne : 4 à 6 heures	Longue : 6 à 8 heures

*Tableau 6 : Comparaison des délais et durées d'action entre les différentes voies d'administration*

Suite à la prolongation de l'expérimentation d'un an, un appel d'offres a été lancé le 24 janvier 2023 pour sélectionner de nouveaux titulaires pour la distribution

des substances. Concernant la distribution des huiles, deux titulaires ont été retenus : Intsel Chimos et Neuraxpharm France. (35)

## **C. Cahier des charges prévu par l'ANSM**

### 1. Objectifs

Le cahier des charges émis par l'ANSM a pour objectif de poser les bases de l'expérimentation en régissant l'intégralité du processus. Cette dernière va décrire :

- *les spécifications concernant la qualité du cannabis médical : visant à garantir sa qualité, sa traçabilité et sa reproductibilité et donc la sécurité des patients,*
- *la quantité de cannabis médical attendue pour toute la durée de l'expérimentation,*
- *les conditions de mise à disposition du cannabis médical dont le système de documentation concernant l'approvisionnement.*

La nature des prestations attendues est également décrite. Ainsi, durant toute l'expérimentation le fournisseur doit se plier à de nombreuses règles et notamment la plus importante : la fourniture du cannabis thérapeutique en s'assurant du bon approvisionnement de l'exploitant sous sa responsabilité. Il devra fournir aussi un dispositif de vaporisation adapté au cas. (36)

### 2. Caractéristiques du fournisseur et de l'exploitant

L'ensemble des caractéristiques concernant le fournisseur lui-même et les moyens mis en œuvre pour produire et fournir le cannabis thérapeutique sont détaillés dans un document établi et fourni par l'ANSM. Ainsi, *pour chaque forme souhaitée pour l'expérimentation, les prestataires sélectionnés sont au nombre de deux. Le premier étant le fournisseur principal et le second, le fournisseur suppléant, prenant le relais du premier en cas de défaillance.* Chaque fournisseur est associé à un exploitant qui distribue le produit fini. (36)

*La distribution du cannabis médical auprès de tous les acteurs de dispensation, en ville ou à l'hôpital, est assurée par un établissement pharmaceutique ayant le statut d'exploitant et d'importateur, choisi par le fournisseur.*

Suite à l'appel d'offre de l'ANSM, les fournisseurs et exploitants candidats devaient remplir un cahier des charges strict. Tout d'abord d'un point de vue administratif avec des partenariats clairs et valides, et ensuite d'un point de vue de la fabrication avec des échantillons de cannabis médical répondant aux exigences de l'ANSM. À la suite d'un examen de l'ensemble des documents, l'agence procédait au choix des différents binômes. *Concernant ces derniers, le fournisseur devra obligatoirement présenter un partenariat conclu (ou en cours de négociation) avec un établissement pharmaceutique autorisé et situé en France, avec un statut d'exploitant et d'importateur. Sans attestation de partenariat à la date du dépôt et au plus tard jusqu'à trois semaines après la date limite des dépôts d'offres, entraînera le rejet de l'offre. De même si le statut d'exploitant ou d'importateur du distributeur n'est pas prouvé.*

Concernant les critères administratifs, « *Le fournisseur devra être constitué en personne morale dont l'objet social est notamment de cultiver du cannabis à des fins médicales et/ou de fabriquer du cannabis médical* ». C'est la base de tout le processus. Ensuite, les différents sites de culture de cannabis et de fabrication du produit fini doivent être mentionnés afin de prévenir les ruptures de stock et garantir un approvisionnement constant.

D'un point de vue technique, « *Le fournisseur devra indiquer dans son offre s'il est ou a été titulaire d'un contrat ou d'une autorisation de fourniture de cannabis médical dans un pays autorisant l'usage du cannabis médical. Si tel est le cas, l'offre devra préciser le nom du client si c'est une personne morale, le pays concerné et inclure une synthèse des modalités de distribution et volumes fournis* ». Les moyens humains et le matériel mis à disposition sont également décrits dans l'offre déposée par le fournisseur.

### 3. Modalités d'organisation fournisseur / exploitant : le transport et l'acheminement

Toutes les modalités d'organisation sont publiées dans le Journal Officiel du 18 octobre 2020. Fournisseur et exploitant doivent avoir une organisation fluide et bien codifiée pour une distribution rapide et efficace des produits. Ainsi, *le fournisseur et l'exploitant doivent mettre au point des modalités de prise de commande, par voie électronique par exemple, et le contenu d'une commande, avec la nature, la quantité,*

*le délai de livraison etc. Le but étant de garantir un haut niveau à la fois de traçabilité des échanges mais également des flux de produits. (36)*

Lors du transport, le fournisseur doit être en capacité de savoir à tout moment où se situe le colis pour en assurer sa sécurité. Cela passe, par exemple, par un système de fermeture efficace pour garantir un transport optimal et une préservation du colis. Ajoutons à cela que *les conditions de stockage le conditionnement, le chargement, l'arrimage et le déchargement sont effectués sous la responsabilité du fournisseur*. Les risques lors du transport et de la livraison sont gérés entre le fournisseur et l'exploitant.

À noter que dans le cadre de l'expérimentation, seul les besoins en cannabis médical doivent être pourvus.

#### 4. Obligations du fournisseur : obligation de résultat

Les obligations se portent principalement sur les conditions prévues au niveau du cahier des charges avec un engagement pour l'exécution des prestations selon les spécifications et les modalités décrites : (36)

- *le respect des dates et échéances prévues aux bons de commande,*
- *le respect des délais d'exécution des prestations,*
- *le respect des obligations légales et réglementaires,*
- *une organisation permettant de garantir une continuité et une qualité de service quelles que soient les périodes de l'année,*
- *l'approvisionnement continu du cannabis médical, sans rupture, même momentanée,*
- *la mise à disposition, le cas échéant, des dispositifs médicaux d'administration des formes pour vaporisation et de leur remplacement en cas de nécessité.*

Les obligations concernent également l'information, le conseil et la mise en garde.

En effet, la transmission de différents documents traitant des données spécifiques aux produits (caractéristiques, composition) ou leur mode d'obtention (culture, fabrication, transformation, livraison...) peut être demandée par l'ANSM et ce à tout moment.

L'obligation de conseil, elle, concerne le contenu des commandes qui sont passées au fournisseur.

Et la mise en garde se rapporte au suivi du planning dans une commande avec une information immédiate à l'ANSM et l'exploitant lors d'un risque de non-respect du planning ou d'un risque de rupture d'approvisionnement avec une proposition de mesures pour le respect des délais de livraison.

## 5. Obligation de collaboration

Le fournisseur a des obligations de collaborations avec différentes structures et notamment l'ANSM : (36)

- *le fournisseur collabore activement avec l'ANSM et l'exploitant et les informe, dès qu'il en a connaissance, de l'existence de toute difficulté ou sujétion qui pourrait avoir un impact sur les conditions de réalisation de la prestation ;*
- *le fournisseur communique à l'ANSM et à l'exploitant toutes les informations et documents utiles, et leur en facilite la consultation, dans la mesure où ils seraient nécessaires à la bonne exécution du marché.*

La sous-traitance des obligations décrites ci-dessus est possible au cours de l'expérimentation dès lors qu'une autorisation préalable est émise par l'ANSM. Même s'il y a sous-traitance, le fournisseur reste responsable de l'exécution des obligations.

## **D. Cahier des charges spécifiques au cannabis pour la sélection des fournisseurs**

### 1. Exigences concernant le fournisseur

Quelles que soient les étapes du processus de fabrication, d'assurance qualité, de pharmacovigilance/addictovigilance et matériovigilance, le fournisseur est responsable du bon déroulé des opérations. (36)

Le cahier des charges permet de garantir la qualité et d'assurer la traçabilité de la drogue végétale et des produits finis. Il permet également de garantir la reproductibilité des traitements et la sécurité de l'utilisateur en proposant un même profil chimique en cannabinoïdes d'un lot à l'autre.

Pour se faire, l'ANSM a établi une liste d'informations que le fournisseur doit présenter :

- nom de l'entreprise ou maison-mère le cas échéant,
- nationalité,
- adresse,
- représentant légal ou contact en France le cas échéant,
- statut (établissement pharmaceutique ou autre à préciser),
- statut et certifications concernant la production des produits fournis à l'ANSM.

Enfin, le fournisseur se doit de désigner à l'ANSM les producteurs et les transformateurs de la drogue végétale ainsi que les intermédiaires s'il y en a et les sites de production, de transformation et de contrôle.

## 2. Exigences concernant le mode de production des matières premières et des produits finis et leur contrôle

### Production de la drogue végétale et d'extraits :

Quelle que soit la production effectuée, celle-ci se base sur les bonnes pratiques agricoles en suivant les lignes directrices *Good agricultural and collection practices (GACP) for starting materials of herbal origin* (EMEA/HMPC/246816/2005). C'est un guide qui est donné aux fournisseurs. (36)

Les formalités administratives comprenant le nom de la ou les société(s) productrices (pour la drogue végétale) ou fabricants (pour les extraits), avec leurs adresses doivent être spécifiées ainsi que les sites de production et de fabrication ainsi que les accréditations et certifications éventuelles.

Ensuite, d'autres informations plus en rapport avec le mode d'obtention et de fabrication sont à déposer au dossier. Tout doit être mentionné. Par exemple pour la drogue végétale, on doit retrouver la désignation de l'espèce avec une dénomination binomiale : *Cannabis sativa* L. selon theplantlist.org ; la variété cultivée, la taille des lots... le mode d'obtention doit être entièrement décrit avec notamment :

- *le mode de culture,*
- *les intrants de culture,*
- *le mode de sélection des pieds femelles,*
- *le mode de contrôle phytosanitaire avec la fréquence des interventions (pesticides utilisés, contrôles biologiques...),*
- *les modalités de séchage et de conservation,*

- *le mode de contrôle de la prolifération microbienne (emploi d'irradiation avec spécification de la dose, autre...).*

Si l'on s'intéresse à la production d'extraits, du point de vue de la fabrication et du contrôle, l'ensemble de la procédure doit également être décrite précisément avec :

- *les procédés de fabrication et les contrôles en cours pour l'obtention de l'extrait, les solvants utilisés, la taille du lot, les adjuvants employés pour ajuster le titre...*
- *le nom, le niveau de pureté et la teneur des excipients, de conservateurs ou d'antioxydants,*
- *le type d'extraction utilisée, la durée, la température, la pression, le rapport solvant/masse de drogue végétale traitée.*

#### Contrôles de la drogue végétale et des extraits :

Chacun des deux peut se référer à la Pharmacopée européenne ou à défaut à la Pharmacopée allemande (notamment pour la drogue végétale), dans la catégorie monographie « drogues végétales » (numéro 1433 de la Ph. Eur) et « extraits de drogues végétales » (numéro 765 de la Ph. Eur). L'ANSM laisse également le choix aux fournisseurs de fixer des spécifications propres comme par exemple : (36)

- *sur l'apparence,*
- *les caractères microscopiques,*
- *le degré de division.*

Concernant le reste, la Pharmacopée reste un élément prioritaire et ensuite la spécification du fournisseur peut prendre le relais. On aura

- *les éléments étrangers,*
- *la perte à la dessiccation,*
- *les teneurs limites en aflatoxines et ochratoxines,*
- *les teneurs limites en pesticides,*
- *les teneurs limites en métaux lourds,*
- *les cendres totales.*

De nombreux points sur le contrôle des extraits doivent être portés à l'attention de l'ANSM. (36)

- *stabilité et conditions de conservation des extraits,*
- *procédures analytiques,*

- *résultats des analyses quantitatives en cannabinoïdes,*
- *périodicité des contrôles si ces derniers ne sont pas systématiques,*
- *recherche de résidus en pesticides si leur emploi est nécessaire,*
- *solvants résiduels.*

## Les produits finis



*Figure 15 : Photographie de conditionnement extérieur de cannabis thérapeutique*

Le cannabis doit être présenté sous forme de produit fini dans son conditionnement final, prêt à être délivré au patient. Aucune autre manipulation que celle de la dispensation ne doit être effectuée entre l'approvisionnement en officine ou en PUI et la dispensation au patient. Ainsi, deux tailles de conditionnement par forme ont été préconisées par l'ANSM. Un conditionnement équivalent à un mois de traitement et un autre équivalent à 7 jours de traitement. Chaque conditionnement devant être hermétique pour garantir la conservation du produit.

Lors de l'approvisionnement, chaque produit doit contenir une notice « patient » en français. Plusieurs informations devront être mentionnées :

- *étiquetage,*
- *posologie,*

- *mode d'administration,*
- *contre-indication,*
- *effets indésirables,*
- *interactions médicamenteuses,*
- *avertissements et précautions d'emploi,*
- *contact de pharmacovigilance et adresse du fabricant.*

Une fois la validation de la forme et des fournisseurs, aucune modification ne pourra être effectuée durant toute la durée de l'expérimentation sans un accord de l'ANSM.

## **E. Modalités d'autorisation de délivrance des stupéfiants par l'ANSM**

### **1. Statut et constitution de stocks**

Lors de l'expérimentation, si les exploitants veulent importer du cannabis médical en provenance d'autres pays que l'Union européenne, ils devront en faire la démarche eux-mêmes et gérer les opérations de dédouanement. (37)

Ayant un statut de stupéfiant, le cannabis médical, en provenance de l'UE ou hors UE, doit avoir une *autorisation d'importation relative aux stupéfiants, délivrée par l'ANSM, et une autorisation d'exportation, délivrée par l'autorité compétente du pays dans lequel est stocké le cannabis médical lors de chaque importation.* Chaque livraison devra s'accompagner de certificats d'analyse de la matière première et des produits finis qui seront transmis à l'ANSM.

Chaque fournisseur a été retenu pour un nombre de patients donné et une forme de cannabis médical donnée, les obligeant à toujours disposer d'un stock équivalent à un mois de traitement. Le délai de livraison est le même qu'un grossiste répartiteur, à savoir une livraison des officines et des PUI de la métropole sous 48 heures pour toute commande effectuée avant le samedi 14 heures.

Enfin, lors d'une livraison des sommités fleuries ou de granulés, le fournisseur s'est engagé à fournir un dispositif de vaporisation adapté, livré par l'exploitant à chaque PUI ou pharmacie ayant fait la commande des formes en ayant l'utilité. Bien entendu l'exploitant se devra de proposer un dispositif de remplacement en cas de dysfonctionnement de ce dernier.

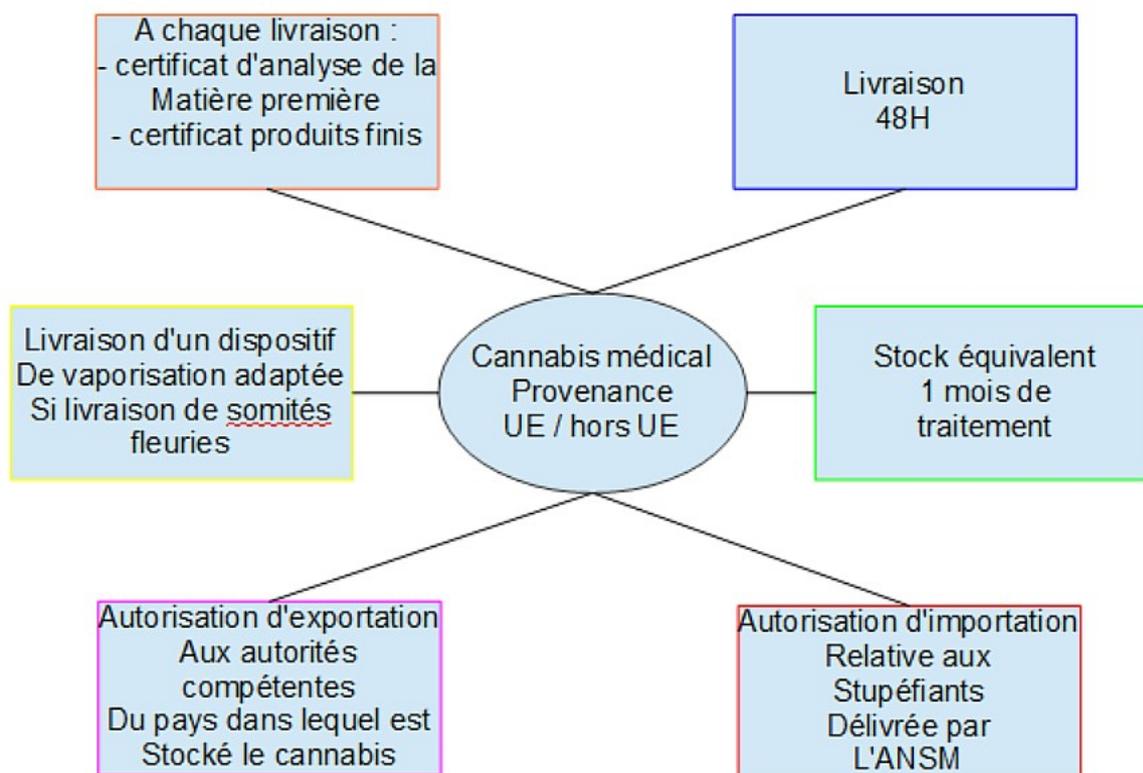


Figure 16 : Schéma reprenant l'ensemble des règles soumises aux fournisseurs

## 4. Le parcours patient

### A. Identification et orientation des patients

Quelle que soit l'indication, l'inclusion d'un patient se réalise exclusivement par les médecins des structures de référence volontaires ;

- soit la demande a pour point de départ le médecin lui-même de la structure ;
- soit la demande vient du patient qui souhaite intégrer l'expérimentation et en fait part au médecin de la structure.

Dans tous les cas, le médecin est le seul décideur. Pour les patients qui ne sont pas suivis dans ces structures, le médecin traitant peut les y adresser.

Bien que l'initiation soit du fait du médecin de la structure de référence, le suivi quant à lui peut être réalisé en partie par le médecin libéral généraliste (ou spécialiste), ayant suivi la formation mise à disposition par l'ANSM.

## B. Critères d'inclusion des patients

Toute expérimentation requiert pour tous patients, hommes ou femmes, un consentement libre et éclairé.

Pour l'expérimentation qui nous intéresse il faut que les patients répondent aux critères d'inclusions spécifiques d'au moins une des cinq indications retenues et qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapies accessibles, médicamenteuses ou non (38) :

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

Comment entrer dans l'expérimentation ?

Législativement, la décision du 26/10/2020 fixe le nombre de patients traités dans chacune des indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour 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 (39)

Ainsi, l'article 1<sup>er</sup> décide de la répartition des patients inclus dans chacune des indications thérapeutiques :

<b>Pathologies</b>	<b>Nombre de patients inclus</b>
Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies	750
Épilepsies pharmaco-résistantes	500
Symptômes rebelles en oncologie	500
Situations palliatives	500
Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques	750

*Tableau 7 : Répartition des patients inclus dans chacune des indications thérapeutiques*

Malgré tout, cette répartition peut être modifiée en cours d'expérimentation selon les besoins et la situation réelle de déploiement.

### **C. Critères de non inclusion des patients**

De fait, ne sont pas inclus dans l'expérimentation, les patients ne pouvant donner leur consentement libre et éclairé ou ne comprenant pas les questionnaires.

Non inclus également dans le protocole et contre-indication du cannabis médical pour les femmes enceintes et allaitantes, les personnes ayant des antécédents personnels de troubles psychotiques et chez les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques graves.

### **D. Consultation initiale d'inclusion en structure de référence**

#### **1. La consultation initiale d'inclusion**

Lors de la consultation initiale à M0, l'entretien se fait par le médecin spécialiste de la pathologie du patient qui est habilité et exerçant dans un établissement de soin. Lors de cette consultation, ce dernier va vérifier l'éligibilité du patient à entrer dans cette expérimentation. Pour cela, les critères d'inclusions cités précédemment doivent être respectés. En parallèle, il faut veiller à ce que le cannabis thérapeutique ne soit pas employé en première ligne. Enfin, le praticien informera le patient des conditions de l'expérimentation, de ses droits et des modalités de retrait. Il lui remettra également un carnet de suivi reprenant les informations détaillées.

Le consentement, quant à lui, est signé lors de cette consultation ainsi que l'inscription au registre ReCann via un premier formulaire. Ensuite, un second formulaire va recueillir l'autorisation du patient pour transmettre son numéro de sécurité sociale (NIR).

A la fin du rendez-vous, le médecin remet au patient son attestation d'inclusion dans l'expérimentation ainsi qu'une prescription des médicaments à base de cannabis sur une ordonnance dite « sécurisée » si le médicament prescrit contient plus de 0.3% de THC. Cette dispensation ne pourra se faire que pour une durée de

traitement maximale de 28 jours. Pour se faire, le médecin fournit au patient une liste des pharmacies PUI et officines dans sa zone géographique. A la suite de cela, le patient peut indiquer le nom du médecin de ville qui pourra le suivre durant l'expérimentation et le nom de l'officine de ville qu'il souhaite pour lui dispenser ses médicaments.

