

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

**Soutenue publiquement le 30 octobre 2025  
Par Mr Cleton Antoine**

---

**Expérimentation du cannabis thérapeutique : Circuit de dispensation et rôle du  
pharmacien en milieu officinal et hospitalier**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Gervois Philippe, Professeur des Universités,  
Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur :** Monsieur le Docteur Hiver Quentin, Pharmacien Praticien Hospitalier,  
Centre Hospitalier de Valenciennes

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur Portenart Hortense, Pharmacienne Adjointe,  
Pharmacie d'Iena, Lille



# Liste Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025

## 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

### 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.   | BERLARBI    | Karim        | Physiologie                                            | 86          |
| M.   | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| 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<br>Albert Lespagnol | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom      | Prénom          | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| 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          |

### 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                                  |             |
| 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<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO                 | Marion          | Chimie organique                                          | 86 |
| M.  | FRULEUX               | Alexandre       | Sciences végétales et fongiques                           |    |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>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<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | LIBERELLE             | Maxime          | Biophysique - RMN                                         |    |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | MARTIN MENA           | Anthony         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière      |    |
| M.  | MENETREY              | Quentin         | Bactériologie - Virologie                                 | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |

|     |             |           |                                             |    |
|-----|-------------|-----------|---------------------------------------------|----|
| Mme | MUSCHERT    | Susanne   | Pharmacotechnie industrielle                | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia     | Toxicologie et Santé publique               | 86 |
| Mme | PINÇON      | Claire    | Biomathématiques                            | 85 |
| M.  | PIVA        | Frank     | Biochimie                                   | 85 |
| Mme | PLATEL      | Anne      | Toxicologie et Santé publique               | 86 |
| M.  | POURCET     | Benoît    | Biochimie                                   | 87 |
| M.  | RAVAUX      | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine  | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| Mme | ROGEL       | Anne      | Immunologie                                 |    |
| 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                |



### 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 Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres 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 Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck      | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M    | POTHIER   | Jean-Claude | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | ROGNON    | Carole      | Pharmacie officinale                                   |             |

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

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

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

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

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

| Civ. | Nom             | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD         | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER         | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMPAGNE        | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON          | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ        | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | FERRY           | Lise    | Biochimie                                              |             |
| M    | HASYEOUI        | Mohamed | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | HENRY           | Doriane | Biochimie                                              |             |
| Mme  | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                        |             |
| M    | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                        |             |
| M.   | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                            |             |

### 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 |

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



# Remerciements

## **A Mr Philippe Gervois, mon président de Jury.**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissant pour votre réactivité et la disponibilité que vous m'avez accordée. Votre pédagogie et votre bienveillance sont un exemple pour l'ensemble du corps enseignant.

## **A Mr Quentin Hiver, mon directeur de thèse.**

Merci d'avoir accepté de superviser cette thèse. Vos conseils m'ont été précieux et m'ont grandement aidé à garder le cap tout au long de la rédaction. Je vous remercie également pour le temps que vous avez consacré à sa relecture et à ses corrections.

## **A Mme Hortense Portenart, membre extérieur et amie en or.**

Merci d'avoir accepté, sans hésiter, de faire partie de mon jury de thèse. Merci aussi d'être toujours là pour moi, pour répondre à mes questions, me rendre service ou me soutenir dans les moments difficiles. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés.

## **A mes parents et à mon frère.**

Vous le savez déjà, mais je vous le redis ici, merci pour tout ce que vous m'avez apporté dans la vie. Si je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui, c'est grâce à vous. J'espère continuer à vous rendre fiers dans les années à venir.

## **A mes grands-parents.**

Vous avez toujours été présents et nous avez soutenus avec constance et amour. Vous aussi, vous avez contribué à la personne que je suis aujourd'hui, et je vous remercie. Cette année, j'ai perdu mon grand-père, lui qui voulait tant assister à ma soutenance. Mais je sais qu'il sera toujours là, et qu'il y assistera d'où il est.

## **A Charles, Hortense, Pierre, Alix, Chloé, Théophile, Pierre, Anne-Laure.**

Je ne pouvais rêver de meilleurs amis que vous. Nous avons déjà passé de nombreux moments ensemble, et je suis persuadé que ce n'est que le début. Notre amitié perdura encore longtemps.

## **A Anne, Anne-Sophie et Thaïs, mes collègues de travail.**

Merci pour votre soutien, votre patience, les nombreux échanges enrichissants ainsi que pour votre bonne humeur, qui ont largement contribué à la réussite de ce travail.

# Abréviations

**2-AG** : 2-arachidonyl-glycérol

**5-HT1A** : Récepteur sérotoninergique de type 1A

**5-HT3** : Récepteur sérotoninergique de type 3

**AMP cyclique** : Adénosine monophosphate cyclique

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**AUC** : *Area Under the Curve* (surface sous la courbe)

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CB1** : Récepteur cannabinoïde de type 1

**CB2** : Récepteur cannabinoïde de type 2

**CBD** : Cannabidiol

**CBG** : Cannabigérol

**CBN** : Cannabinol

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

**CSST** : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

**CYP** : Cytochrome P450

**DN4** : Douleur Neuropathique 4

**EN** : Échelle numérique

**FAAH** : *Fatty Acid Amide Hydrolase*

**GPCO** : Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

**GTP** : Guanosine triphosphate

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**MDASI** : *MD Anderson Symptom Inventory*

**NESARC** : *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*

**NK-1** : Neurokinine 1

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**ReCann** : Registre national électronique de suivi

**RPPS** : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

**ROS** : *Reactive Oxygen Species* (espèces réactives de l'oxygène)

**SEP** : Sclérose en Plaques

**SHC** : Syndrome d'Hyperémèse Cannabique

**SMR** : Service Médical Rendu

**TA** : Transporteur de l'anandamide

**THC** : Tétrahydrocannabinol

**THCV** : Tétrahydrocannabivarine

**THCVA** : Tétrahydrocannabivarine acide

**TRPA1** : *Transient Receptor Potential Ankyrin 1*

**TRP** : *Transient Receptor Potential channels*

**TRPV** : *Transient Receptor Potential Vanilloide*

**TRPV1** : *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*

**TRPV2** : *Transient Receptor Potential Vanilloid 2*

**TRPM8** : *Transient Receptor Potential Melastatin 8*

# Table des matières

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Liste Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025.....                           | 3  |
| Remerciements .....                                                                  | 13 |
| Abréviations.....                                                                    | 14 |
| Table des matières .....                                                             | 16 |
| Introduction.....                                                                    | 20 |
| I. Généralités cannabis.....                                                         | 23 |
| A. Historique.....                                                                   | 23 |
| 1. Utilisation en France.....                                                        | 23 |
| 2. Découverte des phytocannabinoïdes .....                                           | 24 |
| B. Législation.....                                                                  | 25 |
| 1. Législation Française et Européenne .....                                         | 25 |
| 2. Législation de l'expérimentation du cannabis thérapeutique .....                  | 27 |
| C. Description Botanique .....                                                       | 29 |
| 1. Classification taxonomique.....                                                   | 29 |
| 2. Description botanique.....                                                        | 31 |
| 3. Facteur influençant sur la concentration de $\Delta 9$ -THC .....                 | 33 |
| D. Propriétés pharmacodynamiques et composition physico-chimique .....               | 34 |
| 1. Composition chimique .....                                                        | 34 |
| 2. Relation entre le $\Delta 9$ -THC et le système CB1 et CB2 :.....                 | 35 |
| 3. CBD.....                                                                          | 39 |
| E. Devenir des cannabinoïdes dans l'organisme / pharmacocinétique .....              | 41 |
| 1. Absorption .....                                                                  | 41 |
| 2. Distribution .....                                                                | 42 |
| 3. Métabolisme.....                                                                  | 42 |
| 4. Élimination.....                                                                  | 43 |
| 5. Toxicité .....                                                                    | 43 |
| F. Pharmacologie.....                                                                | 44 |
| II. Intérêt thérapeutique du cannabis dans les indications de l'expérimentation .... | 49 |
| A. Chronologie de la mise en place de l'expérimentation.....                         | 49 |
| B. Déroulement de l'expérimentation .....                                            | 51 |
| 1. Intégration des professionnels de santé dans l'expérimentation .....              | 51 |
| 2. Intégration des patients dans l'expérimentation .....                             | 52 |
| a. Consultation d'inclusion .....                                                    | 52 |
| b. Les consultations régulières et planifiées de suivi .....                         | 53 |
| c. Registre national électronique de suivi : ReCann .....                            | 54 |
| C. Dispensation des traitements à base de cannabis thérapeutique .....               | 55 |



|      |                                                                                                                                                  |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Dispensation en pharmacie.....                                                                                                                   | 55 |
| 2.   | Traitements à base de cannabis thérapeutique.....                                                                                                | 56 |
| D.   | Pathologies incluses dans l'expérimentation.....                                                                                                 | 58 |
| 1.   | Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques<br>(médicamenteuses ou non) accessibles.....                                             | 58 |
| a.   | Définition et stratégie thérapeutique .....                                                                                                      | 58 |
| b.   | Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs<br>neuropathiques .....                                                          | 59 |
| c.   | Études .....                                                                                                                                     | 60 |
| i.   | Étude canadienne sur la corrélation entre le dosage en $\Delta 9$ -THC et les<br>douleurs neuropathiques.....                                    | 60 |
| ii.  | Étude sur la corrélation entre l'utilisation du CBD et les douleurs<br>neuropathiques .....                                                      | 61 |
| iii. | Étude comparative sur la douleur entre le $\Delta 9$ -THC et le placebo.....                                                                     | 61 |
| iv.  | Étude sur l'impact de la rupture d'approvisionnement en $\Delta 9$ -THC au CH<br>de Valenciennes .....                                           | 62 |
| d.   | Expérimentation.....                                                                                                                             | 63 |
| i.   | Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des douleurs<br>neuropathiques réfractaires au traitement actuel .....                 | 63 |
| ii.  | Actuellement .....                                                                                                                               | 64 |
| 2.   | Formes d'épilepsie pharmaco-résistantes.....                                                                                                     | 64 |
| a.   | Définition et stratégie thérapeutique .....                                                                                                      | 64 |
| b.   | Données actuelles sur les formes d'épilepsie pharmaco-résistantes.....                                                                           | 66 |
| c.   | Études .....                                                                                                                                     | 68 |
| i.   | Étude du Colorado sur l'utilisation du CBD chez l'enfant et l'adolescent<br>68                                                                   |    |
| ii.  | Étude sur la sécurité et la tolérance au long cours du CBD .....                                                                                 | 68 |
| d.   | Expérimentation.....                                                                                                                             | 70 |
| i.   | Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des formes<br>d'épilepsie pharmaco-résistantes.....                                    | 70 |
| ii.  | Actuellement .....                                                                                                                               | 71 |
| 3.   | Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou aux traitements anti-<br>cancéreux.....                                                        | 72 |
| a.   | Définition et stratégie thérapeutique .....                                                                                                      | 72 |
| b.   | Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les symptômes<br>rebelles en oncologie liés au cancer ou aux traitements anti-cancéreux ..... | 73 |
| c.   | Études .....                                                                                                                                     | 74 |
| i.   | Étude comparative entre l'ondansétron et le $\Delta 9$ -THC .....                                                                                | 74 |
| ii.  | Étude sur l'expérimentation animale entre les nausées et<br>vomissements et l'administration de CBD .....                                        | 74 |
| d.   | Expérimentation.....                                                                                                                             | 75 |

|      |                                                                                                                                                                            |    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| i.   | Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anti-cancéreux.....                          | 75 |
| ii.  | Actuellement .....                                                                                                                                                         | 77 |
| 4.   | Prise en charge palliative .....                                                                                                                                           | 77 |
| a.   | Définition et stratégie thérapeutique .....                                                                                                                                | 77 |
| b.   | Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs neuropathiques .....                                                                                       | 78 |
| c.   | Étude .....                                                                                                                                                                | 78 |
| d.   | Expérimentation.....                                                                                                                                                       | 79 |
| i.   | Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des situations palliatives .....                                                                                 | 79 |
| ii.  | Actuellement .....                                                                                                                                                         | 81 |
| 5.   | Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.....                                                                 | 82 |
| a.   | Définition et stratégie thérapeutique .....                                                                                                                                | 82 |
| b.   | Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs neuropathiques .....                                                                                       | 82 |
| c.   | Études .....                                                                                                                                                               | 83 |
| i.   | Étude comparative entre le cannabis thérapeutique et le placebo .....                                                                                                      | 83 |
| ii.  | Étude sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans les symptômes de spasticité en comparaison au placebo .....                                                          | 83 |
| d.   | Expérimentation.....                                                                                                                                                       | 84 |
| i.   | Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des spasticités douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. .... | 84 |
| ii.  | Actuellement .....                                                                                                                                                         | 85 |
| 6.   | Critères d'exclusion dans toutes les pathologies incluses dans l'expérimentation. ....                                                                                     | 86 |
| III. | Rôle du pharmacien dans le bon usage du cannabis thérapeutique .....                                                                                                       | 87 |
| A.   | Mise en garde et précaution d'emploi .....                                                                                                                                 | 87 |
| 1.   | Précaution d'emploi.....                                                                                                                                                   | 87 |
| 2.   | Mise en garde .....                                                                                                                                                        | 88 |
| a.   | Tolérance .....                                                                                                                                                            | 88 |
| b.   | Dépendance et sevrage.....                                                                                                                                                 | 89 |
| c.   | Enfants / adolescents .....                                                                                                                                                | 90 |
| d.   | Personnes âgées.....                                                                                                                                                       | 91 |
| e.   | Fertilité.....                                                                                                                                                             | 92 |
| B.   | Interactions, effets indésirables et contre-indications médicamenteuses.....                                                                                               | 93 |
| 1.   | Interactions médicamenteuses.....                                                                                                                                          | 93 |
| 2.   | Effets indésirables .....                                                                                                                                                  | 98 |
| a.   | Principaux effets et syndrome d'hyperémèse .....                                                                                                                           | 98 |

|    |                                                                                 |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| b. | Principaux effets indésirables déclarés dans l'expérimentation .....            | 100 |
| 3. | Contre-indication .....                                                         | 101 |
| C. | Conseils associés lors de la dispensation du cannabis thérapeutique .....       | 102 |
| 1. | Conseils associés aux interactions médicamenteuses et contre-indications<br>102 |     |
| 2. | Conseils associés aux effets indésirables .....                                 | 105 |
| 3. | Situations particulières .....                                                  | 108 |
| a. | En cas d'oublis.....                                                            | 108 |
| b. | Femmes en âge de procréer.....                                                  | 108 |
|    | Conclusion.....                                                                 | 110 |
|    | Liste des figures .....                                                         | 111 |
|    | Liste des tableaux.....                                                         | 111 |
|    | Références .....                                                                | 112 |

# Introduction

L'utilisation du *Cannabis Sativa L.* par l'Homme est très ancienne. Utilisé dans un premier temps pour ses fibres et ses graines, il a ensuite été utilisé en médecine en raison de la présence des phytocannabinoïdes, notamment du tétrahydrocannabinol (THC). (1)

On peut retrouver l'utilisation des noms « chanvre » ou « cannabis » afin de désigner le *Cannabis Sativa L.*. On différencie ces deux noms communs par la teneur en THC. En effet, le nom « chanvre » est utilisé pour une utilisation légale de la plante à des fins agronomiques et industrielles qui contient moins de 0,3 % de THC. De ce fait, le nom « cannabis » est utilisé pour désigner une utilisation non légale en tant que drogue avec un taux de THC supérieur à 0,3 %. (2)

Parmi les différents phytocannabinoïdes présents, le THC est responsable de la majorité des effets psychoactifs du *Cannabis Sativa L.*. En France, la consommation de cannabis représente 80 % de toutes les drogues consommées sur le territoire ce qui en fait la drogue la plus consommée. On compte près de 1,4 million de consommateurs réguliers (au moins une fois par mois), 850 000 à 1 million de consommateurs quotidiens dont 70 000 à 100 000 adolescents ayant un usage problématique. C'est pour cela que le cannabis est classé comme produit stupéfiant et son usage est interdit depuis la loi française du 31 décembre 1970. (2) (3)

Du fait des nombreux problèmes liés à la consommation de cannabis en France, la législation a évolué, avec notamment la Loi du 3 février 2003 donnant une réponse pénale pour toute personne ayant conduit après avoir fait usage de substances classées comme stupéfiants. Depuis 2019 l'article L.3421-1 du code de la santé publique précise que l'usage illicite de stupéfiants peut entraîner une amende forfaitaire délictuelle avec un renforcement de la sanction sur une dimension financière depuis septembre 2020. (3)

Cependant, le cannabis peut aussi avoir un intérêt thérapeutique. En effet, en Europe, 21 pays sur 27 ont légalisé le cannabis thérapeutique comme la Belgique, l'Allemagne, l'Italie ou encore l'Espagne. (2) (4)

Historiquement, les propriétés psychoactives du cannabis ont été largement utilisées dans un but thérapeutique. Son utilisation remonte à 5 000 avant J.-C. afin de traiter la fièvre du paludisme, les douleurs rhumatismales, les douleurs menstruelles et la constipation. En Inde, il était utilisé pour ses propriétés antipyrétiques, hypnotiques, antimigraineuses et orexigènes. (5)

Actuellement en France, une expérimentation sur l'usage du cannabis thérapeutique a été votée favorablement par l'Assemblée Nationale le 25 octobre 2019. Les premiers patients ont pu être inclus dans cette expérimentation dès le 26 mars 2021. Après plusieurs reports de la date de fin de l'expérimentation, elle a pris fin le 31 décembre 2024. Cependant, dans l'attente de l'évaluation de l'efficacité du cannabis thérapeutique, le ministère chargé de la Santé et de l'Accès aux soins a décidé de maintenir la prise en charge à titre transitoire jusqu'au 31 mars 2026, afin d'éviter toute interruption brutale du traitement. (6) (7)

L'objectif de cette thèse est de décrire la mise en place de l'expérimentation du cannabis thérapeutique à travers la formation des professionnels de santé, l'inclusion des patients, l'intérêt de son utilisation dans les différentes indications prévues, ainsi que le rôle du pharmacien dans la dispensation et les conseils pouvant être donnés aux patients.



# I. Généralités cannabis

## A. Historique

### 1. Utilisation en France

En France, dans le premier Codex français des médicaments (1818 pour la version latine et 1819 pour la version française), le chanvre y figure sans pour autant représenter un traitement de pratique courante. Son utilisation est une recherche potentiellement efficace pour des pathologies sans traitement. On pouvait le retrouver, par exemple pour traiter la peste, le tétanos, l'épilepsie, les névralgies, les douleurs rhumatismales, les symptômes de delirium tremens... (8) (9) (10)

En 1830, le médecin français Jacques Joseph Moreau étudie les effets du *Cannabis Sativa L.* sur la maladie mentale que l'on peut retrouver dans son livre « Du Hachisch et de l'aliénation mentale ». (8)

Il met en route des essais thérapeutiques sur ses patients en 1840 afin de déterminer le potentiel effet thérapeutique dans le champ de la psychiatrie. Entre 1840 et 1843, des essais sur des patients atteints de troubles maniaques ont été menés à l'aide de dawamesk (confiture verdâtre faite à partir de cannabis mixé avec un corps gras, du miel et de la poudre de pistaches ou d'amandes) ou par de l'extrait résineux. Les résultats ont été jugés favorables dans l'indication du traitement de troubles maniaques associés à de l'agitation. (2) (8)

Dans les années 1870-1900, la littérature médicale s'est davantage consacrée aux empoisonnements par le cannabis qu'au potentiel usage thérapeutique. Sa consommation donne lieu à un tableau clinique spécifique et assimilable aux maladies mentales, en raison des confusions, des délires et des hallucinations aiguës. (2) (8)

A la même époque, dans la médecine anglaise au XIXe siècle, le *Cannabis Sativa L.* a été utilisé pour ses propriétés analgésique, anti-inflammatoire, anti-émétique et anti-convulsivante. Malgré les avantages, il a été interdit au XXe siècle en raison de ses effets psychoactifs, puis a été retiré de la Pharmacopée Britannique en 1932. (11) (8)

## 2. Découverte des phytocannabinoïdes

Le *Cannabis Sativa L.* contient plus de 560 composés organiques, dont 120 identifiés comme étant des phytocannabinoïdes. On retrouve principalement du delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), du cannabinol (CBN) et du cannabidiol (CBD). (12)

Le CBN est extrait en 1896 à la « Cambridge University » par Wood, Spivey et Easterfield. Cette découverte conduira en France à de nouveaux étalonnages pour les préparations, accompagnés d'expérimentations animales supplémentaires. (8)

Le CBD, concentré sous forme d'une huile dès 1896, ne fut purifié qu'en 1933. D'autres cannabinoïdes furent isolés en 1940 par Cahn, Todd et Adams. Le  $\Delta^9$ -THC fut isolé par Gaoni et Mechoulam en 1964 ainsi que d'autres composés non psychoactifs tels que le CBD. La description chimique de ces composés et leur synthèse n'ont été possibles qu'à la fin des années 1960 grâce aux travaux d'Isbell et d'Hollister qui ont montré que l'action psychoactive du cannabis vient du  $\Delta^9$ -THC. (2) (5) (11)

Dans les années 1980, Pfizer travaille sur le développement de ligands synthétiques des récepteurs des cannabinoïdes, permettant par la suite la découverte des récepteurs cannabinoïdes type 1 (CB1) en 1990, puis du récepteur de type 2 (CB2) en 1993. Dans les années 2000, l'équipe du Pr Mechoulam isole et découvre les deux ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes : l'arachinoyléthanolamine et le 2-arachidonylglycerol.

