

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

MEYER Aude

Née le 20 octobre 1997 à Romilly-sur-Seine (10)

présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2023

**LA PLACE DU CANNABIS A USAGE MEDICAL DANS L'ARSENAL
DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR ET EFFETS
SECONDAIRES**

JURY

Président :	M. DUKIC Sylvain
Directeur :	M. DUKIC Sylvain
Assesseur(s) :	M. AZZOUZ Brahim, Mme BLANC Lucie



2022-2023

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

MME M-C. ANDRY	PHARMACIE GALENIQUE
M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO ..	BOTANIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET	PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO	PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL	HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. A. ALABDULMAGID	BOTANIQUE
MME H. BERBER	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE
MME E. SERRUOT-MILLEROT	TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-RENIER	BIOLOGIE CELLULAIRE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR	ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA	PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD	CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET	PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA	PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX	CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE	CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME E. KREMER	CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
MME A. DE OLIVEIRA	ACCUEIL SCOLARITE
M. E. DELARBRE--MATHE	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME M. DEPIT	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Remerciements

A mon directeur de thèse qui me fait également l'honneur de présider cette thèse, M. Sylvain DUKIC, professeur des universités de pharmacologie et toxicologie. Merci pour votre accompagnement. Je vous remercie aussi de m'avoir aidé à obtenir un stage au sein du CRPV de Reims lorsque je cherchais à découvrir le domaine de la pharmacovigilance.

Merci à M. Brahim AZZOUZ, pharmacien praticien hospitalier maître de conférences de physiologie, d'avoir accepté de prendre le temps de participer au jury de cette thèse et également de m'avoir formé lors de mon externat.

Merci à Mme Lucie BLANC, pharmacien, de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie autant professionnellement que personnellement. Tu m'as aidé depuis le début à choisir la voie de la pharmacie, à trouver mes premiers maîtres de stage, à travailler en officine. Et encore aujourd'hui tu es présente pour l'aboutissement de mes études.

A mes parents, qui depuis ma tendre enfance mettent tout en œuvre pour mon épanouissement. Merci Maman pour tous les petits plats qui remplissent mon coffre dès que je rentre à la maison. Merci Papa d'avoir relu aussi bien tous mes devoirs de maths que cette thèse. Merci d'être toujours présents de Saint-Hilaire à Montpellier en passant par Reims et Lyon. Merci d'être formidables. Je vous dois tout.

A mon frère, merci de m'avoir fait l'immense plaisir d'être tata et marraine de deux amours.

A mes grands-parents à qui je pense tant et qui veillent sur moi.

A Thomas, merci pour tous ces moments de joie, de rire et de bonheur. Je te remercie de m'encourager dans tous mes choix. Ton soutien infaillible m'est précieux.

A Mathilde, merci de m'avoir fait oublier la difficulté de la première année.

A toutes mes copines, Juliette, Manon, Charlotte, Valentine, Gwladys, Célia, merci de m'avoir accompagné toutes ces années.

A mes plus anciennes copines, Chloé, Auréline, Elodie et Ophélie, merci d'être à mes côtés depuis si longtemps.

A l'équipe de pharmacovigilance des laboratoires Boiron, merci pour votre bienveillance et votre accompagnement pendant mon année d'alternance. C'est en partie grâce à cette alternance que l'idée de cette thèse est née.

A l'équipe de Vigipharm, merci de me faire confiance et de me laisser l'opportunité d'exercer le métier de pharmacien chargé de vigilances sanitaires.

A mes premiers collègues de la pharmacie Ramberti, je vous remercie de m'avoir aussi bien accueilli et appris chaque fois que je travaillais à l'officine. J'ai aimé cette première expérience grâce à vous.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont impacté ma vie de près ou de loin et qui m'ont permis d'en être arrivée là aujourd'hui.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l' UFR de Pharmacie de Reims.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	- 8 -
LISTE DES TABLEAUX	- 9 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 10 -
LISTE DES ANNEXES	- 12 -
INTRODUCTION.....	- 13 -
1. LE CANNABIS THERAPEUTIQUE	- 15 -
1.1 Historique.....	- 15 -
1.2 Les variétés de cannabis	- 15 -
1.3 Mécanisme d'action	- 17 -
1.3.1 Le système endocannabinoïde	- 17 -
1.4 Production des phytocannabinoïdes	- 24 -
2. L'EXPERIMENTATION EN FRANCE.....	- 25 -
2.1 Objectif.....	- 27 -
2.2 Les pathologies visées	- 28 -
2.2.1 Douleurs neuropathiques réfractaires	- 28 -
2.2.2 Epilepsies sévères.....	- 30 -
2.2.3 Symptômes rebelles en oncologie.....	- 32 -
2.2.4 Soins palliatifs.....	- 33 -
2.2.5 Spasticité douloureuse dans la sclérose en plaque	- 35 -
2.3 Le cadre législatif.....	- 38 -
2.3.1 Réglementation des stupéfiants et assimilés.....	- 40 -
2.3.2 Réglementation du cannabis	- 40 -
3. LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR	- 43 -
3.1 Physiologie de la douleur.....	- 46 -
3.1.1 La détection.....	- 49 -
3.1.2 La transduction	- 50 -
3.1.3 La transmission	- 51 -
3.2 Les différents types de douleur	- 53 -
3.2.1 Douleur aiguë.....	- 53 -
3.2.2 Douleur chronique	- 53 -
3.2.3 Douleur somatique	- 54 -
3.2.4 Douleur viscérale	- 54 -
3.2.5 Douleur neuropathique	- 54 -
3.2.6 Allodynie	- 55 -
3.2.7 Hyperalgésie	- 55 -
3.2.8 Douleur référée	- 55 -

3.3	<i>La douleur pathologique</i>	- 55 -
3.4	<i>Les traitements de la douleur et mécanismes d'actions</i>	- 56 -
3.5	<i>L'effet analgésique du cannabis médical</i>	- 60 -
4.	LES RISQUES DES TRAITEMENTS.....	- 61 -
4.1	<i>Les effets indésirables</i>	- 61 -
4.1.1	<i>Antalgiques de palier I</i>	- 61 -
4.1.2	<i>Antalgiques de palier II</i>	- 62 -
4.1.3	<i>Antalgiques de palier III</i>	- 63 -
4.1.4	<i>Antidépresseurs</i>	- 64 -
4.1.5	<i>Antiépileptiques</i>	- 64 -
4.1.6	<i>Anesthésiques locaux</i>	- 65 -
4.1.7	<i>Cannabis médical</i>	- 66 -
4.2	<i>Interactions médicamenteuses avec le cannabis médical</i>	- 70 -
4.3	<i>Contre-indication du cannabis médical</i>	- 74 -
4.4	<i>Mésusage</i>	- 75 -
4.5	<i>La dépendance et tolérance</i>	- 76 -
4.5.1	<i>Les opioïdes</i>	- 76 -
4.5.2	<i>Cannabis médical</i>	- 77 -
5.	CONCLUSION	- 78 -
ANNEXES		- 80 -
BIBLIOGRAPHIE		- 92 -