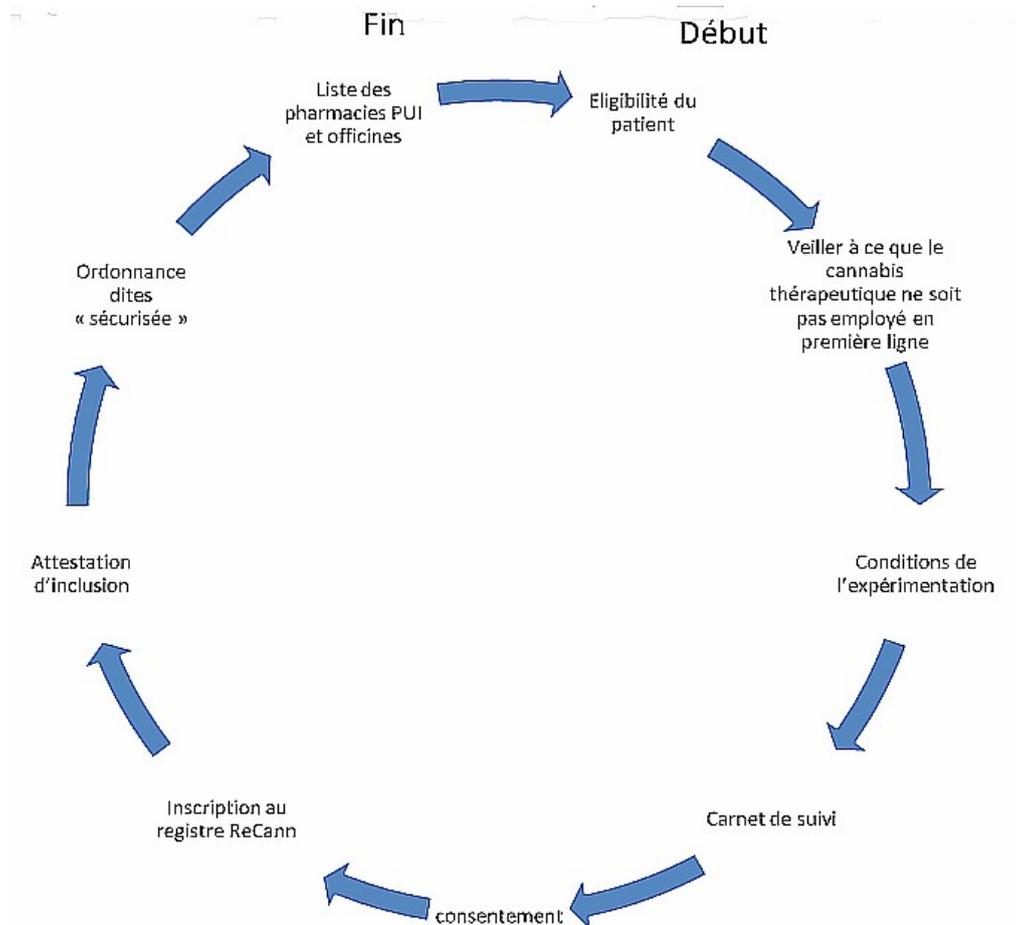


Figure 17 : Parcours patient : de l'éligibilité à la dispensation

## E. Les consultations régulières et planifiées de suivi

Le suivi se fait sur 30 mois si le(s) traitement(s) est/sont bien tolérés, avec différents types de consultations. Ces dernières sont utilisées pour faire le point sur le traitement et renouveler l'ordonnance. On aura deux types de consultations, des longues ou aussi appelées « complexes » et des classiques qui elles sont dites « simples ».

Les consultations longues dites « complexes » correspondent aux mois : M0, M1, M3, M6, puis tous les 6 mois donc à M12 et M18

Les consultations dites classiques / « simples » sont des consultations qui peuvent être réalisées soit par le médecin de la structure, soit par le médecin généraliste pour notamment renouveler le traitement et obtenir une nouvelle ordonnance. Elles se déroulent entre les visites complexes, c'est-à-dire pour les mois M2, M4, M5, M7 à M11, M13 à M17 et M19 à M30.

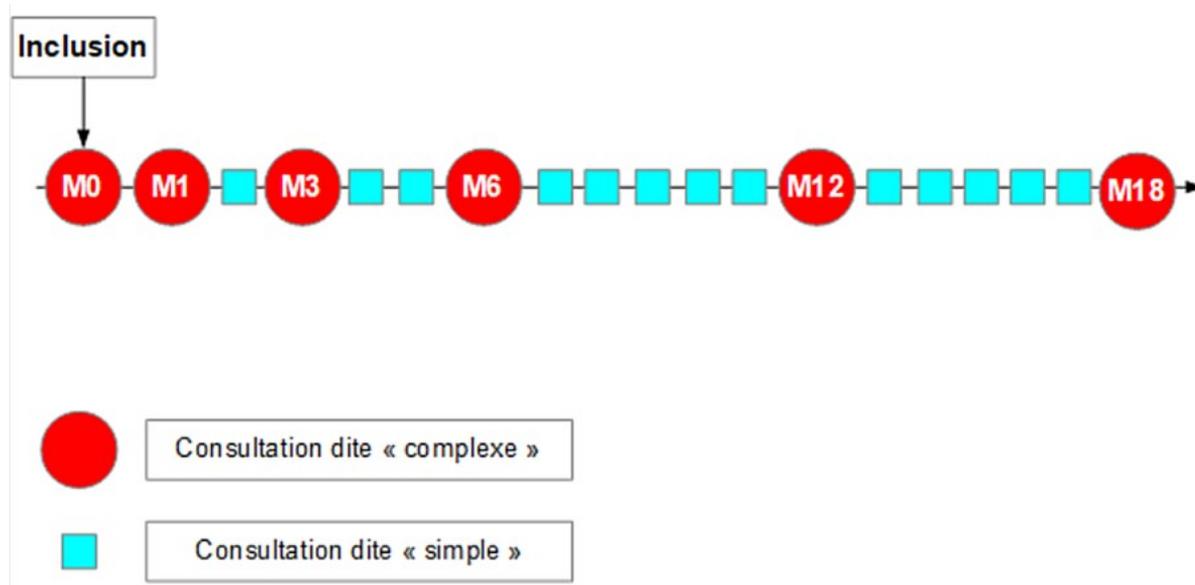


Figure 18 : Les consultations régulières et de suivi

Le premier mois d'inclusion M1, est un mois très important qui peut être très pesant pour le patient car il faut ajuster au mieux la dose la plus efficace avec le moins d'effets indésirables possibles. C'est ce que l'on appelle la phase de titration. Elle peut être réalisée par les médecins de la structure de référence ou par le médecin généraliste. Les échanges avec le médecin de la structure, le patient et le médecin généraliste sont nombreux.

Cette séance permet également de recueillir les données scientifiques sur l'utilisation du cannabis thérapeutique, sur sa mise en circuit et son bon déroulement. L'efficacité du traitement sera évaluée à l'aide de différentes échelles et de tests. L'ensemble de ces informations seront saisies et stockées dans le registre ReCann.

## Quelle est la différence entre les consultations complexes et simples ?

La différence primordiale entre ces deux types de consultations, c'est le niveau de complexité des examens cliniques et/ou biologiques.

En ce qui concerne les consultations simples, elles apportent davantage de souplesse dans le parcours de soin du patient par rapport aux consultations complexes. Elles peuvent être réalisées par le médecin traitant ayant reçu au préalable la formation spécifique, et non pas par le médecin spécialiste, ce qui peut soulager le patient et privilégier la proximité.

## **5. Formation des professionnels de santé**

### **A. Base de formation commune**

D'abord commune, la formation des médecins et des pharmaciens se scinde par la suite avec des chapitres plus spécifiques pour chaque professionnel de santé au niveau des prescriptions et de la dispensation notamment. De même, la formation comporte un module « *ressources documentaires* » composé des *synthèses de tous les chapitres, de fiches techniques et d'une revue documentaire pouvant se télécharger en format PDF.* (40)

Les formations s'adressent à plusieurs professionnels de santé volontaires. Ainsi, on retrouvera les médecins des structures de références, mais également les médecins libéraux (même les spécialistes) qui pourront prendre le relais des prescriptions dès le 2ème mois de traitement. Mais on aura également une formation dédiée aux pharmaciens d'officines et de PUI.

Tout pharmacien de ville peut ainsi être sollicité par un patient qui souhaite se faire suivre en officine de ville. Il suffit simplement que le pharmacien atteste avoir suivi la formation obligatoire.

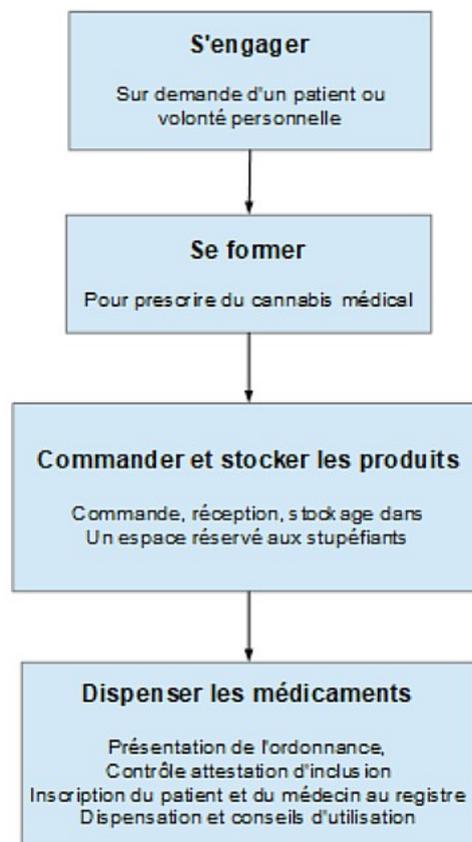
La formation consiste en un e-learning d'une durée de 2h30 élaborée par l'ANSM elle-même en collaboration avec des enseignants, des cliniciens français et étrangers et des patients experts. (41). Le but de cette coopération est d'*offrir un support de formation commun à tous les professionnels de santé en France qui garantit ainsi une indépendance totale vis-à-vis des fournisseurs de cannabis à usage médical, tout en étant adapté au système de soins français.*

À la fin de la formation e-learning, le professionnel de santé coche alors la case attestant avoir suivi la formation. Une fois cette étape remplie, le pharmacien obtient l'attestation de suivi de la formation qui lui permettra de s'inscrire dans le registre de suivi des patients de l'expérimentation (le ReCann), dans lequel ils renseigneront les informations relatives à chaque prescription et dispensation.

## B. Les pharmaciens d'officine

Pour la démonstration, nous avons fait le choix de ne présenter que la formation pour les pharmaciens d'officine et non pas celle des médecins. La formation des pharmaciens exerçant à l'hôpital reste la même que ceux des pharmaciens de ville. (42)

Ces professionnels de santé ont un schéma de formation à plusieurs étapes :



*Figure 19 : Schéma reprenant les étapes de formation d'un pharmacien d'officine*

Le pharmacien s'engage dans la formation via un lien envoyé par l'ANSM elle-même. Une fois que la formation est validée, le pharmacien est inscrit au registre de suivi de patient grâce à sa carte CPS qui en verrouille l'accès.

Le stockage se fait de la même manière qu'un stupéfiant avec un espace sécurisé pour les stupéfiants. La dispensation, quant à elle, nécessite de vérifier l'inscription du médecin prescripteur au registre ainsi que le patient avec le contrôle de l'attestation d'inclusion. Une fois la délivrance effectuée avec tous les conseils l'accompagnant, le pharmacien renseigne le registre ReCANN.

### **C. Entretien pharmaceutiques et dispensation**

Avec cette expérimentation, le pharmacien se place au cœur du parcours de soin du patient. Au cours de la dispensation, le pharmacien va se concentrer sur plusieurs points :

- vérification de l'inclusion du patient dans l'expérimentation,
- vérification de la recevabilité de l'ordonnance avec les informations principales comme l'habilitation du prescripteur inscrite au registre des prescripteurs, ordonnance sécurisée, carence de trois jours,
- s'assurer du respect des indications, des spécialités et des posologies,
- interrogation du patient à la recherche de potentielles contre-indications,
- réalisation d'une analyse des interactions médicamenteuses avec les autres traitements que prend le patient par le biais d'une conciliation médicamenteuse,
- prodiguer bien évidemment des conseils de bon usage du cannabis thérapeutique.

Si tous les points sont vérifiés et qu'il n'y a aucun risque pour le patient, le pharmacien peut alors procéder à la dispensation du produit au patient. Cette dernière n'est possible que si et seulement si, le pharmacien a pu bénéficier de la formation spécifique et donc être habilité à dispenser le cannabis thérapeutique.

Les médicaments à base de cannabis médical contenant plus de 0,3% de THC sont des stupéfiants ; ils sont donc prescrits sur une ordonnance sécurisée pour

une durée maximale de 28 jours et respecter les 3 jours de carence si besoin est, et ils doivent être stockés dans des coffres fermés à clé comme le prévoit la législation sur les stupéfiants.

A contrario, les médicaments à base de cannabis médical contenant du CBD et 0,3% de THC ou moins ne sont pas des stupéfiants et peuvent donc être prescrits sur une ordonnance simple et non pas sécurisée.

Lors de l'entretien pharmaceutique avec le patient, le pharmacien va rechercher les éventuelles interactions médicamenteuses. Pour se faire, ce dernier va procéder à une conciliation médicamenteuse. Le pharmacien va alors demander au patient une liste claire et précise de toutes les « médicaments » qu'il utilise ; que ce soit des spécialités médicales ou des produits de phytothérapie ou de l'automédication. Cela va permettre de procéder à une validation thérapeutique qui attestera de l'utilisation du cannabis thérapeutique sans danger. En effet, le CBD est un inhibiteur enzymatique agissant sur différents cytochromes : CYP 3A4, CYP 2C9 et CYP 2C19.

Lors de l'entretien pharmaceutique, le pharmacien prodigue également des conseils de bon usage sur l'utilisation du cannabis à usage médical, notamment sur :

- les interactions avec certains aliments connus et reconnus comme inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques : pamplemousse ou millepertuis ou encore l'orange de Séville,
- les conditions de stockage dans un lieu sec et à l'abri de la lumière et de la chaleur,
- la manipulation, avec des mains propres, sans toucher le liquide avec ses mains s'il s'agit d'huile mais bien utiliser le compte-goutte ou la pipette,
- les effets indésirables et leur gestion,
- le schéma posologique en insistant sur la titration et son importance mais également sur le mode d'administration s'il s'agit d'huile ou de vaporisateur.

## **D. Le ReCann**

La finalité de l'expérimentation étant d'étendre l'usage du cannabis médical à d'autres indications et de réaliser une généralisation de son utilisation, il a fallu

mettre en place un suivi des patients grâce à un registre national électronique soumis aux règles et sécurité de la CNIL. (42)

Tous les patients faisant partie de l'expérimentation sont obligatoirement suivis grâce à ce registre. Les médecins le renseignent en se connectant via leur numéro professionnel RPPS. Les pharmaciens remplissent également le registre.

Ce registre se présente sous différents items permettant d'évaluer la faisabilité du circuit et son acceptabilité par les patients. Les données recueillies pour l'évaluation de l'expérimentation sont de plusieurs types : (43)

- *le NIR,*
- *le sexe,*
- *la région,*
- *le consentement du patient,*
- *les antécédents médicaux et chirurgicaux,*
- *l'indication concernée par la prescription de cannabis médical,*
- *les données sur la pathologie,*
- *les traitements médicamenteux et non médicamenteux,*
- *les données sur la prescription et la délivrance de cannabis médical,*
- *les données cliniques de suivi,*
- *les effets indésirables et éventuellement les répercussions sur la vie quotidienne,*
- *la posologie et efficacité.*

Les données ainsi recueillies pourront être employées pour des recherches concernant la santé publique avec toutefois des autorisations spécifiques. A noter que les données ayant un rapport avec l'identification des patients sont conservées deux ans après la fin de l'expérimentation alors que les autres données sont conservées pour une durée supplémentaire de dix ans.

Les destinataires des données du registre ReCann sont :

- Les services de l'ANSM en charge de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis,
- Les centres et coordonnateurs régionaux de vigilance compétents pour l'évaluation des signalements,

- Le service informatique de l'ANSM et les sous-traitants en charge de la maintenance et évolution des applications lorsque ces opérations le nécessitent.

A noter également que pour la 3<sup>ème</sup> année d'expérimentation, le Parlement a décidé d'alléger le registre, puisqu'il a été évalué et prouvé par les premières évaluations que les circuits de prescription et de dispensation du cannabis médical sont réalisables et sécurisés.

## **E. La pharmacovigilance**

Il est de la responsabilité du fournisseur de transmettre tout signalement de pharmacovigilance et données de sécurité à l'ANSM et aux exploitants français si le fournisseur n'est pas français, et ce dans les plus brefs délais.

Ainsi, le fournisseur doit disposer dans ses procédures d'assurance qualité d'un suivi post-commercialisation lui permettant de recueillir, d'enregistrer et d'analyser tout effet indésirable qui serait porté à sa connaissance, peu importe le pays où son cannabis médical est distribué.

Lorsqu'on regarde au niveau du CRPV des Haut-de-France, comprenant Lille et Amiens, au 07/10/2022, 130 cas ont été déclarés dont 6 cas graves (sans décès). 77 étaient des femmes et 53 hommes. Avec des déclarations émanant de médecins dans 90% des cas.

Les médicaments impliqués en majorité THC/CBD équilibré et CBD dominant avec pour 90% des solutions orales d'huiles de cannabis.

Les effets indésirables par organes : (44)

- affections du système nerveux,
- troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- affections gastro-intestinales,
- affections psychiatriques.

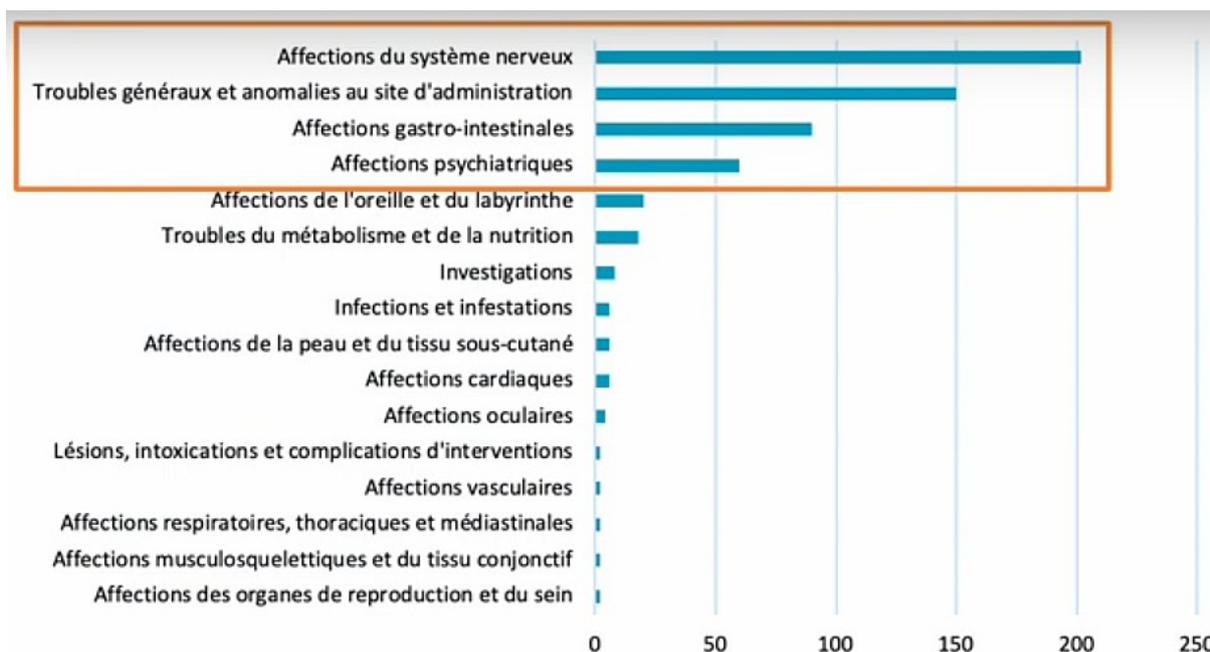


Figure 20 : Effet indésirable du cannabis thérapeutique par classe d'organe

Classement des effets indésirables de façon plus précise :

- fatigue,
- sensation vertigineuse,
- troubles de l'attention,
- somnolence,
- nausées et vomissement.