Il nomme par la suite ce système le « système endocannabinoïde ». Ce dernier confirme les interactions entre les cannabinoïdes et divers systèmes de neurotransmission. (2) (5) (11)



## **B. Législation**

### **1. Législation Française et Européenne**

La France a signé et ratifié les trois conventions des Nations Unies (de 1961, 1971, 1988) réglementant le régime juridique des stupéfiants et des substances psychotropes. La législation française ne fait pas de distinction entre les produits et le contexte d'usage. (13)

La législation française issue des Lois du 31 décembre 1970 et du 5 mars 2007 sur les stupéfiants repose sur deux axes : (13)

- Interdiction pénalisée de l'usager
- Répression accrue du trafic et des profits illicites induits.

Le législateur a en outre choisi d'aggraver les peines lorsque certains actes sont commis sous l'emprise de produits stupéfiants et/ou en état d'ivresse manifeste. (13)

Selon l'article L.3421-14 du Code de la santé publique, l'usage illicite de substances psychoactives constitue un délit puni d'une peine maximale de 1 an d'emprisonnement et de 3 750 € d'amende. (13) (14)

Depuis 2019, selon l'article L.3421-1 du Code de la santé publique, l'usage illicite peut donner lieu à une amende forfaitaire immédiate de 200 €, délivrée par les forces de l'ordre pour toute personne en train de consommer ou en possession de petites quantités de produits stupéfiants illicites. Le paiement de cette amende met fin à toute poursuite judiciaire. (13)

Le fait de conduire sous l'emprise de substances classées comme stupéfiants est puni par le code de la route par une peine maximale de deux ans d'emprisonnement, de 4 500 € d'amende ainsi que par la perte automatique de 6 points du permis de conduire. (13)

Les peines sont aggravées si la personne est également sous l'emprise de l'alcool, pouvant aller jusqu'à trois ans d'emprisonnement et 9 000 € d'amende. Des peines complémentaires peuvent être prononcées, comme la suspension ou l'annulation du permis de conduire, ou l'obligation de suivre un stage payant de sensibilisation à la sécurité routière. (13)

La possession de cannabis reste majoritairement interdite dans les États membres de l'Union européenne. Toutefois, la sévérité des peines encourues diffère fortement d'un pays à l'autre, comme le montre la carte ci-dessous. (14)

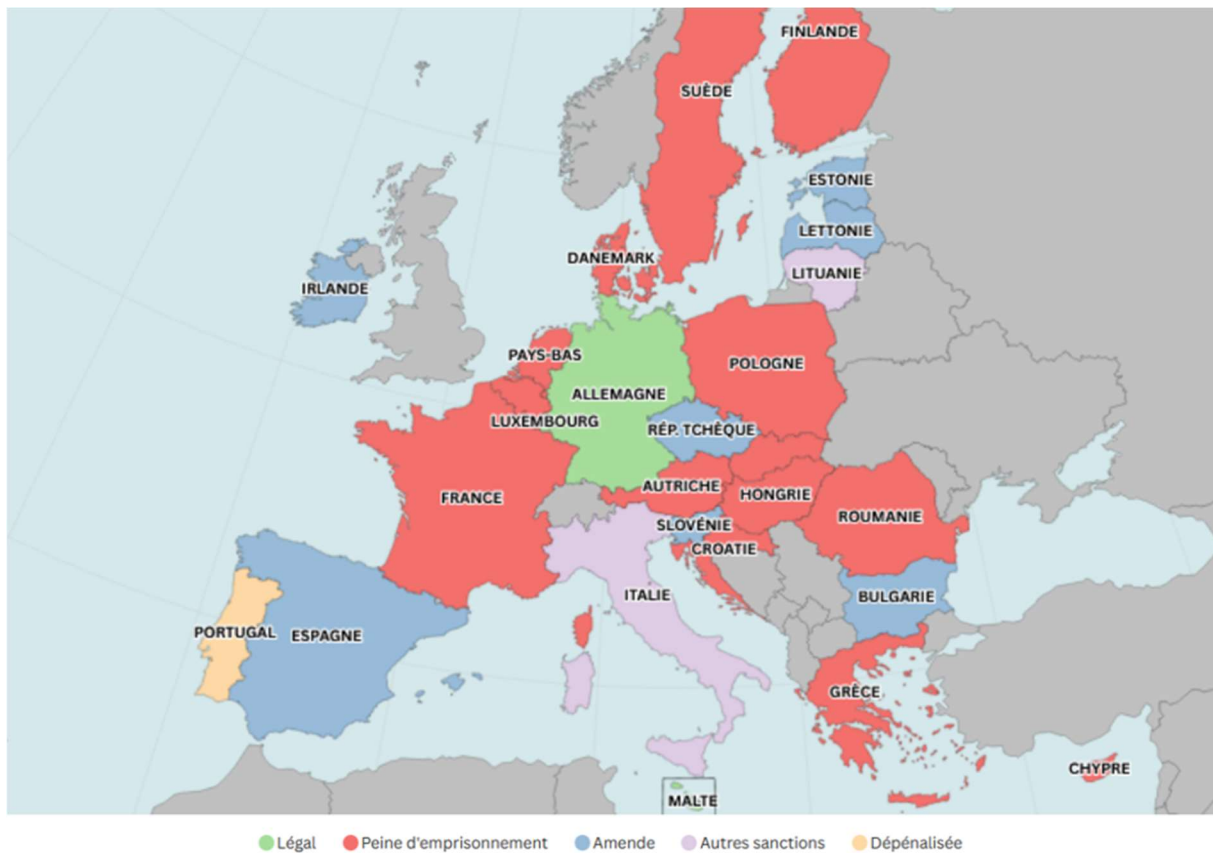


Figure 1 : Législation sur le cannabis dans l'Union Européenne (14)

Source : [Observatoire européen des drogues et des toxicomanies \(2025\)](#)

L'Allemagne a récemment légalisé le 1<sup>er</sup> avril 2024, après Malte et le Luxembourg, la possession de cannabis pour usage récréatif. (14)

Parmi les 21 États qui autorisent le cannabis thérapeutique, on retrouve la Belgique, l'Allemagne, l'Italie ou encore l'Espagne. En France, où il n'est pas légal, le cannabis thérapeutique est autorisé uniquement dans le cadre de l'expérimentation en cours. (14)

## **2. Législation de l'expérimentation du cannabis thérapeutique**

L'utilisation du cannabis thérapeutique répond à une demande grandissante des patients et des professionnels de santé comme alternative thérapeutique dans des situations où l'efficacité du traitement instauré est jugée insuffisante. (15)

De nombreuses données scientifiques montrent un intérêt à son utilisation dans certaines pathologies ou certains symptômes pathologiques, afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Son usage est démocratisé dans différents pays de l'Union européenne, comme les Pays-Bas, l'Allemagne, le Portugal... et dans plusieurs pays du monde, notamment le Canada, Israël et 33 états des États-Unis... (15)

L'expérimentation du cannabis thérapeutique est encadrée par la Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale. L'article 43 de cette même loi autorise, à titre expérimental et ce jusqu'à ce qu'un médicament soit autorisé, l'usage du cannabis sous forme de produit répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements habituellement disponibles. (16)

Elle précise le nombre de patients, les modalités d'importation, de production, d'approvisionnement, de prescription, de délivrance, ainsi que les conditions d'information et de suivi des patients, et la formation des professionnels de santé. Les modalités de prise en charge par l'assurance maladie sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. (16)

L'arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale précise les éléments suivants : (17)

- Article 1 : Informe sur la liste des indications qui sont :
  - Les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles.
  - Certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes.

- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anticancéreux.
  - Les situations palliatives.
  - La spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.
- Article 2 : Informe que les médicaments à base de cannabis thérapeutique utilisés pendant l'expérimentation sont des produits finis, contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) et du cannabidiol (CBD) dosés selon les fourchettes de ratios précisées dans la partie I du cahier des charges, avec :
    - Une forme pour inhalation par vaporisation, telle que des sommités fleuries séchées, contenant du  $\Delta^9$ -THC et du CBD. Un dispositif médical de vaporisation est utilisé pour les formes inhalées.
    - Une forme orale ou sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse contenant du  $\Delta^9$ -THC et du CBD
- Article 3 : Informe sur la fabrication des médicaments à base de cannabis thérapeutique, ceux-ci devant respecter les bonnes pratiques de fabrication ou tout référentiel équivalent reconnu au niveau international. De plus, il stipule que les fournisseurs de ces médicaments à base de cannabis thérapeutique utilisés pendant l'expérimentation doivent assurer la sécurisation du circuit de leur distribution selon les modalités prévues dans le cahier des charges et selon la réglementation des médicaments stupéfiants en vigueur.
- Article 4 : Informe sur la traçabilité, le suivi et le retrait éventuels des lots de médicaments utilisés pendant l'expérimentation qui relèvent des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments, ainsi que les modalités d'importation des médicaments utilisés pendant l'expérimentation relevant du régime particulier des stupéfiants.

Les modalités de stockage relèvent du régime particulier des stupéfiants prévu par :

- L'article R.5132-74 du code de la santé publique pour les médicaments présentant une teneur en  $\Delta 9$ -THC supérieure à 0,3 %
- Des articles R. 5132-21 à R. 5132-26 du code de la santé publique pour les médicaments présentant une teneur en  $\Delta 9$ -THC inférieur à 0,3 %

## C. Description Botanique

Le *Cannabis Sativa L.* est originaire d'Asie centrale. C'est une plante annuelle à croissance rapide, qui s'adapte bien à des climats et des altitudes différents. Elle est robuste, a besoin de peu d'eau, et est peu sensible aux nuisibles et maladies.

Le nom *Cannabis Sativa L.* a été donné par le suédois Carl von Linné. (2)

### 1. Classification taxonomique

Pour ce qui est du cannabis, on ne sait pas s'il existe différentes espèces ou s'il s'agit de différentes variétés en raison de la sélection faite par l'Homme. Alors qu'il y a une vingtaine d'années, le cannabis contenait 5% de  $\Delta 9$ -THC, on en retrouve actuellement avec des taux pouvant aller jusqu'à 20 à 25 % de  $\Delta 9$ -THC, ce qui change la toxicité de la plante. (2)

| Taxon               | Nom scientifique et commun           |
|---------------------|--------------------------------------|
| Règne               | Plantes (règne végétal)              |
| Sous-règne          | Trachéobiontes (plantes vasculaires) |
| Super-embranchement | Spermatophytes (plantes à graines)   |
| Embranchement       | Magnoliophytes (plantes à fleurs)    |
| Sous-embranchement  | Angiospermes (plantes à ovaire)      |
| Classe              | Equisetopsida                        |
| Sous-classe         | Magnoliidae                          |
| Ordre               | Rosales                              |
| Famille             | Cannabaceae                          |
| Genre               | Cannabis                             |
| Espèce              | <i>Cannabis sativa</i> L.            |

Tableau 1 : Classification taxonomique du Cannabis Sativa L. (18) (19) (20)

Selon la majorité des taxinomistes, la classification du cannabis est monospécifique, avec une seule espèce possédant des formes infraspécifiques ayant pour nom *Cannabis Sativa* L.. Néanmoins, certains d'entre-eux considèrent le genre cannabis comme étant polyspécifique. Dans cette thèse, nous parlerons de la classification taxonomique monospécifique, qui est la plus utilisée. (18)

Celle-ci vient de Small et Cronquist, en 1976, qui ont proposé un modèle de classification des sous-espèces et variétés du *Cannabis Sativa* L., fondé sur les caractéristiques des akènes (fruits, couramment appelés « graines »), et le rapport  $\Delta 9$ -THC/CBD. (18)

Dans cette classification nous retrouvons les sous-espèces suivantes :

- **Cannabis sativa subsp. sativa :**

Plantes ayant une concentration en THC de moins de 0,3 %, représentant moins de la moitié des cannabinoïdes de la résine. Elles sont notamment cultivées pour la production de fibres ou de graines oléagineuses, et pousse à l'état sauvage. (18)

- **Cannabis sativa subsp. Indica (Lam) E. Small & Cronquist :**

Plantes ayant une concentration en THC de plus de 0,3 %, représentant plus de la moitié des cannabinoïdes de la résine. Elles sont notamment cultivées pour ses propriétés psychoactives, et pousse à l'état sauvage. Au vu de son taux de THC, cette sous-espèce du *Cannabis Sativa L.* a un potentiel d'intoxication considérable. (18)

## **2. Description botanique**

Le *Cannabis Sativa L.* est majoritairement dioïque, et ses caractéristiques phénotypiques présentent une grande variabilité. C'est une plante qui est dressée, pourvue de tiges simples à considérablement ramifiées, et de hauteur très variable, allant généralement de 0,2 à 5 mètres. Il s'adapte aux caractéristiques du sol et à la disponibilité de l'eau grâce à des racines pivotantes ramifiées latéralement pouvant atteindre une profondeur allant jusqu'à 2,5 mètres. (11) (18)

Les feuilles principales, ou feuilles palmées, sont composées d'un nombre impair allant de 3 à 13 folioles, qui partent toutes d'un même point à l'extrémité distale du pétiole. Les folioles sont lancéolées, parfois ovoïdes ou oblancéolées. Leur marge est dentée en scie. Les feuilles possèdent un pétiole long de 2 à 7 centimètres, sont disposées en paires opposées dans la partie inférieure de la tige, et sont alternes près du sommet de la tige. Les feuilles et les tiges peuvent présenter des rayures anthocyanées. (18)



Figure 2 : Fleurs Mâle (A) et Femelle (B) de *Cannabis Sativa L.* (11)

Les fleurs sont réunies en inflorescences, appelées racèmes, elles sont elles-mêmes regroupées en masses denses (racèmes composés). Chaque fleur est sous-tendue par une bractée périgonale, qui enveloppe le fruit une fois celui-ci formé. Cette bractée présente la plus forte densité de trichomes glandulaires. (11) (18)



Figure 3 : Trichomes du *Cannabis Sativa L.* (11)



*Cannabis Sativa L.* est riche en trichomes (Figure 3), protubérances glandulaires épidermiques qui recouvrent les feuilles, bractées et tiges de la plante sous forme de résine. Ces trichomes glandulaires accumulent, sous forme de résine, des phytocannabinoïdes tels que le  $\Delta^9$ -THC, retrouvé de façon majoritaire, et le CBD. On retrouve aussi des terpènes (monoterpènes et sesquiterpènes), générant l'odeur typique de *Cannabis Sativa L.* Ils ont des propriétés répulsives contre les insectes, et des propriétés inhibitrices de la croissance de la végétation environnante. Cette résine constitue un système de défense sophistiqué pour piéger les insectes, et peut présenter des propriétés antibiotiques et antifongiques, mais sert aussi de barrière face à la perte d'eau, par sa nature visqueuse, hydrophobe et sa faible volatilité. (11) (18)

### 3. Facteur influençant sur la concentration de $\Delta^9$ -THC

C'est une plante annuelle dite de climat tempéré, peu exigeante et qui peut pousser sur pratiquement tous les sols, mais sa forme peut néanmoins varier selon le climat et sa variété. Au cours de sa croissance, elle nécessite de l'humidité, mais aussi de la luminosité. (18)

Les teneurs en phytocannabinoïdes du *Cannabis Sativa L.* sont influencées par des conditions environnementales, notamment l'humidité, la température, les radiations, les nutriments du sol et les parasites. Un faible taux d'humidité et un climat ensoleillé par exposition à de fortes radiations d'ultraviolet (UV-B 280–315 nm), produisent une plante riche en composants psychoactifs, et donc une concentration en  $\Delta^9$ -THC plus élevée. De plus, les nutriments du sol influencent également la production de cannabinoïdes. La teneur du sol en potassium induira une diminution de cette concentration en  $\Delta^9$ -THC, contrairement à l'azote, le calcium et dans une moindre mesure, le magnésium et le fer, comme cofacteurs dans des réactions enzymatiques, qui induiront une augmentation de cette concentration en  $\Delta^9$ -THC. (11)

La production de  $\Delta^9$ -THC par le *Cannabis Sativa L.* est aussi influencée selon le sexe de la plante. Les pieds femelles produisent plus de résine, néanmoins la concentration en  $\Delta^9$ -THC reste identique à celle des pieds mâles. (5)

Le  $\Delta^9$ -THC est concentré dans les sommités fleuries, avec en moyenne une teneur atteignant de 10 à 12 % du poids sec. On en retrouve aussi dans les feuilles, avec un taux de 1 à 2 % du poids sec, et dans les tiges avec un taux de 0,1 à 0,3 %. (5)

## **D. Propriétés pharmacodynamiques et composition physico-chimique**

### **1. Composition chimique**

Les principaux phytocannabinoïdes que l'on retrouve dans le *Cannabis Sativa L.* sont le delta-9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), le cannabinol (CBN) et le cannabidiol (CBD) mais nous retrouvons aussi en moindre quantité la forme propylé du THC la tétrahydrocannabivarine (THCV), le cannabichromène (CBG), l'acide tétrahydrocannabivarine (THCVA), et le cannabigérol (CBG). Toutefois, ces derniers phytocannabinoïdes présentent moins d'intérêt du fait de leur faible concentration dans la résine. Plusieurs d'entre eux n'ont pas, ou peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) mais des affinités plus grandes pour des récepteurs type récepteurs-canaux ioniques voltage-dépendants, appelé *transient receptor potential channels* (TRP). (5) (21) (12)

L'intérêt des phytocannabinoïdes de faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes réside en l'interférence dans la transmission des stimuli douloureux induits par les TRP exprimés dans les fibres nociceptives sensorielles. Les 4 principaux sont : (21)

- TRPV1 et TRPV2, qui sont des canaux de type vanilloïde, activés par la capsaïcine (composant du piment) à l'origine de douleur.
- TRPA1 est un canal de type ankyrine, qui est sensible aux hautes températures et aux variations mécaniques (pression).
- TRPM8, quant à lui, est sensible aux basses températures.

Pour ce qui est des phytocannabinoïdes majoritairement retrouvés, nous avons :

- Le  $\Delta^9$ -THC, qui est la molécule qui entraîne la majorité des effets psychoactifs du cannabis.

- Le cannabinol (CBN), qui possède des propriétés psychoactives équivalentes à environ 10 % de celles du  $\Delta^9$ -THC.
- Le cannabidiol (CBD), qui a peu d'effet psychoactif. Son action passe par la stimulation ou l'inhibition de multiples récepteurs. Le CBD agit aussi comme modulateur du  $\Delta^9$ -THC. Une augmentation de sa concentration atténue les effets psychoactifs du  $\Delta^9$ -THC. (12)

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser principalement au  $\Delta^9$ -THC et au CBD, qui présentent actuellement des intérêts dans les indications de l'expérimentation du cannabis thérapeutique.