Liste des figures

Figure 1 : Illustration variétés cannabis (22).....	- 15 -
Figure 2 : Morphologie d'une plante de cannabis (5)	- 17 -
Figure 3 : Représentation des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain (5)	- 19 -
Figure 4 : Anandamine	- 20 -
Figure 5 : 2-arachydonyl-glycérol.....	- 20 -
Figure 6 : Cannabidiol.....	- 20 -
Figure 7 : Tétrahydrocannabinol	- 20 -
Figure 8 : Effet de la stimulation des récepteurs CB1 présynaptiques (31).....	- 21 -
Figure 9: Cannabigérol.....	- 22 -
Figure 10: Cannabichromène	- 22 -
Figure 11 : graphique représentant le répartition du nombre de patients en fonction des indications (48).....	- 27 -
Figure 12 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de la douleur neuropathique (50)...	- 29 -
Figure 13: Prévalence des douleurs chroniques en fonction de l'âge (4)	- 45 -
Figure 14: Echelle visuelle analogique (80).....	- 46 -
Figure 15: Types de douleurs (82)	- 48 -
Figure 16 : Des nocicepteurs à la moelle épinière (85).....	- 49 -
Figure 17 : Nombre de rapport de sécurité individuel par groupe de réaction concernant le tramadol au 08-Mai-2023 (101)	- 62 -
Figure 18: Nombre de rapport de sécurité individuel par groupe de réaction concernant la codéine au 08-Mai-2023 (101).....	- 63 -

Liste des tableaux

Tableau I: Synthèse des effets des phytocannabinoïdes en fonction de la voie d'administration	- 24 -
Tableau II: Titration d'huile de CBD 50 mg/mL	- 30 -
Tableau III: Exemple de protocole de titration de CBD dans l'épilepsie (5)	- 31 -
Tableau IV: Exemple de protocole de titration de CBD dans les soins palliatifs (5)	- 35 -
Tableau V: Exemple de titration dans les spasticités douloureuses de la sclérose en plaque (5)-	36 -
Tableau VI: Résumé de données scientifiques sur l'usage médical du cannabis en 2018 (41) .-	38 -
Tableau VII: Comparaison entre la douleur aiguë et chronique	- 53 -
Tableau VIII: Classification des antalgiques selon D. Lussier et P. Beaulieu (89)	- 59 -
Tableau IX: Recommandations du GPCO concernant l'association d'anticancéreux et cannabis médical (120)	- 72 -

Liste des abréviations

2-AG	2-arachydonyl-glycérol
5-HT	5-hydroxytryptamine
AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPC	Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPA	A-amino-3 hydroxy-5-méthylisoxazole
ANSM	Agence Nationale de Sécurité de Médicaments et des produits de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
Ca ²⁺	Calcium
CBC	Cannabichromène
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiol-acide
CBG	Cannabigérol
CBN	Cannabinol
CCK	Cholécystokinine
CGRP	Peptide lié au gène de la calcitonine
CND	Commission on Narcotic Drug
C _{max}	Concentration maximale
CO ₂	Dioxyde de carbone
COX	Cyclo-oxygénase
CSP	Code de la Santé Publique
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
DN	Douleur Neuropathique
DRG	Ganglion de la racine dorsale
EMA	Agence européenne du médicament/European Medicine Agency
EN	Echelle Numérique
EVA	Echelle Visuelle Analogique
EVS	Echelle Verbale Simple
GABA	Acide gamma-aminobutyrique

GPCO	Groupe de travail de Pharmacologique Clinique Oncologique
H ⁺	Hydronium
HAS	Haute Autorité de Santé
INR	International Normalized Ratio
IRSNA	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
K ⁺	Potassium
MTI	Médicaments de Thérapie Innovante
NGF	Facteur de croissance nerveuse
NMDA	N-méthyl-D aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
SNC	Système Nerveux Central
SOC	Système Organe Classe
TENS	Neurostimulation électrique transcutanée
THC	Tétrahydrocannabinol
THCA	Acide Tétrahydrocannabinolique
TRP	Récepteurs transitoires
TRPA1	TRP de type ankyrine 1
TRPM8	TRP de type mélastatine 8
TRPV1	vanilloïde de type TRP 1
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des annexes

Annexe 1: Critères d'inclusion spécifiques à l'indication certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux	- 80 -
Annexe 2: Décret d'application n°2020-1230 du 7 octobre 2020.....	- 81 -
Annexe 3: Notice 1:20 LGP CLASSIC et CBD 50 LGP CLASSIC	- 84 -
Annexe 4: Recommandations détaillées sur la prescription et la consommation d'opioïdes-	88

-

Introduction

La douleur a longtemps été vécue comme une fatalité (1). Le soulagement de la douleur a finalement été reconnu comme un droit commun fondamental par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé « Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée » (2, 3). La douleur chronique est un véritable problème de société (1). En effet, l'étude de *Bouhassira et al.*, Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population, a évalué la prévalence de la douleur chronique à 31,7% dans la population française avec une dominance féminine. La prévalence augmente avec l'âge et selon la catégorie socio-professionnelle comme les ouvriers (4). La douleur entraîne une dégradation de la qualité de vie ; elle ne s'améliore pas avec le vieillissement et l'accroissement des maladies chroniques (1). Face à ce phénomène les soignants, l'Etat et les laboratoires pharmaceutiques doivent se renouveler pour apporter des solutions adéquates aux patients. Il est évident que les traitements actuellement disponibles ne sont pas suffisamment satisfaisants pour soulager les patients, que ce soit au niveau de leur efficacité ou de leur tolérance. C'est dans ce contexte que le cannabis thérapeutique émerge. Le cannabis a longtemps été considéré comme une drogue illicite et donc vue uniquement par le prisme des effets toxiques (5). L'Organisation des Nations Unies (ONU) va tout d'abord clamer l'absence d'utilité thérapeutique de la plante. Cette dernière est considérée, en 1961, comme une substance dangereuse et placée dans le tableau IV de la Convention unique sur les stupéfiants au côté de l'opium et de la coca (6). En France, la loi 70-1320, relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite de substance vénéneuses, punit l'usage de cannabis au maximum d'un an d'emprisonnement et de 3 750 € d'amende (7). Les connaissances scientifiques évoluent notamment avec la découverte du système endocannabinoïde dans le corps humain (8). Cette évolution entraîne une reconsidération permettant de ne plus réduire le potentiel thérapeutique de cette plante. En effet, des usages auto thérapeutiques existants depuis des millénaires ont été révélés (5). La Californie autorise son usage médical en 1996, le Canada en 2001, les Pays Bas en 2003, Israël en 2004, l'Italie en 2013, l'Allemagne en 2017 (8, 9) (10). Actuellement, de nombreux pays européens ont légalisé l'usage du cannabis. Les indications sont variables selon les pays, tout comme l'accès aux produits (5). En décembre 2020, la Commission on Narcotic Drug (CND) approuve le reclassement du cannabis et sa résine dans les conventions internationales sur proposition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et reconnaît son utilité médicale potentielle. Cette

décision finale permet de favoriser les recherches scientifiques sur les propriétés médicinales de la plante (11, 12).