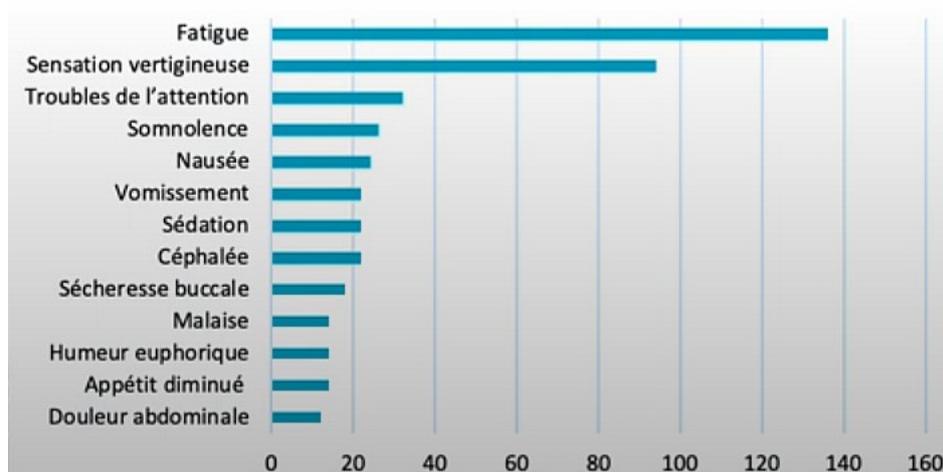


Figure 21 : Classement des effets indésirables du cannabis thérapeutique par symptôme

### Bilan des effets indésirables :

Au total 580 effets indésirables rapportés pour 130 patients, ce qui fait une moyenne de 4,5 effets indésirables par patient.

Au niveau des cas graves, la plupart ont décrit des effets indésirables attendus avec des troubles de l'attention, une altération de la mémoire, une humeur euphorique avec une prise de CBD/THC équilibré.

Cependant, deux symptômes étaient inattendus avec un AIT et une paralysie faciale toujours sous CBD/THC équilibré. Dans 2 cas il y a eu une sortie du protocole. Il s'agissait de 3 cas d'aggravation de la maladie sous-jacente avec un cas de SEP et deux cas d'épilepsie.

## Partie 3 : État des lieux des connaissances

### 1. Les douleurs neuropathiques

#### A. Etiologie

##### 1. La douleur : définition

La douleur, au sens large du terme, est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire ou nerveuse potentielle ou décrite dans ces termes selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) (45)

C'est un phénomène physiologique d'alarme de l'organisme qui peut devenir pathologique lorsqu'il devient chronique, c'est-à-dire sur un laps de temps de trois à six mois pour que l'on puisse parler de chronicité.

On ne parlera pas de LA douleur mais plutôt DES douleurs car elles sont de plusieurs types, définies selon différents critères :

- selon leurs durées : aiguë ou chronique,
- selon leur intensité,
- selon leurs origines : musculo-squelettique ou ostéoarticulaire comme par exemple les cervicalgies (torticolis, entorse cervicale...) ou les lombalgies ; le syndrome du canal carpien, le syndrome de la coiffe des rotateurs à l'épaule, l'épicondylite latérale au coude pour ne citer que les plus fréquents,
- selon leurs mécanismes (46).

Ces mécanismes de la douleur sont de trois types :

- l'excès de nociception : la douleur peut alors être aiguë ou chronique,
- les douleurs inflammatoires dues aux cancers, à des infections, l'arthrose,
- les douleurs neuropathiques : induites par une lésion nerveuse qui peut être périphérique ou centrale,
- les douleurs dysfonctionnelles ou nociplastiques : elles correspondent à des entités cliniques bien définies comme la fibromyalgie par exemple (47).

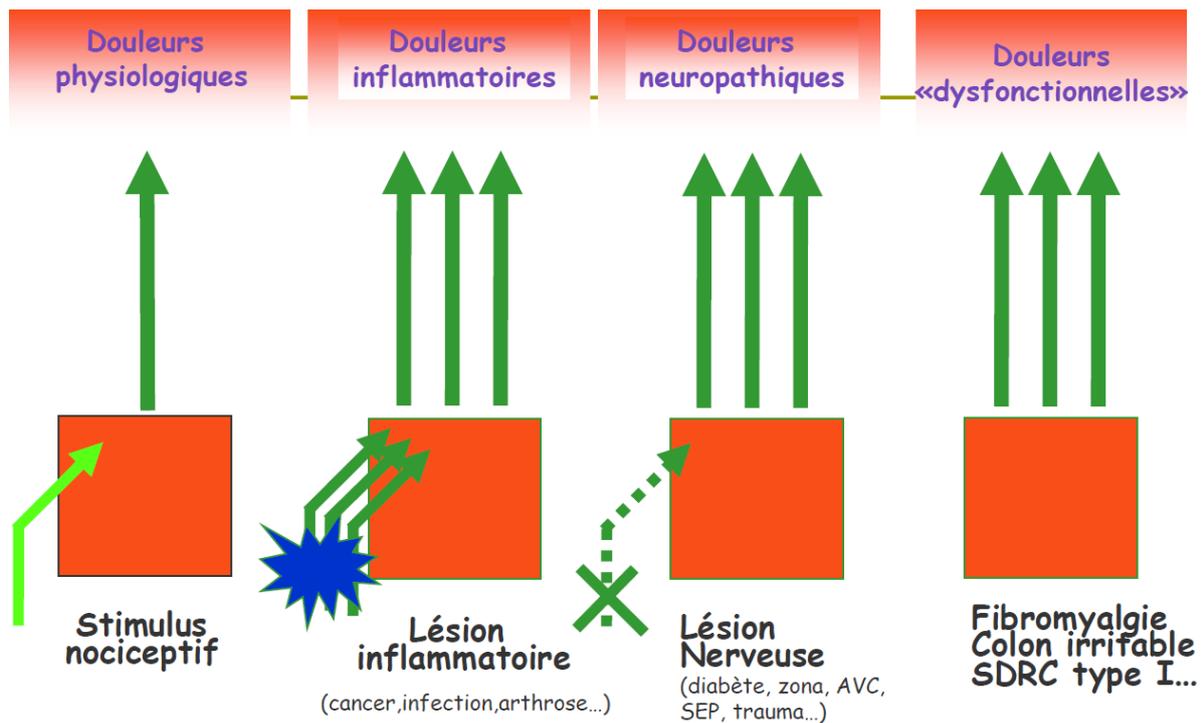


Figure 22 : Les différents mécanisme de la douleur

## 2. Les douleurs neuropathiques

En France, 32% de la population générale souffre de douleurs chroniques, dont 7% sont des douleurs neuropathiques. Bien que les douleurs neuropathiques soient des douleurs classées comme chroniques, se manifestant par un fond douloureux toujours présent, des accès algiques (douleurs aiguës) surviennent très fréquemment, faisant de cette pathologie une succession de poussées et de rémissions. (48)

Ces mêmes douleurs neuropathiques sont le résultat d'une lésion centrale ou périphérique qui s'auto-entretient, même après la réparation de la lésion, ce qui va provoquer une modification du fonctionnement et des échanges ioniques au niveau neuronal et par conséquent, cela va modifier la structure à long terme.

On distingue deux types de douleurs neuropathiques : les douleurs neuropathiques périphériques et les douleurs neuropathiques centrales qui ont des étiologies différentes.

Les douleurs neuropathiques périphériques correspondent à une lésion du nerf en périphérie de plusieurs types :

Tableau 8 : Les différentes douleurs neuropathiques en fonction de la lésion nerveuse

Mononeuropathies	Polyneuropathies	Séquelles chirurgicales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète</li> <li>- hypothyroïdie</li> <li>- zona</li> <li>- compression tumorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète</li> <li>- éthylisme</li> <li>- VIH</li> <li>- iatrogène</li> <li>- tumorale</li> <li>- idiopathique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- à la suite d'une thoracotomie</li> <li>- à la suite d'une hernie inguinale</li> <li>- à la suite d'une césarienne</li> </ul>

Les douleurs neuropathiques centrales avec une lésion du nerf dans la moelle épinière, du thalamus et du cortex cérébral et peuvent avoir une cause :

- médullaire,
- cérébrale : tumeur, AVC, sclérose en plaque,
- ischémique : accident ischémique affectant les voies de passage des relais nociceptifs.

Les causes peuvent donc être multiples et variées avec une lésion nerveuse très variable selon les individus. Malgré cela, il n'y a pas de corrélation établie entre le type de fibres nerveuses touchées et l'importance de la douleur ressentie (sauf dans la douleur post-zostérienne). On peut quand même notifier que plus l'atteinte est centrale, plus la douleur est étendue et plus le traitement sera aléatoire du fait de l'atteinte des systèmes endogènes de contrôle de la transmission douloureuse.

Les conséquences des douleurs neuropathiques sont nombreuses. D'un point de vue physiologique, le fait d'avoir une douleur va modifier le fonctionnement et les échanges ioniques au niveau neuronal, ce qui va alors modifier la structure sur le long terme, amenant à une douleur dite chronique. De cette manière, d'un point de vue non physiologique, une prise en charge inadaptée augmente le risque de passage à la chronicité et peut être à l'origine de troubles psychologiques réactionnels et même de désociabilisation. Ainsi, la prise en charge de la douleur se veut toujours globale et doit tenir compte de l'ensemble des facteurs gravitant autour de la douleur. Un traitement pharmacologique seul est rarement suffisant. Il s'agit le plus souvent de traitements développés dans d'autres pathologies neuropsychiatriques et dont l'efficacité est basée sur des pratiques empiriques. Dans ce contexte, de nombreuses études décrivent l'emploi du cannabis médical comme étant bénéfique avec une place véritable dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie, en agissant sur plusieurs aspects de cette dernière.

C'est ainsi que dans le cadre de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, les douleurs neuropathiques ont été retenues comme une des cinq indications. Ce sont d'ailleurs elles qui regroupent le plus de patients de l'expérimentation. (49)

## B. Signes cliniques et diagnostic

### 1. Signes cliniques

Les douleurs neuropathiques n'apparaissent généralement pas immédiatement après la lésion nerveuse mais après un délai d'apparition d'au moins un mois. Les douleurs seront ressenties dans la continuité de la structure nerveuse lésée.

Quelles que soient les douleurs neuropathiques dont on souffre, des symptômes positifs sont présents par l'intermédiaire de douleurs spontanées ; de douleurs provoquées ou de paresthésies.

Les douleurs spontanées continues sont soit superficielles avec des sensations de brûlure ou de froid douloureux, soit profondes avec une sensation de compression, d'étau.

Ces douleurs continues spontanées sont le plus souvent accompagnées de douleurs paroxystiques ressenties par l'individu comme des décharges électriques ou des coups de couteau.

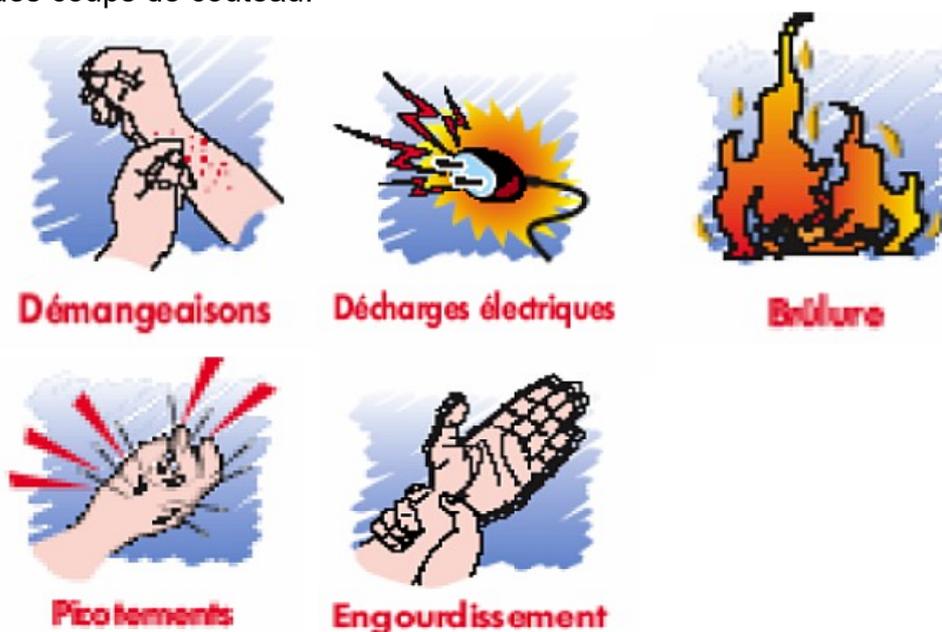


Figure 23 : Les différents types de douleur

Les douleurs provoquées sont parallèles aux douleurs spontanées et conduisent le plus souvent à l'allodynie et à l'hyperalgésie. Elles apparaissent par l'intermédiaire de stimuli mécaniques et/ou thermiques comme des frottements ou des pressions ou de la chaleur ou du froid.

L'allodynie étant une réponse douloureuse à une stimulation normalement indolore. Le seuil douloureux est tellement abaissé qu'un simple effleurement ou le port d'un vêtement provoque une douleur violente. A contrario, l'hyperalgésie, quant à elle, est une réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse qui n'est pas douloureuse en temps normal.

Les symptômes positifs peuvent également se traduire par des paresthésies, c'est-à-dire des sensations pénibles variées qui apparaissent sans causes apparentes et donnant des sensations de fourmillements, engourdissements, picotements et des dysesthésies, autrement dit un dérèglement de la sensibilité conduisant à une diminution ou une exagération de la sensibilité.

En plus de ces signes positifs, on retrouve des signes déficitaires. C'est-à-dire que ce sont des déficits sensitifs qui peuvent parfois aboutir à une anesthésie totale d'une région, bien qu'en règle générale, le déficit reste circonscrit à la sensibilité thermique et/ou à la sensibilité douloureuse. (50)

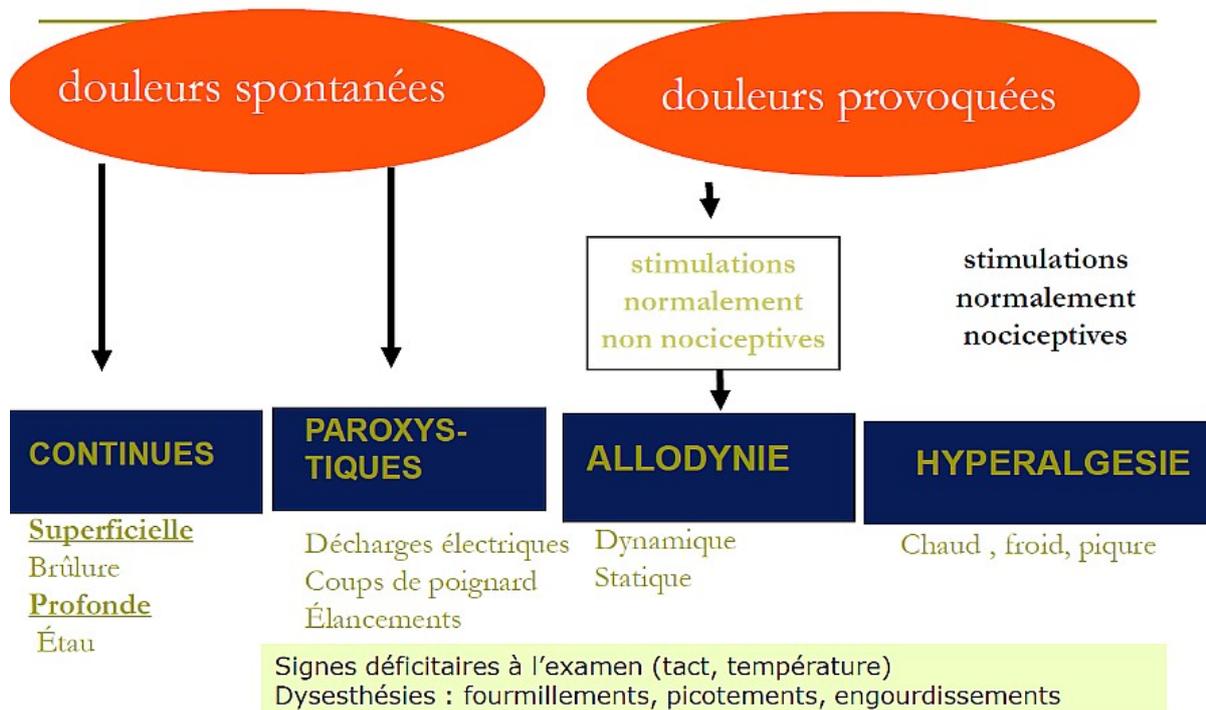


Figure 24: Typage et qualification des douleurs neuropathiques

## 2. Le DN4 : échelle d'évaluation des douleurs neuropathiques

Malgré l'hétérogénéité des douleurs et la complexité de leur mécanisme, le diagnostic d'une douleur neuropathique passe par l'écoute du patient et de la douleur qu'il décrit. Autrement dit, le diagnostic de la douleur neuropathique est essentiellement clinique avec des tests de sensibilité (piqûre / toucher) et les examens complémentaires sont souvent inutiles, en dehors de la recherche d'une étiologie non identifiée. L'interrogatoire est primordial avec l'anamnèse et l'exploration des antécédents. Pour aider dans ce diagnostic, il existe un outil de dépistage simple : le DN4 qui se présente sous forme de quatre questions à réponses courtes, par oui ou non, et permet de suspecter une douleur neuropathique si le score est  $\geq 4/10$ . Il résume à lui seul les caractéristiques essentielles de la douleur neuropathique. Cependant, ce n'est pas un outil d'évaluation de l'intensité douloureuse mais bien une aide au diagnostic qui oriente de façon spécifique et sensible. Pour cela, le patient doit simplement répondre par oui ou non aux questions suivantes :

- la douleur présente-t-elle des caractéristiques désignées dans le tableau ?

- la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs symptômes suivants ?
- La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence certaines caractéristiques ?
- La douleur est-elle provoquée ou augmentée par certaines caractéristiques ? (51)



## Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

### INTERROGATOIRE DU PATIENT

**Question 1 - La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?**

	OUI	NON
1- Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 2 - La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?**

	OUI	NON
4- Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### EXAMEN DU PATIENT

**Question 3 - La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?**

	OUI	NON
8- Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 4 - La douleur est-elle provoquée ou augmentée par... ?**

	OUI	NON
10- Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 9 : Extrait du questionnaire DN4

A la fin du questionnaire les réponses sont comptabilisées avec un 1 pour chaque oui et 0 pour chaque non. La somme ainsi obtenue donne un score sur 10. Un score DN4 > ou = à 4 sur 10 est considéré comme positif avec une sensibilité = à 82,9% et une spécificité à 89,9%. (52)

Ce questionnaire a été fabriqué en se basant sur la sémiologie des douleurs neuropathiques. Prenons l'exemple de la question 1 où l'on retrouve sous forme de questions, notre schéma vu précédemment sur le typage des douleurs. Ces

dernières sont caractérisées comme spontanées avec une composante continue pouvant être superficielle : brûlure ; ou profonde : étouffement / compression. La composante peut également être paroxystique avec des décharges électriques / coups de couteaux.

Les questions 3 et 4 se rapportent aux douleurs provoquées, c'est-à-dire des douleurs souvent sévères pouvant être provoquées par le froid, le frottement avec une allodynie et une hyperalgésie.

Quant à la question 2, elle se rapporte à une sensation non douloureuse mais avec une sensation anormale, désagréable ou non souvent caractérisée par des picotements, fourmillements, démangeaisons et engourdissements.

## **2. Physiopathologie**

### **A. Les fibres nerveuses**

Il existe quatre grands types de fibres avec des caractéristiques différentes : les fibres A alpha, les A bêta, les A delta et les fibres C.

Les fibres A alpha et A bêta sont myélinisées et de gros calibre, pour permettre une transmission rapide d'un message tactile. Ensuite, nous avons les fibres A delta, elles aussi myélinisées, mais de fin calibre afin de transmettre rapidement un message douloureux, plutôt aiguë et localisée de type piqûre. À contrario, il y a les fibres C qui ne sont pas myélinisées ce qui permet une transmission lente de l'information. Cependant, elles sont de gros calibres, ce qui leur permet d'intervenir dans les douleurs plutôt diffuses telles qu'une brûlure.

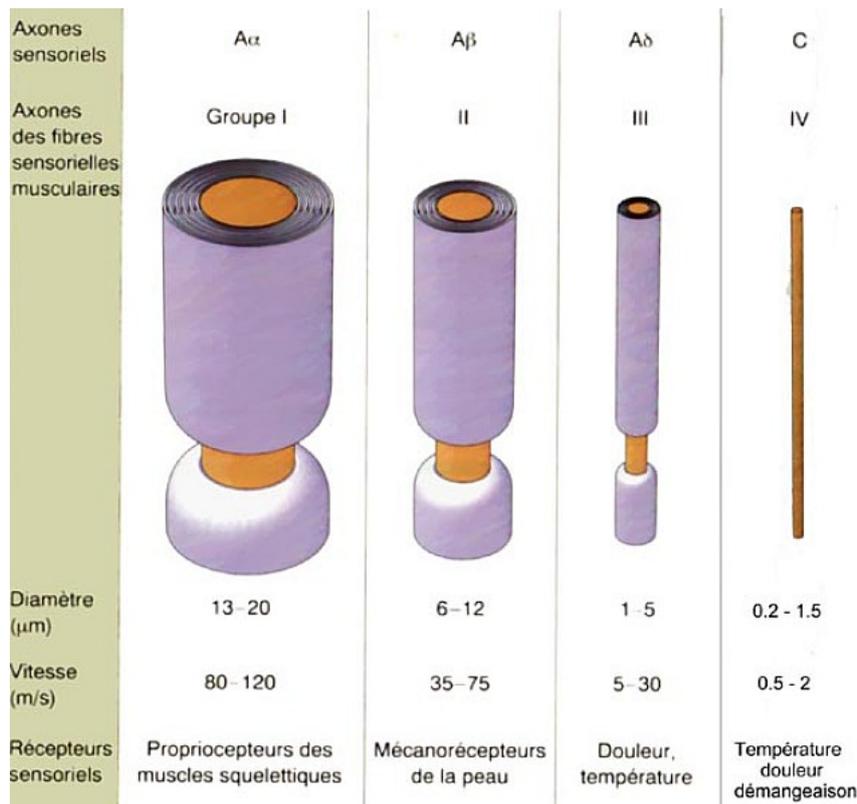


Figure 25 : Les grands types de fibre nerveuse et leur caractéristique

Une théorie sur le rôle des fibres nerveuses dans la diffusion du signal douloureux a été émise par Ronald Melzack et Patrick Wall. Il y aurait l'existence d'un contrôle spinal des influx douloureux par des influx non nociceptifs. C'est ce qu'ils appellent la théorie du contrôle de la porte ou du « gate control ».

