

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 décembre 2023

Par

Laura Sabouret

Né(e) le 24 juillet 1998 à Montluçon

Cannabis thérapeutique : les pharmaciens d'officine se sentent-ils légitime à sa délivrance ?

Réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens de la Creuse

Thèse dirigée par André NGUYEN

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

M. André NGUYEN, Pharmacien, coordonnateur général COREADD

Mme Isabelle BACH, Pharmacien d'officine

M. Edouard FOUGERE, Pharmacien d'officine, PAST

Présidente

Directeur

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 décembre 2023

Par Laura Sabouret

Né(e) le 24 juillet 1998 à Montluçon

Cannabis thérapeutique : les pharmaciens d'officine se sentent-ils légitime à sa délivrance ?

Réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens de la Creuse

Thèse dirigée par André NGUYEN

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeurs des Universités

M. André NGUYEN, Pharmacien, coordonnateur général COREADD

Mme Isabelle BACH, Pharmacien d'officine

M. Edouard FOUGERE, Pharmacien d'officine, PAST

Présidente

Directeur

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------------	-------------------------------------------------------

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	-------------------------------------------------------

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres de mon jury,

À la présidente de mon jury, Madame le Professeur Catherine FAGNERE, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de présider ma thèse, ainsi que les conseils dispensés au cours de la rédaction. Je tenais également à vous remercier pour l'ensemble de ces années de pharmacie merci pour votre bienveillance et vos capacités à transmettre vos connaissances.

À mon directeur de thèse, Monsieur André NGUYEN, je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour votre implication dans la rédaction et le temps que vous m'avez accordé, vos conseils et nos échanges m'ont été d'une précieuse aide. Merci de m'avoir accompagné dans ce projet.

À Madame Isabelle BACH, je tiens tout particulièrement à vous remercier pour la confiance que vous m'avez témoignée dès mes premiers pas dans mes études de pharmacie et jusqu'à ce jour, c'était donc une évidence moi de clôturer mes études en votre présence. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez transmis sur la pratique officinale : vos connaissances, l'importance de l'écoute et du conseil, votre rôle dans le développement de mes compétences d'analyses pharmaceutiques...

À Monsieur Edouard Fougère, je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de venir juger mon travail et l'enthousiasme que vous avez témoigné à l'annonce du sujet.

Aux membres de ma famille,

À mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir permis de réaliser mon rêve. Vous avez toujours été un véritable pilier pour moi et m'avez donné l'opportunité de réaliser mes études dans les meilleures conditions. Je suis très reconnaissante pour toutes les valeurs et l'amour que vous m'avez transmise. Je vous aime.

À mon frère, Pierre merci de m'avoir aidé à réviser quelques-uns de mes cours ... Et pour avoir parfois fini par les connaître aussi bien que moi. Merci pour tous ces moments complices passés avec toi. Je suis heureuse et fière de voir toutes les aventures que tu as déjà vécues et je ne doute pas qu'elles seront encore nombreuses.

À tous les autres membres de ma famille : grands-parents, oncles et tantes, cousins merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours.

À mes collègues de travail,

À toute l'équipe de la Pharmacie de Fressanges (GUERET) : Angélique, Jenifer, Laura, Maud, Maëlle, Catherine, Jean-Luc, Marie-Claire, Mélie. Je vous remercie de m'avoir si bien intégré parmi vous. J'ai tant appris auprès de chacun de vous et je ne peux que vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé. J'ai de la chance de travailler avec vous !

À toute l'équipe de la Pharmacie Centrale (GOUZON). Véronique, merci pour ces moments d'échanges sur le métier du pharmacien. Je suis vraiment touchée par la reconnaissance dont vous m'avez fait preuve après ces quelques semaines passées ensemble. Je vous remercie

toutes et tous pour votre accueil, votre bienveillance et de m'avoir enseigné la rigueur essentielle à ce métier ; j'ai adoré travailler avec vous.

À mes ami.e.s,

De la fac, Amandine, Leslie, Pamela sans oublier Anne-Laure et Etienne, merci pour votre présence au quotidien, dans les bons moments comme les moments de doutes. Incontestablement, ces instants nous ont liés pour la vie, j'ai hâte de créer de nouveaux souvenirs avec vous qui je l'espère seront moins stressant. Merci d'avoir embelli ces six dernières années.

À mes amis creusois, je sais que j'ai été moins disponible ces dernières années, mais je vous remercie pour votre compréhension et vos encouragements. Même après toutes ces années notre amitié reste toujours aussi forte.

C'est grâce à vous tous si j'en suis arrivée là. MILLE MERCIS !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	16
I. Le cannabis et ses composés psychoactifs	17
I.1. Rappels généraux sur le cannabis.....	17
I.1.1. Rappels botaniques	17
I.1.2. Epidémiologie	19
I.1.3. Législation en France	22
I.1.4. Modes de consommation et effets recherchés	24
I.2. Pharmacologie des cannabinoïdes.....	25
I.2.1. Le système endocannabinoïde	25
I.2.2. Les phytocannabinoïdes du cannabis : THC, CBD et autres substances.....	26
I.2.3. Pharmacocinétiques des cannabinoïdes	30
I.2.4. Quelques mots sur les cannabinoïdes de synthèse	32
I.3. Les maladies induites par la consommation de cannabis	33
I.3.1. Les conséquences à court terme induites par une intoxication au cannabis	33
I.3.2. Maladies induites à long terme.....	34
I.4. Le cannabis thérapeutique.....	38
I.4.1. L'expérimentation du cannabis thérapeutique	38
I.4.2. Le cannabis médical : Marinol [®] , Sativex [®] , Epidyolex [®]	43
II. Cannabis en officine.....	45
II.1. Objectifs de l'étude.....	45
II.2. Matériels et méthodes	45
II.2.1. Choix de l'étude qualitative.....	45
II.2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	45
II.2.3. Recrutement des pharmaciens	46
II.2.4. Calendrier de l'étude.....	46
II.2.5. Conception de l'outil de support aux entretiens	46
II.2.5.1. Objectifs de la grille d'entretien.....	47
II.2.5.2. Les thèmes.....	47
II.2.6. Mise en pratique de la grille de support aux entretiens	48
II.2.6.1. Amorces de l'entretien	48
II.2.6.2. Déroulement de l'entretien.....	48
II.2.6.3. Fin de séances	48
II.2.7. Recueil des données	48
II.2.7.1. Recueil des données.....	48
II.2.7.2. Retranscription des données	49
II.3. Résultats et analyse	49
II.3.1. Présentation et analyse de la répartition des participants au questionnaire	49
II.3.2. Législation encadrant le cannabis	51
II.3.2.1. Les données correctes évoquées	51
II.3.2.2. Les données nécessaires de préciser	52
II.3.3. Différence entre cannabis médical et récréatif.....	54
II.3.3.1. Les données correctes évoquées	54
II.3.3.2. Les données nécessaires de préciser	54
II.3.4. Les formes autorisées en officine.....	57
II.3.4.1. Les données correctes évoquées	57

II.3.4.2. Les données nécessaires de préciser	58
II.3.5. Les effets provoqués par les principaux phytocannabinoïdes : THC et CBD	62
II.3.5.1. Les données correctes évoquées.....	62
II.3.5.2. Les données nécessaires de préciser	63
II.3.6. Les risques liés à une consommations de THC et CBD.....	65
II.3.6.1. Les données correctes évoquées.....	65
II.3.6.2. Les données nécessaires de préciser	66
II.3.7. Les indications thérapeutiques du THC et CBD	71
II.3.7.1. Les données correctes évoquées.....	71
II.3.7.2. Les données nécessaires de préciser	73
II.3.8. Précautions d'emploi du cannabis.....	74
II.3.8.1. Les données correctes évoquées.....	74
II.3.8.2. Les données nécessaires de préciser	75
II.3.9. Ressenti des pharmaciens concernant la dispensation du cannabis à usage médical au sein des officines et besoins évoqués	78
II.3.9.1. Ressenti et légitimité des pharmaciens	78
II.3.9.2. Demandes exprimées par les pharmaciens	79
Conclusion.....	81
Références bibliographiques	82
Annexes.....	89
Serment De Galien.....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Aspects morphologiques de <i>Cannabis sativa</i>	17
Figure 2 : Différences morphologiques des feuilles de <i>C. sativa</i> en fonction de la sous-espèce.	18
Figure 3 : Proportion des habitants européens (15 – 64 ans) ayant déjà consommé du cannabis au cours de leur vie.	19
Figure 4 : Évolution depuis 1992 des niveaux d’usage de tabac (cigarettes) et de boissons alcoolisées parmi les 18-75 ans et de cannabis parmi les 18-64 ans.	20
Figure 5 : Évolution de la part des expérimentateurs et des usagers actuels dans la population française (20-64 ans) entre 1992 et 2020.....	21
Figure 6 : Répartition des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 dans le corps	26
Figure 7 : Structures moléculaires des phytocannabinoïdes	26
Figure 8 : Effets pharmacologiques des principaux phytocannabinoïdes.....	30
Figure 9 : Outil de diagnostic d'une intoxication aiguë au cannabis	34
Figure 10 : Questionnaire CAST.....	35
Figure 11 : Parcours des patients au cours de l'expérimentation du cannabis thérapeutique.....	39
Figure 12 : Huile de CBD proposé à la vente en officine	60
Figure 13 : Le cycle d’addiction de Koob.....	65

Table des tableaux

Tableau 1 : Propriétés pharmacodynamiques du CBD sur les récepteurs et leurs effets cliniques associés (28,30,32).....	28
Tableau 2 : Précautions à prendre lors de l'inclusion dans l'expérimentation, concernant les patients sous hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein ou du cancer de la prostate (50)	41
Tableau 3 : Numérotation des questions et thèmes abordés.....	47

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Précoce
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AKT1	AKT sérine/thréonine kinase 1
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor / Facteur neurotrophique issu du cerveau
Canaux Ca ²⁺	Canaux calciques
CAST	Cannabis Abuse Screening Test / Test de dépistage de l'abus de cannabis
CBC	Cannabichromène
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigérol
CBN	Cannabinol
CB1R	Récepteur cannabinoïde 1
CB2R	Récepteur cannabinoïde 2
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
DSM-5	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (5 ^{ème} édition)
EFSA	European Food Safety Authority / Agence Européenne de Sécurité des Aliments
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique

GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GPR55	Récepteur 55 couplé aux protéines G
HAS	Haute Autorité de Santé
5-HT	5-Hydroxytryptamine / Sérotonine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	Hormone Lutéinisante
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Recann	Registre de suivi de l'expérimentation de l'usage médical du Cannabis
SHC	Syndrome d'hyperhémèse cannabinoïde
SNC	Système Nerveux Central
THC	Delta-9-Tétrahydrocannabinol
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TRPA1	Canal cationique à potentiel de récepteur transitoire A1
TRPV	Canal ionique à potentiel récepteur transitoire vanilloïde de type 1

Introduction

Depuis une dizaine d'années, la législation encadrant le cannabis ne cesse d'évoluer. S'il reste toujours interdit sous la forme de Marijuana, car considéré comme une drogue à cause de sa composition présentant une grande quantité de tétrahydrocannabinol (plus de 0,3 % de THC) ; on constate une expansion des produits disponibles à base de Chanvre ou CBD.

Par ailleurs, la place du cannabis dans le domaine de la santé ne cesse de se développer, comme en atteste l'instauration de l'expérimentation du cannabis à usage médical débuté en 2021, ou encore plus récemment avec Epidyolex® qui est devenu fin 2022 le premier médicament à base de cannabis remboursé en France.

Aujourd'hui seules trois spécialités pharmaceutiques ont une Autorisation de Mise sur le Marché, mais leurs utilisations restent très limitées. Cependant, à l'avenir, les pharmaciens, pourraient se retrouver en première ligne concernant la dispensation du cannabis à usage médical s'il se généralise.

En attendant, en raison de la médiatisation du cannabis, faisant suite à toutes ces évolutions ; les pharmaciens font face aux questions des patients concernant les produits qu'ils détiennent et qu'ils peuvent retrouver dans d'autres commerces.

L'objectif de ce travail consiste donc en l'élaboration d'un support papier, destiné aux pharmaciens d'officines pour les aider dans leur pratique quotidienne, à répondre aux interrogations auxquelles ils sont confrontés. Ce document synthétique a été conçu pour répondre au mieux aux attentes et besoins d'un panel de pharmaciens interrogé en Creuse, pendant l'été 2022.

I. Le cannabis et ses composés psychoactifs

I.1. Rappels généraux sur le cannabis

Ce qui est étonnant avec le mot « cannabis » c'est sa faculté à la fois à susciter la curiosité et la peur. Cette ambiguïté que provoque la plante est souvent à l'origine de mauvaise compréhension. Afin d'éviter les confusions et faciliter la lecture de mon travail, je vais utiliser le terme :

- Cannabis ou Marijuana pour définir le cannabis qui est souvent consommé à des fins récréatives, car riche en tétrahydrocannabinol (THC) et par conséquent à l'origine d'effets psychotropes caractéristiques (ivresse cannabique).
- Chanvre pour définir les formes, le cannabis contenant moins de 0,3% de THC et présentant de plus grande teneur en CBD. Il est accessible sur internet, dans les bureaux de tabac ou dans les CBD shop dans le cadre cannabis dit « bien-être ».

De multiples substances le composent, mais c'est bien sa teneur en Delta-9-TétraHydroCannabinol (THC) qui permet de définir son utilisation, ses effets et son cadre légal.

I.1.1. Rappels botaniques

Le terme cannabis, souvent employé dans le langage courant, représente le genre de la plante. Il appartient, comme le houblon, à la famille des Cannabaceae et l'ordre des Rosales. (1)



- | | |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| A Inflorescence of male (staminate) plant | 7 Pistillate flower showing ovary (longitudinal section) |
| B Fruiting female (pistillate) plant | 8 Seed (achene*) with bract |
| 1 Staminate flower | 9 Seed without bract |
| 2 Stamen (anther and short filament) | 10 Seed [side view] |
| 3 Stamen | 11 Seed [cross section] |
| 4 Pollen grains | 12 Seed (longitudinal section) |
| 5 Pistillate flower with bract | 13 Seed without pericarp (peeled) |
| 6 Pistillate flower without bract | |

*The seed is actually a fruit, or technically, an achene. It contains a single seed with a hard shell.

Figure 1 : Aspects morphologiques de *Cannabis sativa*
Source : <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210555890>

Il s'agit d'une plante dont la taille varie de 1 à 3 m, elle présente une odeur forte caractéristique. Aussi appelée Chanvre, la plante est annuelle, dioïque. Les pieds mâles sont plus grands que les pieds femelles. Sa tige cannelée, verte claire est recouverte de poils sécréteurs.

Les feuilles sont vertes, plus foncées sur leur face supérieure. Elles sont pétiolées, dentées. Disposées de manière opposées et palmatiséquées en 5 à 7 segments à la base du plant tandis que les feuilles supérieures sont réparties de façon alternes et palmatiséquées en 1 à 3 segments.

Les fleurs sont vertes, regroupées en panicule pour les fleurs mâles alors que les fleurs femelles sont assemblées en cymes compactes. Le diagramme floral des fleurs mâles est le suivant : 5 sépales + 5 étamines ; les fleurs femelles sont quant à elles plus petites et possèdent le diagramme floral suivant 1 gamosépale + 2 carpelles.

Le fruit, est un akène gris contenant une amande blanche huileuse, il est appelé chènevis. (2–6)

Par ailleurs, il se compose de plusieurs sous-espèces :

- *Cannabis sativa subsp. sativa* (aussi appelé le Chanvre cultivé) ;
- *Cannabis sativa subsp. indica* (le Chanvre indien);
- *Cannabis sativa subsp. kafiristanca* (Chanvre afghan) et
- *Cannabis sativa subsp. spontanea* (Chanvre sauvage)
- *Cannabis sativa subsp. ruderalis* (Chanvre sauvage) (7)



Figure 2 : Différences morphologiques des feuilles de *C. sativa* en fonction de la sous-espèce.
Source : <https://weedseedshop.com/fr/blog/cannabis-ruderalis-la-weed-du-troisieme-type/>

Toutes les sous-espèces possèdent différentes caractéristiques morphologiques, qui ne sont pas toujours évidentes. Dans la littérature, seul le nom de *Cannabis sativa* est utilisé pour décrire l'ensemble des plantes rencontrées. (8)

Cependant, les sous-espèces peuvent se différencier par leur chémotype, qui varie en fonction de facteurs endogènes, par exemple :

- *C. sativa* var. *sativa* est pauvre en THC, il est donc utilisé pour ses fibres et ses graines dans l'industrie. Les fibres de chanvre sont utilisées notamment pour l'isolation des bâtiments ou la fabrication de vêtements ; les graines riches en oméga 3 et oméga 6 présente favorise son utilisation en cosmétologie. (9)

- *Cannabis sativa subsp ruderalis*, souvent utilisé dans le cannabis bien-être car il présente la particularité d'avoir de forte concentration en CBD et de faible teneur en THC. (10)
- Tandis que *Cannabis. sativa var. indica* permet de produire une résine riche en THC.

Mais le chémotype dépend également de facteurs exogènes. Les conditions dans lesquelles la plante grandit impact grandement sa composition. Ainsi, si *Cannabis sativa var. indica* est cultivé dans un environnement bénéficiant d'un ensoleillement suffisant (en intensité et en durée) et que sa récolte a lieu au bon moment, la concentration en THC sera plus importante, que si la plante avait poussé dans pot à l'ombre. (4,8)

En outre, les différents organes de la plante n'auront pas les mêmes compositions. Par exemple, les cannabinoïdes ainsi que les terpènes sont excrétés sous la forme de résine produites par des trichomes glandulaires qui sont majoritairement retrouvés au niveau des feuilles et des sommités fleuries. Tandis que ces composés seront absents des chènevis au profit d'acides gras polyinsaturés. (9,11)

I.1.2. Epidémiologie

Selon le « Rapport européen sur les drogues » de 2021 publié par European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction, le Cannabis est actuellement la substance illégale la plus consommée en Europe et de loin puisque qu'elle possède une prévalence quasiment 5 fois supérieure aux autres drogues. La France arrive d'ailleurs en tête du classement, avec 44,8 % de consommateurs parmi les 15-64 ans ayant déjà consommé du Cannabis au cours de leur vie (Cf. figure 3). (12)

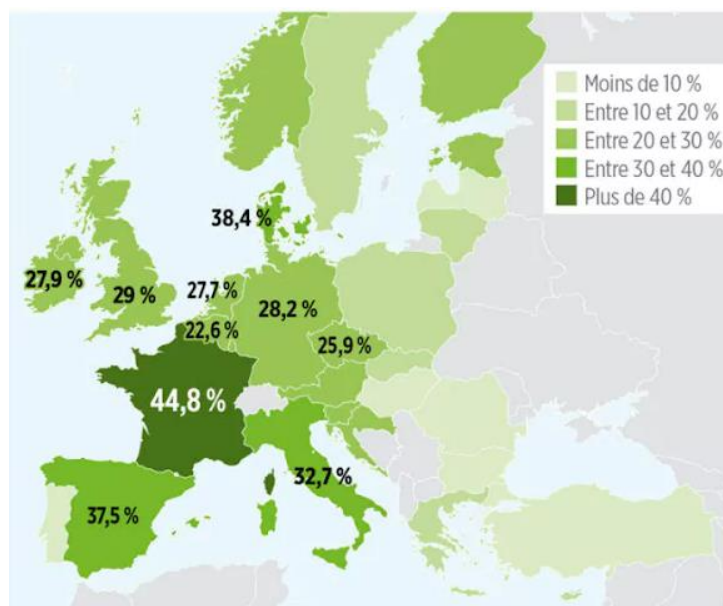


Figure 3 : Proportion des habitants européens (15 – 64 ans) ayant déjà consommé du cannabis au cours de leur vie.

Source : <https://envahis.com/cannabis-ces-millions-de-francais-qui-alimentent-le-traffic/>

Comme on peut le constater sur la figure 4, au cours de ces vingt-cinq dernières années, le cannabis a connu une forte augmentation de sa diffusion, il n'est pas la substance

psychoactive la plus consommée en France. Le tabac et l'alcool présentent un taux d'expérimentation, d'usage annuel et d'usage quotidien nettement supérieur à la consommation de cannabis. Rien que pour l'année 2017, l'usage annuel de tabac était environ 3 fois supérieur à celui de la marijuana tandis que la consommation d'alcool était quasiment 8 fois supérieure à celle du cannabis, concernant la consommation au cours de l'année. (13)

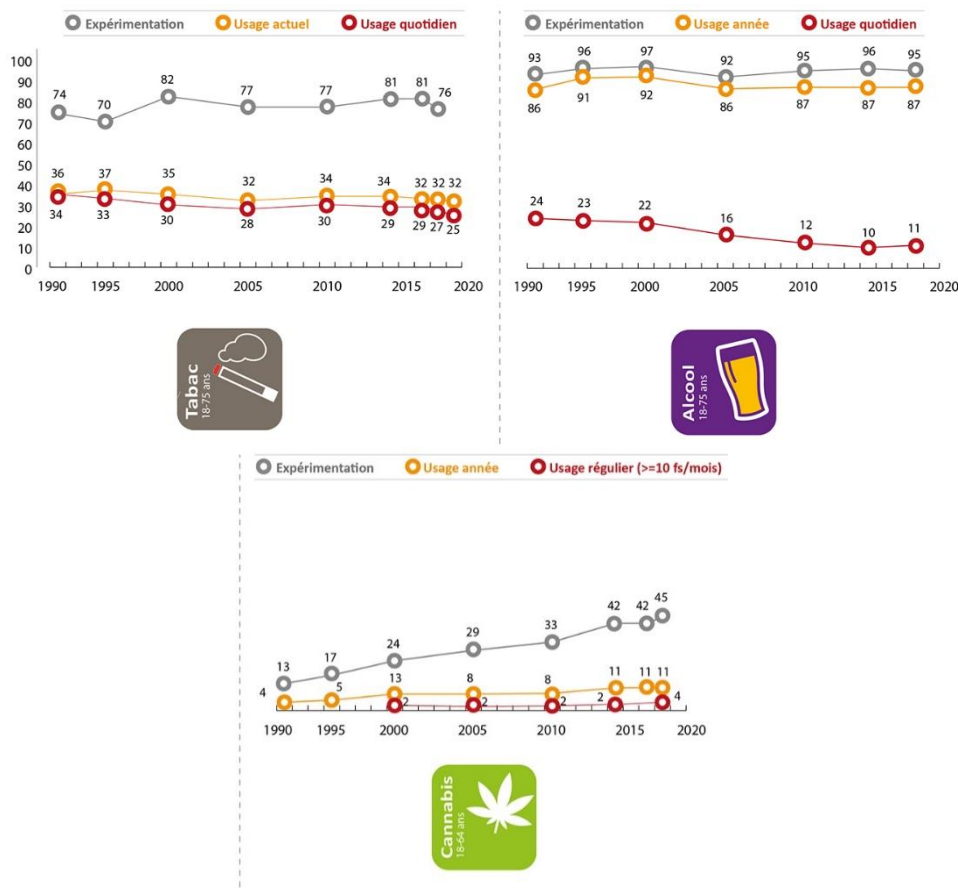


Figure 4 : Évolution depuis 1992 des niveaux d'usage de tabac (cigarettes) et de boissons alcoolisées parmi les 18-75 ans et de cannabis parmi les 18-64 ans.