## 2. Relation entre le $\Delta^9$ -THC et le système CB1 et CB2 :

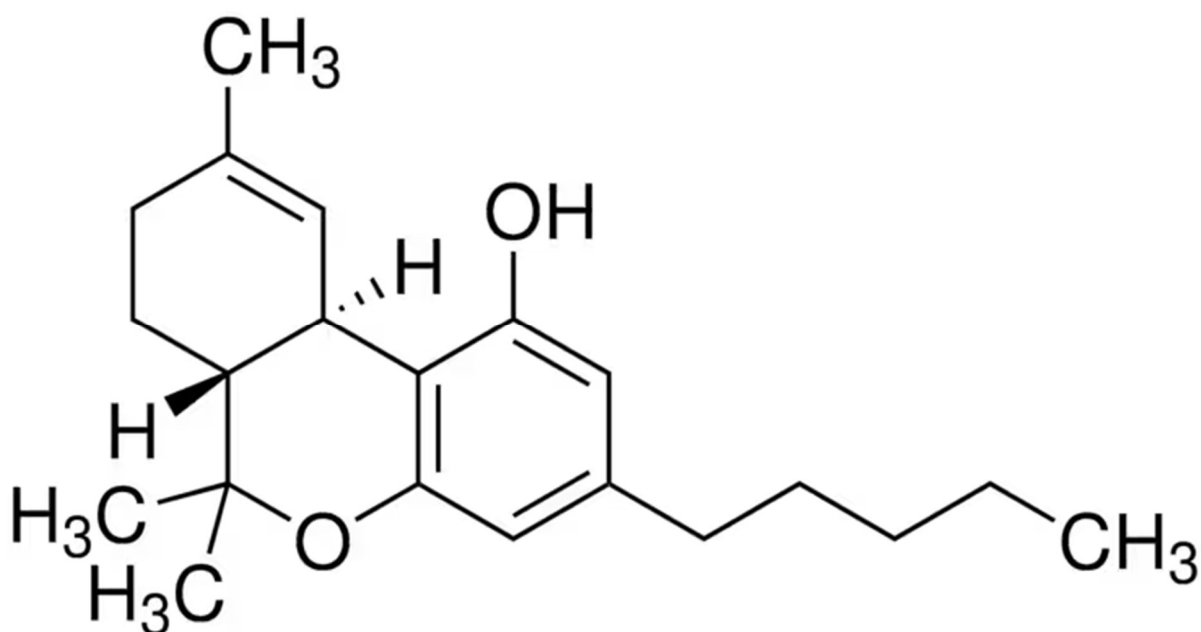


Figure 4 : Molécule de THC (22)

Formule brute :  $C_{21}H_{30}O_2$  (22) (23)

Poids moléculaire: 314.46 g/mol (22) (23)

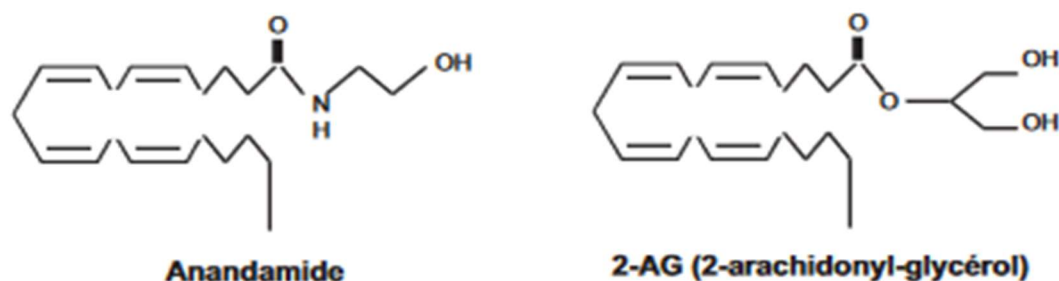
Dénomination commune internationale : Dronabinol (23)

Le récepteur CB1 est majoritairement présent dans le système nerveux central et tout particulièrement dans la région limbique :

- L'hippocampe (qui joue un rôle fondamental dans la mémorisation).
- Le cortex frontal (siège de l'intégration de l'activité volontaire).
- Le cervelet (siège, notamment de l'intégration des stimuli somatosensoriels essentiels à l'équilibre et dans l'élaboration des gestes volontaires complexes).
- L'aire tegmentale ventrale, qui contient les neurones dopaminergiques activés par toute situation, ou anticipation d'une situation, générant du plaisir.
- L'amygdale, impliquée dans le stress et la peur.
- La substance périaqueducale et la corne dorsale de la moelle, impliquées dans la douleur.

Plus accessoirement, on le retrouve dans le tronc cérébral et quelques organes et tissus périphériques tels que le foie, la graisse, le pancréas, les poumons, le système gastro-intestinal, l'utérus et les testicules... où il peut par exemple réduire la sécrétion d'insuline par le pancréas, ou encore impacter la maturité des spermatozoïdes, conduisant à une baisse de la fertilité. (2) (5) (24) (25) (26)

De son côté, le récepteur CB2 est peu représenté dans le cerveau mais principalement présent dans le système immunitaire, notamment la microglie au niveau du système nerveux et dans divers tissus périphériques tels que les cellules de la rate, des ganglions lymphatiques, des plaques de Peyer présentes dans le tube digestif. Plus récemment, on a montré que ces récepteurs sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes et inhibent leur activité, ce qui expliquerait les effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires potentiels des cannabinoïdes. (2) (5) (24) (25)



*Figure 5 : Ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes (24)*

Plusieurs ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes, appelés endocannabinoïdes, ont été identifiés. Ils sont dérivés de l'acide arachidonique. (24)

Ces molécules lipidiques ont en commun de ne pas faire partie de la classe des neurotransmetteurs. Cette propriété lipophile permet à l'anandamide et au 2-arachidonyl-glycérol (2-AG), de traverser la membrane vésiculaire, empêchant leur stockage dans les vésicules. Ainsi, ils sont produits à la demande après clivage de précurseurs lipidiques présents dans les membranes plasmiques. (2) (24) (25)

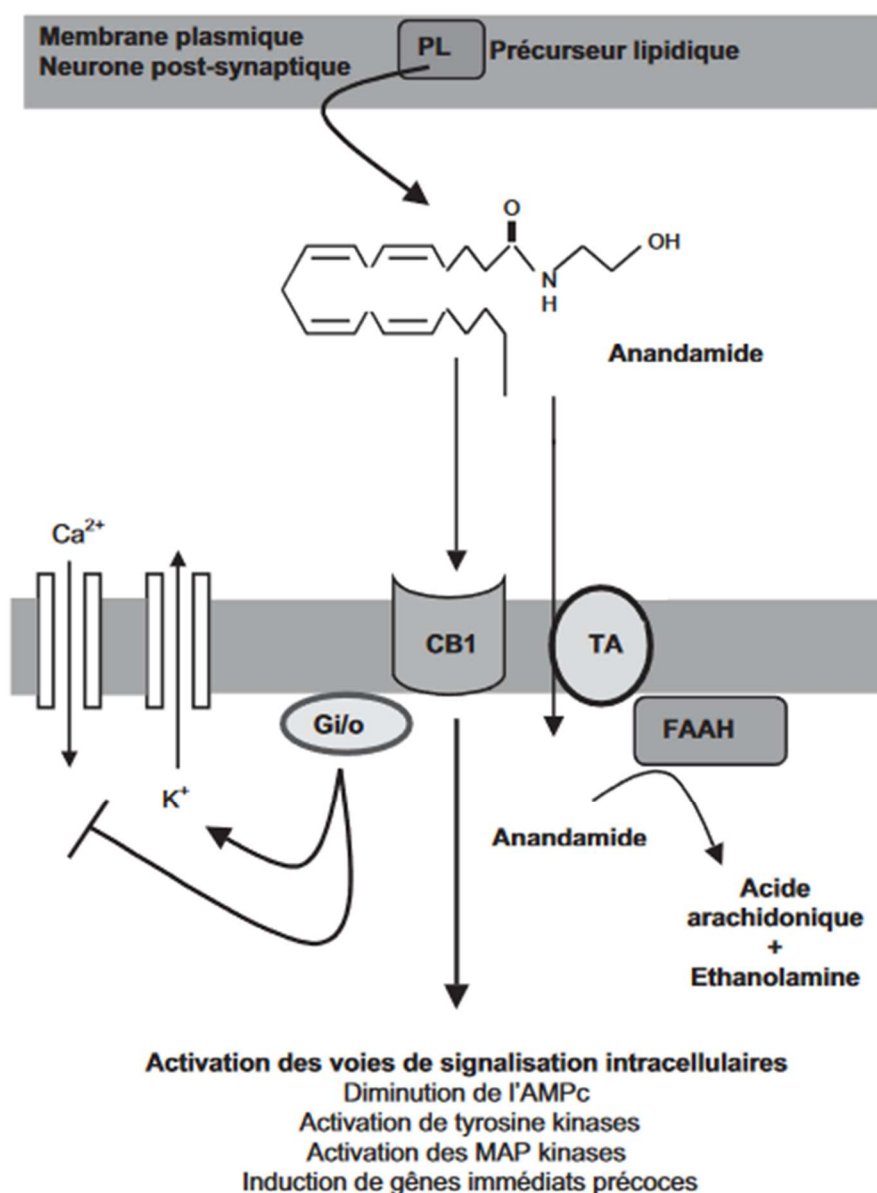


Figure 6 : Synthèse, libération et dégradation de l'anandamide en lien avec les récepteurs CB1 (24)

La dépolarisation du neurone post-synaptique, en augmentant le calcium intracellulaire, active les phospholipases membranaires (PL) et induit une libération d'endocannabinoïdes par hydrolyse d'un précurseur lipidique de la membrane plasmique (anandamide et 2-AG) qui viennent se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes (CB1 ou CB2) du neurone pré-synaptique. Les récepteurs cannabinoïdes font partie de la superfamille des récepteurs à sept segments transmembranaires couplés aux protéines G (protéines liant le GTP) de type Gi/o. Leur activation permet une inhibition des canaux calciques et une activation des canaux potassiques. Par ce couplage, les récepteurs CB1 et CB2 inhibent l'adénylate cyclase et diminuent ainsi les taux intracellulaires d'AMP cyclique. La stimulation des récepteurs CB1 active de nombreuses voies de signalisation intracellulaire dans le système nerveux central et régule la fonction de canaux ioniques en activant certains canaux potassiques et en inhibant certains canaux calciques, diminuant ainsi l'excitabilité neuronale. Cette régulation des canaux ioniques et la localisation pré-synaptique préférentielle des récepteurs CB1 expliquent les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur la libération de neurotransmetteurs. (5) (24) (25) (27)

L'inactivation de l'anandamide se fait grâce à l'action couplée d'un transporteur spécifique, le transporteur de l'anandamide (TA) et d'une amidohydrolase (FAAH, Fatty Acid Amide Hydrolase) liée à la membrane plasmique. L'anandamide, sous l'effet de la FAAH, est hydrolysée en acide arachidonique et éthanolamine. (24) (25)

Cette diminution de l'excitabilité neuronale induite par les cannabinoïdes permet de diminuer la libération de neurotransmetteurs, ici le GABA, levant ainsi le tonus GABAergique des interneurons. Ce phénomène serait à l'origine d'une meilleure synchronisation neuronale et d'une amélioration de la transmission synaptique. Les endocannabinoïdes sont donc impliqués dans la modulation de la transmission synaptique et contrairement à ce qui se produit avec des doses importantes de cannabinoïdes, des concentrations physiologiques d'endocannabinoïdes ont des effets positifs sur les phénomènes de plasticité synaptique. (24)

Pour ce qui est du THC, il interfère avec la plupart des systèmes de neurotransmission tels que : (5)

- Sur le système dopaminergique et noradrénergique ce qui explique la dépendance psychologique via la mise en jeu d'un système de récompense au niveau méso-cortico-limbique.

- Dans les faits, le  $\Delta 9$ -THC inhibe la recapture et augmente la libération de la dopamine et de la noradrénaline. Cependant, ces effets sont dose-dépendants. Ils s'observent pour une concentration supérieure aux concentrations usuellement retrouvées chez les usagers. Pour une concentration inférieure en  $\Delta 9$ -THC, ce dernier stimule la recapture de la dopamine et inhibe sa libération dans l'espace synaptique.
- Sur le système GABAergique, les actions sont similaires à celles des tranquillisants ou de l'alcool.
- Système d'endorphines (opiacés endogènes) : Certaines des activités pharmacologiques des opiacés endogènes se retrouvent également avec les cannabinoïdes (analésie relative, dépression respiratoire, inhibition de la motricité intestinale, inhibition locomotrice).

### 3. CBD

En dehors du  $\Delta 9$ -THC, il n'y a qu'un seul phytocannabinoïde en cours d'étude pour un usage clinique, à savoir le cannabidiol. (25)

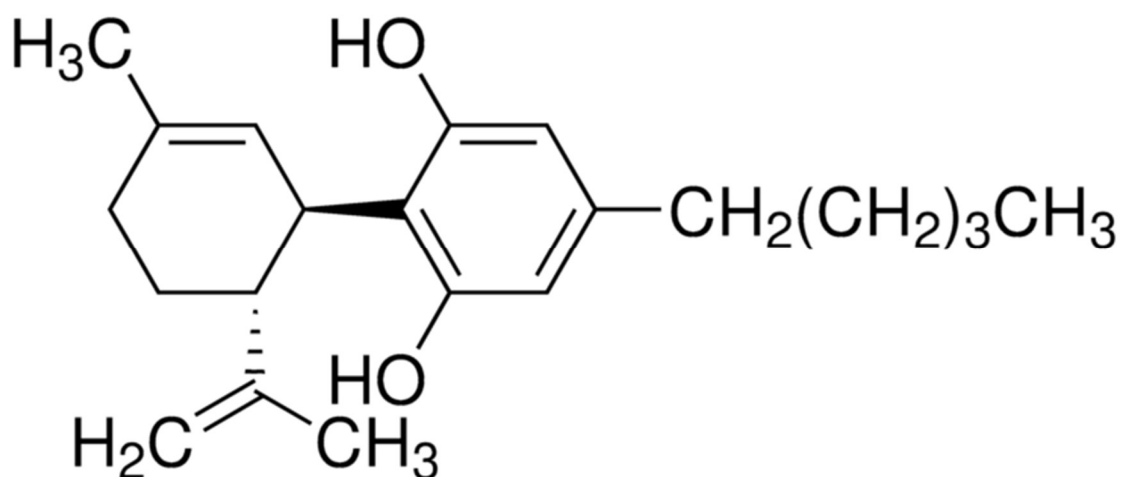


Figure 7 : Molécule de CBD (28)

Formule Brute :  $C_{21}H_{30}O_2$  (28)

Poids moléculaire : 314,46 g/mol (28)

Dénomination commune internationale : Cannabidiol (29)

Les cibles du CBD comprennent : (30) (31) (32)

- Les *transient receptor potential channels* (TRP) dont font partie les récepteurs *transient receptor potential vanilloïde* (TRVP)
- Très faiblement aux récepteurs cannabinoïdes
- Le système sérotoninergique (5HT-1A)
- Le système dopaminergique (D2)
- Le système opioïde (récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ )
- Le système adénosine (A1/A2A) correspondant à des récepteurs de l'adénosine couplés aux protéines G
- D'autres types de récepteur couplé à la protéine G (GPR55)
- Le système glutamatergique

Des données expérimentales in vitro ont montré que ces propriétés pharmacologiques pourraient résulter de son action inhibitrice sur la dégradation de l'anandamide (AEA) par inhibition de l'activité de la FAAH. (33) (34)

Les effets sur les TRP sont intéressants. Après une période d'activation, correspondant à l'ouverture de ces canaux avec passage d'ions calcium, ils sont ensuite désensibilisés induisant une réduction des douleurs chroniques.

Des effets anti-inflammatoires liés à la stimulation des récepteurs de l'adénosine semblent intéressants dans l'ischémie myocardique et le post-infarctus.

Dans l'inflammation chronique, le CBD inhibe la formation de cytokines pro-inflammatoires et réduit la formation de radicaux libres/ROS (*reactive oxygen species*), d'où la possibilité d'un effet anti-cancéreux. (25)

Les différents effets induits par le CBD pourraient expliquer certains effets neurologiques et psychoactifs (sédation, somnolence, effet anticonvulsivant). Son action au niveau cérébral en fait un produit psychoactif à part entière. (31)

Les études expérimentales et cliniques d'évaluation du potentiel d'abus du CBD sont peu nombreuses, incitant à la prudence avant de préciser si un tel potentiel existe ou non. (31)



Les allégations de santé ne reflètent pas l'état actuel des connaissances, car la recherche sur le CBD est encore au stade des tests sur les animaux ou aux premiers stades des essais cliniques. De plus, les données d'études sont de courte durée et portent sur de petits échantillons. Il est important de noter que le CBD interagit avec une grande variété de cibles pharmacologiques.

Cependant le CBD pourrait avoir des effets intéressants sur la douleur, l'anxiété, la dépression, l'insomnie, dans le domaine de la cancérologie (effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques afin de gérer les effets indésirables des traitements du cancer pour améliorer la qualité de vie), et dans certaines maladies neurodégénératives. (25) (30)

## **E. Devenir des cannabinoïdes dans l'organisme / pharmacocinétique**

### **1. Absorption**

L'absorption des cannabinoïdes au niveau du tube digestif après ingestion de cannabis est plus lente qu'au niveau pulmonaire après inhalation (effet maximum environ 2 heures après contre 30 minutes après pour l'usage par voie pulmonaire), ce qui explique la rareté de l'usage oral de la drogue dans les pays occidentaux. Les effets s'estompent environ 2 heures 30 après la dernière dose inhalée et environ 7 heures après la dernière dose ingérée. (5) (12)

Ces effets sont amoindris, il faut une dose orale d'environ 5 fois supérieure à la dose inhalée pour obtenir une action comparable. Une fraction importante des substances actives est détruite dans l'estomac avec une fraction résorbée d'environ 6 %. (5) (12)

## 2. Distribution

Les cannabinoïdes sont caractérisés par leur forte lipophilie, et sont lentement relargués dans le sang, avant d'être éliminés de l'organisme. Le tissu nerveux, essentiellement constitué de phospholipides, a une forte affinité pour ces molécules. (5)

La distribution tardive du produit dans l'organisme à partir de ses sites de rétention et l'activité des métabolites expliquent la persistance de l'activité du  $\Delta 9$ -THC, parfois pendant un à deux jours. (5)

Chez la femme enceinte, les cannabinoïdes franchissent la barrière fœto-placentaire et gagnent la circulation du fœtus. (5)

## 3. Métabolisme

Le  $\Delta 9$ -THC est métabolisé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques inductibles, les microsomes. Il livre alors des dérivés 11-hydroxy et 9-carboxy. Le 11-hydroxy-THC est lui-même plus actif sur le cerveau que le  $\Delta 9$ -THC, mais est rapidement catabolisé. Le rôle de ces produits de dégradation dans l'action du cannabis demeure mal évalué, mais leur participation est sans doute importante. (5)

L'activité enzymatique du foie étant saturable, il peut y avoir compétition entre les cannabinoïdes et d'autres substances au niveau des sites de catabolisme. C'est ainsi que l'association de cannabis avec l'alcool ou certains médicaments (anticoagulants oraux, contraceptifs, divers antibiotiques et antituberculeux, etc.) peut en modifier la cinétique et en augmenter l'activité, en raison de l'inhibition de son métabolisme. En parallèle, le  $\Delta 9$ -THC induit l'activité des enzymes responsables de son propre catabolisme (auto-induction). Ainsi, avec le temps, un usage prolongé de cannabis augmente la vitesse de destruction du  $\Delta 9$ -THC et favorise l'apparition du catabolite actif, le 11-hydroxy-THC. (5)

## 4. Élimination

Le  $\Delta^9$ -THC et ses catabolites subissent un cycle entéro-hépatique. Une fois éliminés dans l'intestin par l'intermédiaire du flux biliaire, ils sont partiellement réabsorbés au travers de la muqueuse intestinale pour arriver dans le sang. (5)

En ce qui concerne l'élimination urinaire, les cannabinoïdes sont partiellement réabsorbés au niveau des tubules rénaux. (5)

Ces retards à l'élimination s'expliquent par la grande lipophilie des cannabinoïdes, facilitant leur diffusion à travers les membranes cellulaires. Par conséquent, on retrouve une activité prolongée dans l'organisme. (5)

## 5. Toxicité

La toxicité aiguë du cannabis chez l'homme est très faible et la dose mortelle demeure inconnue. En dehors de rares exceptions (allergie), il n'y a aucune manifestation somatique à court terme susceptible de mettre le consommateur en péril, ce qui explique sa qualification en tant que « drogue douce ».

Une consommation importante de cannabis a différents effets : (5)

- Des effets digestifs par l'intermédiaire de douleurs, de crampes gastriques, de ballonnements et de troubles du transit. Il s'agit de troubles rapidement résolutifs.
- Des effets sur l'appareil respiratoire dont les effets sont d'ordre allergique avec une bronchoconstriction, de l'asthme, de l'irritation avec une toux et de sécrétions pharyngées. Les effets sont associés au mode de consommation du cannabis.

- Des effets sur le système cardio-vasculaire, par l'augmentation du rythme cardiaque et des besoins en oxygène du myocarde. Des incidents ont été rapportés chez des sujets en insuffisance cardiaque ayant consommé de fortes quantités.
- Des effets par l'activité myorelaxante et anticonvulsivante (semblable à celle exercée par les benzodiazépines). Elle est liée à l'action du cannabidiol.
- Des réactions allergiques qui demeurent exceptionnelles. Elles sont induites par les phytocannabinoïdes.
- Des réactions métaboliques en modifiant la consommation du glucose au niveau cérébral sans que les conséquences cliniques soient précisées.