Lorsque les fibres C prédominent, le message nociceptif passe et le message douloureux également. La « porte » s'ouvre davantage et il y a une perte de contrôle du message douloureux par l'interneurone inhibiteur.

Par contre, lorsque les fibres Aalpha et Abeta prédominent par leur activité, l'interneurone inhibiteur est activé positivement, la « porte » est dite ouverte et la douleur est ainsi modulée.

Ce phénomène est décrit comme un système de porte mais il peut également être comparé à un système de balance avec un déséquilibre qui laisse alors passer le signal douloureux.

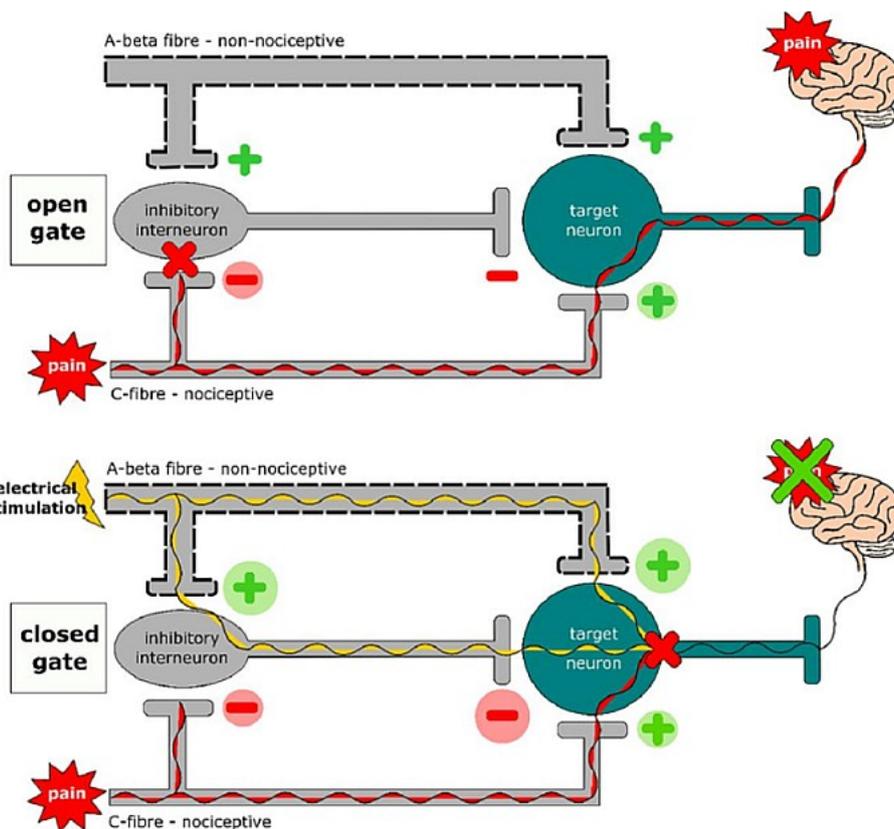


Figure 26 : Schéma de la théorie de la porte ou "gate control"

## B. Les neurotransmetteurs

Deux types de transmetteurs sont concernés au niveau des contrôles inhibiteurs descendants : les monoamines (sérotonine et noradrénaline) et les opioïdes. Les neurones sérotoninergiques se trouvent au niveau du noyau du raphé alors que les neurones noradrénergiques se concentrent au niveau du locus coeruleus.

La noradrénaline agit via les récepteurs alpha2-adrénergiques présents dans la corne dorsale et active les canaux potassiques, alors que la sérotonine, elle, effectue à la fois, une inhibition post-synaptique sur les cellules de la corne dorsale et, une activation d'interneurones contenant des opioïdes endogènes (les enképhalines). Ces enképhalines interviennent en deux points, c'est-à-dire, pré et post-synaptiques sur les cellules de la corne dorsale.

Deux conséquences peuvent alors se produire lors de la stimulation des noyaux adrénergiques du locus coeruleus, situé au niveau du tronc cérébral. Soit la transmission nociceptive se voit stimulée, soit elle se voit inhibée. Alors que la libération d'adrénaline à partir des fibres descendantes, elle, va venir inhiber la transmission nociceptive dans la corne dorsale via les récepteurs  $\alpha_2$ .

### **C. Mode de fonctionnement**

Si l'on s'intéresse à la douleur du point de vue physiopathologique, on remarque que trois zones sont impliquées dans ce processus :

- la zone supra-spinale qui correspond au thalamus, à l'amygdale et à la substance grise périaqueducule au niveau du système nerveux centrale,
- la zone spinale au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière,
- la zone périphérique.

Le message nociceptif se transmet par voie ascendante, c'est-à-dire de la périphérie vers le système nerveux central.

Dans la zone périphérique, on retrouve tout un ensemble de fibres nerveuses réparties sur l'ensemble du corps, avec des nocicepteurs à toutes les extrémités. Lors de l'apparition d'un stimulus nociceptif (chimique, mécanique ou thermique), il va y avoir un déclenchement d'une inflammation locale mettant en jeu des cellules immunitaires, des cytokines pro-inflammatoires et des substances algogènes. Ces nocicepteurs vont donc être activés et l'information douloureuse va être transmise au niveau des corps neuronaux présents dans les ganglions rachidiens jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière. La transmission de ce message douloureux se fait par la libération de peptides comme la substance P ainsi que par des neurotransmetteurs comme le glutamate.

Après la décussation des neurones au niveau de la moelle épinière, l'information est transmise au niveau du tronc cérébral et du diencephale par plusieurs voies. Il y a la voie principale avec la voie spinothalamique, et d'autres voies plus minoritaires avec la voie réticulo-thalamique, la voie spino-parabrachiale, spino-cervical ou spino-mésencéphale. Le cœur du mécanisme de la douleur se trouve au niveau du thalamus qui va jouer un rôle important grâce au noyau ventral,

permettant de localiser la douleur. Et grâce au système limbique, la mémorisation des sensations nociceptives va pouvoir se réaliser. (53)

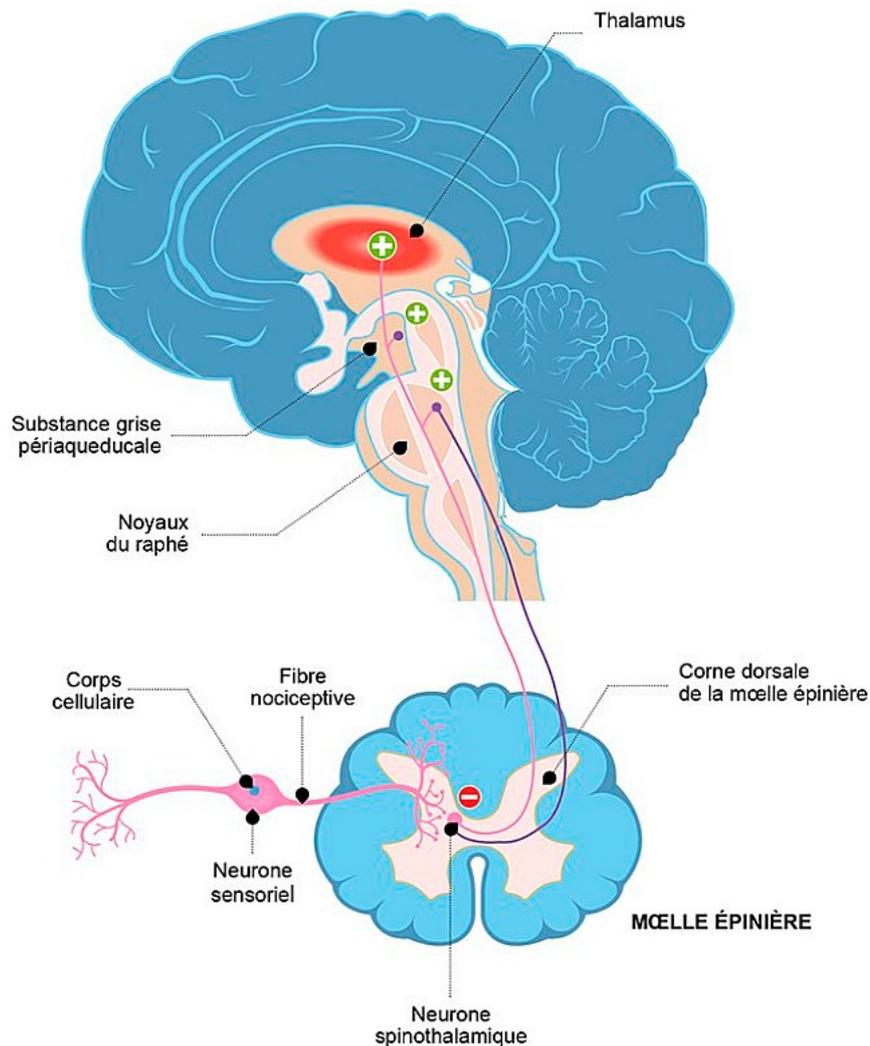


Figure 27 : Transmission du message nociceptif par la voie ascendante

Une fois le message nociceptif transmis au système nerveux central, la voie descendante va pouvoir s'activer et moduler l'information douloureuse.

Au niveau du tronc cérébral, deux mécanismes de modulation ont été identifiés :

- le CIDN, autrement appelé le Contrôle Inhibiteur Diffus par des stimulations Nociceptives (au niveau du noyau Raphé), qui va permettre d'inhiber un message nociceptif par l'intermédiaire d'autres stimulations nociceptives. Cela va se caractériser par la modulation des transmissions sérotoninergiques et la synthèse des endorphines et enképhalines qui se trouvent être des anti-douleurs et des anti-stress naturels ;

- un mécanisme situé au niveau du complexe bulbaire rostro-ventral que l'on qualifie de mécanisme On/Off, s'activant avant le réflexe de retrait. Des cellules « On » vont activer la transmission d'informations nociceptives et les cellules « Off » vont alors inhiber ces transmissions. Un équilibre se fait entre ces deux types de cellules afin de réguler l'information. Lors de petites stimulations, seules les cellules « On » vont s'activer, tandis que lors d'un fort stimulus, les cellules « Off » vont s'activer en même temps que les cellules « On » pour tenter de contrebalancer ces effets.

Au niveau de la zone de la moelle épinière, il a été observé que l'activation des récepteurs alpha-2 de la voie noradrénergique descendante déclenche un effet antalgique. (54) (55)

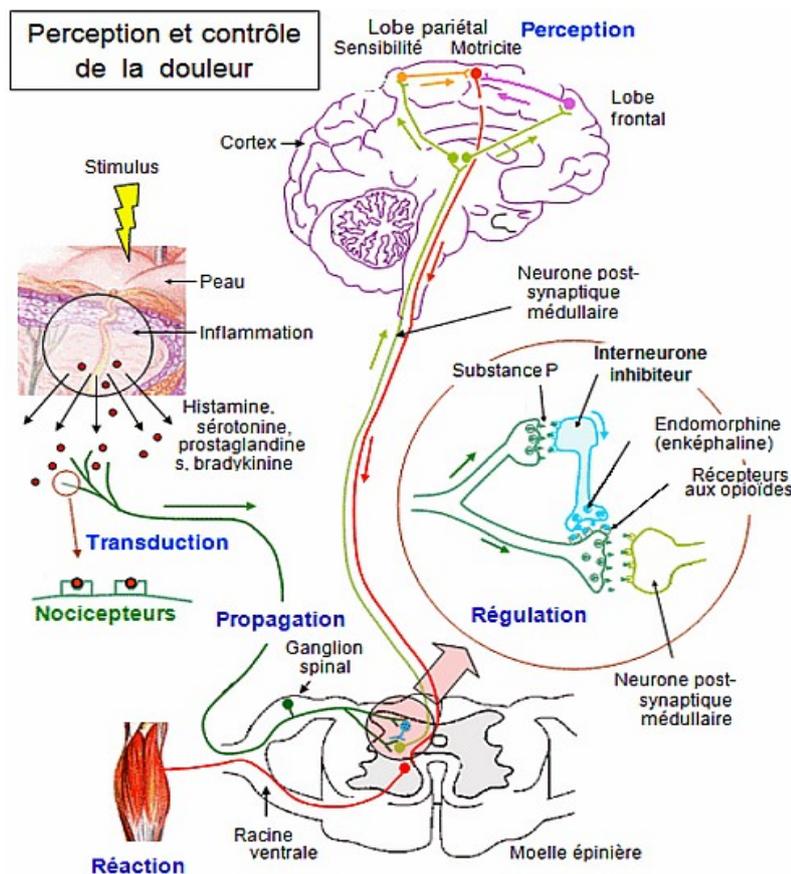


Figure 28 : Perception et contrôle de la douleur

La chronicisation de la douleur va conduire à une sensibilisation centrale. Cette sensibilisation centrale et la plasticité neuronale se manifestent par une réorganisation physique et chimique du système nerveux central en réponse à des

signaux répétés de douleur. Ainsi, la douleur est mémorisée et survient en l'absence de tous stimuli nociceptifs de la périphérie. Ce mécanisme est un mécanisme d'aggravation de la douleur.

Il est admis qu'avec la chronicité de la douleur, une réorganisation du cerveau s'opère avec une plasticité neuronale modifiée ainsi que des échanges chimiques perturbés et réorganisés. Ainsi, les systèmes de pro-nociception et anti-nociception sont « débalancés » et finissent par éveiller les récepteurs NMDA. Ces récepteurs sont très importants car à force d'être sollicités ils joueraient un rôle dans l'installation de la douleur chronique. D'un point de vue chimique, la perte de l'ion magnésium du récepteur NMDA permet l'entrée du calcium dans la cellule qui, du fait de sa présence répétée, a un rôle toxique et serait en partie responsable des modifications durables de la corne dorsale.

En résumé, les récepteurs NMDA seraient responsables de :

- l'auto-entretien de la douleur,
- de l'augmentation de la douleur.

#### **D. Mécanismes générateurs de douleurs neuropathiques périphériques**

Les douleurs neuropathiques ont une origine physiologique complexe ce qui explique la variété des symptômes cliniques observés. Ainsi, un même mécanisme peut aboutir à différents symptômes et un même symptôme peut relever de plusieurs mécanismes différents. Plus complexe encore, plusieurs processus différents peuvent conduire à une douleur chez un même patient, ce qui explique pourquoi il n'y a pas de traitement standard et efficace de manière certaine pour un patient.

La douleur neuropathique serait la conséquence de la section ou de l'irritation d'un nerf, avec une éventuelle réactivation d'une mémoire somato-sensorielle de douleurs nociceptives antérieures.

En d'autres termes, si une personne subit une stimulation nociceptive trop importante ou alors de manière trop intense, cela aboutira à des phénomènes de sensibilisation du système nerveux qui laisseront des traces mnésiques, susceptibles d'être réactivées ultérieurement. On aura alors une sorte de latence de réactivation.

D'un point de vue physiologique, lorsqu'un individu subit une lésion, cela se traduit par une rétractation axonale d'une part, une lésion de la myéline d'autre part et en définitive à une perte de neurones. Par conséquent, le transport axonal est

modifié et s'opère alors un changement de certaines fibres avec une réorganisation de l'environnement ionique et morphologique. Par extension, la réorganisation s'étend au niveau spinal et supra-spinal du fait de la variation des taux des différents neurotransmetteurs ainsi que de leurs récepteurs. (56)

### **E. Mécanismes dans les douleurs spontanées**

Toujours dans le contexte des douleurs périphériques, lorsqu'un événement cause une atteinte nerveuse directe et met en jeu une réponse inflammatoire locale classique, se met alors en place tout un processus inflammatoire faisant intervenir un grand nombre d'acteurs et notamment des neurones nociceptifs, des cellules inflammatoires de la sérotonine, des cytokines, la substance P.

Cette dernière est sécrétée et libérée, en même temps que la CGRP, au niveau de la moelle épinière et en périphérie. Leur rôle est de provoquer une vasodilatation, une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et de réguler la sécrétion de médiateurs inflammatoires produits par les mastocytes et les leucocytes pour éviter que ne se produise une surréaction.

Dans un système qui n'est pas lésé, qui fonctionne normalement et dans un contexte non inflammatoire, les nocicepteurs sont inactifs et ne répondent pas. Mais lorsqu'on se trouve dans un système lésé, avec une stimulation prolongée et dans un contexte inflammatoire, alors ces nocicepteurs peuvent présenter une sensibilité plus accrue avec un abaissement du seuil de stimulation, provoquant des décharges spontanées. (57)

### **F. Mécanismes dans les douleurs provoquées**

Ces douleurs correspondent à l'hyperalgésie mécanique, c'est-à-dire à une réponse exagérée à un influx véhiculé par les fibres Abêta. Cette réponse peut résulter de plusieurs phénomènes :

- une sensibilisation de neurones spinaux principalement due à l'effet du glutamate libéré sur les récepteurs NMDA,
- un phénomène de désinhibition,
- d'une réorganisation du site de projection des fibres Abêta,

- un changement phénotypique de ces fibres.

Revenons sur la sensibilisation des neurones spinaux. Cette dernière est le résultat de l'effet du glutamate libéré sur les récepteurs NMDA et responsables d'influx nociceptifs au niveau thalamique. Plusieurs conséquences découlent de ce phénomène : on aura un abaissement du seuil d'activation, une réponse plus accrue à tout influx excitateur et une réponse diminuée aux influx inhibiteurs. Les récepteurs NMDA jouent un rôle prépondérant dans ce mécanisme puisqu'on a constaté que les antagonistes à la NMDA atténuent l'hyperalgésie. (58)

## **G. Douleur et système endocannabinoïde**

Lorsqu'un message douloureux arrive, il fait également intervenir le système endocannabinoïde par l'intermédiaire de récepteurs et de neurotransmetteurs spécifiques. Cette partie sera plus détaillée dans la partie III B.

## **3. Traitements et prise en charge**

### **A. Stratégie thérapeutique actuelle**

#### **1. Prise en charge médicamenteuse**

A l'heure actuelle, on estime que 7% de la population générale souffre de douleurs neuropathiques, ce qui doit conduire les professionnels de santé à employer un arsenal thérapeutique différent de celui des douleurs nociceptives simples. Les objectifs de la prise en charge de la douleur chronique sont multiples et ne se focalisent plus uniquement sur la douleur en elle-même mais sur les retentissements qu'elle peut avoir sur la qualité de vie du patient. Ainsi, le but sera certes, de diminuer l'intensité de la douleur, mais également d'améliorer la qualité de vie de la personne, de réduire les répercussions psychologiques et d'aider à la réinsertion affective, et même parfois professionnelle et sociale. Malgré la volonté des professionnels de santé pour aider ces personnes à mieux vivre avec leur douleur et à les contrôler, on voit que les traitements médicamenteux évoluent peu. En effet, les nouveaux traitements sont rares depuis 15 ans. Donc on voit bien que la complexité de ce type de pathologies freine l'apparition de thérapeutiques efficaces même à l'heure actuelle. (59)

De plus, le traitement d'une douleur neuropathique est souvent complexe et sa durée varie en fonction du siège de la lésion, du système somato-sensoriel et des solutions thérapeutiques. Bien souvent, les résultats sont partiels, avec un temps de latence variable. Ceci est dû à la pharmacodynamie des médicaments employés mais surtout à la nécessité d'augmenter les doses de manière progressive afin de limiter les effets indésirables nombreux. À l'heure actuelle, une rémission totale n'étant possible que dans de très rares cas, une amélioration de 50% de l'intensité des douleurs et de la qualité de vie est l'objectif classiquement recherché.