Source : <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/infographies/>

Le taux d'expérimentation du cannabis depuis 1992, chez les 18-64 ans a connu une progression constante, passant de 12,7 % à 46,1 % en 2020. Les chiffres concernant l'usage annuel et régulier ont été plus que doublés, sur cette même période. (14,15)

Peu importe le type d'usage, les hommes représentent la majorité des consommateurs. Au sujet de l'expérimentation, la part des hommes est de 54,8 % contre 37,7 % chez les femmes. Et en ce qui concerne l'usage dans l'année, l'usage régulier (c'est-à-dire au moins 10 consommations pendant le mois) et l'usage quotidien les niveaux d'usages sont encore plus significatifs, car la part des hommes est quasiment multipliée par 3. (14,15)

De manière générale, les principaux consommateurs sont les jeunes de 18 à 25 ans. Plus on avance dans les catégories d'âges, plus l'usage de cannabis au cours de l'année est faible. De plus, les dernières statistiques montrent qu'à 17 ans, environ 40 % des jeunes ont déjà expérimenté le cannabis. (14)

Par ailleurs, dans le dernier rapport de l'OFDT concernant les niveaux d'usage de cannabis en France, on constate que l'expérimentation de ce dernier à aujourd'hui lieu tout au long de la vie avec un pic entre 30 et 40 ans, alors qu'au contraire en 1992, l'expérimentation du cannabis avait majoritairement lieu avant la trentaine. En outre, sur la *figure 5*, on voit qu'en 2020, l'usage dans l'année de cannabis concerne toutes les tranches de la population et même les plus vieillissantes. Cela peut s'expliquer par le fait que certaines personnes qui consommaient du cannabis par le passé, n'ont pas stoppé cette habitude et par conséquent, aujourd'hui on les retrouve maintenant dans les tranches d'âges supérieures. (15)

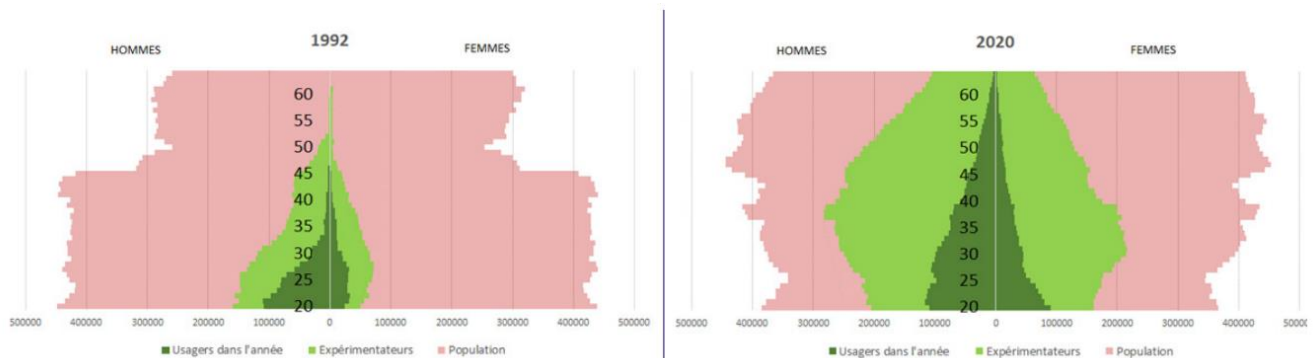


Figure 5 : Évolution de la part des expérimentateurs et des usagers actuels dans la population française (20-64 ans) entre 1992 et 2020

Source : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/note-cannabis-barometre-sante/>

Il existe aussi un facteur social. On constate que l'usage est dépendant du statut professionnel. Dans la population d'actifs, 9,6 % ont consommé au cours de l'année, et 3 % sont des consommateurs réguliers, tandis que parmi les chômeurs on dénombre respectivement 15,8 % et 6,6 %. En outre, sur ces vingt-cinq dernières années, que ce soit chez la population d'actifs ou de chômeurs, la consommation de cannabis a triplé. Les étudiants sont aussi le reflet d'une classe sociale où la consommation de cannabis est très importante avec 27,4 % en 2017. (14,15)

De plus, la consommation de cannabis n'a généralement pas lieu seule, elle est souvent associée à la consommation régulière soit d'alcool (d'autant plus dans un cadre festif), soit de tabac. En effet, le tabac et le cannabis sont consommés par la même voie d'administration : la voie fumée. Dans les années 90, le tabagisme avait lieu avant l'usage de cannabis et pouvait être considéré comme un facteur de risque de prévalence de consommation de cannabis. Mais depuis une vingtaine d'années, cette tendance s'inverse dans certains pays comme l'Australie et les Etats-Unis, où les campagnes de prévention contre le tabagisme sont telles, que l'on voit reculer la prévalence du tabagisme et à l'inverse où l'expérimentation du cannabis progresse. On assiste donc parfois dans ces pays, à une consommation de Marijuana antérieure à celle du tabac. (16)

Actuellement, il n'a été établi qu'un lien très faible entre la consommation de cannabis et la consommation d'autres drogues illicites. En effet, la consommation de cannabis jeune, ne détermine pas obligatoirement une utilisation future de drogue illicite. En revanche, si des difficultés persistent dans l'environnement de l'utilisateur (problèmes familiaux, sociaux ou psychologiques), alors la consommation d'autres drogues illicites telles que la cocaïne ou

l'héroïne peut survenir. Cette co-consommation d'autres drogues pourrait s'expliquer par le fait que :

- L'usager de cannabis a plus facilement accès aux autres drogues illicites. En effet, ces drogues proviennent elles aussi du même circuit de vente de produits illicites.
- Le consommateur recherche de sensations, une prise de risque. (16,17)

Ce qui inquiète le plus les pouvoirs publics à l'heure actuelle, c'est le nombre croissant de personnes commençant des soins pour troubles de l'usage de cannabis, soit 35 % des demandes de soins spécialisés en Europe en 2019. Parmi les pistes avancées qui seraient en lien avec cette augmentation des troubles d'usage, on note l'apparition sur le marché de produit toujours plus puissant : des résines contenant des teneurs en THC jusqu'à 28 %, de l'utilisation des cannabinoïdes de synthèse reconnues pour leur forte concentration de THC mais aussi de nombreux produits à base d'extrait de cannabis contenant un faible taux de THC mais qui deviennent de plus en plus répandus dans divers commerces (supermarché, magasin bio, pharmacie...). (12)

I.1.3. Législation en France

En France, la plante de cannabis, ses formes transformées (ex : la résine) ainsi que sa molécule le delta-9-tétrahydrocannabinol sont inscrites sur la liste des substances stupéfiantes selon l'arrêté du 22 février 1990. (18) De ce fait, l'usage du cannabis, la possession, le fait d'acheter, produire, revendre des produits issus de la plante entière sont considérés comme des délits. A noter que le présent arrêté permettait tout de même la production, l'importation et l'utilisation du chanvre sous forme de fibres et de graines à des fins industrielles et commerciales. (19)

Depuis la loi n°2019-222 du 23 mars 2019, il est prévu que l'usage illicite de stupéfiants peut être soumis à une amende forfaitaire de 200 € avec inscription de la contravention au casier judiciaire de la personne. Si cette amende est réglée, les poursuites judiciaires s'arrêtent. Sinon le consommateur encourt une peine jusqu'à un an de prison et 3 750 € d'amende. Mais les peines peuvent être bien plus importantes, s'il s'agit de trafic ou de culture de la plante. (20,21)

Cependant, la législation encadrant le Chanvre évolue rapidement depuis plusieurs mois et en découle l'apparition progressive des produits à base de *Cannabis sativa subsp. sativa* dans de nombreux rayons de commerces : en grande surface ou dans les boutiques de beauté en tant que cosmétique ; dans les boutiques de cigarettes électroniques au travers de e-liquide ; en pharmacie sous forme de poudre de graine ou d'extrait d'huile végétale...

On connaît aujourd'hui un essor de ce marché, notamment grâce à l'affaire Kanavape qui a permis à l'administration française une remise en question concernant la législation autour du CBD. En effet, lors de cette affaire, en novembre 2020 la Cours de justice de l'Union Européenne, a estimé que, d'après les connaissances actuelles scientifiques, l'huile de CBD provenant de la plante entière, ne peut pas être considérée comme un produit stupéfiant et de ce fait interdit à la commercialisation. Dès lors, cette affaire permit d'étendre la culture, le commerce et l'utilisation à toutes les parties du chanvre, pour les plants ayant un taux de THC inférieur à 0,3 %. Ce fut un nouveau point de départ pour la législation française, qui jusque-là n'autorisait que l'utilisation des fibres et graines ou le CBD de synthèse. (19,22)

Ainsi pour clarifier la loi dans le but de maintenir la lutte contre le trafic de stupéfiants et de protéger les usagers tout en favorisant le développement de la filière agricole, un nouvel arrêté a été publié en décembre 2021. (23)

Cet arrêté est un véritable tournant, il autorise alors :

- La culture de semences certifiées appartenant à des « variétés inscrites au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes agricoles cultivées en France ». La culture des feuilles et des fleurs de Chanvre pourra se faire exclusivement par des agriculteurs actifs dans le cadre de la production d'extrait de chanvre, tandis que le bouturage ainsi que la vente des plants resteront interdits.
- L'importation, l'exportation, la commercialisation et l'utilisation industrielle ; de *Cannabis sativa L.* pour lequel la concentration en THC ne doit pas dépasser 0,3 %.
- La vente de fleurs ou de feuilles brutes, peu importe leurs formes (mélangées ou seules ; comme les tisanes, les produits à fumer...) resteront interdites car elles sont assimilées aux stupéfiants, la possession ou la consommation seront soumises à des poursuites pénales. (22)

Toutefois, ce dernier point n'a pas tardé à faire réagir les acteurs du chanvre pour lesquels la vente de feuilles et de fleurs brutes de chanvre devenait interdit. Cet arrêté a donc été suspendu au cours du mois de janvier 2022, sous le motif que les feuilles et fleurs brutes issues des plants de chanvre contenant une teneur en THC inférieure à 0,3 %, ne représente pas un effet nocif pour la santé par l'absence d'effets psychotropes lié au THC. (24)

Dès lors, les produits contenant du CBD, même les fleurs et feuilles brutes, et possédant moins de 0,3 % de THC peuvent toujours être vendus en France, mais ils doivent continuer à se soumettre aux réglementations propres à chacun d'entre eux. Par exemple, les liquides de vapotage et cosmétiques sont autorisés à la vente, mais les produits alimentaires et vétérinaires en tant que compléments alimentaires pour le moment ne peuvent être commercialisés. (19,24) En effet, pour pouvoir être inclus dans des denrées alimentaires à destination animale ou humaine, un aliment doit répondre à des normes d'innocuités. La mise sur le marché d'une denrée a lieu uniquement après avoir contrôlé que celle-ci n'est pas impropre à la consommation et qu'elle ne va pas nuire à la santé de celui qui la consomme. Actuellement, pour le cannabidiol et les extraits de chanvre, il n'y a pas d'antécédent de consommation garantissant la sûreté de leurs utilisations. Une demande en tant que « nouvel aliment » (novel food) a donc été faite auprès de l'European Food Safety Authority (EFSA) dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Mais en juin 2022, l'EFSA a suspendu l'évaluation de ces denrées, faute de données suffisantes, qui assureraient que la consommation de CBD soit sûre. Ainsi en attendant la fin de l'évaluation du cannabidiol en tant que « nouvel aliment », l'utilisation en tant que denrées alimentaires ne peut pas être faite. (19,25)

Les allégations thérapeutiques en faveur des produits à base de CBD, sont interdites sous peine de sanctions pénales à moins qu'elles soient autorisées après évaluation des critères de sécurité, d'efficacité et de qualité par les autorités compétentes comme l'ANSM, l'ANMV ou la Commission européenne. Quant aux publicités concernant les produits détenant du CBD, le fait de faire un amalgame entre la consommation de cannabis récréatif ou de favoriser la confusion peuvent être considérées comme une incitation à l'usage de stupéfiants. (19)

I.1.4. Modes de consommation et effets recherchés

Les formes consommées :

Les formes sous lesquelles sont consommées le cannabis, sont classées en 3 grandes catégories :

- La résine : elle prend la forme de barrette ou boulette d'une pâte compacte beige, brune ou noirâtre, souvent emballées dans du film plastique. Elle est obtenue par extraction des glandes cytolitiques, qui se situent sur la face inférieure des petites feuilles des sommités fleuries femelles. (4) La friction de ces feuilles laisse s'échapper une résine très gluante, qui peut contenir jusqu'à 25 % de THC. Elle porte différents noms, parmi lesquels : haschisch, shit, chichon, hasch... Il s'agit de la forme la plus consommée en France, elle est utilisée mélangée à du tabac et fumée ; c'est ce que l'on appelle un pétard, un joint ou un bédou. La résine peut être fumée à l'aide d'une pipe à eau (bang), augmentant l'effet de « défoncé ».
- L'herbe : il s'agit en fait des diverses parties de la plante (sommités fleuries, feuilles, tiges) séchées ; elle présente une odeur forte caractéristique et dont la couleur varie du vert au brun. Elle est aussi retrouvée sous le terme de : marijuana, beuh, weed... Très souvent fumée, et dans de plus rare cas elle pourra être utilisée pour la préparation de « space cake », d'infusion, de beurre de Marrakech.
- L'huile : c'est un liquide vert foncé, marron ou noirâtre, d'aspect visqueux très concentré en THC (60-70%). Cette forme est rare car très chère. Elle se consomme par ajout de quelques gouttes dans les joints. (9,17)

Les effets recherchés :

Lorsque le cannabis est consommé sous les formes qui viennent d'être citées, les effets recherchés sont variés et dépendants de chaque consommateur :

- Souvent la consommation a lieu dans le cadre festif :
 - Pour une personne sur trois, elle est alors, l'occasion d'accéder à un état de bien-être, d'euphorie, voire de « se défoncer » (ivresse cannabique). Les perceptions sont modifiées : les usagers décrivent ressentir les sentiments et émotions de manière plus intense.
 - Il peut aussi être consommé dans le but de sociabiliser plus facilement.
 - Chez la population féminine on note, un usage dans un but anxiolytique. (17)
- Néanmoins, parmi les 5 millions de fumeurs de cannabis en France, l'utilisation de ce dernier a lieu pour bon nombre d'entre eux dans un but auto-thérapeutique. Le cannabis n'est pas seulement consommé dans un but récréatif, il est pour un certain nombre d'utilisateurs le moyen de soulager une pathologie chronique qui jusque-là était insuffisamment par les thérapeutiques sur le marché. Chez ce profil de patient, le cannabis est consommé pour ses propriétés antalgiques, myorelaxante, anxiolytiques et hypnotiques. (26)

Cependant l'utilisation de cannabis n'est pas sans conséquences. En marge des effets recherchés, des répercussions sur la vie du consommateur peuvent être constatées :

- La consommation de marijuana est parfois source d'événements plus désagréables, qui sont le reflet d'une intoxication aiguë : on parle de « Bad trip », cette partie sera détaillée au niveau I.3.1. (17)
- Un risque de dérives : la consommation de cannabis peut aussi isoler. C'est le cas lorsque l'utilisateur passe de plus en plus de temps à rechercher la substance au détriment de ses activités, loisirs, amis/famille ; il s'agit de l'amorce de la dépendance. (17)
- Des problèmes avec la justice : l'utilisation de cannabis même dans un but auto-thérapeutique reste illégal, au même titre que son usage dans le cadre festif. (26) De plus, des sanctions pourront être appliquées en cas de conduite sous emprise de stupéfiants.

I.2. Pharmacologie des cannabinoïdes

I.2.1. Le système endocannabinoïde

Il existe un système cannabinoïde au sein de l'organisme composé de cannabinoïdes endogènes et des récepteurs cannabinoïdes. Ce système est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la régulation de l'appétit ou le contrôle de la douleur. (27)

Les récepteurs aux cannabinoïdes :

La majorité des effets attribués au système endocannabinoïde, ont lieu grâce à l'activation des récepteurs cannabinoïdes. Il s'agit de récepteurs couplés aux protéines G, leurs activations sont à l'origine de réaction en chaîne. Deux sous types de récepteurs cannabinoïdes ont été répertoriés : (27,28)

- Les récepteurs CB1 (CB1R) s'observent essentiellement au niveau du système nerveux central (lobe frontal, région limbique, hippocampe, cervelet) et de la moelle épinière, cependant ils ne supervisent pas les zones qui régulent la fonction cardio-respiratoire, ce qui explique la faible toxicité du cannabis. Enfin, ils sont aussi localisés en petit nombre au niveau périphérique : du cœur, des poumons, du système immunitaire, des testicules, de l'utérus... (9,29)

- Les récepteurs CB2 (CB2R), sont majoritairement situés de manière périphérique et sur les amygdales. Ils sont également retrouvés au niveau de la rate et sur d'autres organes mais en quantités moindres comparé à l'amygdale. (29)

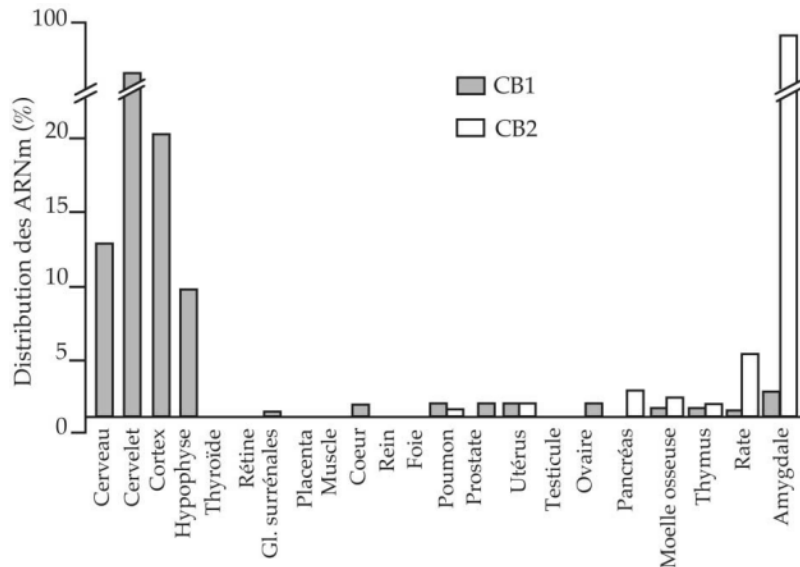


Figure 6 : Répartition des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 dans le corps
 Source : https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/expcol_2001_cannabis.

I.2.2. Les phytocannabinoïdes du cannabis : THC, CBD et autres substances

Aujourd'hui plus de 500 composants ont été découverts dans le cannabis ; dont une centaine sont regroupés sous le terme de cannabinoïdes, seules les principales substances psychoactives seront présentées Cf. figure 7. On retrouve également des terpènes, des flavonoïdes et des acides gras. (30)

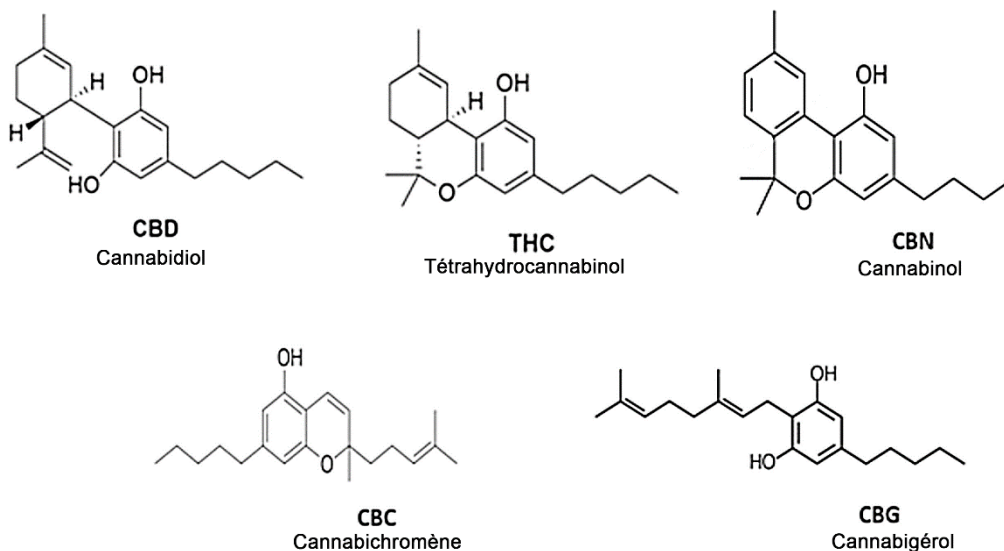


Figure 7 : Structures moléculaires des phytocannabinoïdes

Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220310817>

Le Δ^9 -trans tétrahydrocannabinol (THC) :

Le THC a permis la découverte du système endocannabinoïde, en effet après avoir constaté que le cannabis agit sur l'organisme, les chercheurs ont voulu comprendre son mécanisme d'action. Le THC est donc le phytocannabinoïde qui a la propriété de se fixer sur les récepteurs CB1 et CB2 et par conséquent il peut produire les mêmes effets que les endocannabinoïdes.

On attribue au THC de nombreux effets qui peuvent être recherchés à des fins récréatives mais aussi thérapeutiques :

- En se fixant sur les récepteurs CB1 de l'hippocampe, du lobe frontal et du cervelet, il endommage les facultés cognitives. (9)
- Les symptômes de l'ivresse cannabique seraient plutôt liés à l'interaction du THC avec divers récepteurs, par exemple l'action de ce cannabinoïde sur les récepteurs GABA est responsable du sentiment de bien-être (diminution du stress et une amélioration de l'humeur), d'euphorie. (9)
- Le THC donne aussi la possibilité de soulager certaines situations pathologiques grâce à son effet :
 - Analgésique : il soulage la douleur grâce à la possibilité des cannabinoïdes à moduler les récepteurs opioïdes de type mu et delta, mais aussi car le THC est capable d'interagir avec le système des endorphines. (9)
 - Antiémétique,
 - Antispasmodique et sur la relaxation musculaire,
 - Anticonvulsivant,
 - Bronchodilatateur,
 - Il diminue la pression intraoculaire.
 - En outre, il peut s'avérer bénéfique en cas de troubles du sommeil : à faible dose le THC permet de faciliter l'endormissement et d'accroître le sommeil lent et la durée du sommeil. En revanche, les fortes doses de THC auraient tendance à perturber le sommeil. (28)

Mais lorsque des quantités importantes de THC sont consommées, les utilisateurs décrivent un état anxieux et dépressif qui correspond au « Bad trip ». (31)

D'autres part, on impute au THC des effets physiologiques que l'on peut qualifier d'effets secondaires : une augmentation de l'appétit, une diminution de la qualité des spermatozoïdes (une morphologie différente de ceux-ci ainsi qu'un nombre et une mobilité moindre), une hyposialie. Le THC influe sur certaines hormones tel que GnRH et TRH qui subissent une inhibition de leur libération tandis que la prolactine, FSH et LH sont libérés en plus petite quantité. (28)

Le Cannabidiol (CBD) :

A l'opposé du THC, les effets thérapeutiques qui sont attribués au cannabidiol ne sont pas le simple fait d'une action sur le système endocannabinoïde. Effectivement, en plus de se lier aux récepteurs CB1 et CB2, le cannabidiol agit auprès de plusieurs récepteurs, lui conférant de multiples propriétés médicinales. Son fort pouvoir thérapeutique ainsi que son rôle psychoactif quasi-nul contribuent à l'extension des produits à base de cannabidiol sur le marché français.

Tableau 1 : Propriétés pharmacodynamiques du CBD sur les récepteurs et leurs effets cliniques associés (28,30,32)

RECEPTEURS	FONCTIONS	EFFETS CLINIQUES
CB1R	Modulateur allostérique et antagoniste indirect	Antidépresseur, anxiolytique, analgésique.
CB2R	Modulateur allostérique et antagoniste indirect	Analgésique, anti-inflammatoire.
5-HT_{1A}	Agoniste indirect	Propriété antipsychotique ¹ , antidépresseur, anxiolytique, antiépileptique.
TRPV1	Agoniste	Propriété antipsychotique ¹ , antiépileptique, antitumoral.
GPR55	Antagoniste	Antiépileptique.
CANAUX CA²⁺ DE TYPE T	Antagoniste	Antiépileptique
GABA_A	Modulateur	Inhibition du récepteur = somnolence.

En plus des effets qui viennent d'être cités, le CBD est reconnu pour son action au niveau musculaire ; il améliore les dystonies et diminue la spasticité. Le CBD serait également en mesure de produire un effet neuroprotecteur en luttant contre les effets du THC. (28,32)

Souvent lorsque l'on parle de cannabidiol, on pense que cette substance ne possède pas d'effet psychoactif, ce qui est faux en réalité. Certes son rôle psychoactif est faible mais des études ont démontré son action sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques au niveau du cerveau, c'est d'ailleurs pour cela que l'on attribue un rôle de somnolence et de sédation au CBD. (23)

¹ Propriété antipsychotique, c'est-à-dire que les fortes doses de CBD (800 mg/jour) limitent les symptômes positifs (délire, hallucination...) qui sont retrouvés dans les troubles psychotiques.

Les autres phytocannabinoïdes :

- Le cannabinol (CBN), est le composé de dégradation issue du THC. Pour autant, il ne s'agit pas d'une substance inactive. Grâce à sa structure chimique proche de celle du CBD, il peut avoir un effet anticonvulsivant et elle lui offre la possibilité de se fixer sur le CB2R afin de jouer un rôle anti-inflammatoire (inhibition des cytokines pro-inflammatoire). Chez l'animal on lui confère un caractère orexigène et il a démontré qu'il pouvait abaisser la pression intraoculaire. Par ailleurs, il ne possède pas d'effet psychoactif utilisé seul, mais le cannabinol pourrait être en mesure de moduler, les effets psychotropes du THC lorsqu'ils sont consommés de façon concomitante. En effet, le CBN potentialiserait partiellement la sensation d'ivresse, d'étourdissement du THC ; en revanche le cannabinol n'a pas d'impact sur les fonctions physiologiques modifiées par le THC (tension artérielle, fréquence cardiaque, température corporelle, sensibilité à la douleur). (33–36)
- Le cannabichromène (CBC), est principalement retrouvé dans le cannabis séché qui a été récolté récemment. On ne lui attribue pas d'effet psychoactif, mais des études réalisées sur les animaux ont montré plusieurs intérêts thérapeutiques. On a découvert que le cannabichromène possède un rôle en tant qu'analgésique grâce à l'altération des protéines TRPV1 et TRPA1, qui sont impliquées dans le mécanisme nociceptif. Le CBC aurait la propriété de limiter l'inflammation au niveau intestinale et la sévérité des symptômes dans la maladie de Crohn ou les colites ulcéreuses, en se servant de sa capacité à inhiber les enzymes cyclooxygénases ainsi que les prostaglandines. Par ailleurs, plusieurs études ont mis en lumière de potentiel effet anti-microbien, antidépresseur et antinéoplasique. Ce dernier bien qu'intéressant semble compliqué à appliquer chez l'Homme du fait des doses très élevées qu'il requière. (33,36,37)
- Le cannabigérol (CBG), il est le précurseur des autres cannabinoïdes et donc difficilement détecté dans les échantillons de plantes. Comme les deux cannabinoïdes précédents, il n'a pas d'effet psychoactif mais on lui confère divers intérêts thérapeutiques. Le CBG possède la capacité de réduire la croissance bactérienne mais aussi la croissance cellulaire concernant les cellules cancéreuses du sein et du côlon. Cependant son application dans la clinique humaine est compromise par les doses importantes qui sont nécessaires. Grâce à son action inhibitrice des lipoxygénases, des cyclooxygénases 1 et 2, ainsi que des prostaglandines le cannabigérol détient un rôle anti-inflammatoire. Il peut agir comme analgésique à l'aide de sa composante d'agoniste des récepteurs adrénergique α_2 . Par ailleurs, il a été constaté que le CBG joue un rôle d'antidépresseur en bloquant le récepteur 5-HT_{1A} et en empêchant l'absorption de l'anandamide. Enfin chez le rat il est impliqué dans la stimulation de l'appétit en augmentant la fréquence de prise de repas. (33,36,37)

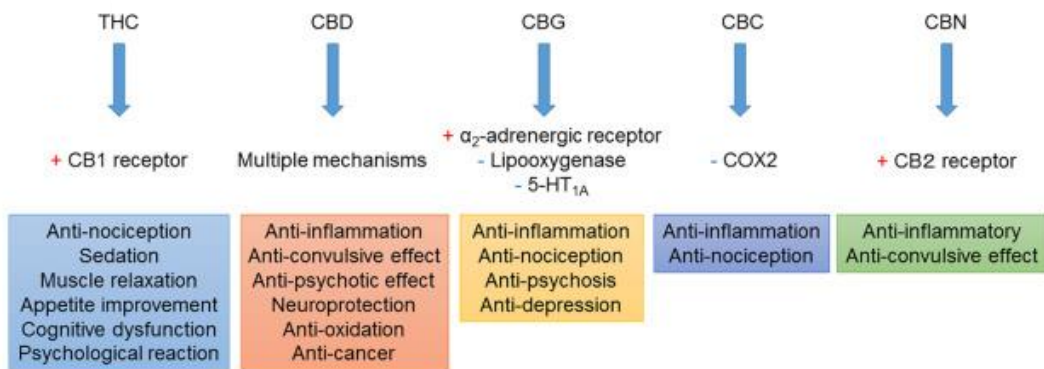


Figure 8 : Effets pharmacologiques des principaux phytocannabinoïdes
 Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443920301162>

- Et de façon moindre par rapport aux phytocannabinoïdes, on note la présence dans les fleurs et feuilles de cannabis : des flavonoïdes qui donnent à la plante sa couleur et des terpènes qui sont responsables de l'odeur caractéristique du cannabis et de son goût. Ces substances pourraient également avoir des effets thérapeutiques (anti-inflammatoire, anxiolytique, anti-oxydant, antibiotique, antifongique, antidépresseur) ; mais pour le moment ils n'ont pas été confirmés chez l'homme. (38)

I.2.3. Pharmacocinétiques des cannabinoïdes

Mais alors, est-ce que les différentes présentations sous lesquelles sont retrouvées le cannabis, permettent d'agir de la même manière sur l'organisme ?