## **F. Pharmacologie**

De façon synthétique, la consommation de cannabis et notamment par l'effet du  $\Delta 9$ -THC induit les effets présentés dans le tableau 2 ci-dessous :

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Au niveau neurologique      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relaxation</li> <li>• Euphorie</li> <li>• Sentiment de bien-être</li> <li>• Sentiment de rêve, de flou, de flottement, d'étourdissement</li> <li>• Sommeil</li> <li>• Augmentation de l'appétit</li> <li>• Dépression et autres difficultés psychiques</li> <li>• Modification de la perception du temps</li> <li>• Modification de la perception de soi</li> <li>• Diminution de la coordination motrice voire une catalepsie</li> </ul> |
| Au niveau auditif           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité accrue aux sons et aux rythmes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Au niveau visuel            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flashs de lumière</li> <li>• Appréciation des distances modifiée</li> <li>• Hallucinations visuelles</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Au niveau cognitif          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la mémoire à court terme</li> <li>• Diminution de la capacité à réaliser des tâches impliquant plusieurs étapes mentales</li> <li>• Augmentation du temps de réaction</li> <li>• Diminution de l'attention</li> <li>• Diminution des facultés d'apprentissage</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| Au niveau cardio-vasculaire | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatation notamment des conjonctives</li> <li>• Tachycardie</li> <li>• Diminution de la pression oculaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Au niveau pulmonaire        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchodilatation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*Tableau 2 : Effet du  $\Delta 9$ -THC lors de la consommation de cannabis (2) (25)*

À plus long terme, les effets problématiques suivants peuvent survenir, notamment si la consommation est excessive et précoce durant l'adolescence :

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Au niveau neurologique, augmentant les risques de développer                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le risque de dépendance (même si le risque est faible)</li> <li>• Des épisodes psychotiques</li> <li>• Une schizophrénie</li> <li>• Troubles bipolaires</li> <li>• Suicide</li> </ul>                                                                                                                                           |
| Au niveau cognitif, dans les domaines psycho-sociaux avec des effets négatifs | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du quotient intellectuel</li> <li>• Diminution de la capacité de mémorisation</li> <li>• Diminution de l'attention</li> <li>• Diminution de la motivation</li> <li>• Diminution des résultats scolaires</li> <li>• Diminution des relations sociales et de l'employabilité</li> <li>• Risques d'accidents</li> </ul> |
| Au niveau du métabolisme                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une stéatose</li> <li>• Perturbation du métabolisme glucido-lipidique</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Au niveau cardio-vasculaire                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension artérielle</li> <li>• Infarctus du myocarde</li> <li>• AVC...</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                           |
| Au niveau de la fertilité, grossesse et femme allaitante                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la concentration en spermatozoïdes et de la mobilité</li> <li>• Augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux</li> <li>• Dangers pour le fœtus et l'enfant (affection cognitive et neurologique)</li> </ul>                                                                                                   |
| Au niveau des maladies cancéreuses                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du cancer testiculaire et du col de l'utérus</li> <li>• Augmentation de la vessie et prostate</li> <li>• Augmentation du cancer cérébral</li> </ul>                                                                                                                                                                |
| Au niveau immunitaire                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération des défenses immunitaires</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tableau 3 : Effet du  $\Delta 9$ -THC lors de la consommation au long terme de cannabis (2)  
(5)

Mais les effets peuvent varier énormément selon l'individu, la dose et la fréquence. (2)

De nombreuses études cliniques, malheureusement avec de faibles cohortes, ont confirmé les effets positifs suivants : (2)

- Propriétés antiémétiques.
- Stimulation de l'appétit.
- Propriétés antispasmodiques.
- Propriétés antiépileptiques du CBD.
- Dans les douleurs chroniques neuropathiques et cancéreuses.
- Épilepsie, notamment dans ses formes résistantes aux traitements disponibles notamment grâce au CBD.
- Soins palliatifs.





## **II. Intérêt thérapeutique du cannabis dans les indications de l'expérimentation**

### **A. Chronologie de la mise en place de l'expérimentation**

Le 10 septembre 2018, l'ANSM a mis en place pour une durée d'un an, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) composé de professionnels de santé et de patients afin de déterminer la pertinence et la faisabilité du cannabis thérapeutique en France. (15) (35)

Le but de ce comité est d'évaluer l'intérêt thérapeutique du cannabis dans le traitement de certaines pathologies ou certains symptômes, d'analyser les expériences d'autres pays l'ayant déjà mis en place et de faire un état des lieux de la réglementation nationale et internationale sur le sujet. (15) (35)

Cette décision de mise en place de l'expérimentation a été jugée favorable par le comité scientifique pluridisciplinaire en décembre 2018. (15)

A partir de janvier 2019, un autre Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) est créé afin de définir les modalités de l'expérimentation et d'assurer un cadre permettant de sécuriser sa mise en place. Il a pour objectif de définir des cahiers des charges pour les médicaments utilisés, le contenu de la formation destinée aux médecins et pharmaciens ainsi que l'information transmise aux patients et le contenu du registre de suivi des patients appelé registre national électronique de suivi (ReCann). (15) (36)

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. Elle est préférée à l'essai clinique qui est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales afin de recueillir des données en matière de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de thérapeutique. (15) (37)

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale donne son feu vert à une expérimentation de l'usage du cannabis thérapeutique dans le cadre de l'examen du projet de budget de la Sécurité sociale pour 2020. Initialement autorisée pour 2 ans en application de l'article 43 de la Loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la Sécurité sociale pour 2020, cette expérimentation a été prolongée de plusieurs années pour prendre fin le 31 décembre 2024. (7) (15)

Le 20 mars 2025, les textes définissant le cadre de production et d'autorisation du cannabis à usage médical ont été transmis à la Commission européenne par le ministère chargé de la Santé et de l'Accès aux soins. Les trois textes portent respectivement sur : (7)

- Le cadre réglementaire du futur dispositif comprenant ma demande d'autorisation, l'évaluation, la pharmacovigilance...
- Les critères de qualité et de sécurité des médicaments à base de cannabis thérapeutique.
- Les modalités de culture du cannabis à usage thérapeutique sur le territoire national.

Conformément à ce que la précédente Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) a prévu, les médicaments à base de cannabis thérapeutique seront soumis à une autorisation limitée pour une durée de cinq ans, renouvelable par période de cinq ans, délivrée par l'ANSM. Pour chaque médicament cette évaluation sera effectuée sur la qualité et la sécurité, en l'absence de données cliniques. (7)

En parallèle, l'intérêt thérapeutique du cannabis sera évalué par la Haute Autorité de Santé (HAS), afin de déterminer la prise en charge future et son taux de remboursement par l'Assurance Maladie. (7)

Dans l'attente de cette évaluation, le ministère chargé de la Santé et de l'Accès aux soins a décidé de prolonger la prise en charge du cannabis thérapeutique pour les patients encore sous traitement depuis la fin de l'expérimentation au 31 décembre 2024. L'objectif est de ne pas interrompre brutalement leur traitement par cannabis thérapeutique. (7) (38)

Ainsi, jusqu'au 31 mars 2026, la prise en charge des patients inclus dans l'expérimentation et encore sous traitement sera assurée à titre exceptionnel pour les médicaments ayant été autorisés au titre de l'expérimentation et facturés par les pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur. (7) (38)

Depuis le 27 mars 2024, aucun nouveau patient ne peut entrer dans l'expérimentation. Seuls les patients inclus dans l'expérimentation avant cette date peuvent continuer à bénéficier de prescriptions et délivrances de médicaments à base de cannabis. (38)

Les premières évaluations des données du registre ont montré que le circuit de prescription et de dispensation du cannabis médical est réalisable et sécurisé. Elles ont également permis de faire un bilan sur la première année des données françaises d'efficacité et de pharmacovigilance. (36)

## **B. Déroulement de l'expérimentation**

### **1. Intégration des professionnels de santé dans l'expérimentation**

Pour pouvoir prescrire et dispenser les médicaments à base de cannabis thérapeutique, le médecin et le pharmacien doivent faire la demande auprès de l'ANSM puis suivre une formation, permettant d'être inscrits dans le registre de suivi des patients (ReCann) et ainsi faire partie de l'expérimentation. (39)

Cette formation est réservée aux médecins volontaires de structures de référence, aux médecins libéraux, y compris médecins généralistes, volontaires pour prendre le relai des prescriptions dès le 2<sup>ème</sup> mois de traitement ou plus tard, aux pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) et aux pharmaciens d'officine. Elle a été élaborée par l'ANSM en collaboration avec des enseignants, des cliniciens français et étrangers et des patients experts et dure environ 2 heures 30. Elle est constituée de chapitres communs aux médecins et pharmaciens et de chapitres spécifiques à la prescription par indication et à la dispensation de cannabis thérapeutique. (39)

A la fin de la formation en e-learning, le professionnel de santé obtient une attestation, qui est nécessaire et obligatoire pour être inscrit dans le registre de suivi des patients de l'expérimentation. (39)

Pendant la phase transitoire, entre le 27 mars 2024 et au plus tard le 31 décembre 2024, la formation reste ouverte et obligatoire pour tout nouveau professionnel de santé qui souhaite suivre un patient déjà inclus dans l'expérimentation. (39)

## **2. Intégration des patients dans l'expérimentation**

L'intégration dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique commence par le recueil du consentement du patient, cependant la décision finale revient au médecin de la structure sélectionnée. Le patient doit obtenir une initiation du traitement obligatoirement par un médecin exerçant dans une structure de référence pour l'expérimentation, identifiée par l'ANSM. (38) (39)

### ***a. Consultation d'inclusion***

La consultation d'inclusion doit être réalisée afin de vérifier l'éligibilité du patient. Le professionnel de santé de la structure de référence volontaire informe le patient des conditions de l'expérimentation, de ses droits, de ses modalités de retrait et définit le plan de traitement. (36) (39) (40)

C'est au cours de cette consultation que le patient peut indiquer, s'il le désire, le nom du médecin (généraliste ou spécialiste libéral) qui pourra le suivre pendant l'expérimentation en relais de la structure et le nom du pharmacien (PUI ou officinal) qu'il souhaite pour lui dispenser ses traitements. (36)

Un carnet de suivi (Annexe 1) comportant des informations détaillées lui est remis. Le médecin recueille son consentement à participer à l'expérimentation et à être inscrit dans le registre. Un second formulaire sert à recueillir l'autorisation éventuelle du patient pour transmettre son numéro de sécurité sociale, permettant des recherches ultérieures qui devront cependant faire l'objet d'autorisations spécifiques avant leur mise en œuvre. (36) (39)

À l'issue de ces consultations, le médecin remet au patient son attestation d'inclusion dans l'expérimentation ainsi qu'une prescription des traitements à base de cannabis thérapeutique. (36)

Si le traitement prescrit contient : (36)

- Plus de 0,30 % de  $\Delta^9$ -THC, la prescription est faite sur une ordonnance sécurisée, permettant la délivrance pour une durée de traitement maximale de 28 jours.
- Moins de 0,30% de  $\Delta^9$ -THC, la prescription est faite sur une ordonnance simple et la durée du traitement peut dépasser 28 jours (ordonnance renouvelable).

De plus, le médecin donne au patient la liste des pharmacies (PUI et officines) participant à l'expérimentation dans sa zone géographique. Cette liste est disponible sur le site Internet de l'ANSM et mise à jour régulièrement. (36)

### ***b. Les consultations régulières et planifiées de suivi***

Lors du premier mois d'inclusion, les échanges entre le patient, le médecin de la structure et le médecin généraliste ou spécialiste de ville permettent d'effectuer une titration du traitement, en affinant la dose la plus efficace, avec le moins d'effets indésirables. (36) (39)

Afin de faire le point sur le traitement et de renouveler l'ordonnance, deux types de consultations régulières de suivi sont prévues au cours de l'expérimentation : (36) (39)

- Les consultations longues dites « complexes » : effectuées par les médecins en structure de référence volontaire lors des 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> mois suivant l'inclusion. Ces consultations permettent, en plus du renouvellement de la prescription, de recueillir des données sur l'efficacité du traitement et les éventuels effets indésirables. Elles permettent également d'obtenir des données en vie réelle sur le circuit de prescription et de délivrance des produits. Un temps plus long est accordé au recueil et à l'enregistrement des données dans le registre de suivi. (36) (39)
- Les consultations classiques dites « simples » : elles peuvent être réalisées par les médecins hospitaliers en structure de référence ou par des médecins généralistes ou spécialistes de ville désignés par le patient. (36) (39)

Au cours de chacune des consultations de suivi, les patients peuvent librement décider de continuer ou d'arrêter de participer à l'expérimentation. En revanche, le patient ne doit jamais arrêter brutalement de lui-même le traitement. Les motifs d'interruption de participation à l'expérimentation sont alors indiqués par le médecin dans le registre de suivi. En cas d'efficacité et de bonne tolérance du traitement et après avis favorable de l'équipe médicale, le patient bénéficiera du traitement jusqu'à la fin de l'expérimentation. (36)

### ***c. Registre national électronique de suivi : ReCann***

Pour suivre le déroulement de l'expérimentation et permettre son évaluation, l'ANSM a conçu et met à disposition des professionnels de santé de l'expérimentation, un registre national électronique de suivi. Les professionnels de santé y ont accès via leur numéro professionnel RPPS et tous les patients de l'expérimentation sont obligatoirement suivis grâce à ce registre. Certaines données personnelles des patients y sont recueillies et le registre comporte différents modules permettant d'évaluer la faisabilité du circuit et son acceptabilité par les patients. (36)

Ce registre permet également de recueillir des données sur les posologies dispensées, l'efficacité, les effets indésirables et le retentissement sur la qualité de vie. Il est

renseigné par les prescripteurs et les pharmaciens. Il ne se substitue pas au dossier médical des patients. (36)

## **C. Dispensation des traitements à base de cannabis thérapeutique**

### **1. Dispensation en pharmacie**

Les pharmacies à usage intérieur se voient attribuer un premier stock de traitements à base de cannabis thérapeutique par l'ANSM. Le renouvellement de ce stock se fait auprès de l'exploitant via le bon spécifique de commande sans justification des dispensations. (39)

Les pharmacies d'officine, quant à elles, peuvent commander le traitement à base de cannabis thérapeutique, sur présentation de l'ordonnance sécurisée après avoir vérifié l'inscription du patient et du médecin dans le registre. A la suite de cette étape, le bon spécifique de commande pourra être transmis à l'exploitant. (39)

Les médicaments à base de cannabis médical contenant : (39)

- Plus de 0,30 % de  $\Delta$ 9-THC sont classés comme stupéfiants et suivent une réglementation spécifique, à savoir prescription sur une ordonnance sécurisée et stockés dans des coffres fermés à clef.
- Moins de 0,30 % de  $\Delta$ 9-THC ne sont pas classés comme stupéfiants et peuvent être prescrits sur une ordonnance simple.

Lors de la présentation de l'ordonnance sécurisée, le pharmacien effectue : (39)

- Le contrôle de l'attestation d'inclusion.
- La vérification de l'inscription du patient et du médecin au registre ReCann (si le médecin n'est pas inscrit dans le registre, la dispensation ne pourra se faire et devra être signalée à l'ANSM).

- La vérification du prescripteur et de la validité de l'ordonnance.

Puis, lors de la dispensation au patient, le pharmacien : (39)

- Vérifie les éventuelles interactions médicamenteuses.
- Indique dans le registre les éventuels effets indésirables remontés par les patients.
- Rappelle les précautions et modalités d'utilisation.
- Enregistre les médicaments dispensés (ordonnancier, registre comptable des stupéfiants).

Les traitements contenant du cannabis thérapeutique non utilisés doivent être rapportés en pharmacie. (39)

## **2. Traitements à base de cannabis thérapeutique**

Les formes pharmaceutiques mises à disposition dans le cadre de l'expérimentation sont les suivantes : (41)

- Huiles administrées par voie orale.
- Sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation utilisées pour les accès paroxystiques douloureux.

Les traitements sont disponibles selon différents ratios de THC/CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant. (41)

Depuis février 2024, il n'est plus possible d'initier et de poursuivre un traitement sous forme de sommités fleuries. L'arrêt du traitement doit être progressif et sous contrôle du médecin pour les patients ayant cette forme pharmaceutique. (41)

Actuellement, 6 spécialités sont mises à disposition pour la phase transitoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2025, on retrouve : (41) (42)



| <b>Forme</b> | <b>Dénomination commerciale</b> | <b>Ratio</b>    | <b>Concentration</b>               | <b>Conditionnement</b> | <b>Dispositif d'administration</b>         |
|--------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Huile</b> | 1 : 20 LGP Classic              | CBD Dominant    | 20 mg/ml CBD et 1 mg/ml Δ9-THC     | Flacon de 100 ml       | Pipette de 1 ml graduée de 0,1 ml          |
| <b>Huile</b> | CBD 50 LGP Classic              | CBD Dominant    | 50 mg/ml CBD et < 0,2 mg/ml Δ9-THC | Flacon de 100 ml       | Pipette de 1 ml graduée de 0,1ml           |
| <b>Huile</b> | PANAXIR CBD50                   | CBD Dominant    | 50 mg/ml CBD et < 3 mg/ml Δ9-THC   | Flacon de 30 ml        | Seringue doseuse de 1 ml graduée de 0,1 ml |
| <b>Huile</b> | PANAXIR CBD25                   | CBD Dominant    | 25 mg/ml CBD et < 2 mg/ml Δ9-THC   | Flacon de 30 ml        | Seringue doseuse de 1 ml graduée de 0,1 ml |
| <b>Huile</b> | NAXIVA-PANAXIR T25C25           | Équilibré       | 25 mg/ml CBD et 25 mg/ml Δ9-THC    | Flacon de 30 ml        | Seringue doseuse de 1 ml graduée de 0,1 ml |
| <b>Huile</b> | NAXIVA-PANAXIR T25C0            | Δ9-THC Dominant | 25mg/ml Δ9-THC et 0mg/ml CBD       | Flacon de 30 ml        | Seringue doseuse de 1 ml graduée de 0,1 ml |

*Tableau 4 : Spécialités mise à disposition pour la phase transitoire depuis 1<sup>er</sup> janvier 2025 (41)*

## **D. Pathologies incluses dans l'expérimentation**

### **1. Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques (médicamenteuses ou non) accessibles**

#### ***a. Définition et stratégie thérapeutique***

Les douleurs neuropathiques sont la conséquence de lésions ou de dysfonctionnements du système nerveux central ou périphérique. Il ne s'agit pas d'une stimulation des récepteurs à la douleur. Le diagnostic est établi devant une douleur disproportionnée en regard de l'atteinte tissulaire, des dysesthésies et des signes de lésion nerveuse mis en évidence à l'examen neurologique. (43)

Elles peuvent se traduire de différentes manières comme par : (44)

- Des symptômes sensitifs positifs (paresthésies, dysesthésies, troubles sensitifs subjectifs distaux, douleurs) et négatifs (perte de sensibilité, troubles de l'équilibre).
- Des symptômes moteurs positifs (crampes, fasciculations) et négatifs (faiblesse, amyotrophie, fatigue).
- De manière plus atypique par une manifestation dysautonomique ou l'apparition de troubles trophiques.

Elles répondent mal aux antalgiques classiques comme le paracétamol, les AINS, et même à la morphine et ses dérivés. (45)

Le traitement médicamenteux de première intention repose sur deux classes thérapeutiques : (45)

- Antiépileptiques avec la gabapentine et la prégabaline.
- Antidépresseurs :
  - Tricycliques avec l'amitriptyline, le clomipramine et l'imipramine.
  - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSN) avec la duloxétine ou, hors AMM avec la venlafaxine.

Dans le cas des douleurs neuropathiques localisées, l'utilisation de traitements par voie topique est préférée. On retrouve les médicaments : (45)

- Versatis® : emplâtre médicamenteux d'anesthésique local à base de lidocaïne utilisé hors AMM.
- Qutenza® : patch cutané de capsaïcine avec une utilisation réservée à l'usage hospitalier dont l'effet antalgique dure 3 mois.

La carbamazépine et l'oxcarbazépine sont les deux traitements utilisés comme deuxième ligne thérapeutique, cependant cette dernière est prescrite hors AMM. (45)

En plus des traitements médicamenteux, d'autres prises en charge peuvent être instaurées comme : (43) (45) (46)

- La neuromodulation par stimulation électrique transcutanée, par stimulation magnétique transcrânienne ou encore par une technique invasive, la stimulation électrique de la moelle épinière. L'objectif est de réactiver les systèmes de contrôle de la douleur qui sont défaillants.
- Des séances de kinésithérapie par la mobilisation articulaire et neurodynamiques, par des massages légers, par le reconditionnement à l'effort cardio-vasculaire, par la tonification musculaire ou encore par des techniques de gestion de la douleur.