Sur le schéma décisionnel, lorsque la douleur a été évaluée et diagnostiquée en tant que douleur neuropathique prédominante, le choix du traitement se porte principalement sur l'utilisation d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Indication de l'AMM</b>
<b>Antiépileptiques</b>	Carbamazépine	Douleurs neuropathiques périphériques ou centrales centrales de l'adulte
	Gabapentine	
	Prégabaline	
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	Amitriptyline	
	Clomipramine	
	Imipramine	
<b>Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)</b>	Duloxétine	
<b>Anesthésiques locaux amide</b>	Lidocaïne sous forme d'emplâtre médicamenteux	Douleurs neuropathiques périphériques localisées
<b>Autres anesthésiques locaux</b>	Capsaïcine sous forme de patch cutané	

*Tableau 10 : Indications des médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques selon l'AMM*

Beaucoup de molécules sont disponibles pour lutter contre les douleurs neuropathiques. Cependant, des nuances sont à apporter. Ainsi, les antidépresseurs tricycliques ont fait preuve d'une grande efficacité antalgique sur ce type de douleurs mais leur utilisation reste minoritaire du fait de leurs effets indésirables qui les rendent difficiles à manier.

La venlafaxine, qui n'est pas présente sur le tableau, peut parfois être utilisée hors AMM en France lorsque le patient n'est pas assez soulagé et est en impasse thérapeutique. Cependant, cet usage reste limité.

Les deux dernières lignes du tableau correspondent à des médicaments topiques qui peuvent être utilisés en cas de douleurs neuropathiques périphériques et localisées, ou alors en cas d'échec partiel des traitements systémiques.

Si l'échec des traitements systémiques est total ou s'il y a des effets indésirables trop importants ou des contre-indications, ces formes peuvent être employées mais elles ne seront jamais suffisantes pour un soulagement pérenne. Pour une efficacité optimale, les formes topiques doivent être associées à d'autres traitements

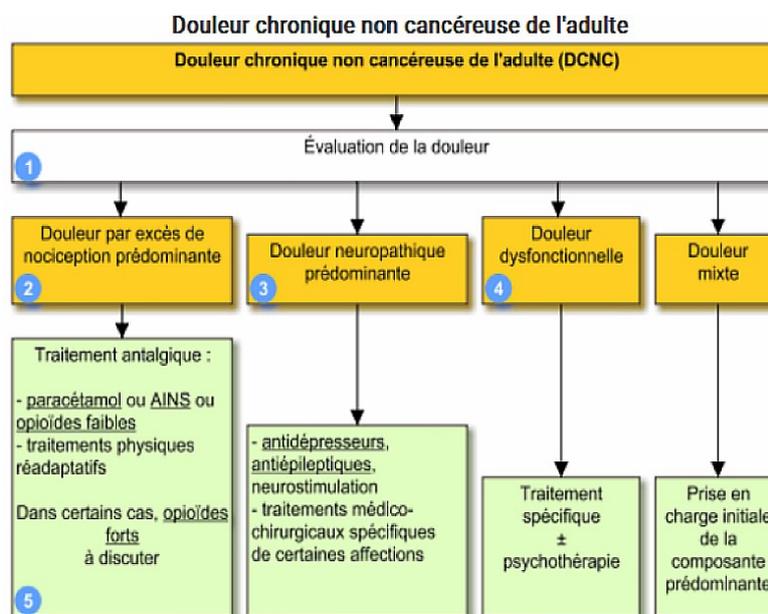


Figure 30 : Schéma décisionnel traitements des douleurs chroniques non cancéreuses de l'adulte

L'emplâtre à la lidocaïne par exemple est utilisé hors AMM pour les douleurs neuropathiques avec une efficacité intéressante sur l'allodynie par un effet protecteur mécanique associé à l'action de l'anesthésique local.

Le patch à la Capsaïcine à 8% peut éventuellement être employé sur les douleurs neuropathiques périphériques rebelles mais avec une place limitée liée à des

modalités d'application complexes. Le patch ne va agir qu'en désensibilisant de manière réversible les petites fibres C. (60)



Figure 29 : Photographie d'emplâtres de Versatis

Pour la majorité de la prise en charge des douleurs neuropathiques, l'initiation se fait par le médecin traitant qui va tenter de cibler le type de douleur et adapter sa prise en charge en fonction de la réponse aux antalgiques de palier 1, 2 ou 3. Selon l'évolution de la réponse thérapeutique et des douleurs, le médecin peut changer de classe de médicaments en employant des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques et même s'orienter vers des thérapeutiques non médicamenteuses.

Face à l'absence d'effet thérapeutique, il y aura alors nécessité d'orientation vers une unité spécialisée de la douleur. L'un des nombreux problèmes de la prise en charge c'est le laps de temps entre le début de la prise en charge par le médecin traitant et celui par une équipe spécialisée. D'une part par les délais de prise en charge qui sont souvent longs ; d'autre part, du fait du manque de structures sur l'ensemble du territoire. Les deux étant étroitement liés. Cette latence dans le diagnostic et la prise en charge adéquate compliquent l'efficacité du traitement, d'autant plus que seulement 15 à 20% des patients bénéficient d'un traitement adapté en dehors des structures spécialisées. C'est une réelle perte de chance surtout lorsque l'on sait que la durée moyenne d'évolution des douleurs neuropathiques avant traitement est de 3 à 4 ans. (61)

## 2. Prise en charge non médicamenteuse : La neurostimulation transcutanée : ou électrothérapie

Un aspect de la prise en charge qui reste encore trop peu utilisé consiste en une prise en charge non médicamenteuse. Trois grandes catégories se distinguent particulièrement, renfermant chacune des techniques spécifiques.

Pour notre démonstration et pour une meilleure compréhension, nous avons choisi de parler uniquement de la neurostimulation électrique transcutanée et de ne pas évoquer la neurostimulation médullaire et la neurostimulation thalamique ou centrale qui sont deux techniques beaucoup moins répandues. La neurostimulation électrique transcutanée (ou TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) est une technique d'analgésie non médicamenteuse utilisée depuis plus de 30 ans dans la prise en charge des douleurs chroniques. Aujourd'hui elle fait partie des traitements de première ligne dans les douleurs neuropathiques. Son action repose sur deux mécanismes : stimulation du « gate control » et stimulation endorphinique. (63)

C'est la technique la plus simple à mettre en œuvre, d'autant qu'elle est non invasive. Malgré tout, cette technique ne peut pas être utilisée pour tous les types de douleurs neuropathiques. Ainsi, elle n'est indiquée que dans les douleurs neuropathiques, périphériques, et focales. Tout contexte allodymique est contre-indiqué. La neurostimulation transcutanée est proposée en alternative ou en complément d'un traitement médicamenteux pour les personnes mal contrôlées par le traitement pharmacologique, voir en échappement thérapeutique. L'avantage de la technique est de rendre le patient plus autonome dans sa pathologie, mais l'efficacité reste subordonnée à la bonne réceptivité du patient, à la formation et aux connaissances de l'appareil par le patient.

L'électrothérapie se base sur les basses et très basses fréquences. Pour les très basses fréquences, entre 1 et 10 hertz, le but est de libérer et d'augmenter naturellement la sécrétion d'enképhalines et d'endomorphines dans le liquide céphalorachidien en venant stimuler les fibres nerveuses de gros calibres afin d'inhiber le message nociceptif. Pour se faire, de grandes électrodes d'environ 10x15 cm sont placées sur la zone désignée et le patient règle l'intensité progressivement grâce à un générateur miniaturisé, jusqu'à percevoir une sensation de fourmillements

bien prononcés mais non douloureux. Les effets sont retardés avec la basse fréquence.

Les basses fréquences, elles, se situent entre 30 et 100 hertz en utilisant un autre système que le précédent puisqu'il va jouer sur la théorie du gate control. L'électrostimulation va permettre de diminuer la transmission du message nerveux douloureux vers les centres supérieurs. Les électrodes sont disposées sur le trajet des nerfs sensitifs qui desservent la zone douloureuse. Les effets perdurent durant le temps d'application et l'intensité choisie.

Néanmoins, les deux techniques peuvent être utilisées de manière combinée ce qui permet d'obtenir des effets immédiats avec la basse fréquence et un effet un peu plus permanent avec la très basse fréquence. L'utilisateur doit pratiquer au moins trois séances avant d'évaluer l'éventuel bénéfice du traitement. Une location de l'appareil est possible pour une période de trois mois renouvelable une fois, soit six mois, avant un achat au terme du renouvellement. (64)

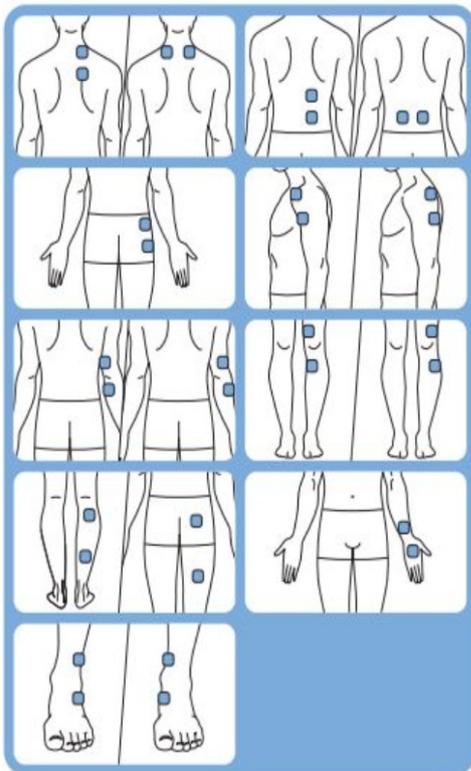


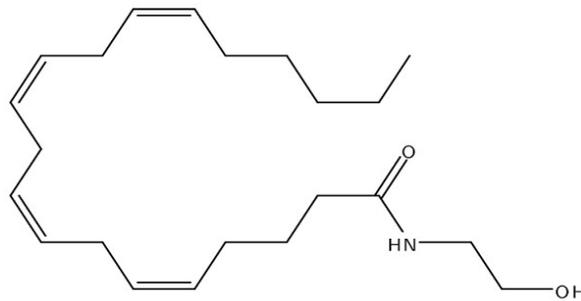
Figure 31 : Différents sites d'application des patch TENS



Figure 32 : Photographie d'un dispositif TENS

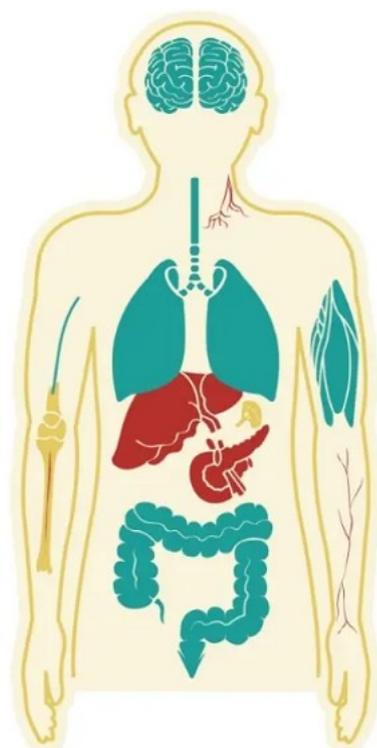
## B. Le cannabis dans la nouvelle prise en charge thérapeutique

Lorsque le système fonctionne normalement à l'arrivée d'une douleur, la concentration en anandamide augmente dans certaines régions du cerveau pour réguler cette douleur. Malheureusement, lors d'une douleur chronique, il se trouve que l'adaptation physiologique n'est plus suffisante face au déséquilibre, et l'apport de cannabinoïdes exogènes deviendrait une alternative thérapeutique efficace. (66)



*Figure 33 : Formule chimique de l'anandamide*

D'un point de vue physiologique, le système endocannabinoïde agit de manière naturelle sur la régulation de la douleur, avec plusieurs points d'action et notamment sur trois zones : au niveau périphérique, spinal ou supra-spinal. L'emplacement des récepteurs CB1 et CB2 est différent dans l'ensemble de l'organisme.



**Les récepteurs CB1 sont présents au niveau :**

- du système nerveux central
- des poumons
- du système vasculaire
- des muscles
- du tractus gastro-intestinal
- des organes reproductifs

**Les récepteurs CB2 sont présents au niveau :**

- de la rate
- des os
- de la peau

**Les récepteurs CB1 + CB2 sont présents au niveau :**

- du système immunitaire
- du foie
- de la moelle osseuse
- du pancréas

Figure 34 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps

Si on reprend les trois zones principales citées en partie II :

- **Au niveau central** par exemple, on considère que l'effet analgésique est dû à l'activation de la voie descendante qui est inhibitrice. Les cannabinoïdes vont agir sur trois parties : la substance grise périaqueducale, le thalamus et le bulbe rachidien. On parlera ici d'hypothèse puisque le mécanisme d'action n'est pas encore très bien établi. On considère que ces cannabinoïdes diminueraient la libération du GABA et donc lèverait l'inhibition sur cette voie inhibitrice.

Sur cette même zone, les cannabinoïdes vont agir sur le système « On/Off » en augmentant l'activité des cellules « Off », inhibant dans le même temps le message nociceptif.

- **Au niveau de la moelle épinière**, les récepteurs CB1 se concentrent surtout au niveau de la corne dorsale au niveau des fibres de petit diamètre. Ils vont alors diminuer la libération de peptides algogènes tels que la substance P, mais également la CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide).

- **Au niveau périphérique**, les deux récepteurs CB1 et CB2 vont agir de concert et participer à la modulation de la douleur. Leur localisation diffère

cependant l'un de l'autre avec les CB2 présents au niveau des mastocytes et les kératinocytes et les CB1 présents plus au niveau de la périphérie.

Les récepteurs CB2 vont agir sur plusieurs plans en diminuant l'inflammation, en diminuant la libération des substances pro-inflammatoires en diminuant la migration des neutrophiles.

Le récepteur CB1, quant à lui, va agir à la fois sur l'inflammation, mais également sur les œdèmes, en les diminuant tous deux. L'effet périphérique est très intéressant du point de vu de l'efficacité tout en limitant les effets indésirables centraux.

Si l'on se rapporte aux différentes études menées par Evans en 1991, on y retrouve un effet antalgique pour le THC alors qu'il faudrait un effet seuil pour le CBD.

D'autres études encore montreraient un lien entre le système opioïde et le système endocannabinoïde avec une potentielle synergie. Lorsque les récepteurs aux cannabinoïdes seraient activés, ils augmenteraient la libération de ligands opioïdes, avec pour résultat d'augmenter les effets des opioïdes.

L'autre versant sur lequel les cannabinoïdes agiraient serait par une action directe sur les récepteurs NMDA au niveau spinal. Le Sativex (Nabiximol), le Marinol (Dronabinol) et le Cesamet (Nabilone) auraient un rôle important dans la modulation de la douleur au niveau du contrôle inhibiteur diffus nociceptif et cela expliquerait son efficacité dans la fibromyalgie.

## **4. Les autres indications de l'expérimentation**

### **A. Les formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes**

#### **1. Physiopathologie**

L'épilepsie est une pathologie chronique, neurologique, liée à une hyperexcitabilité neuronale. On parle d'une excitation synchronisée d'un ensemble de neurones plus ou moins étendu dans le cortex cérébral. (67)

On distingue deux types de crise distinctes dans l'espace et dans le temps. Au départ, on parlera de crise focalisée, car localisée à un endroit spécifique du cerveau. Et ensuite, si l'excitation se propage dans différentes zones du cerveau, cela s'apparentera à une crise généralisée.

Si les crises surviennent de manière chronique, la structure neuronale peut être modifiée sur le long terme, notamment si cela se produit au cours de l'enfance. Les zones touchées étant différentes selon les individus, on ne parle donc pas d'une épilepsie mais d'épilepsies avec des symptômes très divers et variés. Malgré tout, on retrouve de manière quasiment systématique des épisodes de myoclonies, des absences, des troubles de la mémoire et des troubles sphinctériens.

D'un point de vu physiologique, une crise épileptique est due à de multiples facteurs. Des facteurs génétiques peuvent intervenir, mais de manière générale, une crise est provoquée par la modification des transmissions de neurotransmetteurs. Lors d'une crise, un déséquilibre neuronal apparaît provoqué par la diminution des transmissions GABAergiques et l'augmentation des transmissions glutamatergiques, conduisant à une surexpression des neurotransmetteurs excitateurs avec pour conséquence des convulsions type myoclonies.

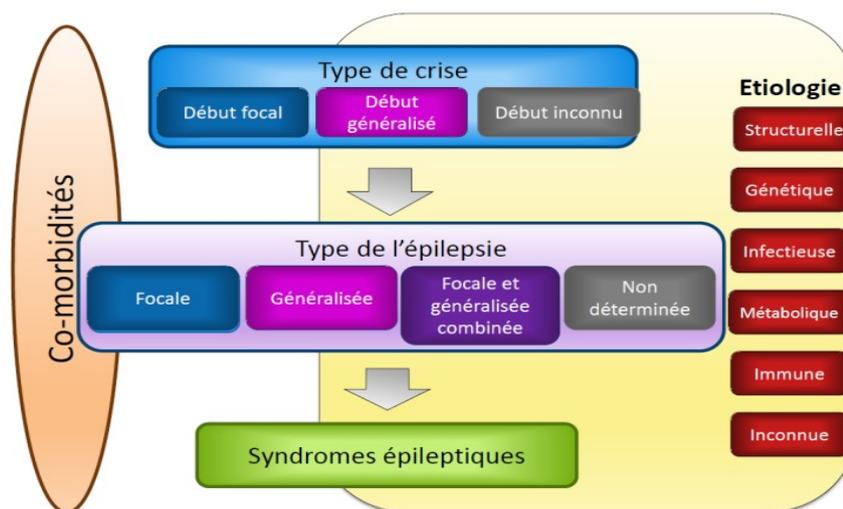


Figure 35 : Schéma des différentes étiologies de l'épilepsie

## 2. Traitements actuels

Les crises d'épilepsies étant très hétérogènes, les traitements proposés aux patients le seront tout autant. Malgré tout, des points communs existent et des familles de médicaments sont privilégiées. Ainsi, peu importe les molécules employées, cela nécessite une observance rigoureuse et une adhésion totale du patient. L'éducation du patient épileptique est également primordiale afin d'espacer

les crises, leur intensité et d'optimiser les chances de réussite du traitement. Deux aspects de la vie quotidienne sont très surveillés et jouent un grand rôle dans l'apparition de crises. Ainsi, il est demandé aux personnes épileptiques d'avoir une abstinence stricte pour l'alcool et un sommeil satisfaisant afin d'éviter la diminution du seuil épileptique.

Grâce à ses règles strictes et au traitement, on estime qu'environ 70% des patients épileptiques ont un contrôle acceptable de la maladie. Le choix de la molécule quant à elle, est personnalisé puisqu'elle dépend du type d'épilepsie, de l'âge, du genre, de la cause et des comorbidités. Ainsi, en première intention, une monothérapie est proposée que l'épilepsie soit généralisée ou focale. On pourra donc utiliser la lamotrigine ou le Valproate de sodium (attention aux risques tératogènes à la fois pour la femme et l'homme désormais) ou oxcarbazépine, gabapentine ou lacosamide.

En cas d'échec ou d'effets indésirables trop importants, on switche le traitement avec une seconde intention qui peut être levetiracetam ou topiramate (attention grossesse) pour l'épilepsie généralisée, ou alors on utilise une autre molécule parmi les premières intentions pour l'épilepsie focale.

Si les crises ne sont toujours pas stabilisées, on met en place une bithérapie. Et enfin, s'il y a échec, même avec une bithérapie, alors on parle de pharmacorésistance et une réévaluation dans un centre spécialisé est à envisager ou une exploration chirurgicale est à discuter.

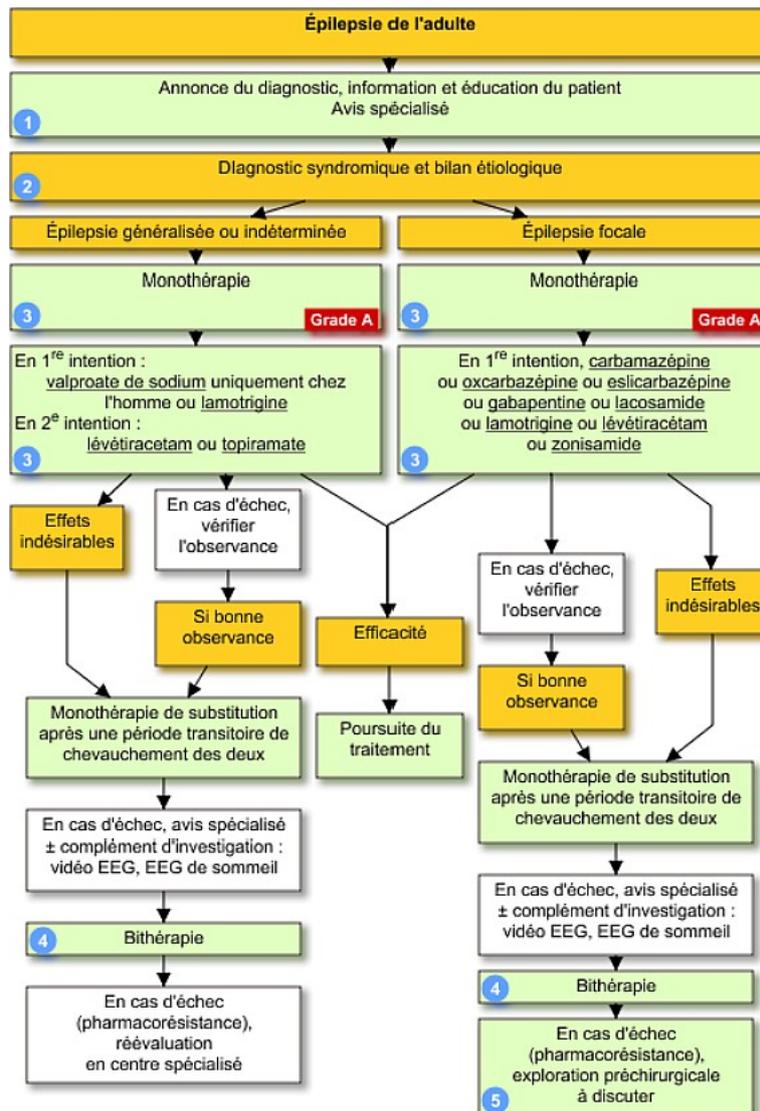


Figure 36 : Schéma décisionnel des traitements de l'épilepsie de l'adulte

### 3. Cannabis

Devant l'inefficacité des traitements pour 20 à 30% des épilepsies, des études sur l'utilisation du cannabis en dernière intention ont été menées. Ainsi, il en ressort que le système endocannabinoïde est activé lors de l'apparition d'une crise, avec une augmentation de l'activation des récepteurs CB1. Ces récepteurs présents au niveau des neurones glutamatergiques vont être activés en même temps, faisant diminuer l'excitabilité neuronale et réduisant ainsi les crises. (68)

Malgré l'activation et l'augmentation de l'activité des récepteurs CB1 au niveau des neurones glutamatergiques, il y a une différence notable entre les effets du THC et ceux du CBD.