La pharmacocinétique et notamment l'absorption des cannabinoïdes dépend en grande partie de la façon dont est consommé le cannabis :

- Absorption :

Lorsque la voie inhalée est utilisée, le délai d'apparition des troubles neuropsychiques induit par le cannabis est rapide. En effet, les concentrations maximales en THC et CBD au niveau plasmatique sont atteintes en 3 à 10 minutes. A noter que pour les consommateurs réguliers de cannabis, les concentrations en THC peuvent être plus importantes que chez les usagers occasionnels, du fait d'une accumulation et d'un relargage dans le temps du THC et probablement grâce à une meilleure capacité à inhaler les composées.

Si le cannabis est ingéré par voie orale, il faut compter entre 30 min et 1h pour voir apparaître ces effets. De plus, les concentrations en THC sont plus faibles par rapport à la voie inhalée. (9,39)

Les cannabinoïdes étant des composés lipophiles, leur diffusion à travers la peau est limitée, cependant le CBD semble pénétrer plus facilement la couche aqueuse de la peau grâce à son pouvoir hydrophobe moindre que le THC. (9,39)

Dans le cadre de l'usage du cannabis thérapeutique, l'utilisation du traitement de fond se fait sous forme de gouttes buvables (THC et CBD). Il est possible d'utiliser les sommités fleuries pour le traitement aigu. La forme fumée (combustion) n'est pas recommandée à cause de la toxicité pulmonaire. Il sera ainsi préféré sous forme vaporisée. Leurs pharmacocinétiques sont similaires mais la vaporisation représente un danger moindre pour l'arbre bronchique du fait de l'absence de composés pyrolytiques liés à la combustion. (39)

- Distribution :

La grande lipophilie des cannabinoïdes contribue à une distribution rapide de ces derniers vers les organes fortement vascularisés, comme le cœur, le foie, les poumons et vers le cerveau qui a en plus la particularité d'être riche en phospholipides. D'autre part, la lipophilie de ces composés contribue à leur stockage au niveau du tissu adipeux, par la suite, ils pourront être progressivement relargués dans la circulation sanguine, ainsi les performances psychomotrices peuvent être perturbées pendant 1 à 2 jours et les cannabinoïdes peuvent perdurer dans l'organisme pendant plusieurs semaines. (9,39)

D'autre part, la consommation de cannabis chez la femme enceinte et allaitante est prohibée, en raison de l'effet psychoactif du THC qui serait délétère pour l'enfant. En effet, cette molécule traverse la barrière fœto-placentaire et peut s'accumuler au niveau du lait maternelle. (39)

- Métabolisme :

Les cannabinoïdes sont métabolisés en grande partie au niveau hépatique, grâce à l'action de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 450). Or le CYP 450 joue un rôle majeur dans la métabolisation de nombreux médicaments (antibiotique, antituberculeux, anticoagulant oraux, contraceptif...) ce qui veut dire qu'ils peuvent entrer en compétition avec les cannabinoïdes lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Par conséquent, la consommation de cannabis a la possibilité de modifier la pharmacocinétique des médicaments qui utilisent les mêmes cytochromes. (9,39)

Le THC est principalement métabolisé au niveau du foie, mais il peut également l'être au niveau des tissus exprimant le CYP450, tel que le cerveau et l'intestin grêle. La métabolisation du THC contribue à la formation de deux métabolites : le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) qui possède une activité psychoactive, il est ensuite catabolisé en 11-carboxy-THC (11-COOH-THC) n'ayant pas d'effet psychoactif. (39)

Le CBD, quant à lui, subit une hydroxylation, permettant la formation de 7-hydroxy-cannabidiol (7-OH-CBD). Actuellement, les données concernant l'activité pharmacologique de ce métabolite sont insuffisantes. (39)

- Élimination :

Concernant le THC, il est éliminé par les fèces et l'urine après glucuronidation du 11-carboxy-THC. La demi-vie du THC dans l'organisme, est estimée à 22 heures.

Le CBD lui aussi possède une demi-vie longue, jusqu'à 31 heures après inhalation et pourrait même atteindre 2 à 5 jours chez les consommateurs quotidiens. Afin d'être éliminé le 7-OH-

CBD subit un second cycle entéro-hépatique avant d'être excrété dans les selles et en plus petite quantité dans l'urine. (39)

I.2.4. Quelques mots sur les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse ou « spice », représentent tout un ensemble de molécules mimant les effets Δ 9-tétrahydrocannabinol. Au départ, ces substances ont été synthétisées par les scientifiques dans un but thérapeutique : comprendre comment les cannabinoïdes agissent dans le corps, mais aussi évaluer leurs éventuels pouvoir médicinal (gestion des douleurs chroniques, impact dans les maladies neurodégénératives et dans les cancers...). Toutefois les difficultés à séparer les psychoactifs non désirés des propriétés thérapeutiques attendues, ont mis fin à l'utilisation des cannabinoïdes de synthèse dans le domaine médical.

Depuis environ une quinzaine d'années, plusieurs de ces molécules sont vendues sous la dénomination « d'euphorisants légaux ». Ils sont qualifiés de « légaux » car la grande diversité chimique de ces cannabinoïdes permet l'apparition rapide de nouvelles molécules sur le marché, bénéficiant ainsi d'un vide juridique permettant leur commercialisation. Cependant, en France, certaines substances sont répertoriées et contrôlées : JWH-018, HU-210, CP47,497-C8.

Les « euphorisants légaux » se composent donc de cannabinoïdes de synthèses principalement pulvérisés sur un mélange d'herbes à fumer ne contenant ni tabac, ni cannabis. Ils sont parfois retrouvés mélangés à d'autres substances psychoactives comme la résine de cannabis ou l'ecstasy et depuis quelques temps sous formes de liquide pour cigarettes électroniques.

Lorsque le « spice » est consommé des effets similaires à une consommation de cannabis sont ressentis. En effet, ils agissent comme des agonistes des récepteurs cannabinoïdes cependant leurs structures chimiques ne se limitent cependant pas à un dibenzopyrane comme c'est le cas pour le THC. Parmi les critères chimiques retrouvés dans la majorité des cannabinoïdes, on note qu'ils sont très souvent composés de 22 à 26 atomes de carbone (contribuant à leur volatilisation lorsqu'ils sont fumés) et possèdent une chaîne latérale dont au moins 4 à 9 atomes de carbone sont saturés. Ces substances sont liposolubles, elles peuvent donc avoir une longue demi-vie et par conséquent un effet psychoactif accentué dans le temps.

Ils sont beaucoup plus puissants que les phytocannabinoïdes et par conséquent ils provoquent des intoxications de masse. Parmi les signes d'une intoxication au cannabinoïdes de synthèse, on recense : nausée, agitation et tachycardie. Dans de rare cas, ils peuvent être responsables de convulsions, d'une atteinte rénale, de rhabdomyolyse, à l'origine d'accident vasculaire cérébraux ou d'une crise cardiaque. Ils peuvent donc entraîner la mort, s'ils agissent sur d'autres fonctions physiologiques de l'organisme que les récepteurs cannabinoïdes. (40,41)

I.3. Les maladies induites par la consommation de cannabis

I.3.1. Les conséquences à court terme induites par une intoxication au cannabis

Les effets à court terme induits par le cannabis peuvent se définir comme des signes d'intoxication qui apparaissent après un court laps de temps lors d'une seule consommation.

Les effets que l'on peut décrire sont variés et dépendent de plusieurs facteurs :

- le mode d'administration (oral, fumée),
- la dose reçue (de plus en plus les produits consommés contiennent de forte teneur en THC (12)),
- si le sujet est naïf ou non, concernant la consommation de cannabis,
- si plusieurs psychotropes sont pris de façon concomitante (alcool par exemple),
- l'état psychique du sujet au moment de la consommation (les attentes envers la substance, l'humeur, le cadre de la consommation...). (16)

Les signes d'une intoxication à court terme au cannabis, sont en premier lieu une perturbation des niveaux de conscience avec une altération :

- Des facultés cognitives et de la coordination (diminution de la concentration et de l'attention, des difficultés de la coordination motrice et dans la prise de décision, des troubles de mémoire, augmentation du temps de réaction, de l'impulsivité, de la prise de risque, somnolence) ;
- De la perception (distorsion de la réalité visuelle et auditive) ;
- Du comportement (euphorie, sentiment de tranquillité). Ces signes d'ivresse cannabique, sont très souvent recherchés dans le cadre d'une consommation récréative.
- Et de plusieurs autres fonctions psychophysiologiques (effet antinociceptif). (16)

La consommation de cannabis est également responsable de plusieurs manifestations cliniques sur d'autres organes :

- Sur le système cardiovasculaire, elle provoque tachycardie causant palpitation et une diminution de la tolérance à l'effort chez les personnes souffrant de syndrome coronarien. Elle est à l'origine d'une vasodilatation qui se traduit par des yeux rouges (hyperhémie conjonctivale), des céphalées, une hypersudation et une hypotension orthostatique.
- Sur le système bronchopulmonaire : l'activité bronchodilatatrice associée au pouvoir irritant des composés formés lors de la combustion sont à l'origine de toux.
- Diverses manifestations somatiques : un effet orexigène, une rétention des urines, une éruption cutanée... (29)

Chez certains néo-consommateurs, il a été constaté des nausées, des vomissements, des sueurs froides, des tremblements, des crises d'anxiété, une sensation d'étouffement ou de confusion. Les distorsions sensorielles peuvent évoluer en hallucinations, en un sentiment de persécution et peuvent être à l'origine de crise de panique pouvant aller jusqu'à la perte

connaissance. On parle dans ce cas-là de « Bad trip » pour décrire ce phénomène. Ces signes peuvent aussi être rencontrés chez les usagers réguliers mais qui utilisent le Cannabis sous une forme différente ou un produit plus puissant, c'est-à-dire contenant de forte dose de THC. (17,31)

Pour aider les professionnels de santé à déceler ce problème d'intoxication aiguë, ils peuvent se servir des critères de diagnostics du cannabis définis dans le manuel diagnostiques et statistiques des troubles mentaux 5^{ème} édition (DSM-5). Cf. figure 9

Intoxication par le cannabis

Critères diagnostiques

- A. Usage récent de cannabis.
- B. Changements comportementaux ou psychologiques problématiques, cliniquement significatifs (p. ex. altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développés pendant ou peu après l'usage du cannabis.
- C. Au moins deux des signes ou symptômes suivants, se développant dans les 2 heures qui suivent l'usage du cannabis :
 1. Conjonctives injectées.
 2. Augmentation de l'appétit.
 3. Sécheresse de la bouche.
 4. Tachycardie.
- D. Les symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

Figure 9 : Outil de diagnostic d'une intoxication aiguë au cannabis
Source : <https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/msbcannabis.pdf>

Les risques d'overdoses fatales lors de la consommation de cannabis sont très faibles. Tout d'abord puisque l'on estime qu'il faudrait consommer en une fois entre 15 et 70 g de THC si on extrapole les résultats des études réalisées chez les rongeurs, or cette quantité représente une dose que même les grands consommateurs n'atteignent pas en une journée. (16)

La conduite sous emprise de cannabis est interdite, en effet, on sait aujourd'hui que le nombre d'accidents graves encourus est multiplié par 1,8. Ils sont notamment la conséquence d'une augmentation du temps de réaction (difficulté de prise de décision), de l'altération de la coordination des mouvements ainsi que la vision et l'audition. (42)

I.3.2. Maladies induites à long terme

Le diagnostic de dépendance :

L'un des effets qui survient lorsque le cannabis est consommé sur le long terme et auquel l'on pense lorsque l'on parle de drogue, c'est la dépendance. La dépendance cannabique se définit par :

- Une envie impérieuse à consommer du cannabis.
- Une difficulté à contrôler sa consommation, que ce soit dans le but de procurer du plaisir ou de supprimer une tension.

- Des signes de sevrage si la marijuana est consommée en plus petite quantité ou si elle n'est plus consommée. Les symptômes de sevrage sont une exacerbation de l'anxiété, un manque de concentration, d'irritabilité, d'insomnie, de trouble d'appétit et il peut apparaître un épisode dépressif...
- L'apparition du phénomène de tolérance, qui se caractérise par la nécessité d'augmenter les doses consommées afin d'atteindre les mêmes effets qu'auparavant produits par de plus petites doses.
- Le temps accordé à la recherche du Cannabis et à sa consommation prend une part de la journée du consommateur de plus en plus importante au détriment des autres centres d'intérêts.
- Malgré l'apparition d'effets néfastes (cancer du poumon, stéatose, trouble de la personnalité...) que l'on peut directement assimiler à la consommation de cannabis, persistance de la consommation de cette drogue. (16)

Le test de repérage :

Il existe un outil à la disposition des professionnels de santé, qui permet d'évaluer si la consommation d'un individu comporte un risque de dépendance au cannabis. Il s'agit du test de repérage d'abus de cannabis (Cannabis Abuse Screening Test : CAST). Cf : figure 10. Cet outil est composé de 6 questions et s'appuie sur des problèmes sociaux et sanitaires qui peuvent être rencontrés lors de l'usage du cannabis et de manière indépendante par rapport à la fréquence de consommation. (14)

Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis ?
 Non

Oui

Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule réponse par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis <u>avant midi</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Avez-vous fumé du cannabis <u>lorsque vous étiez seul(e)</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Avez-vous eu des <u>problèmes de mémoire</u> quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Des <u>amis</u> ou des <u>membres de votre famille</u> vous ont-ils <u>dit</u> que vous devriez <u>réduire</u> votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Avez-vous essayé de <u>réduire</u> ou d' <u>arrêter</u> votre consommation de cannabis <u>sans y arriver</u> ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Avez-vous eu des problèmes <u>à cause de</u> <u>votre consommation</u> de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Figure 10 : Questionnaire CAST

Source : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxsst9.pdf>

Si le résultat total obtenu est inférieur à 3, la consommation actuelle de cannabis ne présente pas de risque de dépendance. En revanche, si le score total atteint la valeur de 7 ou plus, il existe un risque important de dépendance pour cet usager.

Altération des fonctions cognitives :

On peut aujourd'hui affirmer que l'usage prolongé de cannabis est en cause dans l'altération des fonctions cognitives. En effet, les conclusions de plusieurs études, convergent vers le fait que des troubles de la mémoire, de l'attention et de l'apprentissage sont étroitement liés à l'âge du début de la consommation (moins de 15 ans), mais aussi à la fréquence, à la durée et aux doses de THC cumulées consommées. Ces déficits peuvent s'expliquer par l'apparition de changements structurels visibles par IRM notamment au niveau du cortex préfrontal et du cervelet, ainsi qu'une réduction du volume de l'hippocampe. (16)

Risques de schizophrénie :

Il semble également, qu'il existe un lien étroit entre l'usage régulier de Cannabis et l'apparition de certaines psychoses, notamment la schizophrénie. En effet, les personnes consommant des formes de Cannabis fortement dosé en THC sont sujettes à développer plus jeunes ce trouble. De plus, si la consommation a débuté chez les sujets de moins de 15 ans, le risque de voir se développer une schizophrénie est 3 à 5 fois plus importante que chez le sujet jeune n'ayant pas expérimenté ce psychotrope. Cependant, on ne peut pas imputer directement la schizophrénie à l'usage de cannabis comme il est souvent le cas, mais bien à un ensemble de facteurs (précocité, forte concentration en THC, génétique...) étant donné que depuis quelques années les chiffres concernant l'usage de cannabis augmentent régulièrement, sans pour autant constater une hausse significative de l'incidence de la schizophrénie. (16,42)

Autres troubles mentaux :

Si un lien peut être établi, entre consommation prolongée de Marijuana et schizophrénie, il s'avère compliqué de confirmer que les troubles de l'usage de Cannabis sont responsables d'anxiété, dépression, troubles bipolaires, troubles de l'alimentation... Effectivement, à l'heure actuelle on ne peut pas affirmer lequel de ces troubles mentaux ou du trouble de la consommation est le responsable ou la conséquence de l'autre. Il est néanmoins établi que la consommation de cannabis pourrait précipiter une décompensation chez les sujets avec des antécédents de pathologies psychiatriques. (9,16)

Risques pulmonaires :

Contrairement au tabagisme, les fumeurs réguliers de cannabis seul, ne présenteraient pas de risque accru de bronchopneumopathie chronique obstructive. Ils peuvent néanmoins présenter les symptômes de bronchites chroniques comme une respiration sifflante, de la toux ou une augmentation des expectorations qui est la conséquence d'une diminution des cellules ciliées remplacées par des cellules sécrétant le mucus. Ces symptômes sont réversibles avec l'arrêt de l'usage de Cannabis fumé. Évidemment, le fait de fumer n'est pas sans conséquence sur le long terme, on peut noter une légère augmentation de la résistance des voies respiratoires imputables à l'œdème causé par la fumée. D'autre part, la fonction

pulmonaire est altérée plus rapidement par rapport aux naïfs mais moins lentement que chez les consommateurs de tabac. (16)

Risques cardiovasculaires :

Le nombre de complications cardiovasculaires est multiplié par 3 à la suite d'une consommation de Cannabis fumé, mais ces complications sont dues à la fumée qui altère la fonction endothéliale au niveau vasculaire et non au THC. On recense un risque de syndrome coronarien aigu, d'accident vasculaire cérébral. Chez les patients ayant présentés récemment un infarctus du myocarde dans l'heure suivant la consommation de Marijuana, le risque de subir un nouveau infarctus du myocarde est quatre fois plus important. On peut attribuer ces événements en partie à un vasospasme et une augmentation du taux de carboxyhémoglobine. (16)

Risques de cancers

Concernant les cancers, il est à l'heure actuelle difficile d'assurer que la marijuana sur le long terme soit la cause de cancer des poumons et des voies aériennes supérieures (langue, bouche, œsophage), étant donné que de nombreuses études n'ont pas contrôlés les autres facteurs de risques importants comme le tabagisme et l'alcoolisme. Mais il serait plus adapté de dire que ces cancers sont quand même favorisés, par l'utilisation du cannabis fumé, en effet la combustion crée les mêmes composants nocifs que le tabagisme, or ce sont ces produits qui sont carcinogènes. Là encore il ne s'agirait pas du THC, ni des autres cannabinoïdes qui seraient donc en cause, mais bien de la fumée. Par ailleurs, il a été constaté que chez les consommateurs réguliers de cannabis, le risque de développer un cancer des testicules est majoré par rapport aux personnes n'ayant pas d'antécédents d'usage de cette drogue. Ce fait peut s'expliquer par la présence des récepteurs cannabinoïdes au niveau des testicules. Concernant les cancers infantiles, le cannabis fumé apparaît comme l'un des nombreux facteurs de risque mais on ne peut pas lui attribuer une relation cause-conséquence. (16)

Risque hépatique :

La présence des récepteurs CB1 et CB2 au niveau du foie combiné à un usage répété et prolongé dans le temps de cannabis, peut à l'origine pathologie hépatique tel qu'une perturbation du métabolisme glucido-lipidique, de stéatose, ou d'une hypertension portale. (9)

Risque sur la reproduction :

Des répercussions concernant la spermatogénèse sont également imputées à une consommation sur le long terme de cannabis. Elle serait, la cause d'une diminution du nombre de spermatozoïdes et d'un affaiblissement de leur mobilité, de plus chez les consommateurs réguliers la proportion de spermatozoïdes anormaux dans le sperme est augmentée. (9)

I.4. Le cannabis thérapeutique

I.4.1. L'expérimentation du cannabis thérapeutique

Depuis mars 2021, l'expérimentation du cannabis médical a débuté. L'objectif de cette expérimentation n'est pas de légaliser la consommation de cannabis, ni d'évaluer l'efficacité en tant que traitement mais d'évaluer la faisabilité de la mise à disposition (condition de prescription et de délivrance) du cannabis dans le cadre médical et de collecter des données concernant l'efficacité et la sécurité du cannabis à usage médical pour la première fois en France. Plusieurs facteurs ont poussé la France à se lancer dans l'expérimentation du cannabis médical :

- Une demande croissante des patients et des professionnels de santé à son accès ;
- Les données scientifiques démontrant un intérêt thérapeutique face à divers symptômes ;
- Mais aussi l'autorisation d'utiliser le cannabis dans le cadre médical dans différents pays du monde et en Europe.

L'expérimentation pourra inclure jusqu'à 3000 patients en file active, elle s'étend sur une période de 2 ans et devait se terminer en mars 2023 initialement. (43)

Mais dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2023, un prolongement d'un an concernant l'expérimentation du cannabis vient d'être adopté. (44)

Inclusion et parcours des patients :

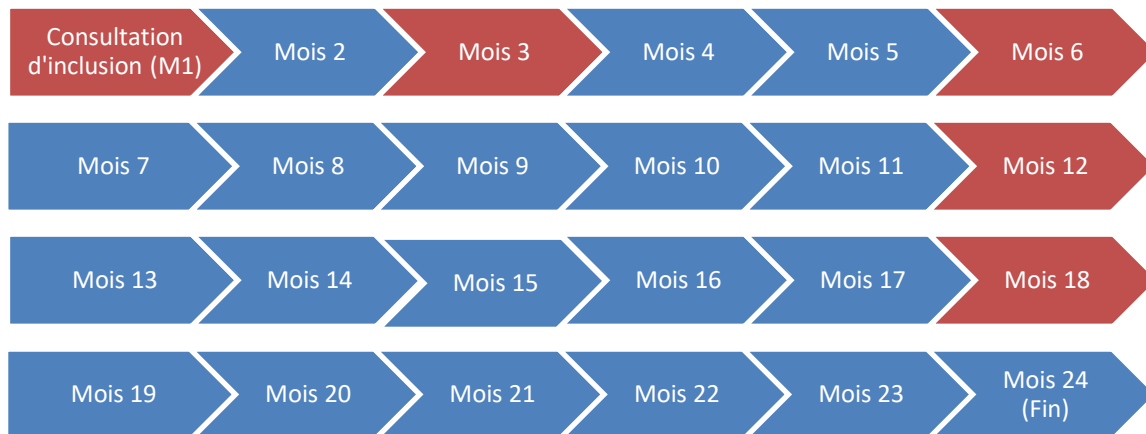
Pour participer à l'expérimentation deux chemins peuvent être empruntés. Dans le premier cas, c'est le médecin d'un centre de référence qui va proposer à ses patients répondant aux critères d'inclusions, s'ils veulent tenter l'expérience. L'autre possibilité correspond à un parcours plus actif du patient, c'est lui qui entame les démarches :

- S'il est déjà suivi par un médecin d'une structure de référence, le patient peut discuter avec lui de son envie d'y participer.
- S'il n'est pas en relation avec une structure de référence, il peut en parler avec son médecin traitant. Le médecin devra alors vérifier si le patient fait bien partie du cadre des indications et pourra l'orienter vers le centre le plus adapté.

Dans tous les cas, la décision finale d'inclure ou non un patient, revient à un médecin d'un centre de référence. Pour cela, lors de la consultation d'inclusion, le médecin vérifie l'indication thérapeutique et si patient ne présente pas de contre-indications (antécédent de troubles psychotiques, femme enceinte et allaitante, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique). De plus, le médecin lui explique les enjeux, les possibles effets indésirables, les modalités de l'expérimentation (la conduite d'engins motorisés est interdite) ... afin de recueillir un consentement éclairé. A la fin de la consultation, il sera inscrit sur le registre de suivi des patients (Recann) et obtiendra un carnet de suivi et une attestation d'inclusion.