Les médicaments à base de cannabis peuvent représenter une nouvelle option thérapeutique, en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, intéressante par ses propriétés analgésiques, mais également par ses propriétés anti-inflammatoires afin de traiter les douleurs neuropathiques réfractaires. (47) (48)

### ***b. Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs neuropathiques***

Le choix d'utiliser du  $\Delta 9$ -THC et du CBD est dû à leur action pharmacologique. En effet, ils ont un intérêt dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Le CBD est un agoniste du récepteur TRPV-1, induisant la désensibilisation des fibres nociceptives sensorielles en plus d'avoir une action neuroprotectrice. (33)

Le  $\Delta 9$ -THC quant à lui est intéressant pour son action sur les récepteurs CB1 et CB2 qui jouent un rôle important dans la nociception et la douleur. On retrouve, en effet, un niveau d'expression important des récepteurs CB1 au niveau des nocicepteurs du système nerveux central, intervenant dans la transmission et le traitement des signaux nociceptifs tels que la douleur. (34)

Les récepteurs CB2 sont retrouvés à un niveau d'expression important sur diverses cellules immunitaires, sur les astrocytes et les microglies du système nerveux central. Elles jouent un rôle important dans la signalisation de la douleur, notamment dans l'apparition d'états de douleur chronique, en inhibant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et proprioceptifs, atténuant donc les réactions inflammatoires et hyperalgésiques. (34)

### ***c. Études***

#### **i. Étude canadienne sur la corrélation entre le dosage en $\Delta 9$ -THC et les douleurs neuropathiques**

Plusieurs études cliniques canadiennes contrôlées randomisées ont démontré une relation significative entre le soulagement des douleurs chroniques neuropathiques et la dose administrée en  $\Delta 9$ -THC. (33) (49)

Un des patients de l'étude atteint d'une fibromyalgie traitée par de l'oxycodone et du Percocet® (association d'oxycodone et de paracétamol), s'est vu prescrire 1,5 g par jour de cannabis thérapeutique à un dosage de 5 % de  $\Delta 9$ -THC et 8 % de CBD. Après 2 semaines d'essai, aucune amélioration sur le score de douleur n'a été constatée. Par la suite, une augmentation du dosage de 4 % de  $\Delta 9$ -THC a été instaurée. Au bout du 60<sup>ème</sup> jour, le score de douleur du patient est passé de 8/10 à 3/10 sur l'échelle numérique. (33) (49)

## **ii. Étude sur la corrélation entre l'utilisation du CBD et les douleurs neuropathiques**

Une autre étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo a décrit des résultats positifs mais limités sur l'utilisation de produits dérivés du cannabis dans le soulagement de la douleur chronique neuropathique. (33)

Sur les 46 sujets présentant des douleurs neuropathiques traitées par un spray oro-muqueux de cannabis thérapeutique CBD dominant, une faible diminution du score de douleurs a été observée. Cependant, des effets significatifs dans l'amélioration de la qualité de la vie, principalement du sommeil ont été rapportés. (33)

## **iii. Étude comparative sur la douleur entre le $\Delta 9$ -THC et le placebo**

Une étude clinique en double aveugle et contrôlée avec placebo a été menée chez des sujets présentant des douleurs neuropathiques, dont une partie a été traitée par 800 mg contenant 1,29 % de  $\Delta 9$ -THC et une autre avec 3,53 % de  $\Delta 9$ -THC. Ces doses ont été administrées sur trois séances séparées de 6 heures chacune. (34) (50)

Lors de la 1<sup>ère</sup> inhalation, des différences non significatives ont été constatées entre le placebo et les traitements par le cannabis thérapeutique. Les deux inhalations suivantes ont, quant à elles, montré une action analgésique d'une durée d'action supérieure lors de la 3<sup>ème</sup> inhalation par rapport à la 2<sup>ème</sup>. (34) (50)

De plus, les deux doses de 1,29 % et de 3,53 % de  $\Delta 9$ -THC étaient équi-analgésiques et nettement meilleures que le placebo. Pour ces deux dosages, l'intensité de l'effet analgésique se rapproche de la prégabaline et de la gabapentine, pour une réduction de la douleur de l'ordre de 30 %. (34) (50) (51)

Dans cette étude, tous les sujets avaient déjà été exposés au cannabis et prenaient en même temps d'autres médicaments (opioïdes, anticonvulsivants, antidépresseurs et AINS). Le traitement au cannabis thérapeutique a été associé à une faible déficience de certaines fonctions cognitives, les effets les plus importants étant observés dans les domaines d'apprentissage et de la mémoire. (34) (50)

#### **iv. Étude sur l'impact de la rupture d'approvisionnement en $\Delta 9$ -THC au CH de Valenciennes**

En France, une rupture nationale concernant les médicaments à base de dronabinol (spécialité Marinol®) a eu lieu de décembre 2023 à février 2024, provoquant une interruption de traitement chez les patients. Dans ce contexte, le CH de Valenciennes a évalué l'impact clinique de cet arrêt. Après 3 mois de rupture, une dégradation de leur état de santé a été rapportée par 86 % des patients, de par l'intensité de la douleur impactant la qualité de vie ainsi que la qualité du sommeil. (52)

Par la suite, une étude rétrospective monocentrique a été réalisée à partir des données recueillies sur la cohorte des patients du CH de Valenciennes durant la rupture. L'évaluation porte sur l'impact de la rupture sur l'intensité des douleurs et sur d'autres aspects de la douleur tels que le sommeil chez des patients traités par  $\Delta 9$ -THC depuis le 6 décembre 2023 et/ou des patients traités par  $\Delta 9$ -THC équilibrée depuis plus d'un mois. (52)

Les principales conclusions sont : (52)

- Des douleurs qui ont eu un impact significatif sur les activités quotidiennes des patients.
- Une qualité de sommeil dégradée.
- Une intensité des différents symptômes douloureux qui n'a pas significativement varié.
- Le nombre de patients avec des douleurs permanentes a été multiplié par 5.
- Le nombre de patients avec plus de 20 crises douloureuses par 24 heures a été multiplié par 2.

- Une introduction d'un traitement qu'ils ne prenaient pas ou plus depuis l'équilibre de la posologie du  $\Delta$ 9-THC et majoration de la posologie de l'un ou de plusieurs co-antalgiques.
- Aucun patient n'a déclaré d'effet indésirable à l'introduction ou la reprise d'un autre traitement antalgique.
- Une altération de la qualité de vie (la capacité à réaliser les activités du quotidien, le sommeil, l'humeur ou la relation aux autres).

Les limites de cette étude sont le faible effectif de patients, réalisé sur des patients considérés comme bons répondeurs au  $\Delta$ 9-THC avec une posologie stable depuis plusieurs semaines. Les patients ayant une mauvaise efficacité ou tolérance du traitement ont été exclus. (52)

#### ***d. Expérimentation***

##### **i. Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des douleurs neuropathiques réfractaires au traitement actuel**

Le traitement par cannabis thérapeutique peut être mis en place uniquement chez des patients : (53)

- Qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications.

ET

- Qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.
  - Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux. Il peut donc s'agir de douleurs neuropathiques post traumatiques, post chirurgicales, sciatiques chroniques, poly-neuropathiques, douleur post zostérienne, douleurs fantômes, douleurs des blessés médullaires, de la sclérose en plaque, post-AVC (si maladie cardio-vasculaire stabilisée et/ou ancienneté de plus de 12 mois d'un accident

cardio-vasculaire : cela peut faire l'objet d'un avis spécialisé préalable à l'inclusion du patient, surveillance minimale tensionnelle recommandée).

- Score au questionnaire DN4  $\geq 4/10$ .
- Douleur chronique ( $\geq 6$  mois) d'intensité  $\geq 5/10$  en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion.
- Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intention.
- Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7), continue ou paroxystique.

## **ii. Actuellement**

Le 19 décembre 2024, le nombre de patients inclus dans l'expérimentation est de 1056 contre 833 à la date du 15 décembre 2022, soit une augmentation en deux ans. Cette augmentation peut être expliquée par une bonne efficacité du traitement et une bonne tolérance. (54) (55)

On retrouve un bénéfice réel quant à l'utilisation du cannabis thérapeutique dans le cadre des douleurs neuropathiques réfractaires, qui semble plus important pour les formes  $\Delta 9$ -THC dominant. Ainsi, la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) en octobre 2022 a confirmé l'intérêt de l'usage médical du cannabis dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. (52)

## **2. Formes d'épilepsie pharmaco-résistantes**

### ***a. Définition et stratégie thérapeutique***

L'épilepsie est l'un des troubles neurologiques les plus courants, dont la prévalence dans le monde est d'environ 1 %. Chez les hommes comme chez les femmes, la prévalence de l'épilepsie augmente avec l'âge. (34) (56)



Chez l'adulte, les traitements pour la prise en charge de l'épilepsie vont varier en fonction de la nature de celle-ci. On retrouve : (57)

- Dans l'épilepsie généralisée :
  - Comme traitement de première intention, le valproate de sodium et la lamotrigine et en deuxième intention le lévétiracétam et le topiramate. Le traitement sera mis en place initialement en monothérapie et la molécule choisie en fonction de l'âge, du sexe, des comorbidités et des préférences du patient.
  - En cas d'échec, le traitement est changé par un autre en monothérapie.
  - En cas de second échec, des examens complémentaires sont réalisés et un traitement en bithérapie est instauré sur avis d'un spécialiste.
    - Si le traitement est efficace, il est poursuivi et réévalué tous les 3 ans sans crise.
    - Si le traitement n'est pas efficace, on est dans une situation de pharmacorésistance. La réévaluation du traitement se fait dans un centre spécialisé.
- Dans l'épilepsie partielle :
  - Les traitements utilisés sont le carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam ou le zonisamide. Le traitement sera mis en place initialement en monothérapie et la molécule choisie en fonction de l'âge, du sexe, des comorbidités et des préférences du patient.
  - En cas d'échec, le traitement est changé par un autre en monothérapie.
  - En cas de second échec, des examens complémentaires sont réalisés et un traitement en bithérapie est instauré sur avis d'un spécialiste.
    - Si le traitement est efficace, il est poursuivi et réévalué tous les 3 ans sans crise.
    - Si le traitement n'est pas efficace, on est dans une situation de pharmacorésistance. La réévaluation du traitement se fait dans un centre spécialisé.

Ces traitements antiépileptiques induisent un certain nombre d'effets indésirables très courants (tremblements, prise de poids, somnolence, augmentation des crises, changement du comportement...) en plus des potentielles risques d'interaction médicamenteuse lorsqu'ils sont utilisés en association, rendent leur utilisation compliquée et pouvant provoquer une inobservance chez les patients. (58)

Pour qualifier une épilepsie de pharmaco-résistante, il faut qu'il y ait : (59) (60) (61)

- Une persistance des crises.
- Une nature épileptique certaine (exclusion des sources de pseudo pharmacorésistance).
- Des crises suffisamment fréquentes ou invalidantes.
- Un patient ayant une bonne observance.
- Un traitement antiépileptique correctement prescrit avec échec d'au moins une bithérapie pendant au moins 2 ans permettant d'en apprécier l'efficacité.

### ***b. Données actuelles sur les formes d'épilepsie pharmaco-résistantes***

Le système endocannabinoïde est connu pour réguler l'excitabilité corticale et pourrait aussi avoir un effet stabilisateur sur l'équilibre entre les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs dans le système nerveux central. (34)

L'une des formes d'épilepsie les plus courantes chez l'adulte est l'épilepsie du lobe temporal. On y retrouve l'hippocampe, région du cerveau qui intervient dans l'épileptogénèse et les troubles convulsifs. On y observe des variations : (34)

- Au niveau des terminaisons des axones glutamatergiques excitateurs, l'expression du récepteur CB1 ainsi que de la phospholipase membranaire (responsable de la production de l'anandamide et de 2-AG) semble toutes les deux être régulées à la baisse.
- Au niveau des terminaisons des axones GABAergiques inhibiteurs, l'expression du récepteur CB1 semble être régulée à la hausse.

- Au niveau du taux, avec une réduction de l'anandamide dans le liquide céphalorachidien, tandis qu'à la normale, de l'anandamide est trouvé en fortes concentrations.

Ces études qui révèlent des variations de l'expression du récepteur CB1 notamment, indiquent des variations importantes et généralisées du fonctionnement du système endocannabinoïde dans le cas de l'épilepsie. (34)

Le dérèglement du système endocannabinoïde pourrait donc jouer un rôle dans la génération et le maintien de crises épileptiques. (34)

Cependant, en raison de la capacité des agonistes des récepteurs CB1 à produire des activités pro- ou anticonvulsivantes et du développement d'une tolérance à leurs effets anticonvulsivants, les agonistes des récepteurs CB1 sont peu susceptibles de produire un avantage thérapeutique. (34)

Le CBD, quant à lui, semble avoir un rôle anticonvulsif et pourrait avoir un plus grand intérêt thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie. (34)

Néanmoins, il est important d'inclure une certaine quantité de  $\Delta$ 9-THC au CBD. On trouve de nombreux radicaux libres et foyers inflammatoires qui sont largement responsables des lésions cérébrales. Les cannabinoïdes tels que le CBD et le  $\Delta$ 9-THC sont efficaces dans les situations de neuro-inflammation et aident à réduire le stress oxydatif. Ils présentent donc un effet neuroprotecteur, ainsi qu'un effet antiépileptique. (58)

### **c. Études**

#### **i. Étude du Colorado sur l'utilisation du CBD chez l'enfant et l'adolescent**

Une étude rétrospective concernant 75 enfants et adolescents vivant au Colorado dont l'âge moyen est de 7,3 ans (de 6 mois à 18 ans) auxquels du CBD à un taux élevé (accompagnés ou non d'extrait de cannabis) était administré par voie orale pour le traitement de l'épilepsie réfractaire aux traitements. Cette étude révèle que 57 % des patients présentaient une amélioration du contrôle des crises et 33 % ont signalé une diminution de plus de 50 % des crises. (34) (62)

La réponse au traitement par CBD varie en fonction du type de crise convulsive. On observe un taux de réponse plus important pour les convulsions atoniques et un taux de réponse plus faible pour les convulsions toniques. (34) (62)

Les améliorations signalées comprenaient notamment une augmentation de la vivacité d'esprit et du comportement de 33 %, des aptitudes du langage de 11 %, de l'habileté motrice de 11 % et du sommeil de 7 %. (34) (62)

L'étude est limitée de par une taille réduite de l'échantillon, une hétérogénéité des produits utilisés, une incertitude quant aux doses des cannabinoïdes et une incapacité à déterminer la dose-réponse. (34) (62)

#### **ii. Étude sur la sécurité et la tolérance au long cours du CBD**

Un essai ouvert a été réalisé sur 214 patients américains âgés de 1 à 30 ans atteints d'épilepsie pharmaco-résistante ayant un traitement stable antiépileptiques. Ceux-ci ont reçu du CBD par voie orale à une dose initiale de 2 à 5 mg/kg/j jusqu'à une dose maximale tolérée de 25 à 50 mg/kg/j afin d'en déterminer le profil de sécurité et de tolérance. (63)

Des effets indésirables ont été rapportés chez 128 patients (79 %) avec principalement : (63)

- 25 % de somnolence
- 19 % de diminution d'appétit et de diarrhée
- 13 % de fatigue
- 11 % de convulsions
- 9 % d'augmentation de l'appétit
- 8 % de mal épileptique
- 7 % de léthargie
- 7 % d'augmentation du poids
- 6 % de diminution du poids et d'augmentation de la concentration de médicaments

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 48 patients (30 %) dont un décès inattendu considéré comme non lié au CBD avec : (63)

- 6 % d'état de mal épileptique
- 2 % de diarrhée aiguë
- 1 % de perte de poids
- Moins de 1 % de convulsion, de diminution d'appétit, d'augmentation de la concentration de médicaments, d'hépatotoxicité, de léthargie, de pneumonie et de thrombopénie

#### ***d. Expérimentation***

##### **i. Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des formes d'épilepsie pharmaco-résistantes.**

Le traitement par cannabis thérapeutique peut être mis en place uniquement chez des patients : (53)

- Qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications.

ET

- Qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.
  - Adulte (>18 ans)
    - Épilepsie sévère pharmaco-résistante.
    - Crises focales avec rupture du contact avec ou sans généralisation, ou crises généralisées tonico-cloniques.
    - $\geq 4$  crises par mois en moyenne avec une absence d'intervalle libre de crises de plus de 21 jours.
    - Échec d'au moins 5 médicaments antiépileptiques pour l'épilepsie focale, d'au moins 4 pour l'épilepsie généralisée.
  - Enfants dès l'âge de 18 mois
    - Enfants avec épilepsies pharmaco-résistantes (syndromes épileptiques pharmaco-résistants, encéphalopathies développementales et épileptiques pharmaco-résistantes, et des épilepsies rares d'étiologies génétiques pharmaco-résistantes).
    - Tous types de crises.
    - Ayant testé 3 médicaments au préalable.

## ii. Actuellement

Le 19 décembre 2024, le nombre de patients inclus dans l'expérimentation dans cette indication est de 159 contre 181 à la date du 15 décembre 2022, soit une diminution en deux ans. Cette diminution peut être expliquée par une inefficacité du traitement, par des effets indésirables trop importants voire des décès. (54) (55)

Des essais cliniques sont encore nécessaires pour démontrer l'intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans l'épilepsie. A ce jour, l'utilisation du  $\Delta^9$ -THC et du CBD, dans des rapports et proportions différents, s'est montré efficace pour les patients souffrant d'épilepsies réfractaires ou non aux traitements médicamenteux. Il est probable que l'on puisse aussi le démontrer dans d'autres formes d'épilepsie. (58) (64)

En effet, le traitement par CBD peut réduire la fréquence de crises d'au moins 50%, chez 40 à 50% des patients traités pour épilepsies réfractaires. Ce taux d'efficacité est comparable à celui que l'on peut retrouver avec la plupart des antiépileptiques disponibles sur le marché. On peut donc considérer le CBD comme un antiépileptique dont l'efficacité est comparable aux autres. (64)

De plus, les cannabinoïdes ont une faible toxicité, mais il est nécessaire d'étudier les interactions pouvant se développer entre les antiépileptiques et les cannabinoïdes, afin que toute association des deux puisse être réalisée avec plus de certitudes. (58)

Depuis décembre 2018, un médicament à base de CBD peut être prescrit par des neurologues ou neuropédiatres pour certaines formes sévères d'épilepsies. Il s'agit de l'Epidyolex®. Le rapport de la HAS sur le Service Médical Rendu (SMR) est considéré comme important, avec une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) mineure. Il a été démontré que le CBD par rapport au placebo, en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, influe positivement sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme. (65) (66) (67)

### **3. Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou aux traitements anti-cancéreux**

#### ***a. Définition et stratégie thérapeutique***

Les différentes stratégies thérapeutiques du cancer reposent sur la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ou encore la greffe en fonction de la nature et de la localisation du cancer. Les principaux effets indésirables sont dépendants de la dose, du type de médicament, de la voie d'administration et de la santé globale du patient. (68)

En plus des effets indésirables liés au traitement, un cancer de stade avancé, en fonction de l'endroit où il se situe, peut induire une constipation, une déshydratation, une insuffisance respiratoire, une fatigue, une perte d'appétit et de poids, des nausées et vomissements, des douleurs, des réactions cutanées, un trouble du sommeil ainsi que de l'anxiété et du stress. (69) (70)

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie constituent l'un des effets indésirables les plus communs et les plus stressants associés au traitement du cancer. En l'absence d'antiémétiques efficaces, les nausées associées à la chimiothérapie peuvent être si graves que 20 % des patients choisissent d'arrêter leur traitement par chimiothérapie. (34)

Une proportion importante de 25 à 59 % des patients recevant un traitement par chimiothérapie ont des nausées. Une fois qu'elles se développent, ces nausées sont réfractaires aux antagonistes des récepteurs 5-HT3. (34)

Les traitements sont aussi associés à une anxiété accrue, à une dépression et à une diminution de la qualité de vie ayant une incidence négative sur l'observance du traitement allant jusqu'à son arrêt total. (34)



Ce sont dans la prise en charge de ces effets indésirables que les médicaments à base de cannabis thérapeutique pourraient avoir un intérêt.

***b. Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou aux traitements anti-cancéreux***

L'intérêt du cannabis thérapeutique dans le domaine de l'oncologie vient de ses récepteurs CB1 pour ses propriétés psychotropes, antiémétiques et orexigènes et des récepteurs CB2 pour ses propriétés anti-inflammatoires. (34) (71)

Au cours de l'inflammation, des cannabinoïdes endogènes sont libérés dans les tissus enflammés réduisant l'hyperalgésie inflammatoire par diminution de l'extravasation plasmatique, de la dégranulation des mastocytes par l'inhibition de la libération des médiateurs de l'inflammation (sérotonine et l'histamine) et l'inhibition de la production de diverses cytokines induisant un effet immunosuppresseur. (33) (71)

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont généralement bien contrôlés grâce aux traitements de première ligne et aux trithérapies, dont les plus utilisées sont les antagonistes des récepteurs 5-HT3. Le cannabis thérapeutique, de par l'action du  $\Delta^9$ -THC qui antagonise les récepteurs 5-HT3, donne-lui aussi des propriétés antiémétiques. (34)

Ces propriétés antiémétiques du cannabis thérapeutique sont le plus probablement associées à l'actions agoniste au niveau des récepteurs CB1, en plus de l'action antagoniste des récepteurs 5-HT3. Dans les zones du tronc cérébral associées au contrôle émétogène, on retrouve les récepteurs CB1 et CB2. Il est donc possible que les cannabinoïdes puissent exercer leur action antiémétique au moyen de plus d'un mécanisme. (34) (72)

### **c. Études**

Peu d'études comparant directement le cannabis thérapeutique aux antiémétiques tels que les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron, granisétron) ou neurokinine 1 (NK-1) n'ont été menées jusqu'à maintenant (34)

#### **i. Étude comparative entre l'ondansétron et le Δ9-THC**

Une étude clinique comparative entre l'ondansétron et le Δ9-THC a été réalisée avec une posologie croissante de 2,5 mg le premier jour, 10 mg le deuxième jour et 10 à 20 mg par la suite. Ils ont tous les deux offert le même degré de soulagement aux nausées et vomissements induits par la chimiothérapie retardée. (34)

De plus, elle a montré que la combinaison du Δ9-THC et d'ondansétron n'a ajouté aucun avantage au-delà de ceux observés en monothérapie. Toutefois, deux études chez l'animal ont démontré que de faibles doses de Δ9-THC combinées à de faibles doses d'ondansétron, étaient plus efficaces dans la diminution de la fréquence des nausées et vomissements que lorsqu'elles étaient administrées individuellement. (34)

#### **ii. Étude sur l'expérimentation animale entre les nausées et vomissements et l'administration de CBD**

D'autres études portant sur les nausées et les vomissements menées chez des animaux montrent que le CBD, à une posologie de 5 mg/kg en sous-cutanée, inhibe les vomissements et les nausées provoqués par des produits chimiques grâce à une activation potentielle des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritiques situés au niveau du noyau du raphé dorsal. (34) (73)

#### ***d. Expérimentation***

##### **i. Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anti-cancéreux.**

Le traitement par cannabis thérapeutique peut être mis en place uniquement chez des patients : (53)

- Qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications.