Par exemple, les études mettant en jeu le THC, n'ont pas permis de démontrer un effet homogène. C'est-à-dire que la substance est à la fois proconvulsivante et anticonvulsivante selon le type d'épilepsie rencontrée. Ajouté à cela les nombreux effets indésirables du THC, avec un rapport bénéfice/risque en défaveur du THC, il est logique que son emploi en thérapeutique pour cette indication n'aie pas été envisagé.

À contrario, le CBD est plus prometteur avec de meilleurs résultats et des effets indésirables bien moindre. Son mécanisme d'action reste encore à définir avec précision mais il semblerait que sa présence entraîne deux effets importants : d'une part, une augmentation indirecte de l'anandamide et d'autre part, une activation des récepteurs TRPV1 qui vont à l'inverse, diminuer la concentration en calcium des cellules et ainsi diminuer l'excitabilité neuronale.

Toutefois, son effet sur les épilepsies n'a pas été formellement démontré faute d'essais cliniques mieux étayés et notamment sur la prescription à long terme. Seul deux syndromes, chez l'enfant, ont été identifiés comme affichant de bons résultats : le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Les études ont montré une efficacité du CBD couplé au clobazam. La co-administration du CBD dans la spécialité Epidyolex (69), augmenterait de façon significative le taux sanguin du clobazam et donc son efficacité.

Concernant les autres épilepsies, aucun consensus scientifique n'a été trouvé quant à l'utilisation du CBD dans les crises d'épilepsies. Néanmoins, ce traitement peut être envisagé face à des épilepsies réfractaires à tous les autres traitements actuels selon des recommandations à l'étude en France.

## **B. Les situations palliatives**

### 1. Définition

Lorsque l'on parle d'une situation palliative ou de soins palliatifs, on parle de soins visant à améliorer la qualité de vie des personnes malades en prévenant et en soulageant les souffrances physiques et psychiques.

Le sujet des situations palliatives est un des sujets les plus complexes à définir, à cadrer, autant d'un point de vue légal que médical. Par des lois ou des décrets, l'Homme tente de légiférer sur un sujet multifactoriel des plus complexes qui englobe à la fois la douleur physique et psychique d'une maladie, la gestion et l'inclusion des proches dans la maladie, la coordination des soins et le confort de fin de vie. (70)

Pour notre travail, nous nous concentrons uniquement sur la gestion des douleurs en soins palliatifs, c'est-à-dire sur les douleurs chroniques liées au cancer, et non pas sur l'ensemble du processus de mise en place des soins dans une structure spécialisée ou à domicile ou de l'ensemble de la gestion médicale d'un patient (nausées, vomissements, difficultés à respirer etc).

## 2. Traitements actuels

La gestion de la douleur chronique peut être prise en charge par des antalgiques de différents paliers. Généralement on se trouve sur une douleur d'intensité modérée à forte insuffisamment soulagée par des antalgiques de palier II. Cette douleur est donc traitée par des opioïdes forts, de palier III. La morphine orale est le traitement de référence des douleurs cancéreuses. Cependant, la posologie efficace du traitement de fond doit être définie par titration sans arrêt brutal sous peine d'effet rebond.

Pour améliorer le contrôle de la douleur, des interdoses sont mis en place afin de soulager au mieux le patient. Parfois, malgré un traitement de fond optimisé par opioïdes, les patients peuvent souffrir d'ADP, c'est-à-dire d'Accès Dououreux Paroxystiques, qui n'ont aucun lien avec la dose ou le rythme d'administration, mais bien des douleurs en lien avec le cancer. Il faut bien différencier l'ADP et des accès douloureux survenant en fin de dose. Le paroxysme étant atteint au bout de 3 minutes avec une durée de plus de 30 minutes. (71)

L'autre raison pour laquelle un traitement antalgique peut être inefficace vient du fait qu'une douleur neuropathique s'ajoute aux douleurs déjà existantes. Cette douleur neuropathique est soit due aux traitements du cancer lui-même avec la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, soit associée à une composante nociceptive par envahissement ou compression de structures nerveuses par la tumeur elle-même et les phénomènes inflammatoires qui vont avec. (72)

Bien que l'on soit dans un contexte de soins palliatifs, la gestion de la douleur reste un des principaux objectifs de la prise en charge du patient. Lorsque le patient se trouve dans une impasse thérapeutique, l'utilisation du cannabis médical est une solution de dernière intention à ne pas négliger du fait de son efficacité sur tous les types de douleur et non pas uniquement sur les douleurs neuropathiques. (73)

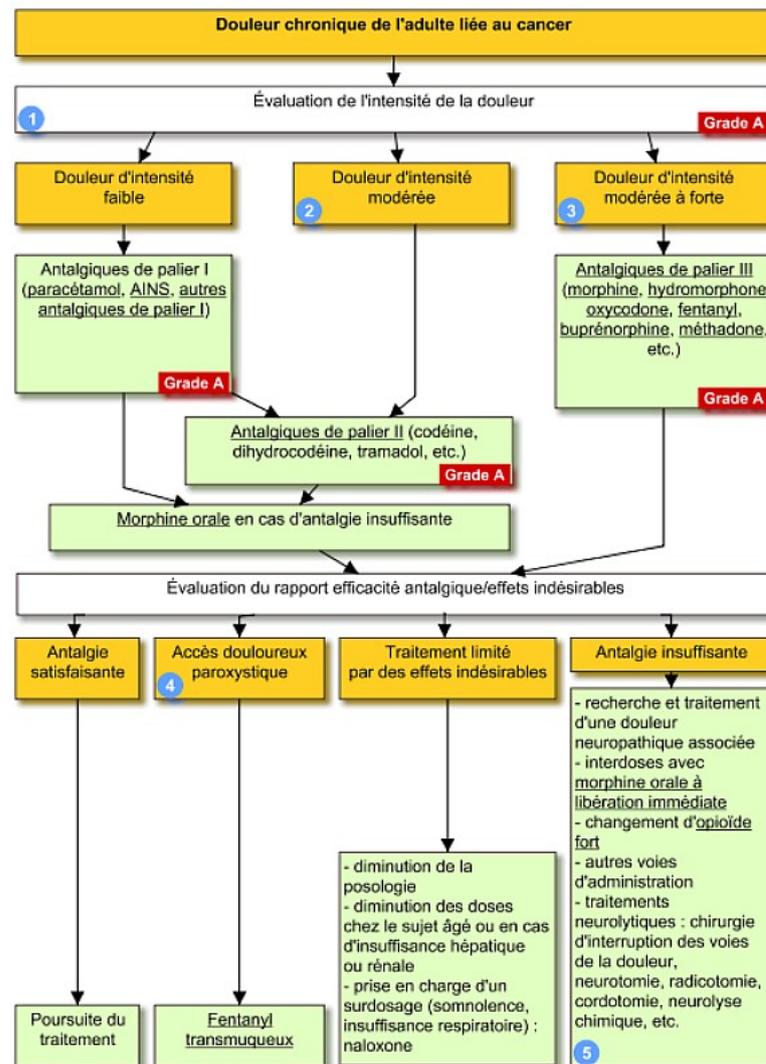


Figure 37: Schéma décisionnel des traitements des douleurs chroniques de l'adulte liées au cancer

### 3. Le cannabis

Le mode d'action du cannabis thérapeutique dans un contexte de douleurs liées au cancer s'apparente à celui décrit plus haut dans l'argumentation.

Cependant, des liens entre le système endocannabinoïde et le système opioïde ont été mis au jour, démontrant que deux systèmes, pourtant bien distincts, ont des effets similaires. En effet, les récepteurs qui composent ces deux systèmes ont une nature commune, à savoir des récepteurs couplés aux protéines G, mais également une distribution conjointe, aboutissant in fine, à une synergie d'action. Par conséquent, lorsqu'on active les récepteurs cannabinoïdes on augmente en parallèle la libération de ligands opioïdes, favorisant ainsi l'effet des opioïdes. Ce lien établi entre ces deux systèmes est très important puisqu'il permet de réaliser une association thérapeutique ayant pour objectif, une diminution de l'usage des opioïdes tout en gardant l'effet antalgique souhaité. On parle alors d'un effet d'épargne en opiacés améliorant le confort de vie des patients à la quotidienne grâce une diminution d'effets indésirables non négligeables. (74)

### **C. Symptômes rebelles en oncologie : nausées et vomissements**

#### **1. Physiopathologie des nausées et vomissements**

Lorsque l'on parle de symptômes rebelles en oncologie on se focalisera surtout sur les nausées et les vomissements induits par chimiothérapie.

Les vomissements sont déclenchés suite à un ensemble de signaux intégrés au niveau du système nerveux central. (75)

Le phénomène se déroule dans la zone réticulée du tronc cérébral, qui est le centre du vomissement. Ce centre va alors intégrer, gérer et réguler les signaux qui lui parviennent. Pour cela, il est composé de plusieurs noyaux dont le noyau du tractus solitaire et le noyau dorsal moteur du nerf vague. Ces structures vont jouer deux rôles. D'abord, elles vont intégrer les informations afférentes qui arrivent, et ensuite, elles vont déclencher les réactions motrices périphériques qui conviennent, à savoir les vomissements. On aura alors trois zones très importantes qui jouent un rôle prépondérant en ce qui concerne ce réflexe.

On aura la zone la plus connue qui se situe au niveau du tronc cérébral avec la zone chémoréceptrice (CTZ) dans l'*area postrema*. Puisqu'elle n'est pas protégée par la BHE, cela en fait une zone très sensible aux stimuli, comme lors d'une

libération massive de sérotonine et de dopamine dans la circulation sanguine qui se produit lors d'une séance de chimiothérapie.

L'autre zone impliquée dans les vomissements est le système nerveux central, qui se compose du cortex et du système limbique. Son activation diffère toutefois de la CTZ puisqu'elle est conditionnée par les émotions de la personne comme par exemple l'anxiété ou la douleur.

Au niveau périphérique cette fois, les vomissements vont être le résultat de la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines au niveau du tube digestif, activant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub> des afférences vagales. À partir de cet instant, ces afférences vont envoyer un signal qui activera le noyau dorsal du nerf vagal, qui va lui-même activer le noyau du tractus solitaire et remonter jusqu'au centre du vomissement où se produira une stimulation des efférences responsables du vomissement.

S'en suit alors un ensemble de contraction des muscles abdominaux, du diaphragme et du pylore avec une relaxation du cardia provoquant une pression abdominale et une remontée du bol alimentaire.

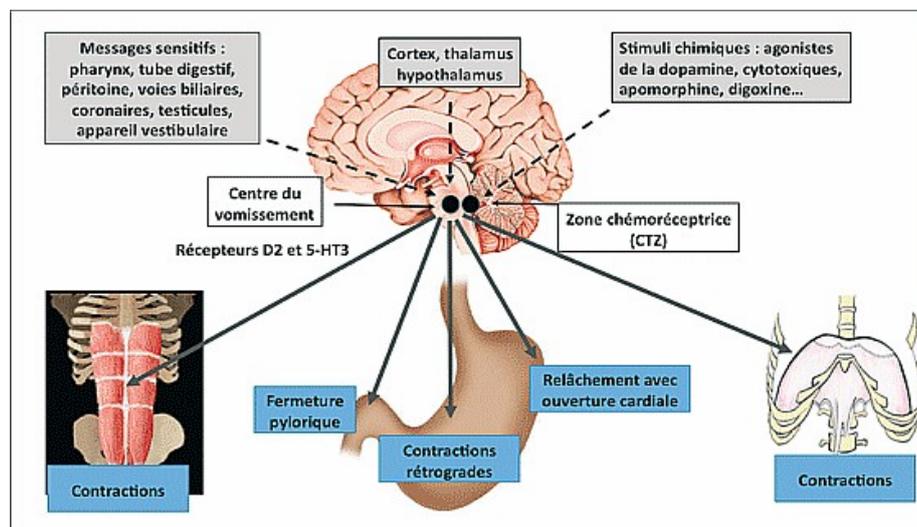


Figure 38 : Schéma des différents mécanismes déclenchant des nausées et vomissements

Si on se concentre sur les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie, on se rend compte que ces symptômes sont possibles du fait de

stimulis centraux et périphériques. La durée et l'intensité des vomissements seront conditionnées par plusieurs facteurs : par la nature de la substance émétisante, par la méthode d'administration (bolus plus émétisant qu'une perfusion lente), par le patient lui-même mais également par un classement des anti-cancéreux selon un potentiel émétisant faible, moyen et fort. Malgré tous ces éléments, les médecins arrivent à classer les types de vomissements dans le cadre des chimiothérapies.

Trois types sont à retenir :

- les vomissements dits aigus, directement liés à la forte libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines du tractus gastro intestinal. Sous l'effet de ces médicaments, une enzyme va voir son activité augmenter, la tryptophane hydroxylase, qui participe à la synthèse de la sérotonine. De ce fait, la muqueuse gastrique va augmenter la synthèse de sérotonine et entretenir ce cercle de synthèse ;
- les vomissements dits tardifs qui apparaissent 24 heures après le traitement mais avec un mécanisme d'action encore inconnu à ce jour, bien que certaines études mettent en lumière l'action de la sérotonine ;
- les vomissements dits anticipés qui sont liés cette fois-ci au psychique des patients avec un réflexe de conditionnement qui arrive généralement avant la seconde cure. Les médecins tentent de l'éviter en traitant les vomissements dès la première cure, ce qui évite au patient d'entrer dans ce conditionnement et cette idée préconçue de vomissements obligatoires dès qu'une cure de chimiothérapie débute.

## 2. Traitements actuels

En dehors de l'utilisation du cannabis médical pour ce type de symptômes, il existe plusieurs classes de médicaments pour traiter les nausées et vomissements.

Pour les nausées et les vomissements classiques, à la suite de chimiothérapies faiblement émétisantes, on peut utiliser des antagonistes dopaminergiques comme la dompéridone ou la métopimazine. Ces derniers vont agir au niveau de la CTZ en diminuant l'activation du centre du vomissement. (76)

En plus de ce type de traitement, on peut ajouter l'utilisation de certains corticostéroïdes en association avec d'autres traitements, bien que leur mécanisme d'action sur les vomissements reste inconnu. On retrouve la prednisolone, la

prednisone en per os, mais également la dexaméthasone et la méthylprednisolone en injectable.

Sur les chimiothérapies moyennement émétisante, les personnels de santé auront plus facilement recours à une catégorie plus récente d'anti-émétique, les antagonistes aux récepteurs de la sérotonine (les 5-HT3), ayant pour désignation le suffixe « -sétron ». Ils vont agir par antagonisme aux récepteurs 5-HT3 au niveau du tractus digestif mais également au niveau de la CTZ. On retrouve par ordre préférentiel l'ondansétron et le granisétron.

Une dernière catégorie de médicaments regroupe les antagonistes du récepteur NK1 (ou neurokinine 1), désigné par le suffixe « -pitant ». Ils vont agir sur les récepteurs qui se trouvent au niveau du centre du vomissement, de la CTZ et du tractus digestif en jouant toujours le rôle d'antagonistes. Ils vont alors empêcher la liaison de la substance P sur le récepteur NK1 et diminuer la stimulation du centre du vomissement. On retrouve en chef de file l'aprépitant, toujours en association à d'autres classes d'anti-émétiques vu ci-dessus. Le schéma de prise de cette molécule reste identique quel que soit le type de chimiothérapie réalisée. Sur trois jours, le patient prendra à J1, 1h avant sa séance de chimiothérapie, le comprimé dosé à 125mg et les deux jours suivants, le patient prendra un comprimé de 80 mg le matin.

	<b>Traitements des nausées et vomissements aigus</b>	<b>Traitements des nausées et vomissements retardés</b>
<b>Chimiothérapie faiblement émétisante</b>	Métoclopramide + corticoïde <i>per os</i>	-
<b>Chimiothérapie moyennement émétisante</b>	Sétron + corticoïde <i>per os</i> ou aprépitant + ondansétron + dexaméthasone (protocole 3 jours)	Dexaméthasone sur 5 jours Ou sétron +/- dexaméthasone
<b>Chimiothérapie fortement émétisante</b>	Aprépitant + ondansétron + dexaméthasone (protocole 3 jours)	Aprépitant +/- dexaméthasone Ou sétron +/- dexaméthasone

*Tableau 11 : Traitement des nausées et vomissements selon le type de chimiothérapie*

### 3. Le cannabis dans le contexte des nausées et vomissements

Le système endocannabinoïde s'insère complètement dans la régulation des vomissements par le biais de ces récepteurs. En effet, le récepteur CB1 est présent au niveau des cellules entérochromaffines du tractus gastro intestinal. En s'activant, il va diminuer la libération de la sérotonine et par conséquent, diminuer les vomissements. (77)

Quant aux récepteurs CB2, ils sont présents au niveau du noyau dorsal du nerf vague et du noyau vestibulaire. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore prouvé, le seul fait de sa présence laisse supposer qu'il joue un rôle dans la régulation des vomissements.

Par ailleurs, des études cliniques sur le CBD ont montré qu'il aurait une action indirecte et indépendante des récepteurs cannabinoïdes, avec une relation entre le CBD et le système sérotoninergique. Il va activer les auto-récepteurs à la sérotonine 5-HTA1 au niveau des afférences du nerf vague, ce qui entraîne une diminution de l'action de la sérotonine sur les récepteurs 5-HT3. Ce mécanisme n'a pas encore été totalement élucidé et nécessite encore d'autres études cliniques.

Dans le cadre des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, l'action des endocannabinoïdes va se porter à la fois sur les stimuli d'origine périphériques mais également centraux, et donc agir sur les vomissements à la fois aigus et retardés. Néanmoins, des difficultés apparaissent et notamment du point de vue des effets indésirables qui se présentent sous forme de vertiges et de sensations de sédation ressentis par les patients lors des études cliniques, même si les doses efficaces restent nettement inférieures aux doses qui entraînent généralement ce type d'effets indésirables (lors d'usage récréatif). (78)

L'autre difficulté concerne les nombreuses études cliniques comparatives sur l'efficacité du cannabis par rapport à l'ensemble des traitements anti-émétiques pour les vomissements post-chimiothérapie (neurokinine 1, aprépitant, « -sétron »), qui sont encore en cours et nécessitent encore un peu de temps afin de déterminer avec précision l'étendue des bénéfices. Néanmoins, avec les résultats actuels, on peut affirmer que les cannabinoïdes avec le THC seul, avec le mélange THC et le CBD,

sont plus efficaces que les traitements anti-émétiques de première ligne comme les antagonistes dopaminergiques, les prokinétiques ou les neuroleptiques.

(C'est donc dans cette optique que les cannabinoïdes sont conseillés pour traiter les nausées et les vomissements des patients réfractaires à tous les traitements précédents, en dernière intention uniquement. Trois médicaments sont déjà employés dans ce contexte : le Marinol, le Syndros et le Cesamet. Cependant, ils sont soumis à une AAC et sont à usage hospitalier uniquement. Leur utilisation est bien codifiée avec des protocoles bien établies, des moments de prises et des doses maximales à ne pas dépasser etc. Par exemple, l'ANSM a publié un rapport d'utilisation pour le Marinol en expliquant le protocole d'utilisation.) (79)

## **D. Spasticité douloureuse de la SEP**

### **1. Physiopathologie de la SEP**

La sclérose en plaque est une maladie auto-immune progressive qui se caractérise par une démyélinisation des neurones associée à une inflammation neuronale. Comme toute maladie auto-immune, elle évolue par poussées en alternant phase de rémission et rechute. C'est une maladie qui touche majoritairement des femmes avec une apparition jeune, entre 20 et 40 ans. (80)

La démyélinisation est le fruit de l'auto-activation de lymphocytes T CD4 et de cellules microgliales qui vont synthétiser à eux deux le TNF alpha, une molécule pro-inflammatoire, cible de médicaments. Le résultat sera une diminution de la conduction neuronale par la destruction d'oligodendrocytes, provoquant un phénomène de plaques correspondant à la sclérose des neurones impactés. Le but du traitement est alors basé sur un traitement de fond pour éviter à la fois l'apparition des crises et l'augmentation de leur intensité, auquel on associe un traitement symptomatique. D'autre part, le traitement mis en place dépendra également du type de SEP rencontrée.