Le patient peut alors choisir d'effectuer tout son parcours auprès du médecin de la structure de référence ou bien de désigner son médecin généraliste pour le suivre au cours des consultations dites simples. Le retrait des médicaments contenant du cannabis peut se faire au sein d'une pharmacie à usage intérieure ou au sein d'une pharmacie en ville. Tous les

professionnels de santé intervenant dans la prescription et la délivrance de cannabis, doivent avoir suivi une formation en ligne proposé par l'ANSM. (43,45,46)



Consultations complexes : elles sont réalisées par les médecins des structures de référence. Au cours de celles-ci sont consignés sur le registre Recann, les données concernant le bénéfice clinique du cannabis médical, l'efficacité et les effets indésirables. Elles sont aussi l'occasion de faire le point sur le circuit prescription-délivrance.

Consultations simples : elles sont effectuées par le médecin généraliste ayant suivi la formation ou le médecin du centre de référence. En fonction des faits rapportés par le patient, un ajustement de la posologie peut avoir lieu. (46)

Figure 11 : Parcours des patients au cours de l'expérimentation du cannabis thérapeutique

Les indications :

L'usage du cannabis médical n'est pas un traitement de première intention, il est destiné aux patients pour lesquels les solutions thérapeutiques (médicamenteuses ou non) proposées par leur médecin sont soit mal tolérées ou si le bénéfice clinique est insuffisant. (43)

Ainsi dans le cadre de l'expérimentation en cours, 5 indications ont été retenues :

- Les douleurs neuropathiques réfractaires médicamenteuses ou non. Ce peut être le cas des douleurs neuropathiques post-chirurgicales ou post-traumatiques, des douleurs post-AVC, des douleurs fantômes, des douleurs post-zostériennes, des sciatiques chroniques... (47)
- La spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central. Comme le nom l'indique, cette catégorie inclut la sclérose en plaque mais aussi la spasticité diffuse douloureuse et les blessures médullaires. (48)
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes (syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet). Dans cette indication, les enfants à partir de 18 mois peuvent participer à l'expérimentation si une pharmacorésistance a été constatée sur au moins trois médicaments. Chez les sujets majeurs, les critères sont plus restrictifs, on prend en compte le nombre de crises par mois (une moyenne de supérieure ou égal à 4 crises par mois et l'absence d'un intervalle entre chaque crise supérieure à 21 jours). On considère également, le nombre de

molécules auxquelles le patient est résistant : dans le cadre de l'épilepsie focale au minimum 5 médicaments doivent avoir été essayé, tandis que pour l'épilepsie généralisée, il faut avoir constaté l'échec d'au moins 4 molécules. (49)

- Certains symptômes rebelles liés au cancer ou aux traitements utilisés en oncologie. Les symptômes que l'on cherche à soulager sont : la douleur, la fatigue, les troubles du sommeil, les nausées et vomissements, la perte d'appétit et des symptômes émotionnels tels que l'inquiétude et la tristesse. La participation du patient à l'expérimentation du cannabis médical peut avoir lieu en dehors ou en cours du traitement cancéreux, il est important de tenir compte des possibles interactions médicamenteuses afin de ne pas réduire les chances de guérison du cancer du patient. Il sera donc dans tous les cas demander l'accord d'un oncologue. Depuis avril 2022, même les patients actuellement sous hormonothérapie peuvent se joindre à l'expérimentation du cannabis médical. (50) Quelques règles restent à respecter :

Tableau 2 : Précautions à prendre lors de l'inclusion dans l'expérimentation, concernant les patients sous hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein ou du cancer de la prostate (50)

	<i>CBD</i>	<i>THC</i>
<i>Tamoxifène</i>	<p><i>Légère diminution de la concentration</i> en Tamoxifène, mais l'impact sur le bénéfice clinique est négligeable.</p> <p>⇒ Association possible</p>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en THC utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>
<i>Anti-aromatases : Anastrozole, Exemestane</i>	<p>Les données actuelles sont insuffisantes mais semblent s'orienter vers une <i>diminution de l'effet de ces molécules</i>.</p> <p>⇒ Association à l'appréciation de l'oncologue en fonction du but thérapeutique souhaité (ex : traitement palliatif ...)</p>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en THC utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>
<i>Anti-aromatase : Létrozole</i>	<p><i>Augmentation de la concentration</i> en Létrozole, donc le bénéfice clinique est conservé.</p> <p>⇒ Association possible mais surveillance des effets indésirables</p>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en THC utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>
<i>Abiratérone, Darolutamide, Cyprotérone</i>	<p><i>Augmentation de la concentration</i> de ces molécules, donc le bénéfice clinique est conservé.</p> <p>⇒ Association possible mais surveillance des effets indésirables</p>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en THC utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>
<i>Enzalutamide, Apalutamide, Analogue Gn-RH et Dégarelix</i>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en CBD utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>	<p>Pas d'interactions avec les concentrations en THC utilisées dans le cadre de l'expérimentation.</p> <p>⇒ Association possible</p>
<i>Inhibiteurs de checkpoints : Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab, Atézolizumab, Durvalumab, Avelumab</i>	<p>Les données actuelles sont insuffisantes mais semblent s'orienter vers une <i>diminution de l'effet de ces molécules</i>.</p> <p>⇒ Association à l'appréciation de l'oncologue en fonction du but thérapeutique souhaité (ex : traitement palliatif ...)</p>	

- Certaines situations palliatives. Il s'agit des mêmes symptômes que la catégorie précédente. Si le patient poursuit une chimiothérapie palliative, l'inclusion à l'expérimentation se fait la encore en accord avec l'oncologue. (51)

Les formes médicamenteuses :

Plusieurs formes sont autorisées dans le cadre de l'expérimentation du cannabis médical, parmi elles :

- Des formes orales (comprimés sublinguaux, huile de cannabis contenue dans des capsules, huile de cannabis administrée par voie orale) ;
- Les sommités fleuries séchées qui sont destinées à être vaporisées, produisant ainsi un nuage de gouttelettes (aérosol) qui pourra être inhalé. Cette forme vaporisée a été préférée à la forme fumée, car elle est moins nocive pour l'arbre bronchique. Contrairement à la combustion, la vaporisation permet de chauffer les fleurs sans qu'elles ne brûlent. Ainsi il y a moins de dioxyde de carbone et de monoxyde de carbone qui sont libérés, or ce sont ces substances qui sont néfastes pour le poumon et qui sont responsables de cancer pulmonaire. Le cannabis fumé quant à lui reste exclu de l'expérimentation pour les raisons expliquées précédemment.

Pour chacune de ces trois formes mises à disposition, il existe des ratios THC/CBD différents. Dans chaque catégorie médicamenteuse, il est commercialisé une forme THC dominant, une forme CBD dominant et une forme pour laquelle le ratio THC/CBD est équilibré.

Ces différentes formes mises à disposition ont pour but de soulager au maximum le patient, de cette manière les formes huileuses (capsules et solutions buvables) ont plutôt une visée de « traitement de fond » ; alors que les formes telles que les comprimés sublinguaux et les fleurs séchées vaporisées possèdent un effet immédiat. (43,52–54)

Prescription et délivrance :

Précédemment, il a été expliqué que les prescripteurs et les pharmaciens doivent avoir validé une formation, dans le cadre du cannabis médical. A noter qu'actuellement, il n'existe pas de protocole de prescription, la posologie de chaque patient est adaptée par titration jusqu'à trouver la dose minimale efficace et/ou les effets indésirables sont tolérables. Les patients peuvent à tout moment décider de stopper leur participation à l'expérimentation, néanmoins ils ne doivent pas arrêter brutalement leur traitement sans un avis médical.

La prescription est réalisée sur une ordonnance sécurisée, elle est limitée à 28 jours. Elle doit être présentée sous 3 jours à un pharmacien formé à la délivrance du cannabis médical. Il doit s'assurer que l'ordonnance émane d'un prescripteur autorisé à la prescription de ces produits, que le patient et le prescripteur sont bien inscrits au registre Recann, que le patient possède son attestation d'inclusion. Le cannabis possède la même réglementation que les stupéfiants, sa délivrance s'accompagne donc de l'enregistrement au niveau de l'ordonnancier ainsi qu'au registre des stupéfiants. Si la prescription fait mention de sommités fleuries, le pharmacien doit alors également délivrer un vaporisateur. (43,45,55)

I.4.2. Le cannabis médical : Marinol[®], Sativex[®], Epidyolex[®]

L'utilisation du cannabis dans la thérapeutique, ne se limite pas à l'expérimentation qui a débuté en mars 2021. En effet, depuis les années 2000, trois spécialités pharmaceutiques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France. (53)

- **MARINOL[®]**

Depuis 2003, les patients peuvent avoir recours à ce médicament grâce à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et depuis 2022 d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC). Il se présente sous la forme de capsules molles et contient du THC de synthèse, appelé dronabinol. Il peut être prescrit dans le cadre de trois indications :

- Les nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse.
- Les douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements.
- En cas d'anorexie chez les patients séropositifs au VIH.

La majorité des utilisations du Marinol[®], ont pour but la gestion des douleurs neuropathiques. (53)

- **SATIVEX[®]**

Il est constitué des deux principaux phytocannabinoïdes de la plante en quantité quasi équivalente (2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD) et il est disponible sous la forme d'un spray buccal. Une seule indication est retenue : « *le traitement des symptômes liés à spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaque chez le sujet adulte n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial* ». Il s'agit donc d'une mesure complémentaire, son utilisation a lieu en plus des traitements antispastiques en cours.

La particularité de ce médicament en France, est qu'il existe toute une législation qui lui est propre. Il est par exemple classé stupéfiant (avec toute les règles qui lui incombe : ordonnance sécurisée, limite de prescription à 28 jours), sa prescription initiale est semestrielle et réservée aux neurologues et médecins de réadaptation et de médecine physique. Mais sa commercialisation en France n'a pas lieu à cause d'un désaccord sur le prix de remboursement entre le laboratoire et CEPS (Comité Economique de Produits de Santé) qui fixe son prix en fonction de l'ASMR jugé inexistant par la Haute Autorité de santé. (53,56)

- **EPIDYOLEX[®]**

Ce médicament, commercialisé sous la forme de solution buvable, est arrivé sur le marché en France en 2018. Il a d'abord été disponible en ATU nominative. Par la suite, il a obtenu une AMM européenne en 2019, dans le cadre d'épilepsies pharmaco-résistantes. Trois indications lui sont reconnues :

- Il peut être prescrit en tant que traitement adjuvant du Clobazam lors des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les sujets de 2 ans et plus.

- Il peut également être utilisé comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les personnes de 2 ans et plus.

Considéré jusqu'alors uniquement comme option thérapeutique lors de ces situations cliniques, il s'est vu octroyé une place sur la liste des médicaments remboursables en décembre 2022. Cela fait de lui le premier médicament composé de cannabidiol végétal à être pris en charge.

Il s'agit d'une solution buvable. L'administration du contenu devra être réalisée à l'aide des seringues fournies dans l'emballage. Afin de faciliter et d'éviter les erreurs d'administration, la posologie inscrite sur l'ordonnance doit être indiquée en ml. Si la posologie est mentionnée en mg de cannabidiol, le pharmacien doit effectuer la conversion : 100 mg de CBD = 1 ml.

Contrairement au Sativex[®], il ne fait pas partie du statut de médicament stupéfiant, il est néanmoins inscrit sur la liste 1 et sa prescription initiale est soumise à une prescription hospitalière. La prescription initiale ainsi que les renouvellements devront uniquement être réalisés par un neurologue ou neuropédiatre.

Cette spécialité pharmaceutique est administrée deux fois par jour, la prise s'effectue avec ou sans nourriture mais elle doit toujours avoir lieu dans les mêmes conditions. La posologie sera augmentée progressivement, toutes les semaines afin d'obtenir la dose efficace minimale et pour laquelle les effets indésirables sont tolérables.

L'utilisation de ce médicament n'est pas anodine et doit s'accompagner d'une surveillance hépatique régulière. Le taux sérique des transaminases et de la bilirubine totale devra être contrôlé après l'instauration du traitement par Epidyolex[®] à 1, 3 et 6 mois puis périodiquement. Un contrôle supplémentaire, deux semaines après l'instauration du traitement par le cannabidiol sera nécessaire en cas de prise concomitante de valproate de sodium. Pour toutes modifications dans les traitements associés, ayant une potentielle action sur le foie ou s'il y a une modification de la dose de CBD > 10 mg/kg/jour, le schéma de surveillance devra être recommencé. (57–61)

Toutefois ces trois molécules ne font pas partie de l'expérimentation, mais peut être qu'avec l'aide des avancées qui se profilent concernant la place du cannabis dans l'arsenal thérapeutique (vraisemblablement une généralisation du cannabis alors qu'il est expérimenté en ce moment, le remboursement de la spécialité Epidyolex[®]) ; leurs utilisations dans la stratégie thérapeutique seraient réévaluées et pourquoi pas mis en avant.

II. Cannabis en officine

Depuis l'affaire Kanavape et la mise en place de l'expérimentation du cannabis thérapeutique, le cannabis est devenu un véritable sujet d'actualité. On assiste à l'expansion des produits bien-être contenant du cannabidiol. On les retrouve dans de nombreux commerces : officine, CBD shop, grandes surfaces...

Mais pour la population, il n'est pas toujours facile de faire la différence entre toutes les différentes utilisations du cannabis : récréatif, bien-être ou médical. Devant une telle mise en avant du cannabis, il n'est pas rare que le pharmacien se retrouve confronté aux questions des patients à ce sujet.

II.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'explorer les connaissances des pharmaciens sur le cannabis.

Les objectifs secondaires sont :

- D'identifier les besoins d'informations et les données erronées ;
- Réaliser un document d'information synthétique à destination des pharmaciens.

II.2. Matériels et méthodes

II.2.1. Choix de l'étude qualitative

Nous avons choisi de réaliser une étude qualitative car il s'agit d'une méthode d'enquête permettant de constater les connaissances d'un groupe à l'instant T et de déterminer les attentes sur un sujet donné. Ces études sont soumises à un public limité représentatif de la cible.

La méthode consiste à organiser une discussion semi-dirigée à l'aide de questions ouvertes. Ce format permet une prise de parole libre et spontanée de la part des interlocuteurs. L'entretien se déroule dans une posture bienveillante et non jugeant. Les données concernant les pharmacies et les pharmaciens interrogés sont anonymisées.

II.2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Parmi les critères d'inclusion, on prenait en compte le souhait de participer à l'enquête. L'entretien a été proposé uniquement à des pharmacies de la Creuse, afin que les entretiens puissent être réalisés en face à face et de pouvoir échanger plus facilement. Pour avoir une vue d'ensemble et représentative des connaissances des pharmaciens, l'étude a été réalisée auprès d'hommes et de femmes, de diverses catégories d'âges (d'étudiant en pharmacie jusqu'à des personnes en fin de carrière professionnelle), exerçant dans différentes typologies de pharmacies (rurale ou ville) et détenant ou non des produits à base de chanvre.

Concernant les critères d'exclusion, le refus de répondre au questionnaire constituait le seul élément d'exclusion.

II.2.3. Recrutement des pharmaciens

J'ai donc commencé le recrutement des pharmaciens, en étudiant la répartition démographique et géographique des pharmacies sur le territoire creusois, grâce au site de l'Ordre National des Pharmaciens.

J'ai effectué une première prise de contact par téléphone avec les pharmaciens afin de leur présenter le sujet et l'objectif de mon mémoire. Au cours de cet appel téléphonique, une proposition de rendez-vous pour réaliser l'entretien été faite en prenant en compte des disponibilités de chacun.

Quinze pharmacies ont accepté de participer à l'entretien. Aucun refus de participer n'a été émis par les pharmaciens. Il était seulement demandé de fixer un rendez-vous (date et heure) par optimisation et gestion de leur temps de travail. Au total 18 personnes ont répondu au questionnaire.

Dans une étude qualitative, le nombre de sujet nécessaire n'est pas définie. L'objectif de ces études qualitatives étant de recueillir une diversité de points de vue pour avoir une vision du sujet d'étude. La saturation des données, met un terme à l'étude. Cette saturation a été atteinte après la rencontre des 18 entretiens.

II.2.4. Calendrier de l'étude

Juin 2022	<ul style="list-style-type: none">- Réalisation de la grille d'entretien permettant d'aborder différents thèmes sur le sujet du cannabis.
Juillet – Septembre 2022	<ul style="list-style-type: none">- Recherche concernant la répartition des pharmaciens et pharmacies.- Prise de contact par téléphone des pharmacies recrutées.- Réalisation de l'entretien et recueil des données (prise de notes manuelles).
Octobre 2022	<ul style="list-style-type: none">- Rédaction des synthèses de chaque entretien
Décembre 2022 – Décembre 2023	<ul style="list-style-type: none">- Analyses des données- Écriture du rapport

La réalisation des entretiens s'est déroulée du 21 juillet 2022 au 23 septembre 2022, soit environ deux mois, de façon à interroger un panel représentatif de pharmaciens (Cf. *Critères d'inclusion*) pendant la période estivale.

II.2.5. Conception de l'outil de support aux entretiens

II.2.5.1. Objectifs de la grille d'entretien

L'objectif de la grille d'entretien est d'avoir un support pour les entretiens, afin que tous se déroule dans les mêmes conditions. Elle doit permettre aux participants de s'exprimer et de donner leurs avis sur la thématique choisie. Le déroulé de l'entretien est pensé de façon à :

- Utiliser des questions ouvertes ;
- Aborder les thèmes souhaités (législation, différences existantes entre les deux principaux phytocannabinoïdes : le cannabidiol et le tétrahydrocannabinol, cannabis et officine) ;
- Durée estimée à une vingtaine de minutes, pour que le questionnaire empiète le moins possible sur l'activité du pharmacien.

II.2.5.2. Les thèmes

Le questionnaire (Cf. Annexe 1.) servant de support aux entretiens, s'articule autour de 9 questions. (Cf. *Tableau 4*).

Tableau 3 : Numérotation des questions et thèmes abordés.

<i>Numéros des questions</i>	<i>Thèmes abordés</i>
<i>Questions 1 à 3</i>	Connaissances sur la législation.
<i>Questions 4 à 7</i>	Connaissances sur les propriétés des principaux phytocannabinoïdes.
<i>Question 8</i>	Avis sur la délivrance du cannabis à l'officine.
<i>Question 9</i>	Notions essentielles à aborder dans la plaquette informative.

- Connaissances sur la législation :
Les premières questions sont portées sur l'évolution de la législation encadrant le cannabis. Ces questions ont pour but d'évaluer si le pharmacien a connaissance des différentes formes et utilisations du cannabis sur le marché et de leurs caractères légal/illégal.
- Connaissances sur les propriétés des principaux phytocannabinoïdes :
Les questions 4 à 7 permettront d'identifier la connaissance du pharmacien sur les propriétés des deux principaux phytocannabinoïdes (cannabidiol et de tétrahydrocannabinol) et leurs interactions.
- Avis sur la délivrance du cannabis à l'officine :

La 8^{ème} question a pour objectif, de déterminer le positionnement des différents pharmaciens vis-à-vis du cannabis bien-être, du cannabis médical au sens de l'expérimentation, et de sa légitimité à le délivrer.

- Notions essentielles à aborder dans la plaquette informative :
Enfin la dernière question, offre l'opportunité au pharmacien d'exprimer qu'elles sont les informations qu'il souhaiterait voir mis en avant dans la plaquette informative afin de l'aider dans son exercice officinal.

II.2.6. Mise en pratique de la grille de support aux entretiens

II.2.6.1. Amorce de l'entretien

Lors de mon arrivée dans les pharmacies, je présentais et les remerciais d'avoir accepté le rendez-vous. Je rappelais aux pharmaciens le but de ma venue et je leur expliquais le déroulement de l'entretien.

Avant de commencer, je les ai informés que les questions auxquels ils allaient répondre m'aiderait à construire une plaquette informative à l'intention des pharmaciens et qu'en aucun cas il s'agissait d'une évaluation des connaissances.

II.2.6.2. Déroulement de l'entretien

Chaque item de la grille était discuté successivement. Le pharmacien pouvait ainsi répondre progressivement aux questions et donner son avis à tout instant.

Pour les pharmaciens ayant la possibilité de s'absenter du comptoir, l'entretien s'est déroulé dans une pièce à l'écart, facilitant ainsi les échanges. La plupart des échanges cependant ont eu lieu au comptoir, mais cela a permis de recruter plus de participants.

II.2.6.3. Fin de séances

À la fin des échanges, et dans l'optique de créer une plaquette répondant à leurs besoins et attentes sur le sujet du cannabis, je conclusais les entretiens en demandant aux pharmaciens leur opinion sur le questionnaire :

- Est-ce que selon eux les thèmes abordés dans la grille, suffisaient à leur exercice officinal ?
- Est-ce qu'ils voudraient voir apparaître d'autres informations utiles pour enrichir leurs connaissances ?

II.2.7. Recueil des données

II.2.7.1. Recueil des données

Au cours des entretiens, j'ai effectué une prise de notes manuelle avec des mots clés. Elle permettait de mettre les notions importantes en avant et de relancer la discussion. En

complément, j'ai utilisé le dictaphone d'un smartphone pour enregistrer les échanges et pour pouvoir retranscrire possible le contenu des entretiens, le plus fidèlement possible.

L'animation des échanges était faite en suivant l'ordre préétabli par la grille afin d'obtenir une uniformité des thèmes discutés.

II.2.7.2. Retranscription des données

Afin de pouvoir analyser les réponses des pharmaciens, il était nécessaire de retranscrire les entretiens. Pour cela, je me suis appuyé sur les deux méthodes de recueils de données :

- La prise de notes. Les mots clés m'ont fait gagner du temps pour organiser les thèmes importants échangés avec les participants ;
- Les enregistrements vocaux m'ont permis de réécouter les entretiens et de vérifier ma prise de note.

Dans ce mémoire, les données ont été anonymisées au moment de l'enregistrement. Pour distinguer les réponses de chacun, chaque pharmacien a un code allant de E01 à E18. Les chiffres correspondant à l'ordre dans lequel les pharmaciens ont participé à l'entretien.

II.3. Résultats et analyse

II.3.1. Présentation et analyse de la répartition des participants au questionnaire

Le rendez-vous a été accepté par 15 pharmacies. Parmi elles, dans 3 officines, plusieurs personnes ont participé à l'entretien en répondant au questionnaire. Soit 18 personnes ont partagé leurs connaissances à propos du cannabis.

N°	Code de l'entretien	Genre	Tranche d'âge	Poste occupé	Date de l'entretien	Durée de l'entretien	Typologie d'officine
1	E01	Femme	25-34	Titulaire	21/07/22	15 min	Rurale
2	E02	Femme	45-54	Adjoint	21/07/22	15 min	Rurale
	E03	Femme	18-24	Etudiant en pharmacie	21/07/22	20 min	Rurale
3	E04	Femme	55-65	Titulaire	22/07/22	20 min	Ville
4	E05	Homme	55-65	Titulaire	01/08/22	15 min	Rurale
5	E06	Homme	45-54	Titulaire	01/08/22	25 min	Rurale
6	E07	Femme	35-44	Titulaire	01/08/22	30 min	Rurale
7	E08	Homme	25-34	Adjoint	04/08/22	15 min	Rurale
	E09	Femme	35-44	Titulaire	04/08/22	15 min	Rurale
8	E10	Homme	25-34	Remplaçant	04/08/22	20 min	Ville
9	E11	Femme	25-34	Remplaçant	04/08/22	25 min	Rurale
10	E12	Homme	55-65	Titulaire	12/09/22	20 min	Rurale
11	E13	Femme	35-44	Titulaire	12/09/22	25 min	Ville
12	E14	Femme	45-54	Titulaire	12/09/22	15 min	Rurale
13	E15	Homme	45-54	Titulaire	23/09/22	20 min	Rurale
14	E16	Femme	35-44	Titulaire	23/09/22	15 min	Rurale
15	E17	Homme	25-34	Adjoint	23/09/22	15 min	Ville
	E18	Femme	25-34	Titulaire	23/09/22	15 min	Ville

- Sur les 18 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, plus de la moitié sont des femmes.
- L'âge moyen des pharmaciens ayant participé à l'entretien est de 40 ans. Mais la majorité, des personnes qui ont répondu au questionnaire ont moins de 34 ans, s'ensuit des 35-44 ans à égalité avec les 45-54 ans parmi les tranches d'âges les plus représentées. Enfin les pharmaciens âgés de plus de 55 ans sont légèrement moins représentés dans cette étude.
- La durée moyenne des entretiens était de 19 minutes avec des variations de 15 min à 30 min. Les écarts de temps nécessaires à la réalisation de l'entretien, peuvent s'expliquer par l'intérêts du pharmacien sur le sujet du cannabis, ses connaissances et aussi les conditions dans lesquelles se déroulaient le questionnaire (dans un bureau isolé ou au comptoir).

II.3.2. Législation encadrant le cannabis

Lors de cette première question, il était demandé aux pharmaciens de définir selon eux, le cadre réglementaire du cannabis.

II.3.2.1. Les données correctes évoquées

Concernant le THC

- Le THC est la molécule interdite contenu dans la plante de cannabis. « Il s'agit d'un produit illégal mais qui dépend de la concentration en THC contenu dans la plante » [E10]; « THC est non légal » [E04]; « les produits commercialisables ne doivent pas contenir de THC » [E13]; « sont autorisés les produits à base de CBD et sans THC » [E15]
- Il existe une autorisation à la vente pour une concentration inférieure de 0,3 %. « valeur en THC inférieure à 0,3 % qui permet l'autorisation à la vente de produits ayant le statut de cosmétique » [E07]; « il est présent dans certains commerces sous formes de tisanes ou de gâteaux, mais il faut que la teneur en THC soit inférieure à 0,2 % » [E11].