En France, les spécialités à base de cannabis détenant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité de Médicaments et des produits de santé (ANSM) sont permises depuis 2013. Ces spécialités sont au nombre de trois : EPIDYOLEX® (cannabidiol) dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de 2 ans et plus (13), MARINOL® (dronabinol) dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques après échec de certains traitements de première ou deuxième ligne (antidépresseurs, antiépileptiques, Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA), opioïdes) (14) et SATIVEX® (Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol) dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (15). Cependant le SATIVEX® n'est pas commercialisé actuellement à cause du désaccord sur le prix entre l'Etat et le laboratoire (16).

Le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) crée par l'ANSM en 2018 considère qu'il est approprié d'autoriser le cannabis à visée thérapeutique pour certains patients dont le soulagement est insuffisant ou ayant une mauvaise tolérance des médicaments accessibles (5). La loi de Finance de la Sécurité Sociale de 2020, permet la mise en place de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis ayant pour objectif d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical en France (17, 18). Avant cette loi, le cadre juridique interdisait l'emploi du cannabis. Cette interdiction est levée par une dérogation d'une durée de deux ans (18). L'expérimentation ne concerne pas les spécialités pharmaceutiques citées précédemment et déjà autorisées. Pour savoir quelles seraient les indications du traitement expérimenté il y a eu une analyse de la littérature scientifique, des auditions de plusieurs sociétés savantes et associations de patients (5). Les données d'évaluation clinique sur l'efficacité et les effets indésirables sont recueillis dans un registre à renseigner obligatoirement lors de chaque prescription. L'expérimentation se focalise sur des indications précises parmi plusieurs utilisations démontrées du cannabis (11).

L'objectif de cette thèse est finalement de comprendre où pourrait se positionner le cannabis à usage médical dans la prise en charge de la douleur et pour quel type de douleur en tenant compte de son mécanisme d'action et ses effets indésirables en comparaison avec les traitements déjà existants.

1. Le cannabis thérapeutique

1.1 Historique

Le cannabis fait partie des plus anciennes plantes médicinales. Les préparations à base de cannabis sont utilisées comme médicament depuis l'Antiquité (19).

Historiquement, cette plante est réputée pour ses fibres pouvant être utilisées dans les tissus, la papeterie, la construction, l'isolation, les cordages ou matériaux composites. En Chine, les traces d'utilisation de chanvre pour des cordages remontent de 8 000 à 10 000 ans avant J.-C.

La France est le premier producteur de chanvre actuellement en Europe en produisant 20 000 hectares par an (5, 20). A l'heure actuelle, la fabrication de produits à usage médical n'est pas possible en France, car les variétés cultivées sont très pauvres en Tétrahydrocannabinol (THC) (5). En effet la réglementation bride les plantes de chanvre a une teneur en THC inférieure à 0,3% (21).

1.2 Les variétés de cannabis

Cultivée sur les pentes himalayennes 5 000 ans avant notre ère, cette plante appartient à la famille des *Cannabaceae* et serait originaire d'Asie centrale et d'Asie du Sud (5). Trois espèces ont été bien décrites : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis* (figure 1) Les différences résident dans leurs origines, tailles, formes et compositions en substances actives notamment en THC et CBD (Cannabidiol).



Figure 1 : Illustration variétés cannabis (22)

Aujourd'hui, il existe de nombreuses variétés hybrides de cannabis issues des croisements. La variété *Cannabis sativa* avec sa grande taille est cultivée notamment pour des applications industrielles car sa quantité de fibres est plus importante. Sa teneur en cannabinoïdes est faible avec 3-4% de CBD et une quantité inférieure à 1% de THC.

La variété *Cannabis indica* est plus petite avec une croissance plus lente mais sa floraison est plus rapide avec un nombre de fleurs plus important. Les fleurs contiennent des substances actives intéressantes en usage thérapeutique.

Quant à la troisième variété citée, *Cannabis ruderalis*, elle peut être choisie pour créer des variétés hybrides grâce à ses propriétés rustiques lui permettant une maturation rapide et une production de fleurs riches en CBD.

Le taux de phytocannabinoïdes contenu dans la plante peut varier en fonction des conditions climatiques et environnementales mais aussi selon les variétés et les croisements. Il est indispensable dans le cadre d'un usage médical de maîtriser totalement les conditions de récoltes pour permettre une production homogène de substances actives et assurer une qualité correspondant aux standards pharmaceutiques (5).

Chaque plante correspond à un mélange complexe par ses concentrations différentes en cannabinoïdes, terpènes et flavonoïdes (23).

Les terpènes sont des composés aromatiques qui donnent l'odeur et la saveur au cannabis. Les flavonoïdes sont à l'origine de la couleur et des arômes de la plante ; ils participent également à la pollinisation (5).

Actuellement, les variétés sont catégorisées en 3 classes : « THC dominant », « CBD dominant » et « équilibré en CBD et THC ». Ce classement est destiné à évoluer dans le cas où des phytocannabinoïdes, autres que le THC et le CBD, seraient exploités par l'émergence de nouvelles combinaisons.

Dans l'ordre chronologique le premier phytocannabinoïde décrit fut le Cannabinol (CBN) (1932), le CBD (1940) puis le THC (1942). Ces substances s'accumulent dans les trichomes glandulaires situés dans les parties aériennes de la plante (*figure 2*) (19). Les phytocannabinoïdes présentent un effet thérapeutique lors de l'augmentation de la température : la chaleur permet une fixation aux récepteurs.



Figure 2 : Morphologie d'une plante de cannabis (5)

1.3 Mécanisme d'action

1.3.1 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est commun à tous les vertébrés et est impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques : développement et plasticité neuronal, fonction immunitaire, régulation de l'appétit, inflammation, métabolisme, régulation énergétique, fonction cardiovasculaire, développement osseux, fertilité, cognition, douleur, mémoire, sommeil, régulation des émotions, ... (24).

Certaines pathologies, comme certains cancers, la douleur chronique, des maladies intestinales, des maladies cardiaques ou dans des états de stress post-traumatique, entraînent un déséquilibre du système endocannabinoïde (25). Dans ce contexte, les phytocannabinoïdes issus du cannabis pourraient rééquilibrer le système, à l'instar de ce que la médecine sait déjà faire avec le système de la sérotonine dans le cadre de la dépression et des antidépresseurs ou encore le système opioïde endogène avec la morphine.

Des études chez l'Homme et l'animal ont démontré que le système endocannabinoïde régule un large éventail de fonctions biologiques, y compris la mémoire, l'humeur, les systèmes de

récompense du cerveau et la toxicomanie ainsi que des processus métaboliques tels que la lipolyse et le bilan énergétique (19).

Ce système endocannabinoïde fonctionne avec les récepteurs CB1, CB2, GPR55, GPR18, GPR119, entre autres (26). Les récepteurs CB1 et CB2, découverts respectivement en 1988 et 1990, seront les plus étudiés (27). Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Même s'il a été mis en évidence que certains ligands ont plus ou moins d'affinité pour l'un ou l'autre récepteur, il n'est pas évident en pratique clinique d'activer un des récepteurs sans l'autre à cause de leur homologie qui s'élève à 44% (19).

Le récepteur ubiquitaire CB1 est très présent dans le cerveau et la moelle épinière mais aussi présent au niveau du cœur, foie, tube digestif, yeux, poumons, os, organes reproducteurs (*figure 3*) (24). Lorsque ce récepteur a été découvert, les chercheurs ont pu comprendre les effets du THC sur la mémoire, l'appétit, l'humeur, la douleur, les mouvements, la coordination motrice et le processus de cognition.