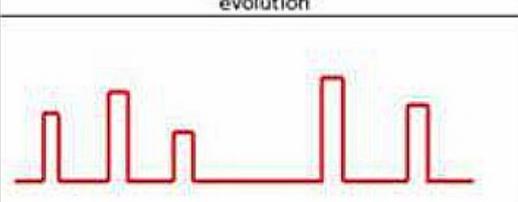
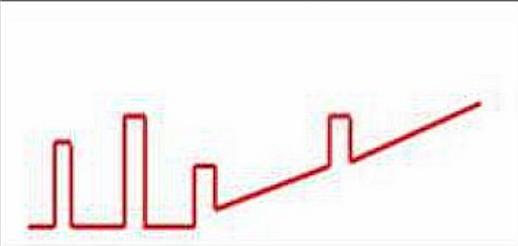
évolution	3 formes possibles
	<p><b>Forme RR = récurrente – rémittente</b></p> <p>Alternance de périodes de poussées et de périodes de rémission Forme la plus répandue de SEP (85% des formes de début)</p>
	<p><b>Forme SP = secondairement progressive</b></p> <p>Après une phase de poussées et de rémissions, le handicap s'aggrave de façon continue. Des poussées sont encore possibles mais les rémissions sont seulement partielles</p>
	<p><b>Forme PP = progressive d'emblée</b></p> <p>Forme de SEP évoluant de façon continue depuis le début avec une augmentation du handicap. Beaucoup plus rare</p>

Figure 39 : Étiologie des différents types de sclérose en plaques

Les signes cliniques sont aussi variés que peut l'être l'atteinte neuronale. C'est-à-dire que selon la localisation des neurones touchés, les symptômes peuvent se traduire par des paresthésies, des troubles moteurs, des troubles sphinctériens urinaires, sexuels et/ou sensoriels en plus d'une fatigue chronique quasi permanente, ainsi que d'une spasticité.

Lorsque l'on parle de spasticité on entend par là une intensification du tonus musculaire qui entraîne une rigidité et une diminution du mouvement volontaire liée à une lésion des motoneurones supérieurs. (81)

Cette spasticité est présente chez 80% des patients, pouvant entraîner des douleurs et une perte de dextérité handicapante au quotidien. Son origine est assez variable et peut être déclenchée à la fois par des infections bactériennes ou virales, ou par une mauvaise position, ou encore par un changement de température et même par des vêtements trop serrés. En revanche, ce n'est pas parce qu'une personne a une spasticité qu'elle a obligatoirement une sclérose en plaque. Un AVC ou un traumatisme de la moelle épinière peuvent tout aussi bien déclencher ce type de symptômes.

## 2. Traitements actuels

Les traitements consistent en une association entre traitement pharmacologique et non pharmacologique. Le but des traitements n'est pas la guérison totale mais plutôt la stabilisation de l'avancée de la maladie et la limitation des poussées. On aura trois types de traitements qui peuvent être pris de façon concomitante :

- le traitement de fond,
- le traitement des poussées,
- le traitement symptomatique.

Afin d'aider le patient, on peut y associer des traitements non pharmacologiques comme la kinésithérapie ainsi que l'ergothérapie qui vont apprendre au patient différentes positions qui permettent de le soulager et de diminuer la spasticité. Néanmoins, si une crise se déclenche, à cause du stress ou de l'anxiété, une prise en charge psychologique peut s'ajouter à travers la relaxation ou la psychothérapie, avant d'envisager d'emblée un traitement anxiolytique.

### **Les traitements de fond :**

Les différents traitements ci-dessous forment la base du traitement de fond, mais ils sont à nuancer et à adapter au type de SEP rencontrée. Ainsi, si le patient présente une SEP progressive d'emblée, ou s'il est résistant aux traitements de première intention (immunomodulateurs en règle générale), alors il faudra nécessairement employer les traitements de secondes voire de troisième intention (immunosuppresseurs).

Le représentant historique des immunomodulateurs reste l'interféron bêta avec l'acétate de glatiramère (Copaxone), encore employé à l'heure actuelle. Il y a également le diméthyl fumarate (tecfidera) ou le tériflunomide (aubagio) qui sont de plus en plus employés car leur forme galénique sous forme de gélule reste plus pratique pour les patients et amène une meilleure observance face à un Copaxone injectable et plus difficile à manier.

En cas de résistance à ces traitements, les immunosuppresseurs sont utilisés en relais en tant que seconde ligne de traitement. On se dirigera alors préférentiellement vers le fingolimod ou le natalizumab.

Enfin, les médecins peuvent éventuellement avoir recours au mitoxantrone lorsque le patient se trouve en impasse thérapeutique, mais uniquement lors d'une concertation pluridisciplinaire au vu de son mode d'administration et surtout de ses effets indésirables assez sévères tels que l'apparition de leucémies et son administration se fait uniquement en milieu hospitalier pour des raisons de sécurité.

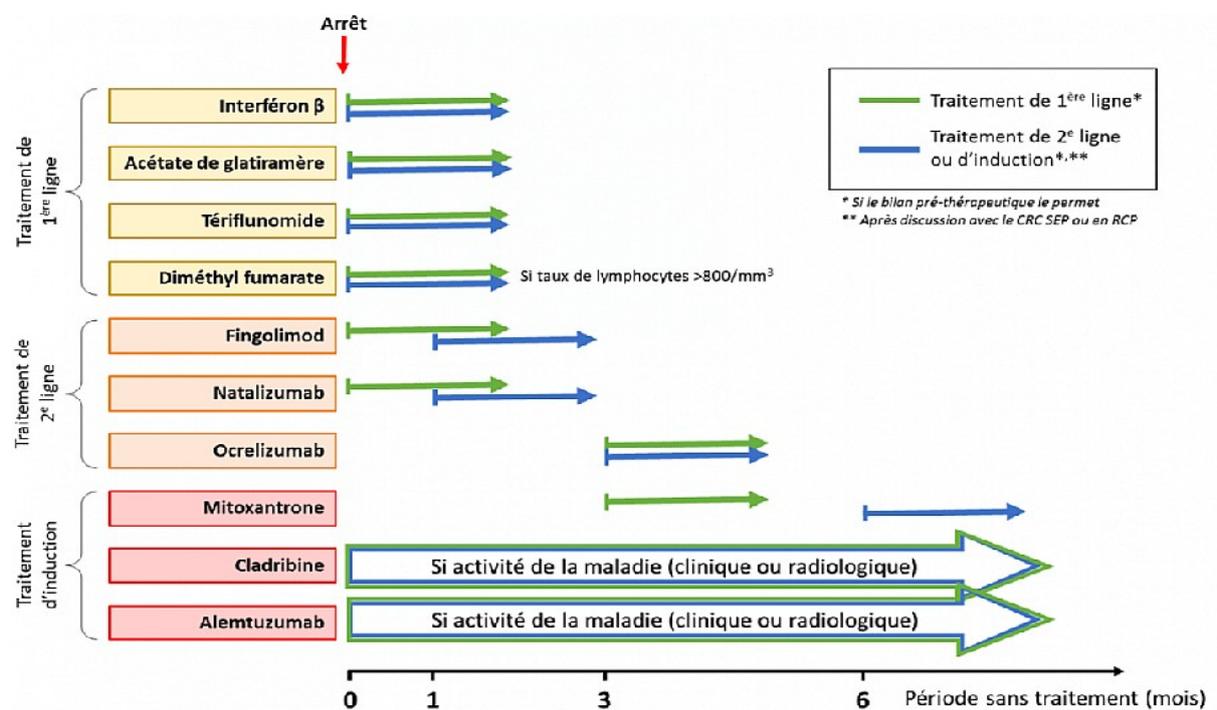


Figure 40 : Les différents types de traitements utilisés dans la sclérose en plaques

### Les traitements des poussées :

Lors d'une crise, le traitement consiste en une corticothérapie sous forme de méthylprednisolone (Solumedrol) par voie injectable sur une courte période, qui vise à réduire la réponse immunitaire et à diminuer fortement l'inflammation.

### **Les traitements symptomatiques :**

Ces traitements sont employés pour traiter les symptômes qui subsistent après une poussée et qui diminuent les capacités et la qualité de vie du patient. On retrouvera notamment la fatigue, la douleur, l'anxiété, des tremblements, de mouvements anormaux, de la raideur musculaire et même des troubles dépressifs. Cependant, ces traitements ne sont pas spécifiques de la sclérose en plaque. Ainsi, on retrouve certains myorelaxants qui sont indiqués pour réduire au maximum les contractures douloureuses, comme le baclofène, le dantrolène ou le liorésal.

Malgré l'arsenal thérapeutique à disposition des médecins, la sclérose en plaque fait partie de ce que l'on appelle une maladie chronique, ce qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire des professionnels de santé à l'hôpital comme en ville avec les neurologues, les urologues, les médecins généralistes, les ophtalmologistes, les psychologues, les kinésithérapeutes, les infirmières, les orthophonistes etc. Le travail conjoint de toutes ces spécialités assure un suivi optimal des patients et ralentit l'évolution de la maladie ainsi que ses conséquences sur la qualité de vie. (82)

### 3. Le cannabis

Des études cliniques sur des souris ont mis en lumière l'activation du système endocannabinoïde lors d'un phénomène de spasticité dans le but de diminuer ce dernier. Malgré la mise en évidence de ce lien, on ne connaît pas encore de manière précise le mécanisme d'action sous-jacent. L'hypothèse la plus probable tendrait à penser que l'activation des récepteurs CB1 viendrait diminuer les transmissions glutamatergiques et en parallèle les récepteurs CB2 agirait sur l'inflammation avec un rôle d'anti-inflammatoire, conduisant à un effet antispastique.

L'emploi du CBD en tant que thérapeutique dans le cadre de l'épilepsie a déjà débuté avec le Sativex. En France, il est autorisé uniquement pour une indication : les troubles spastiques modérés à sévères chez l'adulte, sans amélioration avec des traitements antispastiques. Cependant, cette molécule reste indisponible, encore à l'heure actuelle.

Le cannabis médical reste une alternative thérapeutique pour les personnes présentant une épilepsie réfractaire aux traitements actuels. Les études montrent un lien entre le système endocannabinoïde et le système glutamatergique. L'expérimentation peut donc ouvrir de nouvelles perspectives pour les patients en liant les besoins et l'efficacité très probable sur la pathologie. (83)

## **Partie 4 : État des lieux 3 ans après**

### **1. Contexte**

Depuis mars 2021, la France a lancé une expérimentation sur l'usage du cannabis thérapeutique dans cinq indications bien précises : les douleurs neuropathiques réfractaires, les épilepsies pharmacorésistantes, le traitement des symptômes rebelles en oncologie, les soins palliatifs et la prise en charge des spasticités douloureuses de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Sous l'égide de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), cette expérimentation évalue non seulement l'efficacité du médicament pour les indications ci-dessus, mais également la faisabilité et la sécurisation du circuit du cannabis à usage médical, de sa fabrication jusqu'à sa dispensation, en vue d'une éventuelle autorisation d'utilisation générale.

Le parcours d'un patient souffrant d'une des cinq pathologies appartenant à l'expérimentation est un exemple parmi tant d'autres de la nécessité de développer l'accès au cannabis thérapeutique comme alternative aux traitements conventionnels. Il me semblait donc nécessaire de développer une partie traitant du parcours d'un patient, du début de sa maladie à la participation au programme, en passant par toutes les étapes de diagnostics et l'emploi des traitements conventionnels afin de se rendre compte de l'importance d'une alternative thérapeutique.

### **2. Cas comptoir / exemple pratique**

Durant le stage de 6ème année, j'ai pu profiter de l'expérience de mon maître de stage qui avait pour objectif de suivre la formation nécessaire à la dispensation du cannabis thérapeutique, suite à la sollicitation d'un patient, Mr A. Ce dernier était inclus dans l'expérimentation et avait sollicité mon maître de stage pour la délivrance des produits en officine de ville plutôt qu'en PUI. Malheureusement, mon titulaire n'a pas eu l'opportunité de suivre la formation et de s'inscrire car Mr A est sorti prématurément du protocole. Cette demande m'a pourtant interpellé et j'ai donc cherché à m'informer sur le parcours de ce patient et le déroulement de

l'expérimentation. J'ai choisi de détailler le parcours de Mr A comme illustration de cette expérience.

## **A. Histoire de la maladie**

Monsieur A, âgé de 84 ans, vit en couple avec Madame C dans une maison avec étage et un jardin. L'évolution de sa pathologie s'est faite en plusieurs étapes :

- tout d'abord, il s'est fait opérer de son genou droit en 2017. Les jours suivants son opération ont été compliqués. Il lui est impossible de se tenir debout et même de se relever ;
- voyant que la situation ne s'améliore pas, il prend RDV avec le médecin traitant. Deux IRMs consécutifs sont ainsi réalisés. Une myélite est détectée, ce qui conduit à l'hospitalisation d'urgence de Monsieur A à l'hôpital Salengro à Lille.

Une succession d'investigations complémentaires sont effectuées : analyses de sang, ponction lombaire, IRM, coupure au niveau de la lèvre pour une recherche sur un éventuel problème de glandes salivaires.

- au total, M. A passe 18 jours en hospitalisation, sans trouver l'origine de l'infection (virale ou bactérienne) ;
- après une nouvelle IRM, le problème est déclaré comme étant d'origine vasculaire. La perfusion de corticoïdes, initialement programmée, est annulée et une opération d'embolisation est programmée à la place.

Malgré la réussite de l'opération, le chirurgien informe monsieur A que les douleurs vont persister. Le problème est localisé au niveau de la L4, au début de la queue de cheval et touche non plus uniquement la jambe droite mais également la jambe gauche. Monsieur A distingue deux sortes de douleur : une allodynie et des douleurs identifiées comme de type neuropathique.

## B. Traitements déjà suivis

Au tout début des traitements, monsieur A est traité par des patch de capsaïcine. Il n'y aura que deux séances car l'efficacité n'est pas optimale. Le médecin préfère arrêter ce traitement local pour un traitement per os par tramadol. Cet antalgique est mal supporté par Monsieur A. On change alors pour de la prégabaline à des doses progressives afin d'éviter les effets indésirables de cette molécule.

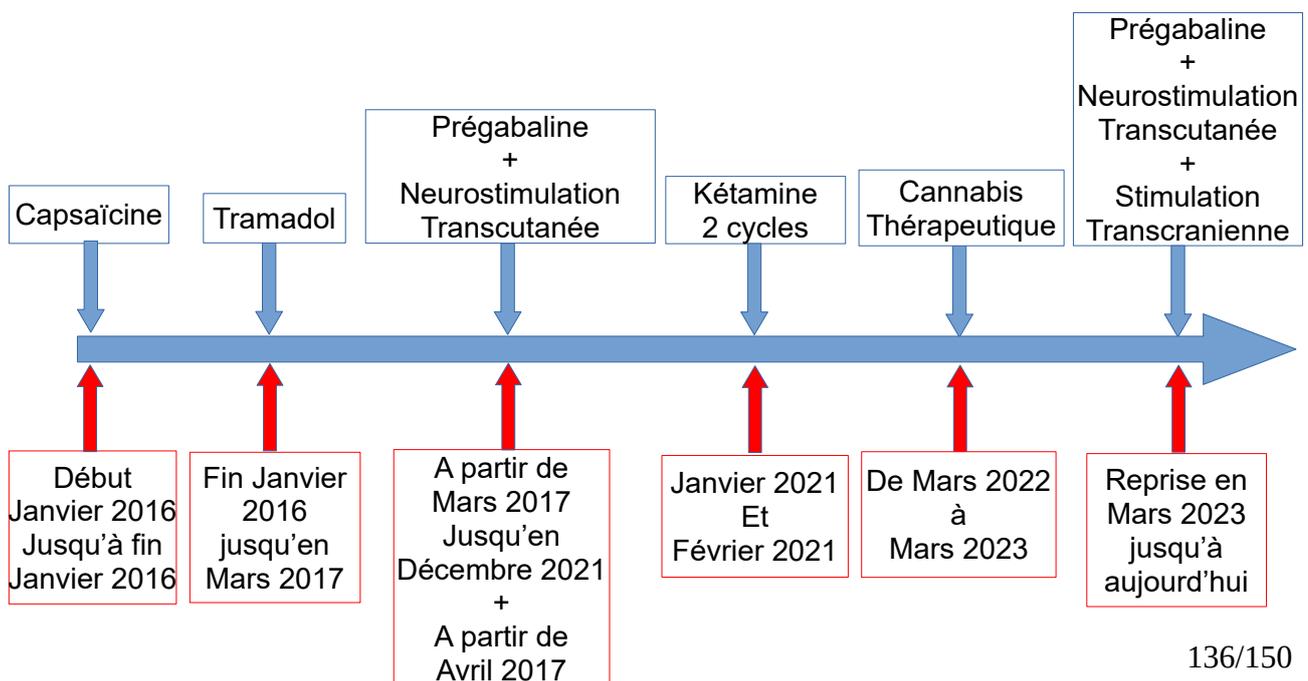
Malgré ces traitements, les douleurs persistent toujours. Le médecin décide d'envoyer monsieur A à Berck, au centre de la douleur pour une hospitalisation de 5 jours avec mise en place d'un protocole « kétamine 24h/24 ».

Durant la semaine qui suit l'hospitalisation, Monsieur A n'a plus aucune douleur. Mais 8 à 10 jours plus tard, les douleurs réapparaissent.

Une nouvelle hospitalisation est décidée, avec le même cycle d'injection, pour un résultat équivalent mais à nouveau transitoire.

En parallèle de la prégabaline, la neurostimulation est également testée. Les séances initiales durent toute la journée mais progressivement la durée et l'intensité diminuent pour se stabiliser à 3h toutes les après midi. Même si le fond douloureux persiste, l'efficacité de cette technique permet à M. A de déambuler à nouveau de façon satisfaisante.

Lors d'une consultation chirurgicale ultérieure, il est proposé à M. A d'adhérer à la nouvelle expérimentation sur le cannabis thérapeutique afin de tenter de soulager ces douleurs particulièrement rebelles.



### C. L'efficacité et la tolérance du cannabis thérapeutique

Au départ, en mars 2022, monsieur A ne s'est vu prescrire que le CBD 50 mg/mL :

- à raison de 20 mg le matin et le soir, soit 0,4 mL matin et soir. Les doses sont graduelles, avec une augmentation des doses de 0,1 mL tous les deux jours. Un effet bénéfique est perceptible mais sans une efficacité maximale. Cependant, il n'y a aucun effet indésirable et le traitement est bien supporté ;
- le médecin ajoute alors du THC afin d'avoir une réponse thérapeutique plus franche. Dès l'introduction du THC en avril 2022, monsieur A est soulagé au niveau de ses douleurs. Le patient prenait du THC 20 mg/mL, à raison de 0,1 mL d'augmentation tous les deux jours, pour une posologie cible de 10 mg le matin et le soir, soit 0,4 mL matin et soir.

Malheureusement, il ressent très rapidement les effets indésirables du THC : sensations désagréables au niveau cérébral avec syndrome confusionnel, pertes de mémoire et pertes d'équilibre dans les deux heures suivant la prise du traitement et à chaque nouveau palier d'augmentation de dose. La molécule ne semble pas convenir au patient mais les modalités de prise posent également question. Le THC s'administre à l'aide d'une seringue graduée en millilitres. Dès que monsieur A dépasse légèrement la graduation et que la dose n'est pas strictement celle voulue par le médecin, le patient présente un syndrome confusionnel. Le produit étant très actif, une goutte en plus suffit en fait à ressentir les effets indésirables. L'âge de Monsieur A, ainsi que le mode d'administration peuvent expliquer les nombreux effets indésirables observés conduisant à la perte d'adhésion du patient à ce protocole.

La question de l'accompagnement au domicile se pose donc clairement dans ce cas précis. On peut raisonnablement penser qu'une aide infirmière à la prise du THC à domicile aurait pu améliorer la tolérance sur un profil de patient âgé avec une dextérité manuelle plus limitée.

## **D. Conclusion de l'expérimentation de monsieur A**

En 2024, Monsieur A continue ses séances de neurostimulations transcutanées 3h toutes les après midis, en parallèle d'une prise de prégabaline 50 mg, 150 mg et 200 mg en alternant les prises en fonction de la douleur et de la gestion des effets indésirables avec en particulier une somnolence accrue dose dépendante.