Concernant le CBD

Le CBD est une substance légale. « Le CBD représente la substance légale » [E04]; « il est possible d'avoir des produits à base de CBD en pharmacie, mais se sont souvent des produits couteux pour assurer une bonne qualité » [E15]; « certains produits contenant du CBD sont retrouvés un peu partout en ville » [E17].

Concernant la plante

Le cannabis au sens de la plante est synonyme « d'illégalité » [E06] alors, il est « non autorisé » [E17] de l'utiliser ou de le vendre en France. Les pharmaciens expriment clairement que « la vente dans la rue de cannabis et la possession en grande quantité de cette plante est interdite » [E02 ; E11] et assimilé au « trafic de stupéfiant » [E02 ; E11].

Concernant la vente de produits

Vente de cosmétique « autorisés à la vente les articles ayant un statut de cosmétiques et dont la valeur en THC est inférieure à 0,3% » [E07], « les produits à usage externe sont légaux » [E05].

Huile de chanvre est autorisé « il est possible de délivrer des produits à base d'huile de chanvre mais qui ne contiennent pas de substances actives » [E12].

Vente de CBD est autorisée dans des commerces hors pharmacie « certains produits contenant du CBD sont retrouvés un peu partout en ville, en pharmacie sous forme de gel/crème de relaxation ou/et autres commerces (magasin CBD) » [E17].

II.3.2.2. Les données nécessaires de préciser

Une législation jugée complexe et floue

Pour de nombreux pharmaciens, le statut juridique du cannabis est complexe et jugé « flou » [E07, E09]. Par exemple, une pharmacie dit avoir reçu « un mail reçu de la part d'un laboratoire mentionnant que les compléments alimentaires sont interdits à la vente » [E07]. Ce mail était juste un rappel de la législation du CBD, cependant, il a créé une confusion car cette interdiction ne concerne pas les compléments alimentaires contenant d'huile extraite des graines de chanvre (chènevis). (62)

Le « cannabis est un produit très réglementé » [E01], et la législation complexe qui l'entoure entretient un sentiment de flou ressenti par certains pharmaciens.

Quelles différences entre le chanvre et la marijuana ?

La composition en phytocannabinoïdes de ces derniers, constitue la principale différence entre ces deux espèces permettant ainsi de trancher sur la légalité du produit. « Dans le circuit légal, la vente de cannabis sous forme de feuilles est interdite à cause du risque de présence de THC » [E02]. Mais, il est tout à fait possible de vendre du chanvre sous forme de feuilles pour la réalisation d'infusion à condition de respecter la valeur du seuil de THC autorisée.

Le chanvre est une variété de cannabis particulière. Il est connu pour l'utilisation de ces fibres (textile, isolant, ...) mais également pour sa composition riche en CBD, ce qui a permis à cette plante de trouver peu à peu une place dans la sphère du bien-être (relaxation, troubles du sommeil...).

Contrairement à la marijuana, il est accordé au chanvre le droit d'être cultivé, transformé et même d'être commercialisé, du fait de sa composition. Il est donc de plus en plus fréquent de retrouver des articles à base de chanvre dans les commerces et sous différentes présentations. Toutefois de nombreuses obligations réglementaires doivent être respectées, et requièrent leur maîtrise comme qu'il existe des spécificités pour chaque catégorie de produits (cosmétiques, denrées alimentaires/compléments alimentaires) et parfois même pour les molécules en particulier concernant le cannabidiol (Cf II.3.4.).

La positivité des tests au cannabis est-elle possible ?

Des produits censés ne pas être positifs aux tests stupéfiants « Sur le marché qui se déroule en face de la pharmacie, un producteur de chanvre vend des produits. Le pharmacien a proposé à ses patients de faire un test de dépistage urinaire, qui s'est révélé être positif au THC ». [E14]

Plusieurs tests peuvent être utilisés pour détecter une consommation de cannabis : salivaire, urinaire et sanguin. Ils se différencient par leurs temps de détection, de quelques heures dans le sang et la salive lors d'un usage occasionnel (respectivement 2 à 8 H et 6 à 8 H) et même jusqu'à plusieurs jours voire plusieurs mois lorsqu'il s'agit d'un usage régulier (30 à 70 jours dans les urines). Concernant les tests salivaires, il est rare, mais possible d'être positif au THC si le test est réalisé dans un délai proche de la consommation et sous la forme fumée ou vapotée. Il est également possible que le produit vendu comporte un taux > à 0,3 % de THC.

Le THC étant un stupéfiant, le seul fait d'être positif, quel que soit la quantité retrouvée expose immédiatement le consommateur à des sanctions. (62–65)

Peut-on vendre des compléments alimentaires en pharmacie ?

Quelques pharmaciens m'ont fait part, qu'ils avaient eu connaissance à la fin du premier semestre 2022, que les compléments alimentaires jusqu'alors autorisés devenaient interdits : « les compléments alimentaires sont interdits » [E07] ; « les produits détenant un statut de cosmétique sont autorisés contrairement aux compléments alimentaires » [E09] ; « en officine, on peut seulement vendre des produits cosmétiques à base de cannabis, les compléments alimentaires sont interdits depuis peu » [E13] ; « depuis cet été (2022), on n'a plus le droit de délivrer de cannabis sous forme de CBD » [E16].

Depuis juin 2022, le CBD quel que soit son origine (naturel/synthétique) est interdit dans les compléments alimentaires. Néanmoins les compléments alimentaires ayant pour ingrédients les graines ou les fibres de chanvre ainsi que leurs produits dérivés (par exemple huile issue des graines) restent autorisés à la vente. La vente de CBD est toujours autorisée dans les pharmacies pour les références ayant un statut de cosmétique.

La consommation de cannabis (taux > 0,3 % de THC) est tolérée

Certains pharmaciens pensent à tort que « le cannabis est toléré pour les petites quantités sur soi ou destiné à une consommation personnelle pour les personnes en fin de vie » [E02 ; E11]. En réalité, peu importe le motif ou la quantité retrouvée sur un individu, le cannabis issu de plants ayant pour teneur plus de 0,3 % est contraire à la loi et constitue une infraction à la loi. En revanche, les sanctions encourues peuvent varier en fonction du motif et de la quantité. Une peine minimum sera appliquée si le cannabis détenu par une personne peut être assimilé à une consommation personnelle. La peine encourue se limite à une amende forfaitaire. Tandis qu'une peine de prison additionnée d'une amende de plusieurs milliers d'euros peut être retenue dans le cadre de trafic de stupéfiants ou de conduite sous l'emprise de stupéfiants.

II.3.3. Différence entre cannabis médical et récréatif

Pour la seconde question de l'entretien, l'objectif était de savoir si les pharmaciens faisaient la différencier des diverses utilisations du cannabis.

Parmi les réponses, deux pharmaciens ont eu des difficultés à définir ces différents types d'usage du cannabis.

II.3.3.1. Les données correctes évoquées

Cannabis médical

Il s'agit d'un stupéfiant « dans le cadre médical, le cannabis est un assimilé stupéfiant. » [E01] ;

Sa délivrance nécessite une ordonnance « il s'agit de la délivrance de cannabis sur ordonnance » [E05] ; « Il s'agit d'un cannabis sur prescription » [E06].

Sa prescription est possible par les centres antidouleurs « des centres antidouleurs peuvent émaner des ordonnances à base de cannabis » [E13].

Il s'agit d'une expérimentation « une expérimentation est en cours » [E16]. Plusieurs indications ont été retenues dans le cadre de cette expérimentation « il peut être utilisé pour les douleurs neuromusculaires, dans les nausées induites par la chimiothérapie » [E15] ; il est employé pour « soulager des douleurs » [E16 ; E18], toutes les douleurs ne sont pas concernées mais nous en reparlerons dans la partie indications thérapeutiques (II.3.7.).

Cannabis récréatif

La plupart des pharmaciens l'ont défini vis-à-vis de sa teneur importante en THC. « C'est le cannabis qui contient du THC » [E03 ; E13] ; une « part importante de THC, principalement du THC » [E01 ; E07 ; E09 ; E11] ; « son taux de THC est supérieur à 0,3 % » [E04].

Ce qui lui concède le statut de cannabis illégal « il n'est pas autorisé à la vente en officine » mais nulle part ailleurs également [E02] ; « le classant comme stupéfiant » [E04] ; « non légal » [E16] ; « il est consommé et il se procure en dehors des pharmacies » [E01].

Principalement, sa première consommation a lieu, dans un cadre festif « il est consommé dans un but d'euphorie, pour planer » [E03] ; « en soirée, pour faire la fête » [E10] ; « il procure du plaisir par son action sur le psychisme » [E16].

Il est majoritairement consommé sous forme fumée, « il s'utilise fumé » [E17] ; « c'est ce qu'on appelle la beuh, fumette » [E15].

La composition du cannabis récréatif implique un fort risque addictogène, il est « responsable du risque de dépendance » [E04].

II.3.3.2. Les données nécessaires de préciser

Est-ce que la délivrance à l'officine est possible ?

« Les premières consultations ont lieu à l'hôpital, les délivrances peuvent ensuite se faire en ville » [E01]

L'expérimentation nécessite une inclusion par un médecin faisant partie d'une structure de référence, souvent un centre hospitalier. La liste des structures de références est disponible sur le site de l'ANSM. (66) La délivrance du cannabis peut être réalisée par la pharmacie de ville dès la première prescription sous réserve que le pharmacien désigné ait donné son accord auprès de l'ANSM pour participer à l'expérimentation et que le pharmacien ait validé la formation. (67)

Quelle est la durée de l'expérimentation ?

L'expérimentation du cannabis médical qui est actuellement en cours. « L'expérimentation prendra fin en 2023. » [E05]

Cependant, l'expérimentation a été prolongée d'un an, jusqu'au 25 mars 2024. (68)

Quels sont les médicaments délivrés à l'hôpital ?

« Les hôpitaux peuvent réaliser des prescriptions à base de chanvre dans le cadre de la douleur » [E12].

Le cannabis à usage médical se conforme à la réglementation des médicaments stupéfiants, sa délivrance est ainsi conditionnée à la prescription d'ordonnance. Le cannabis sur ordonnance ne se limite pas au cannabis contenant uniquement du CBD, mais plutôt au mélange CBD/THC en différentes proportions et qui sont spécifiques pour chaque patient. Plusieurs situations pathologiques seront éventuellement éligibles, mais la plupart des pharmaciens creusois interrogés ont cité uniquement la douleur. Probablement parce qu'il s'agit de l'indication la plus connue, parce qu'en Creuse le seul centre de référence participant à l'expérimentation est dédié au soulagement de la douleur.

Le cannabis à usage médical n'a pas de propriété addictive ?

Le cannabis à usage médical a été défini par deux pharmaciens comme le cannabis utilisé en thérapeutique et pour lequel le tétrahydrocannabinol serait absent : « tout ce qui ne contient pas de THC » [E02] ; « on utilise des actifs thérapeutiques présents dans la plante mais dépourvue de l'agent psychotrope » [E04]. Or, le cannabis à usage médical tel qu'il est employé dans l'expérimentation est disponible sous différentes formes galéniques, pour lesquelles la composition en CBD mais aussi THC sont variables.

Subséquent à l'idée que le THC soit absent du cannabis à usage médical, un pharmacien a conjecturé qu'il soit « dépourvu d'effet addictif ainsi il n'est pas considéré comme un stupéfiant en France et donc il peut être vendu librement » [E04].

Dans ce cas, le pharmacien confond THC et CBD. Le CBD n'a actuellement pas montré de risque d'addiction. Par contre, la consommation de THC peut entraîner un risque addictogène, même si l'usage est dans le cadre du cannabis médical. Il doit ainsi respecter les règles et les contraintes spécifiques aux médicaments ayant le statut de stupéfiants.

Le cannabis à usage médical ne peut pas être vendu librement. Le CBD peut être vendu dans différents commerces selon la législation française (CBD avec une présence maximale de 0,3 % de THC). Dans le cadre médical, un produit contenant du THC peut être délivrer uniquement dans le cadre de l'expérimentation (patients répondants à l'une des cinq indications cliniques).

Qu'est-ce que le cannabis bien-être ?

Il est important de différencier le cannabis bien-être des deux précédents usages, car il possède des caractéristiques distinctes :

Il s'agit du chanvre « c'est le cannabis sans substance addictogènes, une forme de cannabis purifié, on retrouve seulement la molécule active : le CBD » [E01]. Le cannabis bien-être utilise des espèces, comme le « Cannabis sativa » [E10] majoritairement composé de CBD et dont le taux de THC ne dépasse pas les 0,3% (il reste cependant possible de retrouver des traces de THC). Sa « moindre teneur en THC » [E10] [E08] fait qu'il ne présente pas d'effet psychoactif et peut ainsi être vendu librement à l'officine mais aussi dans d'autres commerces.

Lors de l'entretien E06, le pharmacien l'a décrit comme « le cannabis que l'on retrouve en officine, sans ordonnance et qui peut être conseillé dans le cadre d'anxiété ». Grâce à sa composition, il est utilisé à des fins d'apaisement, du fait de ses propriétés anxiolytiques, myorelaxantes. Pour autant, le chanvre bien-être ne doit à aucun moment faire allégation un bénéfice thérapeutique.

Il est présent sous forme topique ou orale, « en officine on le retrouve sous forme de crème ou d'huile de chanvre orale » [E11].

II.3.4. Les formes autorisées en officine

Dans cette question il était demandé aux pharmaciens de nommer sous quelles formes le cannabis peut être commercialisé.

II.3.4.1. Les données correctes évoquées

Ils ont très souvent pensé aux formes disponibles en pharmacie avant de citer d'autres formes plus ou moins légale. Dans la plupart des réponses, les pharmaciens ont commencé par citer les formes proposant du chanvre dans leurs compositions et qui sont disponibles au sein de leur officine.

Des formes adaptées pour la voie topique :

- « Crème, roll-on » [E03] ; « Gel de massage » [E01 ; E04 ; E06] ; « Crème ou gel pour les formes autorisées en pharmacie » [E07 ; E11 ; E13 ; E18] ; « huile, crème, pommade » [E08 ; E12] ; « huile de massage » [E10].
- « Crème ou gel souvent associé à d'autres composés comme l'arnica par exemple » [E05 ; E13].

Il s'agit de la forme la plus représentée du cannabis en officine, plus en plus de marques de cosmétiques et de laboratoires pharmaceutiques (ex : SVR, Arkopharma, Granions, Cooper...).

Des formes orales solides et liquides :

- « Huile de cannabis dans des capsules pour les compléments alimentaires » [E06] ; « huile contenue dans des capsules » [E07] ;
- « Gélules contenant une poudre » [E02] ; « gélules » [E10 ; E17] ;
- « Comprimés » [E04 ; E15] ;
- « Poudre de CBD pour préparation magistrale proposée par un laboratoire » [E12].
- « Forme sublinguale, comme des huiles à avaler » [E01] ; « Des gouttes buvables » [E02 ; E04 ; E07 ; E08] ; « forme liquide, buvable » [E10 ; E16] ; « huile de chanvre à avaler » [E11] ; « huile titré » [E15].

Autres formes pouvant être retrouvés en dehors des pharmacies :

- « Huile de CBD pour e-liquide » [E03] ; « sous forme de e-liquide pour les cigarettes électroniques » [E07 ; E18] ; « e-liquide » [E08 ; E09 ; E10 ; E12 ; E16]. Les liquides de vapotage dont le CBD entre dans la composition, peuvent être issus soit des feuilles et fleurs de chanvre dont les plants ne dépassent pas 0,3 % de THC, ou bien être produits de façon chimique.
- « Dans les commerces autres que les officines, il est parfois retrouvé dans des infusions ou des gâteaux si le taux de THC est sous le seuil de 0,2 % » [E11] ; « Peut-être vendu en infusion si la teneur THC est inférieure à la valeur légale » [E17].

Depuis le 29 décembre 2022, l'arrêté interdisant la vente de feuilles et de fleurs de cannabis ayant un taux de THC ne dépassant pas 0,3% a été officiellement annulé. Le Conseil d'État a donc statué en faveur de l'autorisation de vendre et consommer des fleurs ainsi que les feuilles de chanvre brutes, d'après les motifs suivants :

- Ces dernières émanant de plants dont la teneur en THC reste faible ne présentent pas de propriétés stupéfiantes.
- Les données scientifiques concernant le CBD, à ce jour ne démontre pas de nocivité pour la santé publique.
- En 2021, une autre crainte concernant la politique de lutte contre les stupéfiants avait conduit à l'interdiction de la circulation de feuilles et fleurs de chanvre. Le Conseil d'État a jugé que l'utilisation des tests rapides et peu coûteux permettait de contrôler et différencier une variété de cannabis à faible taux de THC, d'une variété présentant plus de 0,3 % de THC et qu'ainsi l'interdiction de feuilles et de fleurs de chanvre n'était pas justifiée.

L'utilisation de feuilles et de fleurs de chanvre à l'état brut ou sous forme de produits finis (tisanes, huiles, cosmétiques...) sont donc autorisés. (69)

- « Concernant le cannabis classé comme drogue, il se présente sous la forme de résine, herbe destinée à être fumé » [E13] ; « huile à mettre dans le tabac [E15] ». Dans un but de prévention de l'apparition de cancer, l'utilisation de ces éléments sous forme de combustion reste déconseillée afin d'éviter la formation puis l'inhalation de composés toxiques et cancérigènes (goudron, ammoniac, cyanure d'hydrogène, monoxyde d'azote, monoxyde de carbone, benzène, toluène, diméthylnitrosamine, benzopyrène, chlorure de vinyle...). (70)
- « Gouttes pour les animaux autorisées mais plus chez l'Homme depuis quelques semaines » [E16].

II.3.4.2. Les données nécessaires de préciser

Le CBD dans les compléments alimentaires est-il autorisé en officine ?

Le CBD étant considéré comme un nouvel aliment, il doit justifier d'une autorisation de commercialisation certifiée par l'EFSA pour pouvoir être vendu en tant que denrées alimentaires. Or, pour le moment, il persiste des incertitudes concernant les dangers potentiellement liés à une consommation de CBD, ainsi le CBD ingéré est non autorisé à l'heure actuelle en officine. (71,72) Par conséquent les « gélules contenant de l'huile de CBD » [E05] sont interdites, de même pour toutes les formes liquides à base de CBD qui pourraient être prise par voie orale. Puisque d'après la définition d'un complément alimentaire, il s'agit de denrées alimentaires dont le but est de : « compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique », ils sont absorbés par voie orale et peuvent prendre différents aspect galénique (comprimés, gélules, pastilles...). (62,73)

Les formes brutes sont disponibles pour les patients entrant dans l'expérimentation ?

Dans le cadre de l'expérimentation, différentes formes de médicaments sont mises à disposition : des formes brutes (sommités fleuries) mais aussi des formes transformées tel que des extraits solubilisés dans une matrice huileuse pouvant contenir du CBD et du THC en différentes proportions. Depuis mars 2023, seules les formes orales et sublinguales des extraits solubilisés de cannabis restent disponibles ; auparavant il pouvait également être délivré des capsules contenant les extraits solubilisés de THC et CBD, ainsi que des granulés destinés à être inhalés. (74,75)

Parmi les produits destinés à la voie topique, quelles différences entre l'huile extraite de Chênevis et l'huile de CBD ?

L'huile extraite de chènevis (graine de chanvre) est dépourvue de phytocannabinoïdes mais elle est particulièrement riche en tocophérol, oméga 3 et 6. Grâce à sa composition, elle est reconnue pour son pouvoir hydratant et son potentiel dans l'amélioration de la barrière hydrolipidique. On lui confère également depuis l'Antiquité un rôle cicatrisant, anti-inflammatoire, anti-atopique et anti-radicalaire. (76) Pour que cette huile entre dans la composition des cosmétiques, quelques règles sont à respecter. L'huile doit être issue de plants de « *Cannabis sativa L.*, dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et le nom de ces plants doit être inscrit sur le catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France ». (22)

Pour les spécialités topiques dans lesquelles le cannabidiol entre dans la composition, le CBD est dans la plupart des cas associé à d'autres substances actives : arnica, gaulthérie, millepertuis, menthol ... ces spécialités peuvent être conseillés en cas douleurs musculaires, migraines afin d'apporter du confort au patient. Dans le but de protéger la santé des consommateurs, le CBD est uniquement autorisé dans les produits cosmétiques à l'état pur, sous forme d'isolat. (71)

Existe-t-il des formes orales autorisées en officine ?

Il existe des règles concernant la présence du chanvre au sein des formes commercialisables destinées à la voie orale. S'agissant des denrées alimentaires ou vétérinaires, seuls sont autorisés les graines, les fibres de chanvre ainsi que les produits qui en dérivent. Sur le marché de l'alimentation humaine, il est possible de retrouver et de consommer en toute légalité des graines de chanvre ou de l'huile de chènevis. Le chanvre est par ailleurs un très bon aliment du fait de ses qualités nutritionnelles. Les graines sont riches en protéines (20-30 %), possèdent 8 acides aminés essentiels, contiennent plusieurs minéraux et oligo-éléments et elles sont une très bonne source de vitamines B et E. De plus, la composition de l'huile de chanvre est extrêmement intéressante, du fait de son ratio oméga 6/oméga 3 proche de 4, un apport idéal en acides gras essentiels pour l'alimentation humaine. (72,76)

Il existe néanmoins un point important à rappeler ; seules les denrées alimentaires présentes sous la forme de compléments alimentaires sont autorisées à être vendue en pharmacie. Etant donné que les compléments alimentaires sont accrédités pour la vente en officine, le pharmacien engage sa responsabilité concernant la composition des produits qu'il référence

et qu'il délivre. Les formes orales peuvent ainsi être disponibles sous diverses présentations galéniques, néanmoins toutes les références commerciales proposées doivent être conformes à la réglementation en vigueur.

Quid de la présence de certaines références « cosmétiques » en pharmacie ?

Exemple des huiles de CBD de la marque Granions, qui justifie la disponibilité en pharmacie de ce produit par une classification de la spécialité comme cosmétique. Pour rappel la définition d'un cosmétique est la suivante :

« c'est une « substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ». (77)

Pourtant, on distingue très lisiblement sur l'emballage (Cf. figure 11), la recommandation d'une consommation par voie orale, qui correspond plutôt au mode de consommation d'un complément alimentaire. La forme galénique, la voie orale, sous laquelle ce produit est présenté constitue également un élément justifiant son appartenance au statut de compléments alimentaires :

« Ils sont commercialisés sous forme de doses telles que les gélules, pastilles, comprimés, pilules, sachets de poudre ou encore en préparations liquides (ampoules, flacons munis de compte-gouttes) ». (78)

GRANIONS
Laboratoire

Tous les produits ▾ Gammes ▾ Actifs ▾ Foucaud ▾ BONS F

Laboratoire des Granions® est un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la santé naturelle depuis 1948.

Notre **huile CBD Granions®** est une huile de chanvre **100% d'origine naturelle enrichie en CBD** (Cannabidiol), terpènes et flavonoïdes, des molécules naturelles extraites de la plante *Cannabis Sativa L.*

Garantie sans THC*, notre huile à large spectre (**Broad Spectrum**) est obtenue par un procédé unique d'extraction au CO₂ supercritique qui permet d'extraire à très basse température tous les actifs de la plante sans les dénaturer. Cela permet ainsi de bénéficier de l'effet d'entourage et conserver tous les bienfaits de la plante.

Notre huile CBD Granions® à large spectre est soumise à une extraction supplémentaire **éliminant toute trace de THC***.

INGRÉDIENTS : Huile de graine de chanvre (*Cannabis sativa L.*), extrait de chanvre titré en cannabidiol (*Cannabis sativa L.*).

COMPOSITION / 8 gouttes (0,26 ml) : Extrait de chanvre 56 mg, dont cannabidiol (CBD) 49 mg, huile de graine de chanvre 205 mg. Ce flacon permet de délivrer environ 300 gouttes.

MODE D'EMPLOI : Avant de consommer votre huile de CBD Granions®, pensez à bien agiter le flacon. Placez 8 gouttes sous la langue et laissez agir environ 1 minute. Vous pouvez ensuite avaler l'huile. À utiliser 1 fois par jour, de préférence en dehors des repas. À conserver à une température stable et modérée, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Ce complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain. Sans l'avis d'un professionnel de santé, la dose journalière maximale recommandée est de 8 gouttes (50mg de CBD). Ne pas dépasser la dose recommandée. À tenir hors de la portée des jeunes enfants. Déconseillé pour les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 18 ans. Il est conseillé de consulter son médecin en cas de prise concomitante de médicaments.

Pour consulter tous les certificats d'authenticité et analyses :

- Spectre large (Broad Spectrum) : SANS THC*
- 100% d'origine naturelle
- Huile de chanvre d'origine française
- Laboratoire français
- Sans accoutumance
- Sans dépendance

Figure 12 : Huile de CBD proposé à la vente en officine
Source : <https://www.granions.fr/20-huile-cbd.html>

En conclusion, il existe de très nombreuses formes sous lesquelles le cannabis peut être commercialisé, « les produits à usage externe et les compléments alimentaires sont légaux » [E05]. Néanmoins, il est important de prendre en considération la composition de chaque produit pour s'assurer qu'ils respectent bien la réglementation.