Le récepteur CB2 se retrouve dans les cellules et tissus de l'immunité, le cerveau, les cellules permettant le renouvellement osseux, le tube digestif et la rétine (*figure 3*) (24).

L'intérêt d'identifier au mieux les récepteurs du système endocannabinoïde est de pouvoir développer des molécules de synthèses capables d'activer ou d'inhiber ces récepteurs. C'est ainsi que le dronabinol (*figure 7*), THC synthétique, a vu le jour dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses mais aussi dans l'anorexie associé au SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise) (28). Suivant cette mouvance, le rimonabant, ayant comme mécanisme d'action une inhibition des récepteurs CB1 était indiqué dans le traitement de l'obésité. Cependant, il fut rapidement retiré du marché en cause un déséquilibre de la balance bénéfice-risque avec une efficacité limitée et des effets indésirables psychiatriques trop élevés, pouvant aller de la dépression jusqu'au suicide (29).



Figure 3 : Représentation des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain (5)

Il existe des substances, dites endocannabinoïdes, fabriquées de manière endogène par le corps humain. Les deux principaux endocannabinoïdes sont l'anandamide et le 2-arachydonyl-glycérol (2-AG) (figures 4 et 5). L'anandamide, agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, a une affinité préférentielle pour les récepteurs CB1. L'endocannabinoïde 2-AG se lie aux deux types de récepteurs avec une puissance et efficacité supérieures à l'anandamide concernant les récepteurs CB2. D'autres molécules synthétisées par notre corps sont aujourd'hui connues et associées au système endocannabinoïde comme la noladine, la virodhamine, N-arachidonyl-dopamine, l'oléyléthanolamide, la lysophosphatidylinositol, l'oléyl-sérine, l'oléyl-glycine (23). Il faut noter qu'il existe une action des substances endocannabinoïdes sur différents récepteurs de notre corps, comme les récepteurs à la sérotonine, qui sont impliqués dans la transmission du message douloureux, du métabolisme des sucres et graisses ou de l'inflammation (24, 30).

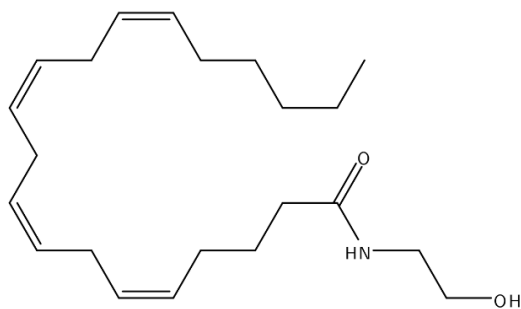


Figure 4 : Anandamine

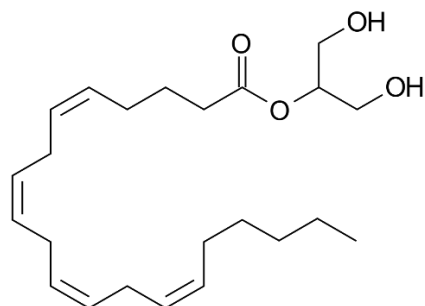


Figure 5 : 2-arachidonyl-glycérol

Le fonctionnement du système endocannabinoïde se fait donc grâce à la présence de récepteurs où se fixent certaines substances contenues dans les fleurs de cannabis. Parmi ces ligands, nous retrouvons le THC ou le CBD (figures 6 et 7).

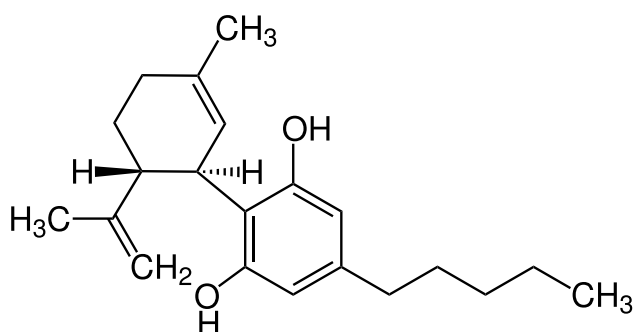


Figure 6 : Cannabidiol

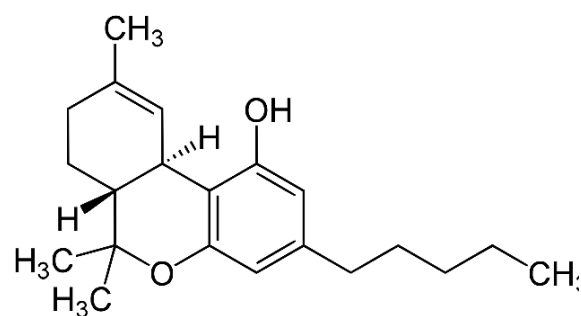
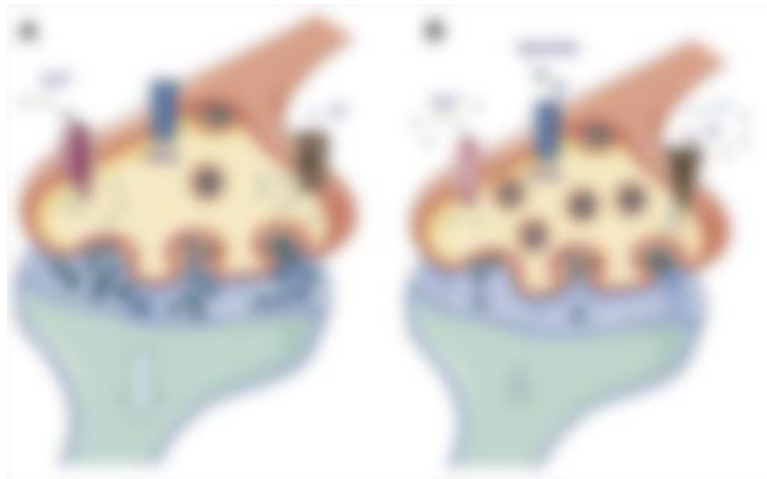


Figure 7 : Tétrahydrocannabinol

Les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés aux protéines G. Au moment de l'activation des récepteurs, on observe une cascade de signalisation passant par l'inhibition de l'enzyme adénylate cyclase entraînant une diminution de l'Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPC) adénosine monophosphate cyclique et de la protéine kinase A. De plus, la perméabilité des canaux ioniques est modulée avec la fermeture des canaux calciques et la stimulation des canaux potassiques. Cette inhibition calcique a pour conséquence une modération de la libération des neurotransmetteurs (figure 8) (23, 31).



A. Etat basal d'une synapse neuronale

B. Synapse neuronale après stimulation des récepteurs CB1

Figure 8 : Effet de la stimulation des récepteurs CB1 présynaptiques (31)

Le THC est le phytocannabinoïde le plus présent naturellement mais aussi le principal constituant psychoactif du cannabis (32). Il s'agit d'une molécule lipophile ce qui rend délicat sa quantification en pratique clinique. Ce caractère lipophile entraîne une accumulation de la molécule dans les graisses et une élimination lente (33).