Il bénéficie également d'une stimulation magnétique transcranienne. Lors de mon entretien avec monsieur A en mai 2024, il en est à sa 8ème séance mais sans aucun bénéfice. Il devra continuer le cycle des séances à une par mois jusqu'en décembre 2024 avec une amélioration possible après la fin de toutes les stimulations.

Quant au cannabis thérapeutique, Monsieur A a préféré arrêter l'expérimentation, ressentant trop d'effets indésirables par rapport aux bénéfices obtenus, malgré l'association CBD et THC. Il insiste notamment sur le côté très handicapant du syndrome confusionnel.

À sa dernière évaluation, il s'avère que Monsieur A peut bouger, marcher, bricoler et même conduire. Malgré les activités quotidiennes, la douleur reste constante avec les muscles qui se tétanisent de plus en plus, l'obligeant à s'asseoir s'il reste trop longtemps debout. Cette douleur chronique pèse sur le moral de M. A qui me confie situer sa douleur entre 7 et 8 en EVS tous les jours, mais cela ne l'empêche pas de tenter de continuer ses activités qui lui tiennent à cœur et de vivre malgré tout « correctement ».

## **E. Organisation et accès du cannabis thérapeutique**

Chaque mois monsieur A passe une visite avec le médecin de Berck afin d'évaluer les effets du traitement. À la fin du rendez-vous, le médecin rédige une ordonnance avec la mention du produit, son dosage ainsi que sa posologie en toute lettre. Une feuille de suivi est fournie à monsieur A afin de noter les doses administrées quotidiennement et les éventuels effets indésirables ressentis, ainsi que l'évolution de la douleur, qu'elle soit positive ou négative.

Monsieur A présente ensuite l'ordonnance à la PUI de l'hôpital et se voit rétrocéder le ou les produits prescrits. Le pharmacien délivrant les molécules notifie

dans un ordonnancier le nom, le prénom du patient, le nom, dosage et posologie des molécules délivrées.

Les professionnels de santé, médecin et pharmacien, ont formé monsieur A quant à l'administration du produit et l'ont mis en garde contre les effets indésirables potentiels, prévus ou non.

Lors du rendez-vous ultérieur, les effets du CBD et du THC sur l'évolution des douleurs sont évalués par le prescripteur et le renouvellement des ordonnances des délivrances est organisé de façon simple et efficace.

Ce système fonctionne pendant 1 an, puis monsieur A essentiellement exposé à une problématique d'effets indésirables, décide de quitter le programme et de reprendre des traitements plus conventionnels, aux effets plus tolérables et plus gérables.

## Conclusion

À travers ce cas comptoir, nous avons pu nous rendre compte de la difficulté de la prise en charge des douleurs neuropathiques. Malgré l'échec thérapeutique de ce patient au travers de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, cette dernière reste une option tout à fait cohérente pour tenter de combler une impasse thérapeutique pour de nombreux patients. En effet, bien que la finalité ne soit pas celle espérée, les effets étaient plutôt encourageants en début de traitement. Malheureusement, le rapport bénéfices / risques s'est inversé dans le temps et M. A choisi de quitter le programme. Cet exemple montre toute la complexité de manier ce type de molécules pour lesquelles l'efficacité et la tolérance sont très variables d'un patient à l'autre. L'une des pistes à explorer lors d'un abandon concerne le mode d'administration. En effet, lors de l'entretien avec Monsieur A, la complexité de bien ajuster la dose à chaque prise et les conséquences lorsque cette dernière n'était pas parfaitement réalisée est un point à prendre en compte pour améliorer l'efficacité et de la tolérance du traitement. Il serait intéressant d'étudier si les abandons des patients sont imputables à l'activité de la molécule en elle-même ou aussi au mode d'administration qui peut être complexe pour les personnes âgées avec des problèmes de vue ou de dextérité manuelle.

Tout l'enjeu est aujourd'hui de savoir si l'expérimentation est une réussite ou un échec. Une question essentielle se pose : quel est réellement l'impact des effets indésirables et / ou de l'efficacité sur l'issue de l'expérimentation et donc sur le mode d'accès éventuel au « cannabis » thérapeutique ?

La prolongation du programme qui devait initialement prendre fin en mars 2024 fut repoussée jusqu'en mars 2025, par le projet de Loi de financement de la Sécurité Sociale 2024.

Si le dispositif aboutit, quelles en seront les modalités d'application et s'il n'aboutit pas, ne pourra-t-on pas parler de perte de chance pour de nombreuses personnes en échec thérapeutique avec des traitements conventionnels ?

Un article du journal Libération en date du 19 décembre 2024 annonce que l'expérimentation prendra fin en juillet 2025 afin de laisser le temps aux médecins de soigner les derniers patients sous cannabis thérapeutique et d'effectuer un sevrage contrôlé. Au vu du contexte politique que connaît la France depuis juin 2024 et au vu

des priorités de santé actuelles, les décisions concernant cette expérimentation ont été différées à plusieurs reprises mais le problème thérapeutique pour ces douleurs rebelles reste néanmoins entier et complètement d'actualité.

En complément de cette thèse, un questionnaire à destination des pharmaciens d'officines du Nord et du Pas-de-Calais fut distribué par mail pour prendre la mesure de ce dispositif et de son organisation au quotidien. Malheureusement, trop peu de réponses au questionnaire ont été obtenues et l'interprétation des données n'a pas pu être pertinente. Malgré tout, la dispensation du cannabis thérapeutique en officine de ville est au cœur de l'actualité avec l'évolution des nouvelles missions du pharmacien. Même si cette mission n'est pas très développée au niveau national, l'extension des tâches du pharmacien reste, quant à elle, une réalité et un enjeu de santé publique qui font du pharmacien d'officine, un acteur majeur du parcours de santé des patients atteints de douleurs chroniques.

## Annexes



A- 196945 le 01/03/22  
2x 15ml CBD So Classic

**Docteur Bruno VEYS**  
Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur  
Chef de service

N° RPPS



10002273182

**Secrétariat :**  
Tél : 03 21 89 20 20  
Fax : 03 21 89 20 21

**Pharmacie Centrale  
FONDATION HOPALE**  
Berck s/Mer  
Docteur Sandra PAGNIER  
Pharmacien  
N° 123214H

Berck, le 01/03/2022

Nom de Naissance : M. LEJ. AI

Date de naissance : 01/12/1940

Sexe : M

IPP :



00246243

INS :

N° Séjour :

N° Séjour : 13948721

**Poids : 78 kg**

PRESCRIPTION HORS AMM : OUI  NON

### ORDONNANCE MEDICALE

**Solution orale à base d'huile de cannabis médical à 50 milligrammes de cannabidiol par millilitre (CBD : 50MG/ML)**

- dix milligrammes(10MG) de cannabidiol soit **0,2 ml** en une prise le soir pendant deux jours
- puis vingt milligrammes(20MG) de cannabidiol soit **0,4 ml** en une prise le soir pendant deux jours
- puis dix milligrammes(10MG) de cannabidiol soit **0,2 ml** le matin et vingt milligrammes(20MG) de cannabidiol soit **0,4 ml** le soir pendant deux jours
- puis vingt milligrammes(20MG) de cannabidiol soit **0,4 ml** le matin et vingt milligrammes(20MG) de cannabidiol soit **0,4 ml** le soir pendant vingt-deux jours.

Un flacon de cinquante millilitres (50 ml) à dispenser par la pharmacie centrale de l'Institut Calot

**En cas d'apparition d'effets secondaires (étourdissements, vertiges, troubles de la mémoire, somnolence, anxiété, agressivité, insomnie, palpitations, nausées, ...),**

**revenir à la posologie précédente, bien tolérée.**

**Institut Calot**  
Rue du Docteur Calot  
62608 BERCK SUR MER CEDEX  
Téléphone : 03 21 89 20 20  
Télécopie : 03 21 89 20 21  
Siren 775 630 445 Code NAF 8610Z  
[www.fondation-hopale.org](http://www.fondation-hopale.org)



N° FINISS



62000026



Annexe 1 : Exemple d'ordonnance de CBD

A- 197243 le 29/04/22  
Naxira Panaxir DSCX A3000

Berck, le 29/04/2022

**Pharmacie Centrale  
FONDATION HOPALE**  
Berck s/Mer  
Docteur Sandra PAGNIER  
Pharmacien  
N° 123214H

**Docteur Bruno VEYS**  
Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur  
Chef de service

N° RPPS  
  
10002273182

Nom de Naissance : **M. LEJ** AI  
Date de naissance : 01/12/1940  
Sexe : M

IPP :

  
00246243

INS :  
N° Séjour :

N° Séjour : 13962514

**Poids : 78 kg**

**Secrétariat :**  
Tél : 03 21 89 20 20  
Fax : 03 21 89 20 21

PRESCRIPTION HORS AMM : OUI  NON

### ORDONNANCE MEDICALE

Huile de cannabis médical à **25 milligrammes de tetrahydrocannabinol par millilitre (THC : 25 MG/ML)**

- Deux et demi milligrammes(2,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,1 ml** en une prise le soir pendant deux jours
- puis cinq milliigrammes(5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,2ml** en une prise le soir pendant deux jours
- puis deux et demi milligrammes(2,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,1 ml** le matin et cinq milligrammes(5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,2ml** le soir pendant deux jours
- puis cinq milligrammes(5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,2ml** le matin et cinq milligrammes(5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,2ml** le soir pendant deux jours
- puis cinq milligrammes(5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,2 ml** le matin et sept et demi milligrammes(7,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,3 ml** le soir pendant deux jours
- puis sept et demi milligrammes(7,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,3 ml** le matin et sept et demi milligrammes(7,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,3 ml** le soir pendant deux jours
- puis sept et demi milligrammes(7,5MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,3 ml** le matin et dix milligrammes(10MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,4 ml** le soir pendant deux jours
- puis dix milligrammes(10MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,4 ml** le matin et dix milligrammes(10MG) de tetrahydrocannabinol soit **0,4 ml** le soir pendant deux jours

**Institut Calot**  
Rue du Docteur Calot  
62608 BERCK SUR MER CEDEX  
Téléphone : 03 21 89 20 20  
Télécopie : 03 21 89 20 21  
Siren 775 630 445 Code NAF 8610Z  
[www.fondation-hopale.org](http://www.fondation-hopale.org)



N° FINISS  
  
62000026



Annexe 2 : Exemple d'ordonnance de THC

## Bibliographie

1. Watts G. Cannabis confusions. *BMJ*. 21 janv 2006;332(7534):175-6.
2. Plantes et botanique - famille des Cannabaceae [Internet]. Plantes et botanique. 2019 : [https://www.plantes-botanique.org/famille\\_cannabaceae](https://www.plantes-botanique.org/famille_cannabaceae).
3. NORML France. Cannabis industriel : <https://www.norml.fr/botanique-transformation/cannabis-industriel>.
4. Michka. Cannabis Médical : Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Mama éditions; 2018. 355 p.
5. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp. In: Gupta RC, éditeur. *Nutraceuticals*. Boston: Academic Press; 2016. p. 735-54.
6. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 1 août 2011;163(7):1344-64.
7. Jarvis S, Rasmussen S, Winters B. Role of the Endocannabinoid System and Medical Cannabis. *J Nurse Pract*. sept 2017;13(8):525-31.
8. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. Janv 2004;20(1): 45-53.
9. Paczesny M. Cannabis Sativa L.: étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Thèse d'exercice-Pharmacie]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2014.
10. Derveaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. *Presse Med*. 2012;41(12):1233-40.
11. Le dico des drogues - Cannabis. Drogues Info Service.
12. Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. Oct 2018;93:1-25.
13. OMS | Syndrome de dépendance. WHO. World Health Organization.
14. Katz G, Lobel T, Tetelbaum A, Raskin S. Cannabis Withdrawal – A New Diagnostic Category in DSM-5. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(4):270-6.
15. Cannabis Flos — Bedrocan - beyond pioneering.
16. Woodbridge M. A primer to medical cannabis : An introductory text to the therapeutic use of cannabis. Bedrocan International; 2018.
17. Rovetto LJ, Aieta NV. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Supercrit Fluids*. Nov 2017;129:16-27.
18. La Charente plongée dans le pavot somnifère pour doper l'agriculture. [CharenteLibre.fr](http://CharenteLibre.fr).

19. <https://ansm.sante.fr/actualites/culture-en-france-du-cannabis-medical-fin-des-travaux-du-comite-scientifique-temporaire>.
20. ANSM. Évènement - Comité Culture en France du cannabis à usage médical - Spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament.
21. Parlementaire LR. Une mission d'information sur la réglementation et l'impact des différents usages du cannabis: <https://www.larevueparlementaire.fr/component>.
22. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009
23. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. janv 2016;64:157-66
24. Gaston T, Szaflarski J. Cannabis for the treatment of epilepsy : an Update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018;18(11):1-9.
25. Code de la santé publique - Article R5132-86. Code de la santé publique, 2004-802 juill 29, 2004.
26. <https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/06/18comprendre-lecannabidiol-cbd-et-le-debat-qui-l-entoure.html>.
27. GW Pharmaceuticals. Haute autorité de santé: Avis d'efficacité - Epidyolex (cannabidiol) Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut ou au syndrome de Dravet, en association au clobazam chez les pharmacorésistants de deux ans et plus. 2020.
28. ANSM [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
29. Les Français et le cannabis. 2018;
30. ANSM. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
31. Est-il bénéfique de consommer du cannabis thérapeutique : [https://info.medadom.com/sante\\_decomplexee/benefices-cannabis-therapeutique](https://info.medadom.com/sante_decomplexee/benefices-cannabis-therapeutique)
32. ANSM. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
33. ANSM. 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

34. Woodbridge M. A primer to medical cannabis: An introductory text to the therapeutic use of cannabis. Bedrocan International; 2018.
- 35.20230626-dossier-cannabis-medicaments-disponibles-3eme-annee-experimentation.pdf : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/07/05/20230626-dossier-cannabis-medicaments-disponibles-3eme-annee-experimentation.pdf>.
- 36.20201019-arrete-16102020-cahier-charges.pdf:<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/20201019-arrete-16102020-cahier-charges.pdf>.
- 37.20201019-arrete-16102020-cahier-charges.pdf:<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/20201019-arrete-16102020-cahier-charges.pdf>.
38. ANSM. Dossier thématique - Nos réponses à vos questions sur l'expérim : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/nos-reponses-a-vos-questions-sur-lexperimentation-du-cannabis-medical>.
39. ANSM. Actualité - Décision du 26/10/2020 fixant le nombre de patients traités dans chacune des indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446.
40. ANSM. Dossier thématique - Professionnels de santé: formation, presc : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/professionnels-de-sante-formation-prescription-dispensation>.
- 41.ANSM. Dossier thématique - Professionnels de santé: formation, presc : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/professionnels-de-sante-formation-prescription-dispensation>.
42. ANSM. Dossier thématique - Professionnels de santé: formation, presc : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/professionnels-de-sante-formation-prescription-dispensation>.
43. ANSM. Mentions légales. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/mentions-legales>.
44. Expérimentation du cannabis thérapeutique: bilan régional de pharmacovigilance :[https://www.youtube.com/watchapp=desktop&v=ZIADII5X9x4&ab\\_channel=CRPVsHauts-de-France](https://www.youtube.com/watchapp=desktop&v=ZIADII5X9x4&ab_channel=CRPVsHauts-de-France).
45. Inserm. Douleur · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
46. Beaulieu Pierre. La douleur Guide pharmacologique et thérapeutique. Chapitre 1 : Les voies de la douleur. In: La douleur Guide pharmacologique et thérapeutique. Editions Maloine. Canada: Les Presses de l'Université de Montréal; 2013.
47. VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>.
48. Recommandations Douleur de l'adulte – VIDAL : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte->

1775.html#physiopathologie.

49. Kuntzer T, Decosterd I. Douleurs neuropathiques : contexte, nouveaux outils, nouveaux médicaments. Rev Med Suisse. 30 nov 2005;043:2812-6.
50. Les douleurs neuropathiques, des douleurs singulières. Actualités pharmaceutiques, 2009(491):14-8.
51. VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>.
52. VIDAL. Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide : <https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs-neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html>.
53. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX : [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_03/d\\_03\\_cr/d\\_03\\_cr\\_dou/d\\_03\\_cr\\_dou.html](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cr/d_03_cr_dou/d_03_cr_dou.html).
54. Bouhassira D, Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Arnette; 2009. 338 p.
55. Seibt F. Effets de la noradrénaline sur les transmissions synaptiques dans la corne dorsale de la moelle épinière de rat. :162.
56. Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2009;9:71-8.
57. Salle J-Y, Vergne-Salle P. Douleurs et Neuropathie. CHRU Limoges; 2006.
58. Salle J-Y, Vergne-Salle P. Douleurs et Neuropathie. CHRU Limoges; 2006.
59. VIDAL. Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide : <https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs-neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html>
60. VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
61. VIDAL. Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide : <https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs-neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html>
62. VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
63. TENS en pratique. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur : <https://www.sfetd-douleur.org/tens-en-pratique/>
64. Blond S; Touzet G; Reyns N; Buisset N; Armignies Ph; Veys B; Desrousseaux FX; Louis E. Les techniques de neurostimulation dans le traitement de la douleur chronique. Neurochirurgie, 2000;46(5):466-82.

- 65.Limoges C d'Algologie P de. Stimulation médullaire – Cabinet d'Algologie de Chénieux : <https://cabinetdouleurlimoges.fr/techniques/stimulation-medullaire/>
- 66.Effets des cannabinoïdes sur l'organisme |," UFCM, 24-Apr-2011 : <http://ufcmed.org/medical/effets-cannabinoïdes-organisme>
- 67.Inserm. Épilepsie · Inserm, La science pour la santé : <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>
- 68.Morano A, Fanella M, Albin M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. Neuropsychiatr Dis Treat. févr 2020;Volume 16:381-96.
- 69.Haute Autorité de Santé. EPIDYOLEX (cannabidiol) : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol)
- 70.2023\_76.pdf : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2023\\_76.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2023_76.pdf)
- 71.VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
- 72.VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
- 73.VIDAL. Recommandations Douleur de l'adulte : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
- 74.Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Annales pharmaceutiques françaises. janv 2010;68(1):3.
- 75.Gamblin DV. Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques.
- 76.Cancers : complications des chimiothérapies - Prise en charge - VIDAL eVIDAL : [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2746/cancers\\_complications\\_des\\_chimiotherapies/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2746/cancers_complications_des_chimiotherapies/prise_en_charge)
- 77.Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids: Cannabinoids and nausea and vomiting. Br J Pharmacol. Août 2011;163(7):1411-22.
- 78.Les médicaments à base de cannabis pour les nausées et les vomissements chez les personnes étant traitées par chimiothérapie pour un cancer : [https://www.cochrane.org/fr/CD009464/GYNAECA\\_les-medicaments-base-de-cannabis-pour-les-nausees-et-les-vomissements-chez-les-personnes-etant](https://www.cochrane.org/fr/CD009464/GYNAECA_les-medicaments-base-de-cannabis-pour-les-nausees-et-les-vomissements-chez-les-personnes-etant)
- 79.20220304-aac-put-marinol.pdf : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/04/20220304-aac-put-marinol.pdf>
- 80.Manuels MSD pour le grand public. Sclérose en plaques (SEP) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle->

épinière-et-des-nerfs/sclérose-en-plaques-sep-et-maladies-apparentées/sclérose-en-plaques-sep

81. Milligan J, Ryan K, Lee J. Démythifier la spasticité en première ligne. Can Fam Physician. oct 2019;65(10):e422-8.
82. VIDAL. Recommandations Sclérose en plaques : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
83. Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. Dev Med Child Neurol. Juin 2019;61(6):631-8.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024/2025

**Nom :** PETITIMBERT  
**Prénom :** LUCIE

**Titre de la thèse :** Expérimentation sur le cannabis thérapeutique en pharmacie : quel bilan deux ans après ?

**Mots-clés :** Expérimentation / Cannabis thérapeutique / Cannabis médical / Douleurs neuropathiques / pharmacie d'officine

---

**Résumé :** La France tente de rattraper son retard par rapport aux autres pays du monde pour l'utilisation du cannabis thérapeutique. Le 26 mars 2021, l'expérimentation du cannabis médical est lancée, regroupant cinq pathologies bien précises avec pour objectif final d'étudier la sécurisation du circuit de dispensation du cannabis et ainsi, pouvoir l'étendre à d'autres pathologies.

Cette thèse présente l'expérimentation à travers le cas d'un patient admis pour des douleurs neuropathiques en impasse thérapeutique, puisque aucun traitement actuel n'a permis de le soulager.

À l'heure actuelle, l'expérimentation prend fin en mars-juillet 2025, mais rien n'est encore décidé quant à l'avenir du cannabis thérapeutique en France.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dine, Thierry, Professeur des Universités, Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Loos - Haubourdin.

**Assesseur(s) :** Frimat, Bruno, Pharmacien hospitalier à l'hôpital de Lens et Maître de conférence associé dans le service de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Moncomble, Bruno, Pharmacien d'officine à la pharmacie d'Hellemmes Lille