En pharmacie on le retrouve par exemple « sous forme d'huile de chanvre orale ou de crème » [E11]. Le pharmacien décrit ici les formes déjà disponibles à l'officine et qui font plutôt référence au cannabis bien-être. Le Chanvre peut se présenter sous de nombreuses formes, mais attention il existe plusieurs spécificités. Sont autorisés :

- Les compléments alimentaires uniquement à base d'huile extraite de graine de Chènevis ;
- L'huile de CBD ne doit être seulement présente dans les produits cosmétiques (gel, crème, huile de massage...).
- « Les produits par voie orale en pharmacie ne contiennent pas de CBD, ni THC car ils sont interdits » [E18] hors du champ de l'expérimentation du cannabis médical.

II.3.5. Les effets provoqués par les principaux phytocannabinoïdes : THC et CBD

Parmi les centaines de composés présents dans le cannabis, deux substances sont particulièrement connues et utilisées en thérapeutique : le Δ 9-tétrahydrocannabinol et le cannabidiol.

Il s'agit de molécules aux multiples actions sur l'organisme ; l'objectif de cette quatrième question est donc de différencier les effets propres à ces deux cannabinoïdes.

II.3.5.1. Les données correctes évoquées

Le Δ 9-trans tétrahydrocannabinol (THC)

Lorsqu'il a été demandé aux pharmaciens de citer des effets provoqués par le tétrahydrocannabinol. En premier lieu, ils ont pensé à son rôle sur le psychisme. En effet le THC est reconnu pour être la substance responsable des « effets psychoactifs » [E02 ; E07 ; E09 ; E10 ; E11 ; E15] ; dont certains effets qui sont recherchés notamment lors de la consommation de cannabis dans un but « récréatif » [E09 ; E16 ; E17]. Il est ainsi à l'origine d'une sensation « d'euphorie » [E02 ; E07 ; E10 ; E11]. Mais il provoque aussi l'accroissement du risque de « somnolence » [E06], joue un rôle dans la « diminution de la vigilance et de l'attention » [E04].

La consommation de cannabis riche en THC peut également être décelée au travers des signes physiques, dont « l'hyperémie conjonctivale » [E04].

Il est reconnu comme étant le « composé addictogène » [E02, E13], responsable du « risque de dépendance » [E04].

Malgré tous les « nombreux effets secondaires » [E05] décrivent précédemment, les pharmaciens ont également consciences que le Δ 9-trans tétrahydrocannabinol peut être utilisé « pour ses propriétés thérapeutiques », notamment grâce à son action « antalgique » [E06, E14].

Le cannabidiol

L'usage du CBD est totalement différent du THC ; en effet l'une de notions importantes évoquées par les pharmaciens, c'est son rôle à agir sur le psychisme tout en limitant les effets secondaires des drogues : le cannabidiol « est la substance non addictogène du cannabis » [E02, E03, E13] et il ne possède « pas de propriétés stupéfiantes » [E15]. En effet, une étude réalisée en 2020 a permis de mettre en évidence qu'aucun signe de sevrage n'a été constaté à la suite d'un arrêt brutal de traitement à base de CBD (79) et jusqu'alors aucun risque de dépendance n'a été établi concernant le cannabidiol. (80)

En résumé, le CBD est considéré comme étant « moins récréatif et moins psychoactif » [E10], car il permet la détente psychique et physique, sans pour autant provoquer de sensation d'euphorie, de « high », qui est recherché lors de la consommation de THC.

Néanmoins il ne reste pas pour autant inactif, on lui attribue un rôle :

- « Apaisant, il diminue l'anxiété / le stress, permet la détente/ de se relaxer » [E04, E05, E06, E07, E10, E11, E13 E16, E17],
- Induit une « somnolence » [E04, E06, E18],
- Il « agit sur la douleur, diminue la douleur » [E04, E18]. Il est parfois qualifié « d'antalgique » [E07, E09, E12, E14] mais il est plus précis de décrire l'effet du cannabidiol, tel un « analgésique » [E01] car il « soulage la douleur » [E13] en supprimant la sensibilité à la douleur.
- On lui accorde également une action « myorelaxante, décontractante musculaire » [E01, E17] car il permet de réduire la spasticité musculaire.

II.3.5.2. Les données nécessaires de préciser

Anxiété et Δ^9 -trans tétrahydrocannabinol (THC)

Le lien cause à effet entre le THC et anxiété est un sujet complexe et parfois source de mauvaise interprétation : « le THC permet une diminution de l'anxiété en aiguë et celle-ci se retrouve accrue en cas d'arrêt ou de sevrage ». [E04]

Cette réponse n'est pas totalement fautive mais il est important de définir le contexte, car différentes études proposent des résultats différents. Tout d'abord, il est nécessaire de savoir si l'on parle des effets du THC au cours d'une consommation ponctuelle de cannabis, dans ce cas-là des études cliniques ont démontré un rôle biphasique sur l'anxiété en fonction du dosage en tétrahydrocannabinol : à faibles doses le THC joue un rôle anxiolytique grâce à son rôle d'agoniste sur les récepteurs CB1 et améliorant ainsi la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique. Les doses élevées de THC seraient quant à elles responsables d'un état anxiogène. (37) En revanche, il peut être constaté l'apparition des signes d'anxiété lors de l'arrêt d'une consommation importante et prolongée (plusieurs mois) de THC ; cette manifestation traduit alors l'état de manque qui est induit par le phénomène de sevrage. Dans cette configuration, l'état anxieux sera alors réversible pour cela une nouvelle consommation de cannabis contenant du THC permettra de mettre fin au phénomène de sevrage.(28)

Les cannabinoïdes impactent différemment le psychisme

Une erreur qui est régulièrement faite et de dire que le CBD, est une molécule « non psychoactif » [E12]. Il s'agit en réalité d'un abus de langage, car, contrairement au THC, il n'est pas mis en cause dans le phénomène d'addiction au cannabis et il n'est pas responsable de l'ivresse cannabique. Mais il est incontestable que le cannabidiol est à l'origine de plusieurs actions sur le psychisme, dont les plus répandues sont celles citées précédemment par les pharmaciens un peu plus haut (sommolence, diminution de l'anxiété...). De façon identique plusieurs pharmaciens m'ont fait part d'une notion de puissance « le THC est plus puissant » [E05], « l'une des deux molécules (CBD et THC) doit avoir des effets plus puissants » [E06].

L'effet d'entourage ?

Le pharmacien rencontré lors de l'entretien E15, a émis des remarques intéressantes à propos de la modulation des effets attendus lorsque plusieurs substances sont associées : « Je pense que le ratio THC/CBD doit varier en fonctions de l'effet attendu, de l'indication. L'association THC et CBD doit potentialiser les effets thérapeutiques ».

Il s'agit d'un concept connu en phytothérapie, il considère la plante dans sa globalité et plus particulièrement ce qu'elle contient comme étant à l'origine de l'effet thérapeutique optimal.

« Il serait lié aux interactions entre différentes substances présentes dans la plante qui présenteraient des effets synergiques sur le potentiel thérapeutique, mais pourraient aussi réduire les effets indésirables de certaines substances ». (38)

Plusieurs hypothèses sont émises concernant l'effet d'entourage du cannabis. Par exemple, on concède au CBD, lorsqu'il est administré de façon concomitante au THC, qu'il serait en mesure de diminuer les effets anxiogènes du THC, par leur mise en compétition au niveau des récepteurs CB1. (28) Pour l'heure, cet effet d'entourage et ses actions restent hypothétiques du fait du manque de preuves scientifiques robustes. Néanmoins cette modulation des effets induites par la présence de divers composés naturellement présents dans la plante justifie la stratégie d'utiliser des extraits complets ; c'est-à-dire avec plusieurs substances comme c'est le cas de l'expérimentation du cannabis médical plutôt que des isolats de CBD ou THC.(38)

Une autre hypothèse attribuée à l'effet d'entourage du cannabis, c'est la capacité des terpènes à générer une action thérapeutique seul ou en tant que potentialisateur les effets bénéfiques des phytocannabinoïdes. Ainsi le myrcène naturellement présent dans la variété *C. indica* permettrait en partie de diminuer l'anxiété et d'induire la relaxation ; alors que *C. sativa* est particulièrement riche en limonène qui est reconnu pour son rôle dans la vigilance. Les terpènes associés aux cannabinoïdes auraient alors la capacité d'améliorer l'activité stabilisatrice de l'humeur du CBD et THC.(81)

Par ailleurs, il n'est pas rare de retrouver sur l'emballage des produits à base de CBD disponibles à la vente ; différentes mentions qui se rapportent à l'effet d'entourage. Parmi elles on peut citer :

- Le « full spectrum » qui pourrait être traduit par le « CBD à spectre complet », il s'agit d'un produit dans lequel on retrouve plusieurs composés naturels de la plante dont les cannabinoïdes (notamment le CBD et THC dont la concentration doit cependant rester en dessous du seuil légal (0,3 %) pour ne pas provoquer de « high » et pouvoir être commercialisé) ; mais aussi les terpènes.
- Le « broad spectrum » ou « CBD à large spectre », se caractérise quant à lui par la présence des différentes molécules naturellement présentes dans la plante (dont le cannabidiol, cannabinoïde, cannabichromène, terpènes) mais pour lequel le THC a été retiré ; il est néanmoins possible parfois de le retrouver à l'état de traces. (82)

II.3.6. Les risques liés à une consommations de THC et CBD

Avec cette question ont recherché à synthétiser les connaissances acquises concernant les risques à court et long terme causé par la consommation de cannabis.

II.3.6.1. Les données correctes évoquées

Le $\Delta 9$ -trans tétrahydrocannabinol (THC)

Concernant les risques émanant de la consommation de THC, les réponses ont été quasi-unanimes, les pharmaciens ont en pensés en premier au « risque de dépendance, de toxicomanie, au pouvoir addictogène du THC ». [E02, E04, E05, E06, E08, E10, E11, E14, E15]. Lors de cette question le pharmacien de l'entretien E13 a détaillé différentes phases du processus du cercle d'addiction de Koob et Moal : « le THC provoque du bien-être/folie et dépendance physique, ce qui amène les consommateurs à prendre des doses de plus en plus importantes. La recherche de bien-être provoquée par le THC peut ainsi impacter la vie sociale (la personne passe de plus en plus de temps à se procurer du cannabis) et représente un coût financier pour le consommateur. »

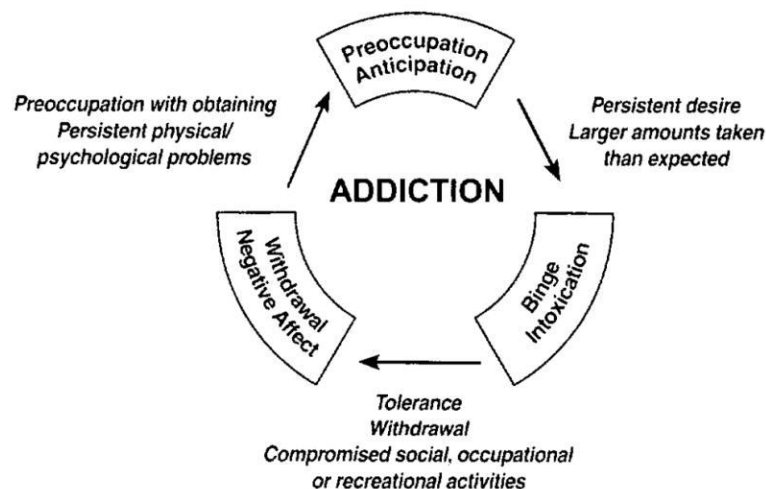


Figure 13 : Le cycle d'addiction de Koob

Source : <https://europepmc.org/articles/PMC2901107>

Une situation stressante conduit une personne à rechercher des solutions pour aller mieux, la consommation de cannabis apparait alors pour certains comme un exutoire, une solution de soulagement. Pour se sentir mieux la personne se met à consommer de manière compulsive, on appelle ce phénomène le craving. La forte consommation de cannabis se traduit par une modification du système de récompense, conduisant graduellement à l'apparition du phénomène de tolérance. L'arrêt de la consommation de la substance psychoactive créé un état désagréable, de manque et laisse réapparaître le mal-être du consommateur, amenant l'utilisateur à poursuivre son utilisation de cannabis.

Un autre risque souvent évoqué par les pharmaciens, c'est le surcroît de « risque d'accident de la route, de danger pour la conduite » [E03, E11, E14] que l'on peut imputer à une « augmentation de la somnolence » [E03, E11] à la suite de la consommation de THC. Le surrisque d'accident de la route n'est pas seulement imputable à la somnolence,

l'augmentation du temps de réaction ainsi que la diminution de la coordination locomotrice sont à prendre en considération.(27)

Le cannabidiol

Les risques pouvant être rattachés à la consommation de CBD, ont été plus difficile à mettre en évidence pour les pharmaciens. Il est vrai que lorsque l'on parle de risques en lien avec un usage de cannabis, il est souvent fait état des effets indésirables imputables au THC. De plus, jusqu'à présent le cannabidiol a été moins étudié que le tétrahydrocannabinol, il est donc logique que les pharmaciens aient eu plus de mal à répondre à cette question. « [la consommation de CBD] n'est probablement pas sans risque, il doit avoir des effets indésirables » [E01].

Pourtant, certains ont supposé qu'avec la caractéristique peu psychoactive de la molécule, qu'elle ne présentait « pas de risque de dépendance ». [E03, E10]. En effet, en 2017, l'OMS a émis son avis sur le risque de pharmacodépendance lors de la consommation de CBD, selon les experts ayant donné leurs avis, le cannabidiol ne présenterait pas de potentiel d'abus, ni d'effets nocifs pour la santé cependant le nombre d'études reste limité et il est conseillé d'appliquer le principe de précaution. (83)

Parmi les autres risques et effets indésirables que l'on peut attribuer à l'usage de cannabidiol, on retrouve la « somnolence » [E06, E10, E11], qui est aussi parfois un effet recherché lors de sa consommation.

II.3.6.2. Les données nécessaires de préciser

Le Δ^9 -trans tétrahydrocannabinol (THC) et affection du cerveau

Afin de désigner les nombreuses modulations provoquées par le THC, quelques pharmaciens n'ont pas hésité à employer des mots forts : « il réduit le cerveau, détruit les neurones » [E16] ; pour décrire les altérations de plusieurs fonctions cognitives tels que : l'attention, la mémoire, le langage (difficulté à trouver ces mots, à exprimer une idée) ou encore des difficultés pouvant être rencontrées dans la réalisation de fonction exécutives. (84)

Tout d'abord pour comprendre comment le THC influe sur le fonctionnement de notre cerveau, il faut rappeler son mécanisme d'action. Le tétrahydrocannabinol par sa structure ressemble à l'anandamide, un endocannabinoïde agissant sur l'humeur, l'appétit, l'énergie et la perception du temps. L'anandamide aide à réguler les fonctions cérébrales et au maintien de l'équilibre au niveau synaptique. L'anandamide est produit par le neurone post-synaptique et son action est dirigée vers le neurone pré-synaptique dans le but de créer une période de repos des neurones. Grâce à la similarité du THC avec l'anandamide, le THC peut se connecter aux mêmes récepteurs neuronaux. Mais lors de la consommation de cannabis, la quantité de THC entrant dans le système est plus importante et son effet se prolonge plus longtemps que l'anandamide, le THC sursature alors temporairement le système d'autorégulation, modifiant ainsi la libération des neurotransmetteurs et influençant les fonctions cognitives du cerveau. (85)

Les « troubles neurologiques » [E02] faisant suite à une consommation de THC peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui apparaissent en aigu et ceux qui se manifestent après une consommation répétée de THC.

Commençons par les effets se déclarant dans les minutes qui suivent et jusqu'à quelques heures suivant l'usage de cannabis. Ils se traduisent par un état d'ivresse cannabique (sentiment de bien-être, d'euphorie...) que l'on pourrait qualifier d'intoxication du système de récompense. Le système de récompense est régulé par l'action de deux neurotransmetteurs : le GABA qui joue un rôle inhibiteur et le glutamate qui possède une action opposée excitatrice. Au moment de l'ingestion du cannabis, le THC va prendre la place de l'anandamide au niveau des récepteurs des neurones gabaergiques, induisant une diminution de la production de GABA. Tandis que la production de GABA décroît, le glutamate continue à s'accumuler et stimuler les neurones dopaminergiques, permettant la libération d'une grande quantité de dopamine à l'origine du sentiment de bien-être.

Parfois la consommation de THC provoque de mauvaises expériences : des états d'angoisses aiguës allant jusqu'au délire paranoïaque ont été recensés. Plusieurs facteurs semblent entrer en compte dans l'apparition de bad trip : la concentration en THC, la répartition des récepteurs ou encore un sentiment négatif présent avant la consommation de cannabis. (85)

Un des pharmaciens rencontrés a décrit les risques de l'utilisation de tétrahydrocannabinol comme semblables à un enivrement avec l'alcool : « ralentissement des mouvements, augmentation du temps de réaction. La consommation de THC provoque des effets qui sont comparables à une consommation d'alcool » [E16]. Ce phénomène est attribué à une modification du flux sanguin au niveau du cervelet. Le cervelet qui est pour ainsi dire notre horloge interne car il est le centre de la synchronisation et de la coordination des mouvements volontaires ; il assure par exemple la marche, le contrôle l'équilibre ... (85,86)

Enfin le sujet des « lésions neurologiques » [E06]] apparaissant à la suite d'une consommation régulière, est un thème fréquemment évoqué lorsque l'on parle de cannabis et plus particulièrement de THC. Au sein de ces troubles, il a été démontré une possible persistance des troubles de l'attention et des troubles de la mémoire impactant l'apprentissage. Des difficultés dans la prise de décision, mais aussi des troubles dans les fonctions exécutives (éloquence, résolution de problèmes capacité créatives...) ces derniers qui peuvent être corrélés à des études d'imagerie montrant une diminution de la substance grise dans la région de l'hippocampe et parahippocampique. Ces troubles neurologiques seront d'autant plus marqués et les capacités à récupérer seront réduites, si la première consommation a lieu avant 18 ans. Ils dépendent également de la dose de THC ingéré, de la fréquence et de la durée d'exposition. (84)

Concernant le THC, « cette molécule pourrait faciliter le développement de la schizophrénie et de la maladie Alzheimer » [E03]. Pour rappel, la schizophrénie est une pathologie psychiatrique dont le tableau clinique est très variable. Les catégories de symptômes ont été décrites :

- Des symptômes positifs : délires se manifestant parfois par un sentiment de persécution ; des hallucinations sensorielles touchant à la fois l'ouïe, la vision ou encore l'odorat.
- Des symptômes négatifs : affect émoussé (le sujet démontre peu ou pas d'émotion), apathie, anhédonie (difficulté à éprouver du plaisir pour des activités auxquelles le patient accordé auparavant du temps), une pauvreté du vocabulaire se caractérisant par une faible quantité de parole donnant l'impression d'un vide intérieur.

- Des symptômes cognitifs : désorganisation de la pensée, une conduite inappropriée que l'on peut qualifier de « comportement bizarre », trouble de la concentration, de mémorisation ...

Ces symptômes engendrent une perte de contact avec la réalité et ils sont susceptibles d'évoluer au fil de temps en fonction des situations stressantes subites par le patient, et de la consommation de drogues.(87) Pour l'heure, la cause et les mécanismes à l'origine de la schizophrénie ne sont pas réellement connus, cependant plusieurs facteurs semblent entrer en jeu dans le développement de la schizophrénie :

- L'âge au moment de la première consommation. Un usage de cannabis précoce, c'est-à-dire au cours de l'adolescence favoriserait le risque de psychose et de schizophrénie. Actuellement, il n'a pas été déterminé si ce facteur de risques découle d'une période de vulnérabilité car la maturation cérébrale se déroule entre 10 et 24 ans, on observe par ailleurs au cours de l'adolescence un taux d'ARN messenger à son apogée ainsi qu'une augmentation constante du taux d'anandamide corrélé à une diminution du taux en 2-AG. L'apport de cannabinoïde exogène tel que le THC au cours de cette période pourrait perturber l'équilibre entre le taux d'endocannabinoïdes et le fonctionnement correct des récepteurs CB1 déclenchant des changements neuroanatomiques dans les régions riches en récepteurs CB1. Parmi les changements neuroanatomiques fréquemment décrit on retrouve : une densité de matière grise plus élevée au niveau de l'amygdale, du striatum et du cortex pariétale et préfrontale ; une réduction volumétrique dans toutes les régions, excepté au niveau du cervelet et du striatum pour lesquels il a été constaté une augmentation volumétrique ; des changements de forme et d'anatomie des circonvolutions et des sillons cérébraux ; une modification de l'épaisseur corticale.
- Une sensibilité génétique : un lien étroit entre le polymorphisme des gènes COMT, AKT1, BDNF, DAT1, du récepteur cannabinoïde 1 et l'augmentation de la vulnérabilité à la schizophrénie.
 - COMT : il régule la décomposition des catécholamines tel que la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline. La présence de valine à la place d'une méthionine sur le codon 158, est responsable d'une diminution de l'activité de l'enzyme, donc le catabolisme de la dopamine est plus long. Or il a été démontré que les changements dans la signalisation et la tonicité dopaminergique influencent la fonction neurophysiologique et pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la schizophrénie (sensibilité aux épisodes psychotiques, défaillance de l'attention et de la mémoire).
 - AKT1 : ce gène code a pour une protéine kinase impliquée dans la cascade de signalisation des récepteurs de la dopamine et des cannabinoïdes, qui sont tous deux essentiels dans la régulation du métabolisme cellulaire, la régulation du cycle cellulaire, le stress cellulaire ainsi que l'apoptose, et la régulation de la taille et la survie cellulaire des neurones. La présence du phénotype C/C sur ce gène engendre un risque doublé de diagnostic de psychose après avoir consommé régulièrement du cannabis contrairement au phénotype T/T (groupe de référence). Le risque de développer une psychose chez les usagers portant l'hétérozygotie C/T est moindre comparé au phénotype C/C.

- BDNF : on attribue à ce gène un rôle dans l'apparition plus précoce de symptômes psychotiques lorsque la présence de l'allèle mutant méthionine est retrouvé à la place du génotype BDNF valine/valine.
- Des antécédents familiaux : la présence de cette pathologie chez un parent ou un membre de la fratrie, traumatismes pendant l'enfance. (37)
- Environnementaux : infections du cerveau, incidents au cours de la grossesse (grippe au cours du second trimestre, incompatibilité entre le groupes sanguins mère-enfant, manque d'oxygène à la naissance, faible poids à la naissance), consommation de marijuana à l'adolescence. (87)

Concernant la maladie d'Alzheimer, elle se caractérise par la dégénérescence progressive et irrémédiable du tissu cérébral avec une perte des cellules nerveuses. Dans cette maladie on constate une accumulation de protéine anormale (béta-amyloïde) provoquant une inflammation et un accroissement d'amas neurofibrillaires intracellulaire (protéine tau hyperphosphorylée) entraînant la mort des neurones. Contrairement au cas de la schizophrénie : le THC et le CBD possèderaient un rôle de protection dans la maladie d'Alzheimer. En effet, certaines études précliniques sur des modèles animaux, laissent penser que ces phytocannabinoïdes jouent un rôle de protection contre l'excitotoxicité, le stress oxydatif ainsi que l'inflammation.

- Le tétrahydrocannabinol aurait la capacité de se lier et d'inhiber de façon compétitive l'acétylcholinestérase, ce dernier étant responsable de l'accélération de la formation de fibrilles amyloïdes.
- Concernant le cannabidiol, on lui attribue in vitro un pouvoir neuroprotecteur, antioxydant, anti-apoptotique et une aptitude à prévenir l'hyperphosphorylation de la protéine tau.

Des études cliniques, ont quant à elles mis en avant un éventuel bénéfice à l'administration de THC chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans l'amélioration de divers symptômes de la maladie : baisse de l'activité motrice nocturne, une réduction de la gravité de la nervosité et de l'agitation, une diminution des troubles du comportement mais aussi une hausse du poids corporel. (37,88)

Le cannabidiol et circulation routière

Le cannabidiol, ne semble pas altérer l'aptitude et les capacités de la conduite en l'état actuel des connaissances : « Pas de risque pour la conduite, pas de surrisque d'accident ». [E03] Mais il reste déconseillé de prendre le volant à la suite de son usage car la somnolence qui peut être induite par son usage, pourrait alors constituer un « danger pour la conduite » [E14] ; un danger qui est néanmoins car en l'état actuel des connaissances le CBD ne semble pas altérer l'aptitude et les capacités de la conduite. Mais il reste déconseillé de prendre le volant à la suite de son usage. (89)

En revanche, la prise de CBD n'assure pas que la recherche de stupéfiant lors d'un « contrôle routier sera négatif » [E03], car comme il a été vu précédemment la positivité des tests de dépistage dépend de la détection de THC et cela même à l'état de trace. Ainsi seul, les isolats de CBD, qui sont des produits purs de CBD et qui ne contiennent aucun autre composé du

cannabis, peuvent en théorie garantir la négativité du test de dépistage. Pour les autres formes : fleurs brutes, broad spectrum, full spectrum le risque de persistance de THC est présent. (82,89)

En aparté, dans le cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical, le médecin à l'obligation d'informer son patient concernant le risque d'altération des capacités à la conduite de véhicule lié à la prise de son traitement. En France, le code de la route prévoit l'interdiction de la conduite après toute consommation de produits classés comme stupéfiants ; et il n'y a pas différence faite même pour les usages considérés comme licites, c'est-à-dire faisant suite à une prescription comme par exemple avec les traitements à base de morphine. La détention d'une ordonnance détenant justifiant le traitement par un médicament stupéfiant, ne préjuge donc en rien de l'absence de poursuite judiciaire. Contrairement à ce que l'on pourrait s'attendre, les précautions d'emploi du Sativex® et Epidyolex® ne contre-indique pas la conduite ; même si la conduite de véhicule reste fortement déconseillée. (38)

Autres risques imputables à la consommation de cannabis

Les effets secondaires attribués à l'usage de cannabis sont nombreux et touchent la quasi-totalité des différents systèmes du corps humain. Les plus connus et les plus fréquents sont ceux cités précédemment par les pharmaciens : les troubles neurologiques et psychologiques. Mais on dénombre aussi de possibles :

- Atteintes cardio-vasculaires : concernant les risques liés à l'usage du cannabis médical, plusieurs troubles cardiovasculaires ont été décrits tels que des palpitations, syncope, syndrome coronarien. En fonction de la voie d'administration du THC, différents effets secondaires pourront être observés : une tachycardie associée à une hypertension plutôt retrouvée lorsque le THC est inhalé. Tandis que le THC par voie orale est associé à l'hypotension. (28,38)
- Atteintes cérébro-vasculaire : accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC).
- Des troubles gastro-intestinaux : tel le SHC (syndrome d'hyperémèse cannabinoïde), il s'agit d'un syndrome regroupant une triade de symptômes : nausées, vomissements cycliques et douleurs abdominales (principalement épigastrique ou périombilicales) qui sont apaisés par des douches ou bains chauds. Ce syndrome se déclare lors de consommation chronique sur plusieurs années, au début il se présente sous forme de nausées matinales, un inconfort abdominal et une peur de vomir ; pour améliorer ces symptômes l'utilisateur augmente progressivement sa consommation de cannabis dans le but de calmer l'effet émétique. (37,90) Des diarrhées peuvent aussi être recensées
- Des troubles hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques.
- Des troubles rénaux : la consommation de cannabis riche en teneur de CBD serait responsable de l'élévation de la créatinémie dans les deux semaines suivants l'instauration du cannabis médical.
- Des troubles généraux : somnolence, sensation de malaise, maux de tête, hyperémie conjonctivale, vision floue, réduction de l'appétit.
- Troubles de l'appareil reproducteur : dysfonction érectile, modification de la libido, éventuelle perturbation de la fertilité masculine et féminine.(38)

II.3.7. Les indications thérapeutiques du THC et CBD

II.3.7.1. Les données correctes évoquées

L'idée la plus répandue concernant l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique est son indication dans le « **traitement des douleurs** » [E02, E05, E07, E14].