Le CBD exerce son effet pharmacologique sur le système nerveux central et les régions périphériques grâce à son activité antagoniste très puissante sur CB1 et CB2, ainsi qu'en servant de modulateur allostérique du récepteur μ -opioïde (19, 34).

Il a été mis en avant que le CBD diminue les symptômes psychotiques et réduit l'impact négatif sur la mémoire du THC (35).

Même si le THC et le CBD sont les principaux phytocannabinoïdes étudiés, il existe d'autres molécules identifiées. A ce titre, le Cannabigérol (CBG) (*figure 9*) joue un rôle de précurseur et se transforme en autres cannabinoïdes durant la photosynthèse. Le CBG aurait des effets neuroprotecteurs, antimicrobiens et stimulants du système immunitaire. Le CBG est un phytocannabinoïde non psychoactif qui a une faible affinité pour CB1 et CB2 (~500 fois inférieur à Δ^9 -THC), mais a une activité significative vis-à-vis de plusieurs canaux cations ligand-dépendants de la superfamille des récepteurs transitoires (TRP). Il agit comme un agoniste de vanilloïde de type TRP 1 (TRPV1) et TRP de type ankyrine 1 (TRPA1) et comme puissant inhibiteur de TRP de type mélastatine 8 (TRPM8) (19).

Le Cannabichromène (CBC) (*figure 10*) est non psychotrope et n'interagit pas avec les récepteurs CB1 et CB2. Il active des endocannabinoïdes et TRPA1, ce qui entraîne des effets protecteurs contre l'inflammation intestinale (19). Il fait l'objet d'études pour des effets sur les

cellules cancéreuses (5). A noter que les récepteurs TRP sont impliqués dans les mécanismes de douleur, vieillissement et autres maladies systémiques.

La dégradation du THC permet l'obtention du CBN. Déjà utilisé comme marqueur permettant de vérifier la conservation du THC, il pourrait aussi avoir des effets dans l'inflammation (33).

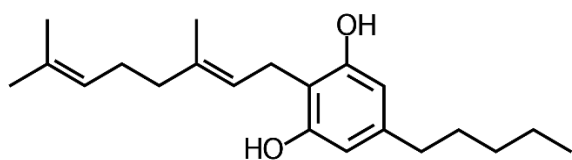


Figure 9: Cannabigérol

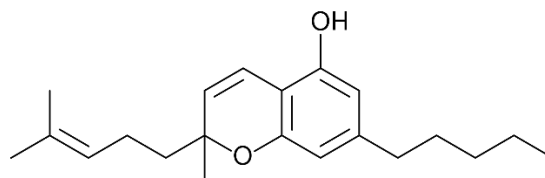


Figure 10: Cannabichromène

La pharmacocinétique et les effets observés de la substance dépendent de la formulation et de la voie d'administration (*tableau I*).

Plusieurs voies d'administration sont disponibles concernant le cannabis thérapeutique. Le cannabis vaporisé a pour avantage de créer une moindre quantité de produits toxiques (dioxyde de carbone (CO₂), goudron ou hydrocarbures aromatiques) par rapport à l'absorption fumée. La C_{max} de THC est atteinte très rapidement au bout de trois minutes (36). La concentration plasmatique diminue très rapidement par la suite. La biodisponibilité du THC est de 30% par voie inhalée. Cependant, il est moins facile de doser la quantité de cannabis vaporisé et donc absorbé par le patient en comparaison à l'administration par voie orale. Les paramètres influençant l'inhalation sont la quantité de cannabis, le type de cannabis, la température et la durée de la vaporisation (23).

La voie d'administration oromucosale permet une absorption rapide ce qui se révèle utile pour une prise en charge immédiate.

Concernant l'administration par voie orale, seul 10 à 20% des cannabinoïdes administrés rejoindront la circulation systémique, en cause, un effet de premier passage hépatique très important. De plus, contrairement à la voie inhalée qui atteint une concentration maximale (C_{max}) en quelques minutes, il faudra un temps plus long (entre 30 minutes et 4 heures) pour atteindre la C_{max} par la voie orale (28). Cependant, l'administration par voie orale permet une durée des effets plus longue (36). Enfin, l'absorption du CBD et THC est augmentée par la prise alimentaire (5).

Du fait du caractère lipophile des cannabinoïdes, leur distribution se fait préférentiellement dans les graisses corporelles. La distribution s'effectue dans les organes richement vascularisés (cerveau, cœur, poumon, foie, reins) (23). D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit

(RCP) des Etats-Unis du Marinol® (dronabinol) (*figure 7*), le volume de distribution apparent du THC est d'environ 10 L/kg (28). La bioaccumulation entraîne un relargage lent de la substance dans le temps ce qui explique la détection de THC dans le sang pendant environ 1 mois après l'arrêt d'une consommation régulière (23, 26). Concernant le CBD, le volume de distribution est d'environ 32 L/kg (37). La distribution varie en fonction des caractéristiques interindividuelles et de l'état inflammatoire du patient. Cet état d'inflammation pourrait faciliter la diffusion cellulaire par influence sur la perméabilité des barrières hémato-tissulaires (36).

Dans le cas d'une ingestion, les phytocannabinoïdes, comme indiqué précédemment, subissent un important métabolisme de premier passage hépatique par hydroxylation donnant des métabolites actifs et inactifs. Les cytochromes P450 jouent un rôle dans le métabolisme des cannabinoïdes avec notamment les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Cette notion est essentielle à connaître car elle implique l'existence de compétitivité entre la transformation des phytocannabinoïdes et celle d'autres médicaments. De plus, le THC est un inducteur du cytochrome CYP1A2 tandis que le CBD est un inhibiteur des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 (26).

Le THC est transformé en 11-hydroxy-THC (métabolite psychoactif) (23, 26). Aussi, le THC peut traverser la barrière hémato-placentaire et être excrété dans le lait maternel.

Le CBD est métabolisé en 7-hydroxy-CBD *via* les isoenzymes du cytochrome P450 (26).

Par voie inhalée, une dose de 3 à 6 mg de THC permettrait d'atteindre des effets thérapeutiques tandis qu'une dose de 10 à 20 mg entraîne des signes d'intoxication (5, 23).

Par voie orale, une dose de 10 à 20 mg de THC permettrait d'obtenir des effets thérapeutiques alors qu'une dose de 20 à 40 mg pourrait entraîner une intoxication (5, 23).

Chez l'humain, le CBD ne montre pas d'effets toxiques entre 10 et 700 mg (19).

Il n'existe pas de zone thérapeutique clairement définie (5). Il est conseillé pour les patients totalement naïfs aux cannabinoïdes de débiter par des petites doses. Dans tous les cas la posologie se fait par titration (23).

Tableau I: Synthèse des effets des phytocannabinoïdes en fonction de la voie d'administration

Voie administration			
	Inhalation	Sublinguale	Orale
Apparition effet	90 sec à 5 min après	A partir de 30 min après	Jusqu'à 1 h après
Effet maximal	15 à 30 min	2 à 3 h	2 à 3 h
Durée des effets	2 à 3 h	Jusqu'à 8 h	Jusqu'à 8 h

Il est conseillé de privilégier le cannabis sous une forme à ingérer pour les traitements de fond de maladies chroniques car la durée d'action est plus longue. Etant donné que ces maladies chroniques fluctuent et évoluent par crises, il est possible d'ajouter, en plus du traitement de fond, un complément avec la prise de cannabis par inhalation permettant une action beaucoup plus rapide (5).