ET

- Qui sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.
  - En cas de rémission, de guérison, de cancer incurable ne justifiant pas de traitements médicamenteux spécifiques ou lors des inter-cures ou pauses de traitement.
  - Le traitement par cannabis médical pourra ainsi être mis en place en dehors de la période d'interactions potentielles avec certains traitements anticancéreux ou au cours de certains traitements par hormonothérapie dans le cancer du sein ou dans le cancer de la prostate et après accord de l'oncologue, en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments pour prévenir une éventuelle perte d'efficacité et donc une perte de chance pour le patient.
  - Pour les 7 symptômes cibles suivants : douleur, fatigue, nausées et vomissement, troubles du sommeil, inquiétude, perte d'appétit et tristesse.
  - Les critères d'inclusion, reposent sur les réponses au questionnaire MDASI. Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) :
    - Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse  $\geq 5$  au questionnaire MDASI.
    - Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse  $\geq 4$  au questionnaire MDASI.

- Pour que le symptôme “douleur” soit qualifié de déstabiliser il faudra :
  - Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux.
  - En cas de douleur nociceptive :
    - Qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN  $\geq 5$  s'il s'agit d'un symptôme unique ou  $\geq 4$  si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive.

## SOIT

- Que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés.
- En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur neuropathique réfractaire aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants.
  - Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux.
  - Score au questionnaire DN4  $\geq 4/10$ .
  - Douleur chronique ( $\geq 6$  mois) d'intensité  $\geq 5/10$  en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion.
  - Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de premières et secondes intentions.
  - Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique.

## **ii. Actuellement**

Le 19 décembre 2024, le nombre de patients inclus dans l'expérimentation est de 105 contre 111 à la date du 15 décembre 2022, soit une légère diminution en deux ans. Cette diminution peut être expliquée par une inefficacité du traitement, par des effets indésirables trop importants ou par les décès. (54) (55)

Initialement il n'était pas possible d'intégrer l'expérimentation du cannabis thérapeutique pour les patients traités sous hormonothérapie dans le cancer du sein et de la prostate. Cette contre-indication était relative aux potentielles interactions médicamenteuses entre le cannabis thérapeutique et l'hormonothérapie, pouvant en diminuer les concentrations et donc avoir une moindre efficacité du traitement. (74)

L'ANSM a demandé au Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO, groupe associé Unicancer) d'étudier spécifiquement les interactions entre le cannabis thérapeutique et certains traitements anticancéreux. A la suite des conclusions de ce groupe d'experts, l'inclusion de ces patients est désormais possible. (74)

## **4. Prise en charge palliative**

### ***a. Définition et stratégie thérapeutique***

Ces soins s'efforcent à préserver la meilleure qualité de vie possible en soulageant la douleur et les autres symptômes pénibles tout en évitant l'acharnement thérapeutique. (34) (75)

La prise en charge des différents symptômes se fait de façon graduelle. On retrouve notamment la prise en charge de la douleur, de l'anxiété et des nausées/vomissements. (76)

## ***b. Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs neuropathiques***

Les deux systèmes opioïde et cannabinoïde présentent des caractéristiques neuroanatomiques, neurochimiques et pharmacologiques croisées. Les récepteurs opioïdes de type  $\mu$  sont coexprimés dans de nombreuses structures où les récepteurs CB1 le sont également, mais à des niveaux variables. (33)

Des interactions entre ces deux systèmes dans la modulation des effets neurochimiques ainsi que dans le processus du circuit de récompense ont été mises en évidence. (33)

En outre, des interactions moléculaires entre récepteurs ont été montrées avec des résultats mettant en évidence des colocalisations et des hétérodimérisations principalement entre les récepteurs CB1 et les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  dans le système nerveux central (SNC). (33) (71)

Les cannabinoïdes pourraient être donnés à des doses faibles dépourvues d'effets indésirables, permettant de potentialiser l'action des opioïdes. On évite alors l'escalade des opioïdes consécutive aux problèmes de tolérance quand ils se posent. (33)

De plus, le cannabis thérapeutique module la libération de cytokines pro- ou anti-inflammatoires permettant de participer à l'action antinociceptive. (71)

## ***c. Étude***

Une étude observationnelle sur 279 patients atteints de différents cancers au stade avancé avec une moyenne d'âge de 60 ans a été menée. Ils étaient autorisés à utiliser du cannabis thérapeutique dans un même établissement de santé israélien. Un total de 71 % recevaient des soins palliatifs actifs, 13 % des soins de soutien et 6 % des soins curatifs. (34)

Chez la plupart des patients, le cannabis a été demandé pour plusieurs indications avec notamment la douleur pour 76 %, l'anorexie pour 56 %, une faiblesse généralisée pour 52 % et des nausées pour 41 % des patients. (34)

Pour 83 % des patients, l'efficacité du cannabis thérapeutique était élevée. On retrouve une amélioration pour : (34)

- 70 % pour le contrôle de la douleur et un bien-être général.
- 60 % pour l'appétit.
- 50 % pour les nausées et les vomissements.
- 44 % pour l'anxiété.

De plus, 62 % des patients répondant bien au cannabis thérapeutique n'ont pas signalé d'effet indésirable. Pour les 38 % restants, les effets indésirables les plus souvent communiqués étaient la fatigue pour 20,3 %, des étourdissements pour 18,8 %, des idées délirantes pour 6 % et des changements d'humeur pour 4,4 %. (34)

#### ***d. Expérimentation***

##### **i. Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des situations palliatives**

Le traitement par cannabis thérapeutique peut être mis en place uniquement chez des patients : (53)

- Qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications.

ET

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

- En cas de situation palliative avancée, en association ou non à une chimiothérapie à visée palliative et après accord de l'oncologue en cas d'association à une chimiothérapie
- Pour les 7 symptômes cibles suivants : douleur, fatigue, nausées et vomissement, troubles du sommeil, inquiétude, perte d'appétit et tristesse.
- Les critères d'inclusions reposent sur les réponses au questionnaire MDASI.
- Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) :
  - Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse  $\geq 5$  au questionnaire MDASI.
  - Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse  $\geq 4$  au questionnaire MDASI.
- Pour que le symptôme « douleur » soit qualifié de déstabiliser il faudra :
  - Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux.
  - En cas de douleur nociceptive :
    - Qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN  $\geq 5$  s'il s'agit d'un symptôme unique ou  $\geq 4$  si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive.

## SOIT

- Que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés.
- En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur neuropathique réfractaire aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants :
  - Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux.
  - Score au questionnaire DN4  $\geq 4/10$ .
  - Douleur chronique ( $\geq 6$  mois) d'intensité  $\geq 5/10$  en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion.



- Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de premières et secondes intentions.
- Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique.
- Pour les autres symptômes, la prescription de cannabis est laissée à la discrétion du prescripteur.

## **ii. Actuellement**

Le 19 décembre 2024, le nombre de patients inclus dans l'expérimentation est de 116 contre 114 à la date du 15 décembre 2022, avec peu de variation du nombre en deux ans. Cependant, le domaine des soins palliatifs est un domaine à fort taux de décès. On peut en conclure qu'au cours des années passées, de nombreux patients ont intégré l'expérimentation en raison de l'efficacité du cannabis thérapeutique dans cette prise en charge. (54) (55)

La prise en charge des soins palliatifs est étendue en indication. Nous avons pu voir le bénéfice qu'apporte le cannabis thérapeutique dans la prise en charge de la douleur, des nausées et vomissements. De plus, il apporte une amélioration de la qualité de vie grâce à l'effet orexigène et anxiolytique, en plus d'améliorer la qualité du sommeil.

De plus, le cannabis thérapeutique peut jouer le rôle d'épargne en opiacés (capacité des médicaments non opiacés de servir comme analgésique adjuvant) afin d'utiliser les opioïdes à des doses plus faibles permettant une diminution de leurs effets indésirables. (34)

Même si cette pratique pharmacologique se démocratise dans le futur, il faudra prendre en compte une potentielle utilisation habituelle du cannabis avant l'instauration d'opioïdes afin d'éviter un effet potentialisateur. (33)

## **5. Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central**

### ***a. Définition et stratégie thérapeutique***

Dans l'évolution de la sclérose en plaques, une spasticité peut apparaître. Elle correspond à une raideur musculaire involontaire du fait d'une altération des processus inhibiteurs induits par la dégradation de la myéline et des fibres nerveuses des voies pyramidales. Elle se caractérise par une très grande variabilité dans le temps et son intensité peut varier de façon importante au cours de la journée ou de la nuit, impactant la qualité de vie et du sommeil. De plus, elle peut induire des douleurs. Certains facteurs appelés épines irritatives tels que le stress, la chaleur, la fièvre, ou la rétention d'urines peuvent faire varier la spasticité de façon importante. (77) (78) (79)

La prise en charge de la spasticité repose sur la kinésithérapie avec réalisation d'étirements passifs pour lutter contre l'hypertonie et les rétractions ostéotendineuses, mais elle n'atténue pas la spasticité au long cours. Des traitements médicamenteux peuvent être proposés, dont il existe trois principales catégories : (78)

- GABA-mimétiques : baclofène et benzodiazépines
- Agonistes  $\alpha 2$ -adrénergiques à action centrale : tizanidine et clonidine
- Antispastiques d'action périphérique : dantrolène et toxine botulique

Le cannabis thérapeutique pourrait être une ligne supplémentaire dans la prise en charge de cette spasticité.

### ***b. Données actuelles sur le cannabis thérapeutique et les douleurs neuropathiques***

Le  $\Delta 9$ -THC, de par les récepteurs CB1, joue un rôle important dans le contrôle des tremblements, de la spasticité et de la régulation de la réponse neuro-inflammatoire. Le rôle des récepteurs CB2, quant à lui, n'est pas encore connu mais il interviendrait aussi dans la régulation de la réponse neuro-inflammatoire. (34)

En ce qui concerne le CBD, il offrirait un effet neuroprotecteur ayant une synergie d'action avec le  $\Delta$ 9-THC. (34)

Actuellement peu de données sur le mécanisme d'action du  $\Delta$ 9-THC et du CBD permettent de comprendre l'impact sur les symptômes de la sclérose en plaques. Cependant, de nombreuses études ont démontré un intérêt certain dans la prise en charge de cette pathologie.

### ***c. Études***

#### **i. Étude comparative entre le cannabis thérapeutique et le placebo**

Une étude clinique inclut 24 patients dont 18 atteints de la sclérose en plaques ont utilisé du cannabis thérapeutique dans un rapport 1/1, contre placebo, par spray sublingual. (33)

Elle montre que le cannabis thérapeutique soulage la spasticité, les spasmes musculaires, les dysfonctionnements urinaires, améliore les troubles du sommeil et de l'appétit et permet un soulagement de la douleur significativement supérieur au placebo. (33)

Les limites de cette étude sont le faible effectif de patients ainsi qu'une méconnaissance des traitements pris ou non de façon concomitante avec le traitement par cannabis thérapeutique.

#### **ii. Étude sur l'efficacité du cannabis thérapeutique dans les symptômes de spasticité en comparaison au placebo**

Une étude randomisée multicentrique contrôlée avec placebo incluant plus de 600 patients sous traitement de la sclérose en plaques a évalué les effets du cannabis

thérapeutique dans le traitement de la spasticité et d'autres symptômes relatifs à la sclérose en plaques. (34)

Les patients ont reçu du cannabis thérapeutique par voie orale contenant 2,5 mg de  $\Delta$ 9-THC et 1,25 mg de CBD ou uniquement 2,5 mg de  $\Delta$ 9-THC pendant 15 semaines. (34)

L'étude n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative avec l'échelle d'Ashworth. Toutefois, les données subjectives rapportées par les patients ont eu un effet significatif sur la spasticité et la douleur, avec des améliorations de la spasticité suite à l'administration par voie orale de 2,5 mg de  $\Delta$ 9-THC et 1,25 mg de CBD (61 %) et de 2,5 mg de  $\Delta$ 9-THC (60 %) par rapport au placebo (46 %). (34)

Les limites de cette étude sont le manque de données lors de la prise à long terme de cannabis thérapeutique ainsi qu'une échelle de mesure non adaptée à l'appréciation des améliorations.

#### ***d. Expérimentation***

##### **i. Critères d'inclusion dans l'expérimentation dans le cadre des spasticités douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.**

Le traitement par cannabis thérapeutique peut être mis en place uniquement chez des patients : (53)

- Qui répondent aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications.

ET

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

- Patients présentant une spasticité douloureuse insuffisamment améliorée par un ou plusieurs traitements anti- spastiques classiques, suivant l'appréciation du neurologue ou du médecin traitant en médecine physique et de réadaptation (MPR).
- Spasticité diffuse douloureuse gênante.
- Autres pathologies du système nerveux centrale.
  - Blessés médullaires ou atteintes apparentées de la moelle épinière (pathologies génétiques, vasculaires ou inflammatoires (hors SEP)) ou pathologies cérébrales (post AVC uniquement si maladie cardio-vasculaire stabilisée et/ou ancienneté de plus de 12 mois d'un accident cardio- vasculaire : situation pouvant faire l'objet d'un avis spécialisé préalablement à l'inclusion du patient, surveillance minimale tensionnelle recommandée).
  - Spasticité diffuse douloureuse gênante.
  - 1re ligne de traitement par antispastiques oraux (baclofène...) et/ou antalgiques.

## **ii. Actuellement**

Le 19 décembre 2024, le nombre de patients inclus dans l'expérimentation est de 287 (dont 28 hors sclérose en plaques) contre 287 (dont 61 hors sclérose en plaques) à la date du 15 décembre 2022. Sur deux ans, le nombre de patients n'a pas changé, cependant, il y a une différence de proportion dans l'indication. Cette différence peut être expliquée par une meilleure efficacité chez les personnes atteintes de spasticité dans le cadre de la sclérose en plaque et d'une efficacité moindre chez les personnes atteinte de spasticité dans les autres pathologies du système nerveux central. (54) (55)

La différence de résultat entre l'utilisation de l'échelle de Ashworth et les améliorations subjectives rapportées chez les patients suggère que d'autres études sont nécessaires, avec la mise en place d'outils de mesure plus adéquate. Cependant l'utilisation du cannabis thérapeutique suggère une utilité dans la prise en charge des symptômes chez les patients atteints de sclérose en plaques. (33) (34)

## **6. Critères d'exclusion dans toutes les pathologies incluses dans l'expérimentation.**

Le traitement par cannabis thérapeutique ne peut pas être mis en place : (53)

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

### **III. Rôle du pharmacien dans le bon usage du cannabis thérapeutique**

#### **A. Mise en garde et précaution d'emploi**

##### **1. Précaution d'emploi**

Afin de limiter les effets indésirables, l'initiation du traitement par cannabis thérapeutique se fait par titration. Les patients sans expérience antérieure avec le cannabis et qui démarrent le traitement pour la première fois doivent débiter par la plus petite dose jusqu'à atteindre la dose efficace. Le traitement doit être arrêté si des effets indésirables importants apparaissent. L'arrêt devra se faire progressivement afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage après en avoir informé son médecin de référence. (34)

L'utilisation du cannabis thérapeutique peut aggraver des pathologies existantes, comme chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère, en raison d'une hypotension artérielle occasionnelle, d'une hypertension artérielle, de syncopes, de tachycardie, d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), mais aussi chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale grave, pouvant entraîner une aggravation de la stéatose hépatique et de l'insuffisance rénale. (34)

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques (psychose, schizophrénie, troubles anxieux ou de l'humeur), notamment en cas d'exposition à des concentrations élevées de  $\Delta^9$ -THC, en raison du risque accru de décompensation psychiatrique. De même, la vigilance s'impose chez les patients sous sédatifs, hypnotiques ou autres médicaments psychoactifs, en raison du risque d'effets synergiques ou additifs par potentialisation des effets psychoactifs ou dépresseurs du système nerveux central. Par ailleurs, une consommation potentiellement abusive peut survenir chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. (34)

De plus, il convient d'informer les patients des effets négatifs du cannabis sur la mémoire, l'habileté cognitive et psychomotrice. Ils doivent rapporter toute instabilité mentale ou modification du comportement qui survient après avoir consommé du cannabis aux professionnels de santé. (34)

Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et envisageant une grossesse, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes (du fait de l'excrétion des cannabinoïdes dans le lait maternel) l'utilisation du cannabis thérapeutique nécessite une évaluation du rapport bénéfice et risque. Cette décision doit être encadrée par un professionnel de santé, en raison des risques potentiels pour le développement embryonnaire, fœtal et néonatal. (34)

## **2. Mise en garde**

### ***a. Tolérance***

La tolérance est la diminution de la réponse à un médicament, qui apparaît lorsque ce dernier est utilisé de façon répétitive et que l'organisme s'adapte à sa présence. (80)

Les études précliniques montrent que la tolérance pharmacodynamique est liée à 2 mécanismes, la désensibilisation ainsi que la régulation à la baisse des récepteurs cannabinoïdes, notamment des récepteurs CB1. Ces mécanismes semblent varier selon les régions du cerveau. (34)

Cette tolérance peut se développer après quelques prises seulement et elle se dissipe aussi rapidement. Elle intervient notamment dans la perception, la psychoactivité, l'euphorie, l'affaiblissement des capacités cognitives, l'anxiété, l'augmentation du niveau de cortisol, l'humeur, le sommeil, la pression intraoculaire, les électroencéphalogrammes, le rendement psychomoteur et les nausées. (34)

Certaines personnes ont aussi développé une tolérance aux effets cardiovasculaires tandis que d'autres ne l'ont pas développée. (34)



## ***b. Dépendance et sevrage***

La dépendance est définie comme étant l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou de plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. On peut le classer en dépendance physique et psychologique. L'interruption brutale de ce traitement conduit à un syndrome de sevrage. (34) (81)

Ces mécanismes de dépendance et de sevrage se produisent en présence d'une consommation élevée et chronique de cannabis. La dépendance peut persister longtemps après l'arrêt de son administration. (34) (71)

Les symptômes de sevrage, apparaissent au cours du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> jour suivant l'interruption de la consommation de cannabis (fumée ou par voie orale), et les pics des effets se produisent habituellement entre les jours 2 et 6. La plupart des symptômes se résorbent en une à deux semaines. (34)

Les symptômes les plus courants sont un état de manque, de la colère ou de l'agressivité, d'irritabilité, d'anxiété, de cauchemar, d'insomnie et/ou des difficultés à dormir, des maux de tête, de l'agitation, des nausées, des troubles intestinaux et une diminution de l'appétit ou une perte de poids. D'autres symptômes avec un impact plus important comprennent une humeur dépressive, des malaises, des frissons, des douleurs à l'estomac, des tremblements et la sudation. (34) (71)

Dans cette situation de sevrage, le zolpidem a été étudié comme traitement potentiel afin de pouvoir cibler précisément les perturbations du sommeil causées par l'abstinence. Toutefois, les thérapies de substitution aux agonistes cannabinoïdes pourraient être une approche plus prometteuse. (34)

La consommation de cannabis peut aussi entraîner une dépendance pour d'autres substances telles que l'alcool ou d'autres drogues, par l'instauration de comportements addictifs.

La *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) a réalisé une étude aux États-Unis sur 34 653 répondants, permettant d'examiner l'association entre la consommation de cannabis et les risques de troubles de santé mentale et de consommation de substances (alcool et/ou drogue) dans la population générale adulte. (34)

La consommation de cannabis dans le 1<sup>er</sup> groupe de 2001 à 2002 était associée au développement plus tardif par rapport au 2<sup>ème</sup> groupe de 2004 à 2005, de troubles de consommation de substances sans troubles de l'humeur ou d'anxiété. (34)

Une plus grande fréquence de consommation de cannabis a été associée à un plus grand risque d'incidence et de prédominance de troubles, appuyant une association de réponse liée à la dose entre la consommation de cannabis et les risques de développement de troubles de consommation de substances. (34)

Une seconde étude sur 6 935 adultes australiens examinant l'initiation à la consommation de cannabis et l'apparition des troubles de l'utilisation du cannabis a montré que le temps moyen entre la 1<sup>ère</sup> consommation et le début des troubles de l'utilisation du cannabis était de 3,3 ans, dont 90 % des cas survenaient dans les huit ans suivant la première consommation. De ce fait, la première consommation de cannabis à un âge précoce est associée à un risque plus élevé de l'apparition de ces troubles. (34)

### ***c. Enfants / adolescents***

Le système endocannabinoïde est essentiel aux premières étapes du développement du système nerveux. Il maintient son expression dans le cerveau tout au long de la vie. (34)

Au moment de l'adolescence, le système endocannabinoïde subit des changements importants du niveau et de l'emplacement des récepteurs CB1 ainsi que des changements au niveau de l'expression des endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG). (34)

Ces changements pendant l'adolescence coïncident aussi avec une période importante de plasticité neuronale, de par la prolifération neuronale, le renouvellement des connexions, la synaptogénèse, l'élagage dendritique et la myélinisation. Cette période de neuroplasticité ne s'achève pas avant l'âge de 25 ans. (34)

De ce fait, les enfants et adolescents sont plus sensibles aux effets indésirables liés à la consommation de cannabis, notamment lors d'un usage chronique. (34)

Des études sur la consommation de cannabis chronique à des fins non médicales chez des personnes âgées avant 15 ans ont montré un impact sur le développement comportemental avec des conduites addictives pour les drogues, une altération du fonctionnement cognitif, une baisse du quotient intellectuel, un déficit d'attention, un niveau de scolarité plus faible, des idées suicidaires, des tentatives de suicide et une augmentation du risque de schizophrénie, ainsi qu'une apparition précoce de la maladie. (34)

#### ***d. Personnes âgées***

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des médicaments agissant sur le système nerveux central. Cette sensibilité est accrue par des caractéristiques physiologiques cérébrales liées à l'âge avec : (34)

- Une modification du volume du cerveau et du nombre de neurones.