La douleur, un mot qui regroupe en fait différents types de douleurs en fonction de leur de leurs éthologies et de leurs manifestations :

- Douleurs aiguës : l'action du THC, de l'anandamide et de quelques cannabinoïdes de synthèse semble pouvoir bloquer les réactions à la douleur dans les études expérimentales animales. Cependant l'utilisation du THC dans le traitement des douleurs aiguës, en thérapeutique humaine paraît très limitée. En cause, une marge thérapeutique étroite. En effet, les études portant sur son usage fumé décrivent des résultats assez diffus, mais il semble que les doses plus faibles en THC, soient les plus efficaces pour obtenir l'effet analgésique. Tandis que les fortes concentrations en THC entraîneraient en plus des effets secondaires psychotropes du THC, une hyperalgie. Les études, ayant analysé la prise orale ont démontré que la consommation de 20 mg de THC, ne possède aucune efficacité sur le traitement de la douleur et provoquerait au contraire une majoration de ces douleurs. (37)

Le « THC peut être utilisé dans les douleurs chroniques » [E12]. Tout d'abord, on entend par douleur chronique, une douleur persistant au-delà de 3 à 6 mois et sans réponse aux traitements usuels. Il existe trois principales catégories de douleurs chroniques :

- les douleurs nociceptives pour lesquelles l'excès d'influx douloureux en provenance de lésions périphériques est en cause (ex : polyarthrite rhumatoïde) ;
- les douleurs centralisées qui correspondent à une mauvaise interprétation de la douleur par le système nerveux central. Elles provoquent une réponse douloureuse diffuse, en réponse à un stimulus habituellement non-douloureux (ex : syndrome du côlon irritable, fibromyalgie) ;
- les douleurs neuropathiques qui sont dues à des lésions ou un coincement de nerfs périphériques, (91) l'usage du THC a lieu dans cette dernière.

Depuis quelques années, « il est utilisé pour ses propriétés antalgiques dans le traitement de la douleur » [E04]. En effet le système endocannabinoïde tient une place importante dans la gestion des états nociceptifs et douloureux, notamment grâce à la répartition de ces récepteurs CB1 largement présent au niveau de structures tels que la corne dorsale de la moelle épinière, le thalamus, l'amygdale, la substance grise périaqueducule et la médulla ventromédiale rostrale qui jouent un rôle dans la transmission et le traitement des signaux nociceptifs. Les CB1R interviennent de différentes façons en fonction de leur localisation, par exemple dans la moelle épinière, ils vont permettre la modulation de la propagation vers le cerveau. Tandis que sur les terminaisons centrales et périphériques des nerfs nociceptifs, ils agissent en bloquant la transduction des stimuli délétères périphériques en signaux centraux de la douleur. Les CB2R, permettent eux de réduire les réactions inflammatoires et hyperalgiques particulièrement retrouvées dans les douleurs chroniques ; en inhibant la libération des médiateurs pro-inflammatoires. (37)

Pour lutter contre la douleur, les cannabinoïdes font intervenir plusieurs mécanismes. En complément de leur action sur les récepteurs CB1 au niveau central, ils agissent de façon indirecte sur les circuits neuronaux sérotoninergiques et monoaminergiques, probablement grâce à l'inhibition de la transmission du GABA. (9) L'action du dronabinol a été étudiée comparativement à l'administration de codéine et a démontré une efficacité égale à cette dernière. Par ailleurs, il a été découvert chez l'animal, l'existence d'une interaction synergique entre le THC et les opiacés, favorisant la réduction des doses de morphines. (27)

Parmi les indications reconnues du cannabis médical, son usage dans la prise en charge « des douleurs neuropathiques » [E10] est la plus répandue à travers le monde. Aujourd'hui, on estime que les douleurs neuropathiques touchent environ 7% de la population française. Pour l'instant, l'arsenal thérapeutique concernant la prise en charge des patients, se compose de tramadol, certains antiépileptiques ou antidépresseurs, mais leur efficacité est souvent limitée. Les études cliniques ont démontré, que les patients souffrants de douleurs à type de décharges électriques, ont plus de chance de répondre aux traitements par cannabinoïdes que lors des autres manifestations comme les sensations de brûlures. Pour assurer le soulagement des douleurs neuropathiques, il est recommandé d'utiliser des formes galéniques avec une composition équilibrée en CBD et THC, ou bien à THC dominant. Chez certains patients, l'utilisation de ces formes de cannabinoïdes a permis de réduire la posologie des autres traitements antalgiques prescrits ; et parfois même dans certains cas les stopper. (38)

Le traitement de la « sclérose en plaque » [E11]. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative chronique du SNC, conduisant à une démyélinisation et une dégradation des fibres nerveuses. Cette maladie évolutive, se caractérise par des problèmes cognitifs, sensoriels ainsi que des troubles de la motricité prenant la forme de spasticité douloureuse. Plusieurs phénomènes en causes, dans la genèse de cette pathologie ont été identifiés ; une inflammation chronique, un stress oxydatif, des lésions excitotoxiques et l'agrégation de protéines. Il semblerait que les cannabinoïdes, permettent de soulager la douleur et favorisent la réduction de l'hypertonie spastique ainsi que les spasmes musculaires.

On attribue, ce bénéfice clinique, tout particulièrement à l'action du THC sur les récepteurs CB1, qui joue un rôle dans la régulation des tremblements. En diminuant, la transmission douloureuse en direction du cerveau, qui contribue à l'inhibition de l'excitabilité excessive neuronale. L'incidence des réactions neuro-inflammatoires pourraient être contrôlée par les récepteurs CB2. Cependant, des études précliniques suggèrent que l'application quotidienne, de CBD titré à 1 % pourrait produire un effet neuroprotecteur.

Actuellement, la forme recommandée pour la prescription de cannabis à usage médical dans cette indication est, le nabiximol. Il est commercialisé sous le nom de Sativex® et contient un ratio équilibré en THC et CBD. En utilisant ce médicament, on espère réduire les signes cliniques invalidants, afin que le patient puisse reprendre ses activités et bénéficier d'un meilleur confort de vie (amélioration de la marche, fluidité des mouvements, amélioration de la qualité du sommeil...). (37,38)

En complément, des « traitements de soins palliatifs » [E03, E12] ; « du fait de la composante psychoactive du THC » [E11]. L'indication des soins palliatifs, concerne majoritairement des patients atteints de cancer. Les cannabinoïdes, sont donc utilisés en soins

de support, pour traiter les effets indésirables des chimiothérapies ou les complications oncologiques, tel que :

- les nausées et vomissements aiguës ou retard. Avec un bénéfice important dans la prise en charge des nausées d'anticipation, pour lesquelles les antagonistes des récepteurs à la sérotonine se révèlent inefficaces.
- les troubles du sommeil et la fatigue.
- les douleurs.
- la perte d'appétit.
- et des troubles de l'humeur (tristesse, anxiété et inquiétudes).

Traitement de « **l'épilepsie sévères** » [E04]. Seules deux formes de l'épilepsie pourraient être soulager par le cannabis à usage médical. Elles affectent, principalement l'enfant :

- Syndrome de Dravet : cette maladie génétique, est découverte dans la petite enfance, par l'apparition de secousses musculaires et une perte de connaissance, après un pic de fièvre. Cette maladie entraîne des difficultés de langage, des troubles du comportements et de la coordination.
- Syndrome de Lennox-Gastaut : il s'agit d'une encéphalopathie épileptique, se déclarant en moyenne avant 8 ans.

L'administration de cannabidiol par voie orale, diminue la fréquence des crises épileptiques. L'utilisation de produit contenant une dose de 20mg/kg de CBD, contribue à réduire les crises de 50% par rapport au placebo. (38)

II.3.7.2. Les données nécessaires de préciser

Les pharmaciens ont suggéré de nombreuses autres indications thérapeutiques concernant les cannabinoïdes : « Maladie de Parkinson » [E03] ; « rhumatisme, arthrose » [E03 ; E06] ; « migraine » [E04].

Cependant, même si l'on retrouve dans la littérature des traces de ces indications, on ne peut affirmer leurs efficacités. En effet, les publications mentionnant ces possibles bénéfices thérapeutiques, manquent de fiabilité dans la méthodologie utilisée et sont souvent difficilement comparables.

II.3.8. Précautions d'emploi du cannabis

Cette dernière question avait pour but de répertorier les diverses interactions médicamenteuses ou situations cliniques interférant avec la prise de cannabis.

Les pharmaciens interrogés, ont rencontré le plus de difficultés pour répondre à cette question. En effet, près de la moitié des personnes interrogées n'avaient pas d'idées concernant les contre-indications et les interactions.

II.3.8.1. Les données correctes évoquées

Parmi les éléments cités, certains constituent une contre-indication à l'utilisation du cannabis :

- Les antécédents personnels du patient :
 - La présence de troubles de la santé mentale : « maladie mentale » [E06] ; « maladies psychiatriques, pathologies psychiatriques » [E03, E08], contre-indique la prescription de cannabis. Parmi ces troubles bloquant l'utilisation de cannabis « les personnes fragiles psychologiquement » [E15], c'est-à-dire ayant des antécédents familiaux et personnels de « schizophrénie » [E02] ou de psychose ne doivent pas consommer de cannabis avec de forte concentration en THC au risque de provoquer des symptômes psychotiques (délire, hallucination, sentiment de persécution). Son utilisation est également à éviter chez les sujets présentant « un terrain addictogène » [E17], qu'il s'agisse de trouble de l'usage de cannabis : « antécédent d'addiction au cannabis » [E08], mais également il est recommandé de ne « pas faire de délivrance chez les patients ayant un antécédent d'addiction ou s'ils sont connus pour son traitement par Méthadone® ou Subutex® » [E13]. (28,38)
- La situation clinique :
 - La prescription de cannabis à usage médical est contre-indiquée chez « la femme enceinte et allaitante » [E07, E15, E17], en raison du passage du THC au travers de la barrière placentaire et de son excrétion dans le lait maternel. La présence de ce cannabinoïde pourrait avoir des conséquences sur le développement du fœtus ainsi que le développement neurocognitif du nouveau-né et de l'enfant. Par ailleurs, la consommation de cannabis a démontré un risque potentiel concernant la diminution de la fertilité, un impact sur la conception et la gestation, son usage est donc déconseillé chez les personnes ayant un désir de grossesse. (38)
 - L'utilisation de phytocannabinoïdes chez les patients souffrants d'insuffisance hépatiques ou ranales sévères est fortement déconseillée. En effet, leurs situations cliniques retardent l'élimination du THC et CBD provoquant une accumulation et un surdosage en cannabinoïdes. (38)

En plus des contre-indications à prendre en compte avant l'instauration d'un traitement par cannabinoïdes, il est essentiel de faire attention aux potentielles interactions médicamenteuses qu'il pourrait se produire : il y a « des interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques » [E03]. Dans l'organisme trois isoenzymes sont impliquées

particulièrement dans le métabolisme du cannabis : CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19. Le THC ainsi que le CBD sont à la fois « des substrats enzymatiques de P450 : 2C19, 3A4 » [E04] et inhibiteurs de ces isoenzymes. (28)

La CYP3A4, est une enzyme clé en clinique. Elle est capable de métaboliser quasiment 60% des médicaments pouvant être prescrits mais peut également subir une inhibition de la part de nombreux médicaments. (92) La prise concomitante de médicaments ou d'aliments avec le cannabis à usage médical, peut ainsi entraîner une altération de leurs fonctionnements ou majorer leurs effets indésirables respectifs.

Quelques exemples des principales associations à éviter avec le cannabis thérapeutique :

- Une majoration du risque d'apparition des effets indésirables des phytocannabinoïdes ainsi que leurs métabolites est possible, si le cannabis à usage médical est associé : aux antifongiques azolés tel que le kétoconazole ou le fluconazole ; aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine) ; aux inhibiteurs de protéases comme le ritonavir ; aux inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil) ; à certains macrolides dont la clarithromycine, josacine et érythromycine. Ou encore le jus de pamplemousse.
- Une diminution de l'efficacité des phytocannabinoïdes ainsi que leurs métabolites en association avec la rifampicine ; les antiépileptiques parmi lesquels : carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital, phénytoïne. Ou bien le millepertuis.
- Une augmentation de l'altération de la vigilance, si la prise de benzodiazépines, clobazam, alcool a lieu de façon concomitante à la prise de cannabis.
- Un accroissement du risque d'hépatotoxicité par additivité des effets du valproate de sodium. (38)
- L'utilisation avec des médicaments à marge thérapeutique étroite, afin de limiter le risque d'apparition d'effets indésirables. Exemple de la warfarine pour laquelle le risque hémorragique peut être augmenté ; la méthadone est son potentiel risque d'overdose ; mais aussi le tacrolimus en cause dans la majoration de la toxicité rénale en cas d'association avec le cannabis. (93)

II.3.8.2. Les données nécessaires de préciser

Autres contre-indications

L'utilisation chez les patients présentant actuellement ou des antécédents de maladie cardiovasculaire ou des troubles cérébro-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC, trouble du rythme...) ne doit pas avoir lieu. Habituellement le risque de voir apparaître les effets nocifs cardio-vasculaire se situe entre 5 et 15 mg de THC, mais il n'est pas rare que certaines personnes pour des dosages très faibles. Par précaution l'usage de cannabis est donc contre-indiqué. (27,38) En revanche l'utilisation de CBD par voie orale n'implique pas de complications cardiovasculaires. (28)

Les antécédents d'hypersensibilité aux cannabinoïdes : l'allergie au cannabis est très rare mais elle existe et peut être associée à d'autres allergies comme le tabac, certains fruits et légumes (cerise, tomate, noix, poivron, banane, mandarine, pomme, figue...), le blé et le latex. (38)

Cannabis et dépresseurs du système nerveux centrales (SNC)

L'usage de cannabis médical est déconseillé avec les « dépresseurs du système nerveux centrale » [E18] ; « en association avec d'autres psychotropes » [E04] ; comme « l'alcool » [E03]. En cause la majoration du risque des effets indésirables : potentialisation de la somnolence et sédation ; affaiblissement des fonctions cognitives (coordination, mémoire, attention...) ; dépression respiratoire. (28)

Ces effets secondaires, sont le plus souvent susceptibles d'être rencontrés chez le sujet âgé. Tout d'abord, du fait que la population gériatrique soit poly-médiquée ; et pour laquelle les dépresseurs du SNC sont fréquemment prescrits. Et d'autre part, les changements physiologiques liés au vieillissement, favorisent le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique. Mais aussi l'accumulation des phytocannabinoïdes, du fait de la modification de la répartition graisseuse, du ralentissement des capacités de métabolisation... Auquel il ne faut pas oublier, la potentialisation du risque d'interaction médicamenteuse lié au pouvoir inhibiteur enzymatique du CBD pouvant intervenir sur les dépresseurs du SNC (exemple : diazépam, alprazolam, tramadol...). (28,92)

En plus de l'interdiction de conduire, liée au risque d'une consommation concomitante de THC et cannabis. Le THC possède un effet néfaste dans le sevrage à l'alcool. Il aurait la capacité à renforcer la consommation d'alcool, majorer le risque de rechute d'usage abusif et intensifier la sévérité des symptômes de sevrage. (37)

Cannabis et troubles mentaux

La prise en considération de l'état clinique du patient est indispensable, notamment lorsqu'il s'agit de troubles mentaux. Les pharmaciens ont pensé, tout particulièrement à deux situations : la dépression et les troubles bipolaires.

Chez les patients présentant une « dépression » [E02] ; ou « les patients avec un traitement antidépresseur » [E18], diverses interactions entre le cannabis et les symptômes de la dépression ont été mis en lumière :

- Le risque de dépression est majoré par une consommation importante en cannabis ou lors des troubles de l'usage de ce dernier. (28)
- Cependant l'administration de dronabinol présente un bénéfice dans l'amélioration de l'humeur, principalement lorsque les signes de dépressions accompagnent une maladie chronique (sclérose en plaque, douleur neuropathique chronique). (37)
- Le CBD à titre de puissant inhibiteur enzymatique du CYP, peut moduler l'action d'antidépresseur parmi lesquels l'amitriptyline, la venlafaxine ou la paroxétine... (92)

Une autre pathologie psychiatrique, les « troubles bipolaires » [E02, E07]. Le cannabis est la substance illicite la plus consommée chez les personnes présentant un trouble bipolaire. On estime à 70%, le nombre de patients bipolaires qui ont déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Tout comme dans la schizophrénie, on suppose un lien bidirectionnel entre le cannabis et les troubles bipolaires. Le cannabis serait à la fois une cause et une conséquence

de l'apparition de troubles bipolaires précoces, même si souvent il a été constaté que la consommation de cannabis était antérieure aux premiers épisodes maniaques. (37)

Dans cette population, la consommation de cannabis requière la plus grande prudence ; car l'usage de cannabis riche en THC et le trouble d'utilisation du cannabis augmentent le risque d'apparition précoce de troubles bipolaires, mais il accroît également la durée, la fréquence et la gravité des phases maniaques. De plus, l'usage de cannabis chez ces sujets pourrait impacter l'observance des traitements concomitants. (28,37)

Par ailleurs, le CBD a démontré une action en tant qu'inhibiteur enzymatique sur quelques antipsychotiques dont l'halopéridol. (92)

Cannabis et épilepsie

Contrairement aux précédentes pathologies cliniques cités par les pharmaciens, le cannabis présente parfois un avantage et peut être considéré comme une solution thérapeutique. Le cannabis, n'est donc pas toujours « déconseillé chez les personnes épileptiques, peut-être diminue-t-il le seuil épiléptogène ? » [E13]. Mais la prescription du cannabis doit prendre en compte les possibles interactions entre les composés délivrés et les autres traitements antiépileptiques en cours d'utilisation.

Par exemple, le THC possède des propriétés pro- ou antiépileptiques pouvant accentuer la fréquence et la durée des épisodes convulsifs. (9,37)

Au contraire, le CBD possède des propriétés anti-convulsivantes et antiépileptiques.

Son association à la prise de clobazam (benzodiazépine métabolisée au niveau du CYP3A4 et CYP2C19), permet une meilleure prise en charge de l'épilepsie réfractaire chez l'enfant. En effet, grâce à son rôle d'inhibiteur enzymatique les concentrations en clobazam et son métabolite sont plus importante ; permettant l'amélioration de la gestion des crises d'épilepsie.

Attention, le CBD peut au même titre interagir avec divers antiépileptiques : le phénobarbital, l'acide valproïque ; et respectivement diminuer l'efficacité ou la toxicité des médicaments. (37)

II.3.9. Ressenti des pharmaciens concernant la dispensation du cannabis à usage médical au sein des officines et besoins évoqués

À la fin de ce questionnaire, le pharmacien pouvait s'exprimer sur l'évolution de l'expérimentation et ses appréhensions.

Il lui a également été demandé son avis sur les informations nécessaires à sa pratique officinale.

II.3.9.1. Ressenti et légitimité des pharmaciens

L'arrivée de l'expérimentation du cannabis à usage médical dans l'arsenal thérapeutique, est très bien accueillie par l'ensemble des pharmaciens. Un pharmacien, aurait même souhaité participer à l'expérimentation en cours ; mais elle pensait que les pharmacies de ville n'étaient pas autorisées.

Beaucoup voient dans le cannabis à usage médical, un moyen de prendre en charge les patients en souffrance et pour qui il n'existe plus d'alternative sur le marché : « Ce n'est pas un problème, on délivre déjà de la morphine. Surtout si la prise de cannabis médical permet de soulager des patients très algiques ou en fin de vie, pour lesquels toutes les autres alternatives thérapeutiques ont été essayées » [E02] ; « permettrait de traiter des douleurs qui échappent aux thérapeutiques accessibles actuellement » [E04] ; « pas de problème, si le cannabis démontre un bénéfice pour le patient, non soulagé actuellement » [E12] ; « je suis pour, surtout dans le but de soulager les patients insuffisamment soulagés par les morphiniques » [E13] ; « cela peut être une alternative à la délivrance de grande quantité d'opioïde » [E15]. Au cours de nos échanges, un pharmacien présentait des douleurs et a dit qu'il serait « prêt à essayer des produits sous forme d'huile de CBD » [E06].

Un pharmacien s'étonne même que l'utilisation du cannabis thérapeutique, ne soit pas encore autorisée : « la France est en retard dans ce domaine. Il est déjà utilisé dans d'autres pays, son usage a donc une utilité » [E07]. Au cours des entretiens, seul un pharmacien a fait part de l'existence d'une spécialité médicamenteuse présentant des phytocannabinoïdes dans sa composition : Sativex®. Le pharmacien connaissait l'existence de ce médicament sur le marché, mais aussi son histoire, notamment le fait qu'il ne soit pas commercialisé en France, il s'interroge donc sur l'avenir de l'expérimentation : « est-ce-que un jour, il y aura réellement une spécialité détenant un ou des phytocannabinoïdes disponibles pour les patients ? Par exemple depuis des années, le Sativex® est autorisé en France, mais il n'a jamais commercialisé. On parle beaucoup de l'expérimentation, mais les choses n'avancent pas ! » [E10]

La mise en place de la dispensation de cannabis à l'officine, nécessite cependant quelques conditions :

- Un encadrement de la délivrance comme pour les médicaments stupéfiants : « sa délivrance sera certainement soumise à la classe des stupéfiants » [E11] ; « si la délivrance est encadrée comme pour les stupéfiants, pas de souci » [E14] ; « pas de problème concernant sa délivrance, si la dispensation est encadrée » [E17].

- Plus d'informations concernant son efficacité et son utilisation : « les notions vues au cours de nos études sur ce sujet sont assez limitées, je pense avoir besoin de plus d'informations et connaissances si le cannabis est amené à être délivré en pharmacie » [E01] ; « pour le moment, je suis mal informé sur le sujet » [E05] ; « pas de souci, à condition d'être plus informés et si des preuves sont apportées de son efficacité » [E09] ; « s'il est démontré par des études sérieuse que le cannabis a intérêt et que le rapport bénéfice/risque est positif » [E11] ; « à condition que la délivrance soit encadrée et que l'on soit plus informé sur le sujet » [E12].

Quelques pharmaciens, pensent que son utilisation pourrait réduire une partie du cannabis consommé illégalement par des patients qui se sentent démunis : « peut-être que la possibilité de prescription de cannabis pour les personnes en souffrance, limiterait la consommation illégale du cannabis » [E02] ; « il peut peut-être de limiter l'usage de cannabis illégal. Il est préférable que son utilisation soit encadrée médicalement pour les personnes qui en ont besoin » [E12].

À propos du cannabis bien-être, les pharmaciens ont émis des réticences :

- Sur son effet de mode : « le cannabis sous forme de CBD va se développer. Mais pour le moment, on manque de recul sur sa sécurité et je manque de connaissances pour le conseiller » [E06] ; « de plus en plus, de laboratoires proposent des produits à base de CBD ou de chanvre, mais quand est-il de leur efficacité ? » [E15].
- Sur la confusion entretenue par les emballages : « le mot en gros cannabis sur l'emballage s'apparente plus à un argument commercial » [E15] ; « parfois les laboratoires, cherchent la confusion du patient, en mettant en avant une feuille de Cannabis » [E18]. Et qui pourrait « amener à un usage détourné » [E16].

II.3.9.2. Demandes exprimées par les pharmaciens

Les entretiens se sont conclus, par un moment d'échanges sur leurs besoins et les informations qu'ils souhaiteraient voir apparaître sur la plaquette informative, pour les aider au comptoir. La majorité des pharmaciens ont pensé, que les éléments évoqués lors de l'entretien (effets, indications, interactions médicamenteuses...) devraient être présent sur le support.