Les phytocannabinoïdes sont éliminés dans les fèces et les urines. 80% à 90% des métabolites sont excrétés dans les 5 jours suivant la prise. Le temps de demi-vie du THC varie entre 1 et 13 jours et celui du CBD est estimé entre 2 et 5 jours lors de l'administration orale (23, 26).

1.4 Production des phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des substances lipophiles, relativement volatiles et instables (5). Il est conseillé de conserver les produits à l'abri de la chaleur et de la lumière pour limiter leur oxydation (23).

L'obtention des substances d'intérêts à partir des fleurs de cannabis passe par l'extraction au CO₂ supercritique. L'état dit supercritique correspond à des conditions de température et de pression au-delà du point critique amenant le corps pur à un comportement intermédiaire entre l'état liquide et l'état gazeux. Le CO₂ atteint cet état lorsqu'il est soumis à une température supérieure à 31°C et une pression supérieure à 74 bars (38). Cette technique a l'avantage d'utiliser une température relativement faible, ce qui permet de préserver la matière thermosensible.

Concrètement, il faut faire circuler du CO₂ supercritique au niveau de la matière première avant d'opérer une décompression pour récupérer l'extrait d'intérêt sous forme liquide ou solide. La décarboxylation par la chaleur est une étape nécessaire pour activer les phytocannabinoïdes (5).

2. L'expérimentation en France

A la suite de l'avis, du 12 décembre 2018, du CSST « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », l'expérimentation ciblant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques dans certaines indications a vu le jour. En effet, l'avis rendu exprime « après en avoir délibéré, [le CSST] estime, par 12 voix pour et 1 abstention, qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique pour les patients dans les situations cliniques listées ci-dessous et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques, médicamenteuses ou non, accessibles (et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes disponibles) :

- dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ;
- dans le cadre des soins de support en oncologie ;
- dans les situations palliatives ;
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ;

Cet usage à visée thérapeutique du cannabis peut être envisagé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques » (39).

Deux ans après l'avis du CSST, le décret n°2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis autorise effectivement une expérimentation avec usage médical du cannabis sous forme de médicaments pour une durée initiale de deux ans à compter du 31 mars 2021 (40). Cette annonce correspond à l'attente de nombreuses associations de patients et de professionnels de santé face à l'impasse thérapeutique dans laquelle certains patients se retrouvent. La France n'est pas novatrice sur le sujet du cannabis médical et même plutôt en retard en comparaison avec d'autres pays (Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni, Canada, Israël,...) (41).

Le cannabis à usage médical signifie la recherche d'un effet thérapeutique, avec un accompagnement par des professionnels de santé de la prescription jusqu'à la dispensation. Les précautions d'emploi et la surveillance d'effets indésirables sont des conditions indispensables à la mise en place de l'expérimentation (5).

De manière générale une expérimentation permet de tester en conditions de vie réelle la mise en place d'une nouvelle politique publique. Les trois conditions pour l'établissement de l'expérimentation sont :

- La définition d'un objectif et d'une hypothèse à valider ;
- Le caractère temporaire ;
- Une évaluation à l'issue de l'expérimentation permettant de clarifier la situation en vue d'une décision publique appuyant une généralisation si elle est positive.

Les médicaments mis à disposition durant l'expérimentation sont ceux à base de fleurs séchées de cannabis et d'extraits à spectre complet. Les deux formes dispensées sont les sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation entraînant un effet immédiat et les huiles administrées par voie orale permettant un effet prolongé. Afin d'évaluer la pertinence des substances actives 5 ratios THC/CBD sont proposés : THC 1 : 1 CBD ; THC 1 : 20 CBD ; THC 1 : 50 CBD ; THC 5 : 20 CBD ; THC 20 : 1 CBD (17).

Afin de définir le bon dosage, le médecin adapte la posologie par titration, c'est-à-dire par augmentation progressive jusqu'à l'obtention d'une dose efficace ou d'effets indésirables tolérables pour le patient.

Il a été également mis en avant l'importance d'un accompagnement médical pour les patients en raison du risque d'addiction et d'apparition d'effets indésirables (42).

Même si depuis les 20 dernières années, des études chez l'Homme concernant le cannabis sont publiées dans les journaux scientifiques, les résultats obtenus ne permettent pas toujours de confirmer les observations d'une étude à l'autre, en cause la méthodologie des études et le(s) produit(s) utilisé(s). Tout d'abord on remarque qu'il y a peu d'études en double aveugle. De plus, les études ne sont pas comparables à cause de la qualité des produits qui diffèrent et donc des quantités administrées difficile à établir (43–47). Ainsi, l'expérimentation prend son sens pour fournir des produits répondant aux standards de qualité.

Le lancement de l'expérimentation avec l'inclusion du premier patient s'est fait en mars 2021. En mars 2022, 1 500 patients bénéficient de cette thérapeutique. Le 27 septembre 2022, alors que la fin de l'expérimentation était prévue pour mars 2023, François Braun, ministre des Solidarités et de la Santé, avance que les résultats de l'expérimentation sont insuffisants en termes de patients inclus et annonce par conséquent la prolongation de l'expérimentation afin d'obtenir des résultats solides qui permettront une conclusion sur l'élargissement ou non du recours à l'usage médical du cannabis.

Mi-décembre 2022, ce sont 2 296 patients inclus pour différentes indications (*figure 11*) depuis le début de l'expérimentation. De plus, 741 patients ont décidé de quitter l'expérimentation (237 pour effets indésirables/décès et 277 pour inefficacité des traitements). L'analyse des tendances au fil de l'expérimentation montre que les prescriptions d'huile avec un ratio de THC

dominant augmentent en comparaison aux huiles avec un ratio CBD dominant ou aux huiles avec un ratio CBD/THC équilibré. *A contrario*, les prescriptions de fleurs séchées augmentent pour le ratio CBD dominant néanmoins cette forme pharmaceutique reste plus faiblement utilisée (48).