- Une modification de la sensibilité des neurotransmetteurs qui peuvent ensemble augmenter les effets pharmacologiques d'un médicament.
- Un changement des niveaux pré- et post-synaptiques et de certains récepteurs des neurotransmetteurs.
- Un changement de la sensibilité des récepteurs aux neurotransmetteurs.
- Un changement de l'élimination des médicaments pouvant induire une augmentation de la concentration dans l'organisme.
- Chez les personnes âgées, généralement associées à de plus fortes concentrations de drogues psychotropes dans le SNC.

Les personnes âgées ont tendance à avoir une augmentation des tissus adipeux, une diminution de la masse maigre et du volume total de l'eau, ainsi qu'une augmentation du volume de distribution des médicaments lipophiles. En raison de la nature lipophile des cannabinoïdes, ceux-ci ont tendance à s'accumuler davantage dans cette population. (34)

De plus, elles ont tendance à avoir une diminution du débit sanguin hépatique et un ralentissement du métabolisme hépatique impactant l'élimination de médicaments lipophiles pouvant augmenter les effets indésirables. (34)

Actuellement, il y a peu d'informations sur les effets du cannabis dans les populations gériatriques. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité du cannabis thérapeutique chez les personnes âgées. (34)

#### ***e. Fertilité***

Le système endocannabinoïde est impliqué dans la spermatogenèse et la production de testostérone par l'expression des récepteurs CB1 et CB2. On retrouve ces récepteurs sur la membrane plasmique de la région acrosomique, au niveau de la pièce intermédiaire et sur le flagelle du spermatozoïde. (34)

L'activation du récepteur CB1 par l'anandamide aurait une incidence négative sur la motilité, la capacitation et la réaction acrosomique des spermatozoïdes tandis que l'activation du récepteur CB2 perturberait la dynamique temporelle du cycle spermatogénique. (34)

Une étude *in vivo* et *in vitro* sur l'effet du cannabis thérapeutique sur le sperme humain a montré une baisse importante du nombre, de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes de morphologie anormale chez les hommes sur une période de quatre semaines. Ce test montre la possibilité du cannabis thérapeutique d'induire une diminution de la fertilité chez l'homme et notamment en ayant déjà un seuil d'infertilité. (34)

## **B. Interactions, effets indésirables et contre-indications médicamenteuses**

### **1. Interactions médicamenteuses**

Le  $\Delta 9$ -THC est métabolisé en environ 80 métabolites par des cytochromes hépatiques. Les isoformes intervenant dans la métabolisation du  $\Delta 9$ -THC en xénobiotique sont les CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4. De ce fait, les polymorphismes de ces cytochromes P450 pourraient avoir une incidence sur la pharmacocinétique du  $\Delta 9$ -THC. (34) (48) (82)

Les xénobiotiques ne sont pas seulement métabolisés par les cytochromes mais ils modulent également le niveau d'expression et l'activité de ces enzymes. Ils peuvent donc induire des interactions médicamenteuses et des effets indésirables accrus. (34)

Le  $\Delta 9$ -THC et le CBD inhibent l'activité enzymatique des isoformes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et CYP2A6.

Le  $\Delta 9$ -THC inhibe l'activité enzymatique des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19, enzymes qui le métabolise.

De plus, le CBD inhibe la formation des métabolites du  $\Delta$ 9-THC catalysés par le CYP3A4 et a un moindre effet sur le CYP2C9. (34) (48)

Certaines substances comme les antidépresseurs (fluoxétine), les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole), les antagonistes H2 (cimétidine), les macrolides (azithromycine), les antifongiques (fluconazole), les inhibiteurs calciques (vérapamil), les inhibiteurs de protéase (ritonavir), l'amiodarone, l'isoniazide ou le jus de pamplemousse peuvent éventuellement augmenter la biodisponibilité du  $\Delta$ 9-THC ainsi que le risque d'effet indésirable par inhibition des isoenzymes du cytochrome. (34) (83)

A l'inverse, les inducteurs enzymatiques tels que certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, topiramate) et le millepertuis pourraient en théorie réduire les concentrations du  $\Delta$ 9-THC et du CBD, et donc leur efficacité. (48) (83)

La plupart des études sur le cannabis thérapeutique ont été menées auprès de patients qui prenaient en même temps d'autres médicaments comme des AINS, des opioïdes, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants, sans augmentation significative d'effet indésirable rapportée. La co-administration de ces produits nécessite une surveillance accrue et un ajustement de la posologie est parfois nécessaire. (34) (48)

Comme mentionné précédemment, dans le but de faire évoluer les critères d'inclusion dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique pour les patients sous traitement anticancéreux, l'ANSM a pris avis auprès du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO), avec un rapport publié le 20 décembre 2021. (84)

Dans cette étude, la dose maximale utilisée en  $\Delta$ 9-THC est de 40 mg/jour et en CBD est de 120 mg/jour afin de déterminer les interactions potentiellement induites par le cannabis thérapeutique sur les médicaments anticancéreux. (84)

En ce qui concerne la capacité d'induction des CYP (augmentation du métabolisme des médicaments et donc une perte d'efficacité), aucune augmentation marquée de

l'activité CYP1A2, CYP2C9 ou CYP3A4 n'a été détectée sur des microsomes traités à forte concentration en CBD. (84)

De plus, l'induction du CYP2C19 par le CBD a été étudiée dans des hépatocytes humains de 3 donneurs dont 2 donneurs sur 3 présentent une induction à un niveau similaire à celui de la rifampicine. (84)

D'après les données *in vitro* et *in vivo* recueillies, les rapports d'AUC attendus pour les interactions entre le CBD et les CYP sont très faibles aux doses utilisées, sauf pour le CYP2E1. Il n'y a pas d'interaction attendue avec le  $\Delta$ 9-THC qui sera une option à préférer en cas de doute. (84)

Tableau 5 : Recommandations de la GPCO des interactions médicamenteuses entre le cannabis thérapeutique et les anticancéreux (84)

| Association cannabis thérapeutique et : |                | IM avec $\Delta 9$ -THC | IM avec CBD                                                                                                  | Association possible |                                                                     |
|-----------------------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                         |                |                         |                                                                                                              | $\Delta 9$ -THC      | CBD                                                                 |
| Tamoxifène                              |                | Aucune interaction      | Interaction possible par légère diminution des concentrations<br>Impact négligeable sur le bénéfice clinique | OUI                  | OUI avec adaptation du dosage si disponible                         |
| Inhibiteur de l'aromatase               | Hors Létrozole | Aucune interaction      | Interaction possible par diminution des concentrations                                                       | OUI                  | OUI sur avis de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique |
|                                         | Létrozole      | Aucune interaction      | Interaction possible par augmentation des concentrations, sans perte de bénéfice clinique                    | OUI                  | OUI avec surveillance des EI et adaptation du dosage si disponible  |
| Abiratérone                             |                | Aucune interaction      | Interaction possible par légère augmentation des concentrations, sans perte de bénéfice clinique             | OUI                  | OUI avec surveillance des EI et adaptation du dosage si disponible  |



|                            |                                                |                                                                                                  |                                                                     |                                                                     |
|----------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Enzalutamide               | Aucune interaction                             | Aucune interaction                                                                               | OUI                                                                 | OUI                                                                 |
| Apalutamide                | Aucune interaction                             | Aucune interaction                                                                               | OUI                                                                 | OUI                                                                 |
| Darolutamide               | Aucune interaction                             | Interaction possible par légère augmentation des concentrations, sans perte de bénéfice clinique | OUI                                                                 | OUI avec surveillance des EI et adaptation du dosage si disponible  |
| Gn-RH et Dégarelix         | Aucune interaction                             | Aucune interaction                                                                               | OUI                                                                 | OUI                                                                 |
| Cyprotérone                | Aucune interaction                             | Interaction possible par légère augmentation des concentrations, sans perte de bénéfice clinique | OUI                                                                 | OUI avec surveillance des EI et adaptation du dosage si disponible  |
| Inhibiteurs de checkpoints | Interaction possible par diminution de l'effet | Interaction possible par diminution de l'effet                                                   | OUI sur avis de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique | OUI sur avis de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique |

## **2. Effets indésirables**

### ***a. Principaux effets et syndrome d'hyperémèse***

L'utilisation du cannabis thérapeutique peut induire un syndrome d'hyperémèse cannabique (SHC). Il est défini comme un syndrome récurrent de vomissements itératifs survenant chez des consommateurs chroniques de cannabis. (85)

La physiopathologie du SHC est encore inconnue et une augmentation du nombre de cas est observée depuis 2016 en France. Il a été supposé que le SHC pouvait être associé à des polymorphismes génétiques conduisant à une surstimulation des récepteurs activés par les cannabinoïdes. (85)

Tableau 6 : Effets indésirables les plus fréquents pour le  $\Delta 9$ -THC et le CBD (64) (86) (87) (88)

| Effets indésirables                                                                                    | $\Delta 9$ -THC | CBD |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|
| Affections gastro-intestinales (diarrhée, nausée et vomissement, douleur abdominale...)                |                 |     |
| Somnolences et Fatigue                                                                                 |                 |     |
| Vertiges                                                                                               |                 |     |
| Perte d'appétit et de poids                                                                            |                 |     |
| Altération des enzymes hépatiques                                                                      |                 |     |
| Eruptions cutanées                                                                                     |                 |     |
| Affections cardio-vasculaires (hypotensions orthostatiques, palpitations, tachycardie, hypotension...) |                 |     |
| Fièvre                                                                                                 |                 |     |
| Maux de tête                                                                                           |                 |     |
| Affections psychiatriques (léthargie, irritabilité, agressivité, hallucination...)                     |                 |     |
| Convulsions                                                                                            |                 |     |
| Toux                                                                                                   |                 |     |
| Pneumonie                                                                                              |                 |     |
| Infection des voies urinaires basses                                                                   |                 |     |

## ***b. Principaux effets indésirables déclarés dans l'expérimentation***

A la date d'évaluation du 19 décembre 2024, un total de 3 209 patients ont été inclus dans l'expérimentation pour 148 déclarations d'effets indésirables de pharmacovigilance et 16 d'addictovigilance. Près de 60 % des effets indésirables sont survenus pendant la phase de titration. (54) (85)

Pour toutes les indications de l'expérimentation du cannabis thérapeutique les 4 872 effets indésirables sont répartis par « système organe classe ». On retrouve : (54) (85)

- 1 842 cas en rapport avec le système nerveux central
- 797 cas en rapport avec le système gastro-intestinal
- 642 cas d'affections psychiatriques
- 499 cas de troubles généraux et anomalies au site d'administration
- 325 cas d'affections de l'oreille et du labyrinthe
- 188 cas de troubles du métabolisme et de la nutrition
- 150 cas d'affections cardiovasculaires
- 101 cas d'affections oculaires
- 328 cas classés en « autres »

Depuis le début de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, 86 cas ont été classés comme effet indésirable grave selon les critères de gravité : (54)

- 74 % de médicalement significatif
- 22 % d'hospitalisation
- 2,5 % de mise en jeu du pronostic vital
- 1,2 % de décès

Avec, par exemple, un cas de syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST ainsi que 6 syndromes coronariens aigus avec pour cinq d'entre eux. (54)

Pour les 16 déclarations d'addictovigilance, les effets indésirables rencontrés sont : (85)

- 7 syndromes de sevrage (1 sous CBD et 6 sous l'association CBD /  $\Delta$ 9-THC).
- 3 cas de tolérance.
- 2 cas de mésusage des inflorescences de  $\Delta$ 9-THC, dont 1 cas de trouble de l'usage de cannabis médical.

On observe que peu d'effets indésirables graves ont été rapportés. Afin de prévenir et repérer précocement tout risque de mésusage, il est d'importance pour les cliniciens de recueillir les antécédents des patients. (85)

### **3. Contre-indication**

L'ANSM a déterminé 4 contres indications à l'utilisation du cannabis : (39) (89)

- Antécédents personnels de troubles psychotiques
- Insuffisance hépatique sévère ou atteinte biologique prédictive
- Insuffisance rénale sévère
- Maladies ou antécédents de troubles cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires sévères (Infarctus du myocarde, AVC)

Il convient de contre-indiquer son administration chez la femme enceinte et allaitante. En effet, on ne dispose pas de données suffisantes montrant l'efficacité du cannabis pour traiter les symptômes liés à la grossesse (nausées, vomissements et douleurs). De plus, l'usage de cannabis pendant la grossesse et l'allaitement peut affecter le développement physique et mental de l'enfant. (39) (90)

Le cannabis thérapeutique a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à l'utilisation des machines pouvant provoquer une somnolence, des étourdissements,

altérer la coordination, le jugement et le temps de réponse. Ainsi, la conduite de véhicules est interdite pour les patients inclus dans l'expérimentation. (39) (90)

## **C. Conseils associés lors de la dispensation du cannabis thérapeutique**

Le pharmacien occupe une place centrale dans la prise en charge thérapeutique des patients. Lors de la dispensation des traitements, il réalise une analyse pharmaceutique tenant compte à la fois des caractéristiques du traitement et du mode de vie du patient. Il informe ce dernier sur les modalités de bon usage du médicament, les précautions à adopter en fonction de son état de santé ou de ses activités, ainsi que sur les effets indésirables potentiels. Il prodigue des conseils pour en limiter l'impact et, en cas de survenue d'effets graves, alerte le prescripteur afin d'adapter la prise en charge.

### **1. Conseils associés aux interactions médicamenteuses et contre-indications**

Le pharmacien joue un rôle clé dans la prévention des interactions médicamenteuses et des contre-indications, qu'elles soient liées à des traitements chroniques, à l'automédication ou à certains aliments. Grâce à son expertise, il est en mesure d'identifier les associations à risque et d'en informer le patient. En anticipant ces interactions, le pharmacien contribue à sécuriser le traitement, à renforcer la confiance du patient et à favoriser une meilleure observance du traitement.

Tableau 7 : Exemples d'alimentation et de médicaments couramment utilisés influençant la biodisponibilité du  $\Delta^9$ -THC (34) (83)

| Aliment / médicament inhibiteur des cytochromes P450 |                    |             |         |          |         |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|--------------------|-------------|---------|----------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molécule                                             |                    | CYP 3A4     | CYP 2C9 | CYP 2C19 | CYP 2D6 | Effet potentiel sur le Δ9-THC                                                                           |
| Fluoxétine                                           |                    |             |         |          |         | Augmentation de la biodisponibilité avec un risque d'effets indésirables                                |
| Cimétidine                                           | Non associé au CBD |             |         |          |         | Augmentation de la biodisponibilité avec un risque accru d'effets indésirables potentialisés par le CBD |
|                                                      | Associé au CBD     |             |         |          |         |                                                                                                         |
| Inhibiteur de la pompe à proton<br>(ex : Oméprazole) |                    |             |         |          |         | Augmentation de la biodisponibilité avec un risque d'effets indésirables.                               |
| Jus de pamplemousse                                  |                    |             |         |          |         | Augmentation de la biodisponibilité avec un risque accru d'effets indésirables                          |
| Aliment / médicament inducteur des cytochromes P450  |                    |             |         |          |         |                                                                                                         |
| Carbamazépine                                        |                    |             |         |          |         | Diminution de la biodisponibilité avec une réduction de l'efficacité                                    |
| Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )         |                    |             |         |          |         | Diminution de la biodisponibilité avec une réduction accrue de l'efficacité                             |
|                                                      |                    |             |         |          |         |                                                                                                         |
| Légende                                              |                    |             |         |          |         |                                                                                                         |
| Faiblement                                           |                    | Moyennement |         | Puissant |         |                                                                                                         |

Dans ces situations, le pharmacien a la responsabilité de contacter le prescripteur afin de l'informer des potentielles interactions médicamenteuses identifiées. Ce dialogue interprofessionnel permet d'envisager, si nécessaire, une adaptation de la posologie ou le choix d'une alternative thérapeutique plus appropriée. Cette collaboration vise à garantir la sécurité du patient, tout en maintenant l'efficacité du traitement instauré.

De plus, certains médicaments d'automédication disponibles sans ordonnance comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), peuvent interférer avec un traitement par cannabis thérapeutique. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien est d'identifier ce risque et de proposer une alternative adaptée. Il pourra, par exemple, orienter vers l'utilisation de pansements gastriques, dont l'action est locale, en recommandant une prise à distance des autres traitements afin de limiter les interactions potentielles. (34) (83)

De manière générale, l'utilisation de produits d'automédication sans avis médical, tels que ceux issus de la phytothérapie (plantes médicinales, tisanes) ou les huiles essentielles, peuvent interagir avec de nombreux traitements, notamment par le biais d'inhibitions ou d'inductions enzymatiques. (88)

Le rôle du pharmacien est donc essentiel pour encadrer l'usage des produits de santé, en particulier lorsqu'ils sont issus de l'automédication ou des médecines alternatives. Il lui revient d'évaluer les risques d'interactions potentielles avec les traitements allopathiques en cours, d'informer le patient de manière claire, et de proposer des alternatives plus sûres si nécessaire. Ces interactions, parfois sous-estimées, rappellent l'importance pour le pharmacien d'adopter une vigilance constante face à l'usage concomitant de médicaments, compléments alimentaires, plantes médicinales ou huiles essentielles, afin de prévenir tout risque iatrogène et d'assurer une prise en charge thérapeutique optimale.



## **2. Conseils associés aux effets indésirables**

Dans le cadre de la gestion des effets indésirables, la dispensation des traitements s'accompagne systématiquement de conseils pharmaceutiques visant à en atténuer l'incidence et la sévérité. Concernant le cannabis thérapeutique, les effets indésirables rapportés pouvant être atténués concernent principalement le système nerveux central (fatigue, somnolence, vertiges, céphalées), le système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées) ainsi que le système cardiovasculaire, avec notamment la survenue possible d'une hypotension orthostatique.

Les mesures préventives suivantes peuvent être mises en œuvre par le patient, sur recommandation du pharmacien, afin de limiter l'apparition ou l'intensité des effets indésirables associés au traitement. (87) (88)

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne hydratation (1,5 à 2L) notamment entre les repas</li> <li>• Surveillance du poids</li> <li>• En cas de diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Alimentation pauvre en fibres (carotte, riz...)</li> <li>◦ Éviter les aliments qui augmentent le transit (produits laitiers, aliments gras, épices...)</li> <li>◦ Possibilité de prendre des traitements selon la gravité (antidiarrhéique et probiotique)</li> </ul> </li> <li>• En cas de nausées et vomissements : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fractionner les repas en plusieurs repas légers</li> <li>◦ Manger lentement</li> <li>◦ Éviter les aliments riches en graisses, épicés, sucrés et odorants</li> <li>◦ Éviter les boissons gazeuses, l'alcool et le café</li> <li>◦ Éviter de rester l'estomac vide</li> <li>◦ Possibilité de prendre des traitements antiémétiques</li> </ul> </li> </ul> |
| Fatigue, somnolence, vertiges et maux de tête | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier une alimentation saine, légère et à horaire régulier</li> <li>• Limiter l'usage du café, tabac et alcool</li> <li>• Aménager des temps de repos</li> <li>• Pratiquer une activité physique régulière et adaptée</li> <li>• Dormir à heure régulière (7-8h)</li> <li>• Éviter les siestes de &gt; 30 min</li> <li>• S'exposer à la lumière naturelle</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hypotension orthostatique                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesurer la tension couchée et debout, noter les valeurs afin d'en parler au médecin</li> <li>• Pratiquer une activité physique régulière et adaptée</li> <li>• Porter des bas de contention pendant la journée</li> <li>• Surélever la tête de 20 cm au coucher</li> <li>• Se lever progressivement lors de la station couchée ou assise</li> <li>• Bonne hydratation (1,5 à 2L d'eau par jour)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

*Tableau 8 : Conseils associés en fonction des effets indésirables (87) (88)*

D'autres effets indésirables, moins fréquents ou inattendus, peuvent également survenir. Il est essentiel de les signaler au professionnel de santé, afin qu'il puisse procéder à leur déclaration auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), conformément aux obligations de pharmacovigilance.