Quelques demandes supplémentaires, ont été émises par les pharmaciens concernant :

- Une synthèse de la législation entourant le cannabis, qui a été jugée floue par les pharmaciens.
- Le mécanisme d'action des phytocannabinoïdes.
- Des éléments sur les posologies et sur la prescription du cannabis médical.

Comment prescrit-on le cannabis médical ?

Tout d'abord le cannabis à usage médical, doit être seulement prescrit aux patients présentant un soulagement insuffisant ou une mauvaise tolérance aux thérapeutiques médicamenteuses disponibles.

- L'instauration du traitement :

La mise en place du traitement se fait par titration, on augmente progressivement les posologies, dans le but d'obtenir la dose minimale efficace et pour laquelle il y a le moins d'effets indésirables liés à la consommation de THC. La posologie est donc différente pour chaque patient. Elle va dépendre des symptômes, mais également de la fonction hépatique et rénale qui devront être contrôlées avant l'initiation de la titration. Cette phase d'adaptation des posologies, s'étend sur plusieurs semaines pour s'assurer du rapport bénéfiques/risques.

- Pendant le traitement :

Il sera possible d'associer le CBD et le THC en diverses proportions et sous deux formes ; les formes à ingérer, qui possèdent une plus longue durée d'action (environ 12 heures) et serviront de traitement de fond, tandis que, l'inhalation des phytocannabinoïdes par vaporisation, sera destiné au traitement des phases aiguës, grâce à son action rapide. Si dans la journée plusieurs utilisations de la forme vaporisée sont nécessaires, il est conseillé d'espacer les prises d'au moins 4 heures, pour limiter l'accumulation de doses.

À noter que la prise concomitante d'aliment au traitement, augmente l'absorption des cannabinoïdes, mais peut retarder le délai d'action parfois jusqu'à plus d'une heure.

- Dé-prescription du traitement :

Elle doit être évoquée, en cas d'absence de bénéfice thérapeutique, ou bien si au cours de son utilisation apparaissent des effets secondaires graves : réaction psychotique, troubles cardio et/ou cérébro-vasculaires, lésion hépatique (le plus souvent dû au CBD), un syndrome d'hyperémèse cannabique attribué au THC. Il pourra également être décidé d'un arrêt pour certaines situations cliniques : déclenchement d'un comportement addictif envers la substance ; diagnostic de grossesse sauf si le bénéfice pour la mère et supérieur au risque pour le fœtus. (38)

L'objectif final de ce travail, était de constituer une plaquette informative regroupant les éléments essentiels pour répondre aux interrogations des pharmaciens (Cf. Annexe 2).

Lors de l'élaboration du document informatif, des choix ont dû être fait, à cause de la contrainte du support (feuilles A4). Tous les éléments demandés par les pharmaciens, n'ont donc pas pu apparaître. Il a été décidé de mentionner, en premier lieu les informations ayant posé le plus de difficultés lors des entretiens.

Il ne reste pas exclu, qu'à l'avenir des modifications de mise en page et un complément d'information soient réalisés, afin de faciliter la lisibilité ainsi que la compréhension du document.

Conclusion

Le cannabis, est actuellement au cœur de l'actualité pharmaceutique. Si aujourd'hui, ses bénéfices cliniques sont reconnus, l'accès au cannabis médical, n'est pas une généralité à travers le monde. La France étudie pour le moment les modalités nécessaires à sa mise en place, afin de s'assurer de l'efficacité des traitements et la sécurité de la dispensation du cannabis.

L'expérimentation toujours en cours a, selon le dernier compte-rendu du comité scientifique temporaire en charge du suivi de l'expérimentation, en date de septembre 2023, démontré que les conditions sécuritaires vis-à-vis de la prescription sont respectées. L'évaluation concernant l'efficacité de ces médicaments à base de cannabis semble encourageante, mais l'utilisation des phytocannabinoïdes doit prendre en compte le risque d'effets indésirables et de déviance vers un trouble de l'usage de cannabis.

On confère, très souvent de multiples propriétés et indications au cannabis, mais en réalité seul quelques indications disposent de preuves scientifiques solides permettant un consensus médical.

Ce travail a permis de démontrer l'intérêt des pharmaciens sur le sujet, du cannabis à usage médical. Mais il a également mis en exergue, les diverses inquiétudes face au manque d'information dans ce domaine et leurs nombreux questionnements concernant l'apparition de produits à l'intérieur et en dehors des murs de l'officine.

Cependant la légitimité des pharmaciens à délivrer des traitements à base de cannabis, ne fait aucun doute. La plupart d'entre eux, se réjouissent de voir une avancée dans ce domaine et espèrent qu'elle se concrétisera, afin de pouvoir prendre en charge un plus grand nombre de patients, qui se retrouvent parfois sans solution avec l'arsenal thérapeutique actuel.

Références bibliographiques

1. Spichiger RE, Figeat-Hug M, Jeanmonod D, Clerc P, Gautier L, Loizeau PA et al. Botanique systématique : avec une introduction aux grands groupes de champignons. Lausanne, Suisse: Presses polytechniques et universitaires romandes; 2016. 448 p.
2. Boullard B. Plantes médicinales du monde : croyances et réalités. Paris: ESTEM; 2001. 636 p.
3. Garnier G, Bezanger-Beauquesne L, Debraux G. Ressources médicinales de la flore française. Vigot frères. Vol. 1. 1961. 682 p.
4. Hostettmann K. Les plantes qui deviennent des drogues. Lausanne, Suisse: Favre; 2002. 140 p.
5. Dujardin-Beaumetz G, Egasse E. Les plantes médicinales indigènes et exotiques : leurs usages thérapeutiques, pharmaceutiques et industriels. Paris: Octave Doin; 1889. 845; 40 p.
6. Association Tela Botanica. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-12688-description>
7. Swiss Médical Cannabis [Internet]. 2019 [cité 24 sept 2021]. Quelle est vraiment la différence entre le Chanvre & le Cannabis ? Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/quelle-est-vraiment-la-difference-entre-le-chanvre-le-cannabis/>
8. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). UN-ilibrary [Internet]. 2013 [cité 22 sept 2022]. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. Disponible sur: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210555890>
9. Richard D, Senon JL. Le Cannabis. Paris: Presses Universitaires de France; 2010. 127 p.
10. Annalisa. CBD mania Hemp wellness [Internet]. 2021 [cité 3 déc 2023]. Qu'est-ce que le Cannabis Ruderalis ? Disponible sur: <https://cbdmania.eu/fr/blog/cannabis-ruderalis>
11. Gouvernement du Canada Agence canadienne d'inspection des aliments [Internet]. 2021 [cité 12 déc 2023]. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana). Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l-/fra/1612447522753/1612447718390>
12. CODES Alpes-Maritimes [Internet]. 2022 [cité 6 oct 2021]. Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions 2021. Disponible sur: <https://www.codes06.org/centre-documentaire/centre-documentaire/rapport-europeen-sur-les-drogues-tendances-et-evolutions-2021>
13. OFDT [Internet]. 2021 [cité 6 oct 2021]. 20 ans d'évolutions des usages de drogues en Europe à l'adolescence. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxss2b2.pdf>
14. OFDT [Internet]. 2018 [cité 6 oct 2021]. Les niveaux d'usages des drogues illicites en France en 2017. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les->

niveaux-dusages-des-drogues-illicites-en-france-en-2017-tendances-128-novembre-2018/

15. Nézet OL, Philippon A, Lahaie E, Andler R. OFDT. 2021 [cité 6 oct 2021]. Les niveaux d'usage de cannabis en France en 2020. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/resultats/note-cannabis-barometre-sante/>
16. WHO [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2021]. The health and social effects of nonmedical cannabis use. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510240>
17. Drogues Info Service [Internet]. 2016 [cité 11 sept 2022]. Cannabis : les risques expliqués aux parents. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/A-lire-avoir/Notices/Cannabis-les-risques-expliques-aux-parents>
18. Légifrance [Internet]. 2021 [cité 11 sept 2022]. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000533085/>
19. MILDECA. CBD : notification du projet de nouvel arrêté [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/cbd-notification-du-projet-de-nouvel-arrete>
20. Mission interministerielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Usage [Internet]. 2021 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-stupefiant/usage>
21. Service-public.fr [Internet]. 2023 [cité 4 oct 2021]. Que risque-t-on pour usage de drogues ? Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33341>
22. Légifrance [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044793213>
23. MILDECA. CBD : le nouvel arrêté est paru [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru>
24. Demarti C. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. 2022 [cité 26 sept 2022]. Fleurs et feuilles de cannabis : la vente de nouveau possible. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/justice/fleurs-et-feuilles-de-cannabis-la-vente-de-nouveau-possible>
25. EFSA. Les évaluations du cannabidiol en tant que nouvel aliment sont suspendues dans l'attente de nouvelles données [Internet]. 2022 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/cannabidiol-novel-food-evaluations-hold-pending-new-data>
26. Inserm [Internet]. 2021 [cité 16 sept 2022]. Cannabis médical : un écran de fumée ? Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/cannabis-medical-un-ecran-de-fumee/>
27. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat, France: Éd. Indica; 2009. 212 p.
28. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec [Internet]. 2022 [cité 1 sept 2022] Utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques. Disponible sur: <https://www.apesquebec.org/actualite/nouvel-outil-clinique-utilisation-cannabis-fins-therapeutiques>

29. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Paris: Les Editions INSERM; 2001 p. 429 (Inserm. Expertise collective).
30. Alves P, Amaral C, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Cannabis sativa: Much more beyond Δ9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*. 1 juill 2020;157:104822.
31. Drogues Info Service [Internet]. 2016 [cité 11 sept 2022]. Cannabis, ce qu'il faut savoir. Disponible sur: drogues-info-service.fr/A-lire-a-voir/Notices/Cannabis-ce-qu-il-faut-savoir
32. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022;130(4):439-56.
33. Patil AS, Mahajan UB, Agrawal YO, Patil KR, Patil CR, Ojha S, et al. Plant-derived natural therapeutics targeting cannabinoid receptors in metabolic syndrome and its complications: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 déc 2020;132:110889.
34. Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, Knobel E, Musty RE. Effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinol in man. *Pharmacology*. 1975;13(6):502-12.
35. Caprioglio D, Amin HIM, Taglialatela-Scafati O, Muñoz E, Appendino G. Minor Phytocannabinoids: A Misleading Name but a Promising Opportunity for Biomedical Research. *Biomolecules*. 6 août 2022;12(8):1084.
36. Maayah ZH, Takahara S, Ferdaoussi M, Dyck JRB. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1 juill 2020;1866(7):165771.
37. Gouvernement du Canada [Internet]. 2018 [cité 6 nov 2022]. Renseignements destinés aux professionnels de santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoïdes.html>
38. Authier N. *Le petit livre du cannabis médical*. Paris: First édition ; 2021. 160 p.
39. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2018;84(11):2477-82.
40. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) [Internet]. [cité 19 août 2022]. Cannabinoïdes de synthèse et «Spice»: fiche drogue. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_fr
41. OFDT [Internet]. 2017 [cité 19 août 2022]. Les cannabinoïdes de synthèse en Europe. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=23615
42. OFDT [Internet]. 2023 [cité 21 nov 2021]. Cannabis - Synthèse des connaissances. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#rlr>
43. ANSM [Internet]. 2021 [cité 29 août 2022]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l'expérimentation-du-cannabis-medical>
44. Tassain F. *Le Quotidien du Pharmacien* [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2022]. L'expérimentation du cannabis thérapeutique prolongée d'un an. Disponible sur:

<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/lexperimentation-du-cannabis-therapeutique-prolongee-dun>

45. ANSM [Internet]. 2021 [cité 29 août 2022]. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
46. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2023]. Cannabis médical, carnet de suivi patient [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-cannabis-medical-carnet-suivi-patient.pdf>
47. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Inclusion douleurs. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/20/inclusion-douleurs.pdf>
48. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/16/inclusion-spasticite-sep-et-autres-pathologies-du-snc.pdf>
49. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Inclusion épilepsie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/inclusion-epilepsie.pdf>
50. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Cannabis médical, inclusion oncologie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/15/20220415-cannabis-medical-inclusion-oncologie-2.pdf>
51. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Situations palliatives. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/22/inclusion-situations-palliatives.pdf>
52. COREADD (Coordination Régionale Addictions Nouvelle-Aquitaine) [Internet]. 2021 [cité 29 août 2022]. Cannabis : vers un usage médical ? Disponible sur: <https://www.coreadd.com/colloque-cac-23>
53. Korsia-Meffre S. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 29 août 2022]. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html>
54. Direction de l'information légale et administrative [Internet]. 2023 [cité 29 août 2022]. Cannabis thérapeutique. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
55. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 août 2023]. Cannabis médical, carnet de suivi patient [Internet]. 2021 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-cannabis-medical-carnet-suivi-patient.pdf>
56. HAS [Internet]. 2014 [cité 29 août 2022]. Commission de la transparence avis 22 octobre 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf

57. HAS [Internet]. 2022 [cité 31 août 2022]. EPIDYOLEX 100 mg/ml (cannabidiol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol
58. HAS [Internet]. 2020 [cité 29 août 2022]. Commission de la transparence avis 13 mai 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189_EPIDYOLEX_PIC_INS_AvisDef_CT18189.pdf
59. European Medicines Agency [Internet]. [cité 29 août 2022]. Epidyolex, INN-cannabidiol. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
60. Mazière M. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. 2022 [cité 17 déc 2022]. Epidyolex, premier médicament à base de cannabidiol remboursé en France. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/epidyolex-premier-medicament-base-de-cannabidiol-rembourse-en-france>
61. Paitraud D. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. 2023 [cité 17 janv 2023]. Epidyolex : première spécialité de cannabidiol disponible en pharmacie. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/epidyolex-premiere-specialite-de-cannabidiol-disponible-en-pharmacie>
62. Ordre national des pharmaciens [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2022]. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD). Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-cbd>
63. Santé publique France. Drogues Info Service [Internet]. 2010 [cité 18 déc 2022]. Seuil de référence cannabis. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/Seuil-de-reference-cannabis>
64. Collège Médecine Générale [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2023]. Cannabis : On en parle en consultation? Disponible sur: <https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2021/12/Kit-addictions-CMG-Cannabis.pdf>
65. Direction de l'information légale et administrative. Drogue au volant [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2886>
66. ANSM [Internet]. 2022 [cité 7 déc 2023]. Les structures de référence engagées dans l'expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-cannabis-medical-carte-des-centres-engage-interactif.pdf>
67. ANSM [Internet]. 2021 [cité 23 mars 2023]. Dossier thématique - Nos réponses à vos questions sur l'expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/hous-repondons-a-vos-questions-sur-le-cannabis-medical>
68. Direction de l'information légale et administrative [Internet]. 2023 [cité 29 nov 2023]. Le cannabis thérapeutique : l'expérimentation est prolongée d'un an. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16479>
69. Conseil d'État [Internet]. 2022 [cité 17 janv 2023]. CBD : Annulation de l'arrêté interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes. Disponible sur:

<https://www.conseil-etat.fr/actualites/cbd-annulation-de-l-arrete-interdisant-la-vente-des-fleurs-et-feuilles-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes>

70. Mura P, Underner M, Brunet B. Le cannabis : similitudes et différences avec le tabac. *Revue des Maladies Respiratoires*. juin 2020;37(6):479-87.
71. Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA). Décision du Conseil d'État du 29 décembre 2022 [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
72. MILDECA [Internet]. 2021 [cité 16 janv 2023]. L'indispensable sur ... le cannabidiol (CBD). Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/flyer_cbd_-_dec_2021.pdf
73. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2022 [cité 16 janv 2023]. Compléments alimentaires. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
74. Mazière M. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. 2023 [cité 30 nov 2023]. Cannabis à usage médical : l'expérimentation prolongée d'un an. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/cannabis-usage-medical-lexperimentation-prolongee-dun>
75. ANSM [Internet] 2023 [cité 30 nov 2023]. Dossier thématique - Les médicaments et fournisseurs de l'expérimentation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/les-medicaments-et-fournisseurs-de-lexperimentation>
76. Fichaux N. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. 2020 [cité 16 janv 2023]. #EGalim : les plans de filières : Plan de filière Chanvre (Interchanvre). Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/egalim-les-plans-de-filieres>
77. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2021 [cité 7 déc 2023]. Produits cosmétiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/produits-cosmetiques>
78. ANSM [Internet]. 2019 [cité 7 déc 2023]. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
79. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Checketts D, Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy & Behavior*. 1 mars 2020;104:106938.
80. Inserm [Internet]. 2023 [cité 4 oct 2023]. CBD : Quel impact sur la santé ? Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/cbd-quel-impact-sur-la-sante/>
81. Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, Eger G, Koltai H, Shoval G, et al. The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol*. févr 2020;18(2):87-96.
82. Coelho S, Osborne H, Lavarone K [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2023]. Full-spectrum vs. Broad-spectrum CBD: Differences, Products, and More. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/full-spectrum-cbd-vs-broad-spectrum-cbd>

83. Basset B, Lecas F, Savy M, Rigaud A. LE CBD (cannabidiol) : Stratégies commerciales et d'influence. *Décryptage*. 2021;(45):1-14.
84. Dervaux A, Krebs MO, Laqueille X. Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 mars 2014;198(3):559-77.
85. Radio-Canada [Internet]. 2019 [cité 11 nov 2023]. Voici votre cerveau sous l'effet du cannabis. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/nouvelles/special/2019/03/cannabis-cerveau/>
86. Olivier G. Association CSC - Connaître les Syndromes Cérébelleux [Internet]. 2003 [cité 12 nov 2023]. Qu'est-ce que le cervelet? Quel est son rôle? Disponible sur: <https://www.csc.asso.fr/article/connaître/49/>
87. Tamminga C. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2022 [cité 18 nov 2023]. Schizophrénie - Troubles mentaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/schizophr%C3%A9nie>
88. Huang J. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2023 [cité 20 nov 2023]. Maladie d'Alzheimer - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/maladie-d-alzheimer>
89. Addiction Suisse. Fiche d'information CBD [Internet]. 2017 [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: https://www.addictionsuisse.ch/fileadmin/user_upload/DocUpload/170425_Factsheet_CB D_F.pdf
90. Schreck B, Grall-Bronnec M, Wagneur N, Victorri-Vigneau C. Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde. *La Presse Médicale Formation*. 1 oct 2020;1(4):378-83.
91. La médicale [Internet]. 2021 [cité 24 nov 2023]. Les différents types de douleur et les prises en charge associées. Disponible sur: <https://www.lamedicale.fr/vous-informer/les-differents-types-de-douleur-et-les-prises-en-charge-associees>
92. Swiss Medical Cannabis SA [Internet]. 2020 [cité 9 déc 2023]. Les interactions CBD / médicaments. Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/les-interactions-cbd-medicaments/>
93. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. sept 2022;77(5):585-90.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire servant de support aux entretiens	90
Annexe 2. Plaquette informative : cannabis et officine destiné aux pharmaciens	91
Annexe 2.1. Page recto	92
Annexe 2.2. Page verso	93

Annexe 1. Questionnaire servant de support aux entretiens

1. Pour vous quelle est la législation encadrant le cannabis en France ?	
2. Quelle est la différence entre cannabis à usage médical et le cannabis récréatif ?	
<u>Cannabis médical :</u>	<u>Cannabis récréatif :</u>
3. Quelles formes de cannabis actuellement commercialisables en France (magasin de CBD, officine...) connaissez-vous ?	
Introduction : il existe de nombreux phytocannabinoïdes dans le cannabis dont les 2 plus connus sont le THC et CBD.	
4. Quels sont les effets du THC et du CBD ?	
<u>THC :</u>	<u>CBD :</u>
5. Quels sont les risques d'une consommation de THC et CBD ?	
<u>THC :</u>	<u>CBD :</u>
6. Quelles sont les indications thérapeutiques du cannabis (spécifier THC ou CBD) ?	
<u>THC :</u>	<u>CBD :</u>
7. Existe-t-il selon vous des interactions médicamenteuses ou situations cliniques avec lesquelles l'utilisation du cannabis est déconseillé/contre-indiquée ?	
<u>THC :</u>	<u>CBD :</u>
8. Que pensez-vous de la possible délivrance en pharmacie de ville du cannabis à usage thérapeutique ?	
9. Dans l'idée d'une plaquette informative synthétique, quelles informations essentielles souhaiteriez-vous voir apparaître ?	

Annexe 2. Plaquette informative : cannabis et officine destiné aux pharmaciens

L'essentiel à connaître sur le Cannabis



Le cannabis qu'est-ce que c'est ?



Les pharmaciens sont confrontés aux nombreuses interrogations des patients. L'objectif de cette plaquette est de proposer un support regroupant les informations indispensables à connaître concernant ce le sujet du cannabis.

Le tétrahydrocannabinol (THC) :

Quels effets ?

- Euphorie, bien-être intense → effets recherchés dans le cadre festif.
- À faible dose → effet anxiolytique, favorise le sommeil.
- À forte dose → effet anxiogène, perturbation du sommeil.
- Applications médicales :
 - Analgésique.
 - Anticonvulsivant.
 - Antispasmodique, relaxation musculaire.
 - Antiémétique, stimulant de l'appétit.

Quels risques ?

- Dépendance.
- Bad trip (angoisse, délire paranoïaque).
- Troubles neurologiques à court terme : altération de l'attention, mémoire, coordination ...

Le cannabidiol (CBD) :

Quels effets ?

- Pas d'effet euphorisant contrairement au THC. Il pourrait moduler les effets du THC (atténuation de la psychose).
- Antiépileptique (diminution de la spasticité et amélioration de la dystonie).
- Analgésique, anti-inflammatoire.
- Antiémétique.
- Rôle neuroprotecteur et anti-oxydant en luttant contre les effets du THC.
- Anxiolytique, somnolence.

Quels risques ?

- Lésions hépatiques.
- À forte dose une possible aggravation des tremblements chez le sujet parkinsonien.



Cannabis et conduite

Peut-on conduire avec un traitement à base de cannabis ?

La conduite sous emprise de stupéfiants est interdite. Le THC, molécule classée stupéfiante du cannabis, est recherché lors des contrôles routiers. En France, des test qualitatifs sont utilisés pour caractériser l'infraction (il n'existe pas de seuil limite autorisé), cela signifie que la présence de trace de THC dans un produit expose le consommateur à des sanctions, même si la forme consommée est considérée légale. Ex : les fleurs de Chanvre sont autorisées à la vente mais on retrouve très souvent très petites quantités de THC pouvant conduire à une verbalisation. Dans le cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical, le THC peut être prescrit ; interdisant ainsi la conduite.

Vitesse d'élimination du cannabis dans l'organisme ?

La durée de détection de THC dans l'organisme varie en fonction de la fréquence de consommation et du compartiment étudié.

	OCCASIONNEL	USAGE REGULIER	USAGE INTENSIF
SALIVE	6 - 8 heures	24 heures	8 jours
SANG	2 - 8 heures		1 mois
URINE	3 - 5 jours	30 - 70 jours	

<https://www.cmg.fr/wp-content/uploads/2021/12/KK-addictions-CMG-Cannabis.pdf>

Dans quelles situations, l'utilisation du cannabis médical (voie orale et fumé) est-elle restreinte ?

- **Contre-indication** : antécédents de troubles psychotiques ; maladies cardiovasculaires ; insuffisance hépatique et rénale sévères ; hypersensibilité aux cannabinoïdes (attention il existe de nombreuses réactions croisées : comme les allergies avec le blé, cerise, banane, pomme, noix, poivrons...) ; femmes enceintes et allaitante.
- **Précautions d'emploi** : Le CBD se révèle être un puissant inhibiteur enzymatique. À cause de son action sur les cytochromes CYP3A4, CYP2C19 et CYP2B6, son usage concomitant avec les antiépileptiques, les anticoagulants, les immunosuppresseurs, la méthadone... requière la plus grande vigilance.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Cannabis thérapeutique : les pharmaciens d'officine se sentent-ils légitime à sa délivrance ?

Réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens de la Creuse

Les effets bénéfiques de l'utilisation du cannabis en thérapeutique, sont aujourd'hui reconnus et de plus en plus de pays dans le monde autorisent son usage médical. En France, une expérimentation débutée en 2021, vise à déterminer la faisabilité de la mise à disposition et de la sécurité d'emploi du cannabis. Face à toute la médiatisation que provoque cette expérimentation, les pharmaciens sont jour après jour confrontés aux questions des patients concernant ses effets, son mode d'utilisation mais aussi ses risques. L'objectif de ce travail est d'évaluer les besoins et connaissances, mais aussi de recueillir leur sentiment de légitimité concernant la dispensation de cannabis au sein de l'officine. Dans le but de constituer, un document informatif, à destination des pharmaciens, regroupant les preuves scientifiques actuelles se rapportant au cannabis, afin de répondre à leurs interrogations et à celle des patients.

Mots-clés : cannabis à usage médical, tétrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabis récréatif, cannabis bien-être

Therapeutic cannabis : do community pharmacists feel justified in dispensing it ? Survey of Creuse pharmacists

The beneficial effects of using cannabis for therapeutic are now recognized, and more and more countries around the world are authorizing its medical use. In France, the aim of an experiment starting in 2021 is to determine the feasibility of making cannabis available and ensuring its safe use. Faced with all the media attention generated by this experiment, pharmacists are confronted day after day with patients' questions about its effects, its method of use and also its risks. The objective of this work is to assess pharmacists' needs and knowledge, as well as their sense of legitimacy in dispensing cannabis in the pharmacy. The aim of synthesizing current scientific evidence on cannabis, and to produce an informative document for pharmacists to answer their questions and those of their patients.

Keywords : medical cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, recreational cannabis, wellness cannabis