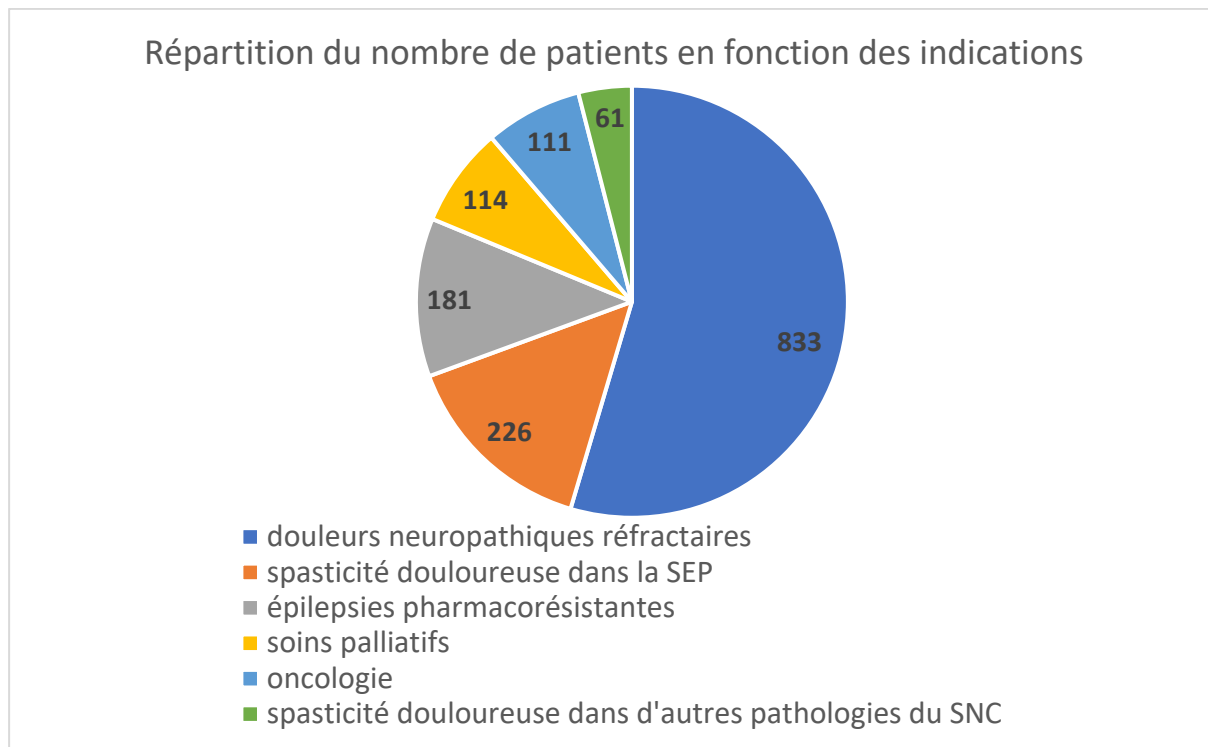


Figure 11 : graphique représentant la répartition du nombre de patients en fonction des indications (48)

2.1 Objectif

Aujourd'hui, malgré le potentiel connu du cannabis thérapeutique, le manque d'investissement significatif dans la recherche est dénoncé. L'expérimentation sur l'usage médical du cannabis a pour premier objectif d'évaluer que le circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients est faisable, en tenant compte de : la prescription par les médecins, la dispensation par les pharmaciens, de l'approvisionnement en produits et du suivi des patients.

Son second objectif est de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du cannabis dans le cadre médical (17).

Cette collecte de données scientifiques en vie réelle, permettra par la suite d'encadrer la prescription et la distribution de ces médicaments exigeant une qualité particulière (41).

2.2 Les pathologies visées

L'expérimentation définit un nombre limité de situations cliniques dans lesquelles le cannabis médical est autorisé, à savoir : la douleur neuropathique, la spasticité douloureuse liée à une atteinte du système nerveux comme dans la sclérose en plaques, une maladie épileptique, certains symptômes rebelles en oncologie (liés au cancer ou aux traitements), une situation palliative (5, 17).

2.2.1 Douleurs neuropathiques réfractaires

La douleur neuropathique concerne environ 7% des Français et résulte d'une lésion nerveuse ou d'un dysfonctionnement nerveux causé par une maladie comme le diabète, une opération, un traumatisme physique, des toxiques dont des médicaments (5, 49). Les symptômes sont des douleurs de type brûlures, une sensation d'étau, des décharges électriques ou encore une perte de sensibilité. Des complications peuvent découler de ces douleurs, comme une atrophie musculaire, une ankylose articulaire, une diminution osseuse, du fait de la limitation de déplacement des parties douloureuses (49). En fonction de la sévérité de la pathologie, la vie des patients se voit affectée de manière significative notamment au niveau du sommeil, de l'anxiété et de la dépression. Certains traitements sont actuellement prescrits pour limiter au maximum les symptômes. On retrouve notamment : des antidépresseurs mixtes de la recapture des monoamines (duloxétine, venlafaxine), des antidépresseurs tricycliques, des antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), des opioïdes (tramadol, morphine, oxycodone), des anesthésiques locaux (emplâtres de lidocaïne 5%, patchs de capsaïcine 8%), des myorelaxants (toxine botulique de type A), de la stimulation magnétique transcrânienne (*figure 12*) (50). La principale problématique des traitements en vigueur est leur efficacité qui n'est que partielle. En effet, moins de 50% des patients traités dans le cadre de leur douleur neuropathique voient une amélioration. A cela s'ajoute les effets indésirables des traitements actuels (51).

La revue Cochrane de 2018 visant à établir l'efficacité et la sécurité du cannabis en prenant en compte 16 études, regroupant 1 750 patients, suggère que le cannabis, en comparaison au placebo, permet une diminution des douleurs chez plus de 50% des patients. Cependant, les preuves d'efficacité et le ressenti global des patients étaient médiocres. Il est rassurant d'observer qu'aucune augmentation des effets indésirables graves n'a été démontrée en comparaison au placebo, malgré une augmentation transitoire des effets indésirables observée sur le système nerveux et des effets psychiatriques (43).

Les données disponibles montrent que le traitement à base de cannabis médical permet de soulager un patient sur dix (5). Même si cela paraît peu, d'après des études canadiennes et israéliennes deux avantages majeurs sont mis en avant concernant l'utilisation du cannabis dans le cadre des douleurs neuropathiques : la bonne sécurité d'emploi et une excellente tolérance (52). L'efficacité du cannabis à usage médical permet d'envisager une substitution aux traitements mal tolérés utilisés dans le cadre de la douleur.



Figure 12 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de la douleur neuropathique (50)

Les médicaments avec un mélange de THC et CBD semblent adaptés à cette indication, cependant en initiation et pour des patients naïfs il est recommandé de débuter avec une titration de produits à base de CBD dominant (*tableau II*). Si ces derniers sont inefficaces alors un relais par un ratio CBD/THC sera envisageable (5).

Tableau II: Titration d'huile de CBD 50 mg/mL

Ratio CBD dominant	Exemple de titration avec une huile à 50 mg/mL de CBD		
Jours	Matin	Soir	Dose journalière
1-2		0,2 mL	10 mg de CBD
3-4		0,4 mL	20 mg de CBD
5-6	0,2 mL	0,4 mL	30 mg de CBD
7-8	0,4 mL	0,4 mL	40 mg de CBD
9-10	0,4 mL	0,6 mL	50 mg de CBD
11-12	0,6 mL	0,6 mL	60 mg de CBD
(...)	1,2 mL	1,2 mL	120 mg de CBD

2.2.2 Epilepsies sévères

L'épilepsie est un trouble neurologique cérébral causé par le fonctionnement anormal transitoire de cellules nerveuses et cérébrales. Ce fonctionnement excessif et simultané des neurones donne des décharges soudaines qui se traduisent par une crise épileptique. Pour diagnostiquer une épilepsie, il faut au moins la survenue de deux crises spontanées. Cette pathologie touche environ 50 millions de personnes dans le monde (53). Actuellement, pour traiter cette maladie la classe thérapeutique des antiépileptiques existent. Cependant, des formes d'épilepsies dites réfractaires aux traitements ne permettent pas d'être soulagées par ces thérapeutiques. Aussi, les cannabinoïdes ont déjà été étudiés dans le cadre de l'épilepsie en dehors de l'expérimentation puisque l'EPIDYOLEX® (cannabidiol) a reçu son AMM dans le cadre du traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de 2 ans et plus.