Par ailleurs, en tant que professionnel de santé de proximité accessible sans rendez-vous, le pharmacien d'officine joue un rôle central dans l'orientation du patient. Lorsque la situation clinique le justifie, il peut recommander une consultation médicale auprès du médecin traitant. Les principales situations justifiant cette orientation sont les suivantes :

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre &gt; 38,5°C</li> <li>• Sang dans les selles</li> <li>• Diarrhée ou vomissements persistants &gt; 48h</li> <li>• Douleurs abdominale intense et/ou brutale</li> <li>• Perte de poids inexpliquée</li> <li>• Signe de déshydratation</li> <li>• Échec des traitements symptomatiques en automédication</li> </ul> |
| Fatigue, somnolence, vertiges et maux de tête | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la fatigue persiste au-delà des 3 semaines</li> <li>• Vertige soudain avec céphalée, trouble visuel, trouble du langage, engourdissement ou/et paralysie</li> <li>• Maux de tête intenses, inhabituels, vomissements associés à des troubles neurologiques</li> <li>• Chute à répétition</li> </ul>                 |
| Hypotension orthostatique                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malaise</li> <li>• Chute à répétition</li> <li>• Symptômes persistants malgré le traitement</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |

*Tableau 9 : Liste des symptômes conduisant le pharmacien à diriger le patient chez le médecin référent*

### **3. Situations particulières**

#### ***a. En cas d'oublis***

Afin de réduire le risque d'effets indésirables, le pharmacien doit informer le patient des modalités correctes de prise du traitement, ainsi que des conduites à tenir en cas d'oubli. Les recommandations sont les suivantes :

- Si l'oubli est de moins de 6 heures après l'horaire prévu, il est recommandé de prendre la dose oubliée dès que possible le jour même, puis de poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.
- Si l'oubli est de plus de 6 heures de la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Le patient doit alors poursuivre le traitement selon le rythme initial, sans compenser l'oubli par une double prise. (88)

Concernant les traitements non utilisés ou les conditionnements entamés, le pharmacien informe le patient de la nécessité de les rapporter en officine. La prise en charge de ces médicaments dépend de leur teneur en  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) : (87)

- Pour les produits contenant moins de 0,3 % de  $\Delta 9$ -THC, ceux-ci peuvent être intégrés au circuit de collecte des médicaments non utilisés (Cyclamed®).
- En revanche, les médicaments dont la teneur en  $\Delta 9$ -THC est supérieure à 0,3 % sont considérés comme des stupéfiants. Ils doivent être stockés dans l'armoire sécurisée dédiée aux stupéfiants, en attendant leur destruction, conformément à la réglementation en vigueur.

#### ***b. Femmes en âge de procréer***

Avant l'instauration du traitement, le pharmacien s'assure auprès de la patiente de l'absence de grossesse. De plus, chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception efficace est requise pendant toute la durée du traitement. (88)

Par ailleurs, l'allaitement est contre-indiqué pendant toute la durée du traitement. Il doit également être interrompu pendant au moins 9 jours après la dernière prise, en raison du risque potentiel de passage des cannabinoïdes dans le lait maternel. (88)

# Conclusion

Le cannabis thérapeutique montre un intérêt certain dans la prise en charge de certaines pathologies, notamment lorsque les traitements conventionnels s'avèrent inefficaces ou mal tolérés. En France, les retours des patients ainsi que ceux des professionnels de santé engagés dans l'expérimentation sont globalement positifs. À l'échelle internationale, plusieurs pays comme le Canada, ont intégré le cannabis thérapeutique en tant qu'alternative de dernier recours dans leurs protocoles thérapeutiques.

Néanmoins, malgré les données disponibles, la littérature scientifique reste encore limitée. De nombreuses études présentent des faiblesses méthodologiques : effectifs restreints, durées de suivi insuffisantes, outils d'analyse inadaptés pour évaluer objectivement les bénéfices, ou encore un manque de prise en compte des facteurs extérieurs tels que les traitements concomitants ou le contexte psychosocial des patients. Il est donc impératif de renforcer la recherche clinique afin de garantir un usage encadré et sécurisé.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien est essentiel. Professionnel de santé de proximité, il est à la fois garant de la qualité de la dispensation, de la sécurité des patients, et de l'information thérapeutique. Grâce à son expertise, il contribue activement au bon usage du cannabis thérapeutique en accompagnant les patients, en assurant son adhésion, et en participant à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Son implication est d'autant plus cruciale que le cadre légal et les connaissances évoluent rapidement.

L'intégration du cannabis thérapeutique dans le système de santé français nécessitera une collaboration étroite entre tous les acteurs, avec un rôle clé pour le pharmacien, guidé par l'éthique et la vigilance. Cette pratique récente soulève encore des questions déontologiques et législatives auxquelles le pharmacien devra s'adapter. Cela impliquera une mise à jour régulière des connaissances et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles missions, pouvant être intégrées, par exemple, dans les entretiens thérapeutiques ou les bilans médicamenteux personnalisés.

## Liste des figures

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Législation sur le cannabis dans l'Union Européenne (14).....                                  | 26 |
| Figure 2 : Fleurs Mâle (A) et Femelle (B) de <i>Cannabis Sativa L.</i> (11).....                          | 32 |
| Figure 3 : Trichomes du <i>Cannabis Sativa L.</i> (11).....                                               | 32 |
| Figure 4 : Molécule de THC (22).....                                                                      | 35 |
| Figure 5 : Ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes (24).....                                       | 36 |
| Figure 6 : Synthèse, libération et dégradation de l'anandamide en lien avec les récepteurs CB1 (24) ..... | 37 |
| Figure 7 : Molécule de CBD (28) .....                                                                     | 39 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Classification taxonomique du <i>Cannabis Sativa L.</i> (18) (19) (20) .....                                                    | 30  |
| Tableau 2 : Effet du $\Delta$ 9-THC lors de la consommation de cannabis (2) (25) .....                                                      | 45  |
| Tableau 3 : Effet du $\Delta$ 9-THC lors de la consommation au long terme de cannabis (2) (5) .....                                         | 46  |
| Tableau 4 : Spécialités mise à disposition pour la phase transitoire depuis 1 <sup>er</sup> janvier 2025 (41) .....                         | 57  |
| Tableau 5 : Recommandations de la GPCO des interactions médicamenteuses entre le cannabis thérapeutique et les anticancéreux (84) .....     | 96  |
| Tableau 6 : Effets indésirables les plus fréquents pour le $\Delta$ 9-THC et le CBD (64) (86) (87) (88).....                                | 99  |
| Tableau 7 : Exemples d'alimentation et de médicaments couramment utilisés influençant la biodisponibilité du $\Delta$ 9-THC (34) (83) ..... | 103 |
| Tableau 8 : Conseils associés en fonction des effets indésirables (87) (88).....                                                            | 106 |
| Tableau 9 : Liste des symptômes conduisant le pharmacien à diriger le patient chez le médecin référent.....                                 | 107 |

# Références

1. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. Que sais-je ? 26 oct 2010;5:28-44.
2. Bockaert J. Le cannabis : quelle Histoire ? bulletin de l'académie des sciences et lettres de Montpellier. 2023;54:261-72.
3. Cannabis (résine, herbe, huile, CBD) - Synthèse des connaissances | OFDT [Internet]. [cité 30 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/cannabis-resine-herbe-huile-cbd-synthese-des-connaissances-1724>
4. Tobelem B. Touteleurope.eu. 2024 [cité 30 nov 2024]. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
5. Richard D, Senon JL. De la plante à la drogue. Que sais-je ? 26 oct 2010;5:5-27.
6. ANSM [Internet]. [cité 30 nov 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>
7. DICOM\_Raphaelle.B, DICOM\_Raphaelle.B. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 22 mars 2025]. Notification des textes encadrant l'usage du cannabis médical à la Commission européenne : une nouvelle étape pour l'accès aux traitements en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/notification-des-textes-encadrant-l-usage-du-cannabis-medical-a-la-commission>
8. Arveiller J. Le Cannabis en France au xixe siècle : une histoire médicale. L'Évolution Psychiatrique. 1 juill 2013;78(3):451-84.
9. Lehmann H. 1818-2018 : du Codex medicamentarius Gallicus à la Pharmacopée française. Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2018;105(400):571-606.
10. Khelfaoui K. Quelle est la fréquence et l'influence des freins à la déclaration d'une consommation de cannabis chez des patients ayant un usage problématique actuel ou ancien. 2018;
11. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. Journal of Ethnopharmacology. déc 2018;227:300-15.
12. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. 2017 [cité 9 févr 2025]. Cannabis : effets psychoactifs | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/cannabis/cannabis-effets-psychoactifs>
13. Que prévoit la loi en cas de consommation de stupéfiant ? [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de->



14. Tobelem B. Touteleurope.eu. 2024 [cité 12 févr 2025]. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
15. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. 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>
16. Article 43 - LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article\\_lc/LEGIARTI000039755062/](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000039755062/)
17. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042434518/>
18. aliments A canadienne d'inspection des. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. 2021 [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <http://inspection.canada.ca/fr/varietes-vegetales/vegetaux-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-biologie/cannabis-sativa>
19. naturelle M national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 11 janv 2025]. Cannabis sativa L., 1753 - Chanvre cultivé, Zamal, Amale, Gandia, Chanvre. Disponible sur: [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/87788](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788)
20. Cannabis sativa subsp. indica (Lam.) E.Small & Cronquist [Internet]. [cité 11 janv 2025]. Disponible sur: [https://www.gbif.org/species/5602702?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.gbif.org/species/5602702?utm_source=chatgpt.com)
21. Tillement JP. Les phytocannabinoïdes. In: Cannabis [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 10 févr 2025]. p. 181-9. Disponible sur: <https://stm.cairn.info/cannabis--9782743024826-page-181>
22. (-)-trans- $\Delta^9$ -THC solution 1.0 mg/mL in methanol, ampule of 1 mL, certified reference material, Cerilliant® | 1972-08-3 [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/cerillian/t005>
23. Cannabis: fiche drogue | www.euda.europa.eu [Internet]. [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis\\_fr](https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr)
24. Derkinderen P, Valjent E, Darcel F, Damier P, Girault JA. Cannabis et récepteurs cannabinoïdes : de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques. Revue Neurologique. 1 juill 2004;160(6):639-49.
25. Scuvée-Moreau J, Pinto E, Seutin V. Chapitre 2. Neurobiologie et pharmacologie du cannabis. In: Regards croisés sur le cannabis [Internet]. Mardaga; 2010 [cité 9

févr 2025]. p. 37-56. Disponible sur: <https://shs.cairn.info/regards-croises-sur-le-cannabis--9782804700638-page-37>

26. Pointeau O, Barbosa R, Degrace P, Vergès B, Jourdan T. Les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1) à action périphérique ont-ils un avenir dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2 ? Médecine des Maladies Métaboliques. 1 févr 2025;19(1):100-9.
27. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. Med Sci (Paris). 1 janv 2004;20(1):45-53.
28. Cannabidiol | 13956-29-1 [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/sigma/c7515?srsId=AfmBOoqK6Zw-9WU70jjIT60VvWH-VB-luHFeq016Mq2FafECYe8reY8e>
29. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 févr 2025]. EPIDYOLEX (cannabidiol). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184783/fr/epidyolex-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184783/fr/epidyolex-cannabidiol)
30. Revol B, Bagnolati J, Micallef J, Jouanjus E. Cannabidiol (CBD): Confronting consumers' expectations of therapeutic benefits with pharmacological reality. Therapies. 1 sept 2024;79(5):497-504.
31. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. Therapies. sept 2022;77(5):585-90.
32. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (transient receptor potential) - Une nouvelle famille de canaux à expression variée. Med Sci (Paris). 1 févr 2008;24(2):163-8.
33. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. 1 avr 2021;22(2):53-67.
34. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoïdes.html>
35. ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Actualité - Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-therapeutique-en-france-lansm-publie-les-premieres-conclusions-du-csst>
36. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Dossier thématique - Focus médecins : qui fait quoi ? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/focus-medecins-qui-fait-quoi>
37. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)
38. Cannabis thérapeutique [Internet]. [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>

39. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Dossier thématique - Professionnels de santé : formation, presc. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/professionnels-de-sante-formation-prescription-dispensation>
40. ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Dossier thématique - Patients : ce qu'il faut savoir sur l'expé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/patients-ce-qu'il-faut-savoir-sur-lexperimentation>
41. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Dossier thématique - Les médicaments et fournisseurs de l'expér. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/les-medicaments-et-fournisseurs-de-lexperimentation>
42. Expérimentation sur le cannabis thérapeutique délivré par les pharmaciens : consignes de facturation [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/experimentation-sur-la-delivrance-de-cannabis-medical>
43. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Douleur neuropathique - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique>
44. diagnostic\_neuropathies\_peripheriques\_recommandations.pdf.
45. VIDAL [Internet]. 2019 [cité 5 avr 2025]. Douleurs neuropathiques : plaidoyer pour une prise en charge rapide. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23989-douleurs-neuropathiques-plaidoyer-pour-une-prise-en-charge-rapide.html>
46. MonKine [Internet]. [cité 22 avr 2025]. Kinésithérapie pour la douleur chronique : fibromyalgie, neuropathie, lombalgie, algodystrophie. Disponible sur: <https://www.monkine.org/douleur-chronique>
47. Perrot S, Trouvin AP. Le cannabis dans les douleurs musculosquelettiques et articulaires : des preuves sont nécessaires. *Revue du Rhumatisme*. 1 mai 2019;86(3):215-8.
48. Ing Lorenzini K, Piguet V, Dayer P, Desmeules J, Broers B, Lalive PH. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse*. 24 juin 2015;480:1390-4.
49. Ko GD, Bober SL, Mindra S, Moreau JM. Medical cannabis – the Canadian perspective. *J Pain Res*. 30 sept 2016;9:735-44.
50. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *J Pain*. févr 2013;14(2):136-48.
51. Minerva Website [Internet]. [cité 29 avr 2025]. Nombre de sujets à traiter. Disponible sur: <https://minerva-ebp.be/fr/article/445>

52. Winckel S, Ferret L, Dujardin L, Boursier A. Impact d'une rupture de dronabinol sur une population de patients douloureux chroniques : étude observationnelle rétrospective. Therapies [Internet]. 7 janv 2025 [cité 4 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595724002191>
53. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Dossier thématique - Patients : ce qu'il faut savoir sur l'expé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/patients-ce-qu'il-faut-savoir-sur-lexperimentation>
54. ANSM [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2025]. Évènement - Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-lexperimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-31>
55. ANSM [Internet]. 2022 [cité 22 mars 2025]. Évènement - Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-lexperimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-18>
56. L'épilepsie apparaît comme un marqueur des inégalités de santé en France | Santé publique France [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/l-epilepsie-apparaît-comme-un-marqueur-des-inegalites-de-sante-en-france>
57. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 23 avr 2025]. Recommandations Épilepsie de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-adulte-1679.html>
58. Épilepsie réfractaire de l'enfant et cannabis | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/epilepsie-refractaire-de-lenfant-et-cannabis>
59. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. La Presse Médicale. 1 mars 2018;47(3):234-42.
60. Haute Autorité de Santé - Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmacorésistantes](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmacorésistantes)
61. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 avr 2025]. Texte des experts - Définition de la pharmacorésistance : le point de vue de l'épileptologue. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/105077/texte-des-experts-definition-de-la-pharmacorésistance>
62. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. Epilepsy & Behavior. 1 avr 2015;45:49-52.
63. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. The Lancet Neurology. 1 mars 2016;15(3):270-8.

64. Ligue francophone belge contre l'épilepsie ASBL [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Que penser du cannabidiol (CBD) dans le traitement de l'épilepsie ? Disponible sur: <https://ligueepilepsie.be/Que-penser-du-cannabidiol-CBD-dans-le-traitement-de-l-epilepsie.html>
65. ANSM [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Actualité - Epilepsie : l'ANSM alerte sur les dangers liés à l'utilisation de produits contenant du cannabidiol vendus notamment sur Internet. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/epilepsie-lansm-alerte-sur-les-dangers-lies-a-lutilisation-de-produits-contenant-du-cannabidiol-vendus-notamment-sur-internet>
66. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 mars 2025]. EPIDYOLEX (cannabidiol). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol)
67. VIDAL [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
68. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 17 avr 2025]. Types de traitements. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types>
69. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 18 avr 2025]. Effets secondaires physiques du cancer avancé. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/living-with-cancer/advanced-cancer/physical-symptoms-of-advanced-cancer>
70. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 18 avr 2025]. Composer avec l'anxiété et le stress. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/living-with-cancer/coping-with-changes/your-emotions-and-cancer/coping-with-anxiety-and-stress>
71. Perrot S. Le cannabis : le traitement antalgique et anti-inflammatoire d'avenir ? Revue du Rhumatisme. 1 janv 2004;71(1):9-10.
72. Darmani NA, Janoyan JJ, Crim J, Ramirez J. Receptor mechanism and antiemetic activity of structurally diverse cannabinoids against radiation-induced emesis in the Least shrew. Eur J Pharmacol. 1 juin 2007;563(1-3):187-96.
73. Rock E, Bolognini D, Limebeer C, Cascio M, Anavi-Goffer S, Fletcher P, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. Br J Pharmacol. avr 2012;165(8):2620-34.
74. ANSM [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Actualité - Expérimentation du cannabis médical : évolution des critères d'inclusion dans l'indication oncologie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/experimentation-du-cannabis-medical-evolution-des-criteres-dinclusion-dans-lindication-oncologie>
75. Définition et organisation des soins palliatifs en France | SFAP - site internet [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.sfap.org/rubrique/definition-et-organisation-des-soins-palliatifs-en-france>

76. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 18 avr 2025]. Recommandations Soins palliatifs et accompagnement. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/soins-palliatifs-et-accompagnement-1781.html>
77. Spasticité - CRC-SEP Nice [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur:  
<https://www.crc-sep-nice.com/fr/education-therapeutique/un-symptome-une-solution/spasticite>
78. Traitements symptomatiques de la SEP [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-symptomatiques-de-la-sep>
79. Derkinderen P, Valjent E, Darcel F, Damier P, Girault JA. Cannabis et récepteurs cannabinoïdes : de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques. *Revue Neurologique*. 1 juill 2004;160(6):639-49.
80. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 1 mai 2025]. Tolérance et résistance aux médicaments - Médicaments. Disponible sur:  
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/médicaments/facteurs-qui-influencent-la-réponse-aux-médicaments/tolérance-et-résistance-aux-médicaments>
81. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 1 mai 2025]. Addictovigilance : définition et modalités de déclaration. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/addictovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id15522.html>
82. CT-19387\_SATIVEX\_PIC\_REV\_Avisdéf\_CT 19387.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19387\\_SATIVEX\\_PIC\\_REV\\_Avisd%C3%A9f\\_CT%2019387.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19387_SATIVEX_PIC_REV_Avisd%C3%A9f_CT%2019387.pdf)
83. a5\_cytochromes\_6\_2.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur:  
[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
84. 20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
85. Chevallier C, Chrétien B, Batisse A, Auffret M, Richard N, Monzon E, et al. Expérimentation du cannabis médical en France : retour sur trois années de veille d'addictovigilance et de pharmacovigilance. *Thérapies*. 1 nov 2024;79(6):741-2.
86. VIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Cannabis : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cannabis-25810.html>
87. marinol-dronabinol-fiche-patient.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur:  
<https://www.omedit-normandie.fr/media-files/33239/marinol-dronabinol-fiche-patient.pdf>
88. marinol-dronabinol-fiche-pro-1-.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur:  
<https://www.omedit-normandie.fr/media-files/33240/marinol-dronabinol-fiche-pro-1-.pdf>

89. Cannabis et douleur : questions posées au Docteur Anne-Priscille Trouvin.  
Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement. 1 juin 2023;24(3):166-7.
90. Que dit la recherche sur l'utilisation médicale du cannabis et des cannabinoïdes  
dans le traitement des problèmes de santé?

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

**Nom : Cleton**  
**Prénom : Antoine**

**Titre de la thèse :** Expérimentation du cannabis thérapeutique : Circuit de dispensation et rôle du pharmacien en milieu officinal et hospitalier

**Mots-clés :** Cannabis thérapeutique, Expérimentation, Rôle du pharmacien

---

**Résumé :** Le cannabis thérapeutique connaît un regain d'intérêt en France depuis le lancement, en 2019, d'une expérimentation encadrée par l'ANSM. Elle a pour but, d'évaluer l'efficacité et la tolérance de médicaments à base de cannabis dans des pathologies sévères et résistantes aux traitements conventionnels, comme les douleurs neuropathiques, certaines formes d'épilepsie, la spasticité dans la sclérose en plaques, ou encore les soins oncologiques et palliatifs.

Dans cette expérimentation, le pharmacien occupe une place centrale, garantissant le bon usage des traitements à base de cannabis.

Ce travail démontre le rôle primordial du pharmacien, qu'il soit officinal ou hospitalier dans la dispensation conforme et sécurisée de ce traitement. En plus de la dispensation, il a également pour rôle d'informer, de conseiller et d'accompagner les patients, afin de prévenir les effets indésirables et d'identifier les interactions médicamenteuses qui peuvent être nombreuses, et favoriser ainsi l'adhésion au traitement. Cette mission requiert une collaboration étroite avec les autres professionnels de santé.

Ce travail met en lumière les enjeux actuels et les perspectives de l'usage médical du cannabis thérapeutique en France, tout en soulignant la responsabilité grandissante du pharmacien dans la prise en charge médicale des patients.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Gervois Philippe, Professeur des Universités, Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur :** Monsieur le Docteur Hiver Quentin, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur Portenart Hortense, Pharmacienne Adjointe, Pharmacie d'Iena, Lille