Le syndrome de Dravet est une épilepsie grave de l'enfant, d'origine génétique, qui débute avant l'âge de 1 an par des crises convulsives.

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère.

Inclure l'épilepsie dans les pathologies visées permet de collecter plus de données en vie réelle

et pourrait permettre d'étendre l'indication à plusieurs formes d'épilepsie réfractaire. En effet, l'EPIDYOLEX® (cannabidiol) a une indication assez restreinte.

Dans cette pathologie, les cannabinoïdes aident à réduire les réponses inflammatoires et agissent en tant qu'agents neuroprotecteurs. Certaines enquêtes ont révélés que le cannabis fumé pouvait avoir des effets pro- et anticonvulsivants tandis que le cannabidiol isolé et non fumé serait cliniquement plus efficace (44). Cette information est en faveur du développement des médicaments à base de CBD isolé.

Une revue systématique des essais cliniques menés sur la pertinence de l'usage des cannabinoïdes face à l'épilepsie a révélé que l'ajout de CBD aux traitements classiques antiépileptiques déjà existants réduisait la fréquence des crises épileptiques notamment chez l'enfant et l'adolescent. Il a également été mis en avant des interactions pharmacocinétiques entre le CBD et le clobazam (effet synergique) (54).

Une étude ciblant le syndrome de Lennox-Gastaut, a mis en évidence qu'un dosage élevé de CBD (20 mg/kg) est plus efficace qu'un dosage faible de CBD (10 mg/kg). En effet, à 20 mg/kg, 42% des patients ont observé une réduction de leurs crises contre seulement 37% des patients traités à 10 mg/kg (55).

Pour l'indication de l'épilepsie sévère, uniquement les produits riches en CBD sont recommandés avec une posologie initiale entre 2,5 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour. Par exemple pour un enfant de 20 kg le protocole de titration sera progressif entre le 1^{er} et 60^{ème} jour (*tableau III*).

Tableau III: Exemple de protocole de titration de CBD dans l'épilepsie (5)

Exemple de protocole de titration avec une huile à 50 mg/mL de CBD pour un enfant de 20 kg dans le cadre d'une épilepsie chimiorésistante.			
	Matin	Soir	Dose journalière
Jour 1 à 15	1 mL	1 mL	100 mg de CBD
Jour 16 à 30	2 mL	2 mL	200 mg de CBD
Jour 31 à 45	3 mL	3 mL	300 mg de CBD
Jour 46 à 60	4 mL	4 mL	400 mg de CBD

2.2.3 Symptômes rebelles en oncologie

D'après les critères d'inclusion spécifiques aux symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux (*annexe 1*), les symptômes ciblés par les cannabinoïdes sont la douleur, la fatigue, les nausées et vomissements, les troubles du sommeil, l'inquiétude, la perte d'appétit et la tristesse.

Dans une étude observationnelle israélienne de 2018 faite sur 2 970 patients souffrants de cancer et traités avec cannabis médical (pour insomnie, douleur, fatigue, nausées, perte d'appétit) 95,9% des patients ont déclaré une amélioration de leur état sur les 60,6% de patients toujours inclus dans l'étude, après 6 mois de suivi (45). Les cannabinoïdes, par inhibition de la signalisation de la sérotonine dans le tronc cérébral, agissent en faveur d'un effet antiémétique (44).

Globalement, peu d'essais avec une méthodologie valable ont été menés. Trois essais thérapeutiques entre 1970 et 1990 (*Salan et al.*, 1975 ; *Chang et al.*, 1979 ; *Vinciguerra et al.*, 1988) comparants le cannabis au placebo montrent un effet supérieur du cannabis par rapport au placebo (56, 57). En 1979, l'effet-dose est démontré. En effet les nausées et vomissement diminuent lorsque la concentration sanguine de THC augmente (56). Malheureusement, il existe peu d'études comparatives avec les traitements antiémétisants utilisés actuellement (sétrons, antagonistes des récepteurs à la dopamine 2, olanzapine, antagonistes du récepteur de la neurokinine-1). Un essai comparant MARINOL® (dronabinol), l'odansétron et l'association des deux ont suggéré un taux de réponse équivalent entre les deux molécules et aucun intérêt à associer les deux traitements (58).

Une autre étude de *Strasser et al.*, 2006, n'a pas réussi à démontrer l'efficacité du cannabis sur la dysgueusie et l'anorexie à cause de doses trop faibles (59). Cependant une étude descriptive de 2015 a mis en avant une amélioration de la douleur, de l'appétit, de l'anxiété et du bien-être général (60). Il apparaît donc que les cannabinoïdes ont peu d'efficacité sur l'anorexie et sur la dysgueusie (pour lesquelles des alternatives existent) et qu'ils sont potentiellement utiles pour le traitement des nausées et vomissements, notamment des nausées retardées, malgré un manque de données comparatives avec les antiémétiques récents.

Lors de l'évaluation de la pertinence de l'expérimentation dans le cadre de l'indication des symptômes rebelles en oncologie, il a été souligné que 10% des patients atteints d'un cancer ont des nausées et vomissements non soulagés par les traitements en vigueur. Par conséquent, il est pertinent d'évaluer l'utilité des cannabinoïdes (8, 61).

Après un an d'expérimentation, les représentants de l'Association Francophones des Soins Oncologiques de Support affirme que l'ajout du cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique comme adjuvant a un intérêt devant la multitude de symptômes. La place du cannabis se trouverait en deuxième ou troisième intention pour agir sur l'anxiété, l'appétit ou les troubles du sommeil. Le CBD seul ne s'est pas révélé suffisant ; l'introduction du THC a été une nécessité pour tous les patients (48).

2.2.4 Soins palliatifs

Les patients en situation de soins palliatifs sont pour la plupart des patients polysymptomatiques et par conséquent poly-médiqués. La polymédication entraîne des effets indésirables et potentiellement des interactions médicamenteuses (61).

Au niveau international, lors du Congrès international sur les soins palliatifs à Montréal et dans une méta-analyse allemande de 2018, l'intérêt de l'utilisation du cannabis dans les soins palliatifs est relevé. Les problématiques suivantes sont aussi soulevées : les indications retenues pour les médicaments à base de cannabis, les objectifs attendus et la place de cette thérapie. Lors du CSST « Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique » en France, Frédéric Guirimand, Professeur de médecine palliative, met en avant qu'une introduction des cannabinoïdes en fin de vie serait trop tardive à cause du délirium retrouvé chez 70% des patients en phase terminale. Finalement, l'intérêt de la thérapie par cannabis passe par une diminution des autres traitements et par conséquent une diminution des effets indésirables associés.

Dans la littérature, des effets positifs sur la douleur ont été rapportés, particulièrement sur les douleurs cancéreuses. Aucune donnée sur le ratio THC/CBD le plus pertinent n'est exprimée. L'enquête épidémiologique observationnelle israélienne, regroupant 2 970 patients atteints de cancer, citée précédemment, dans laquelle 75% des patients étaient naïfs au cannabis montre qu'après un mois de traitement, 66% des 82% de patients continuant leur traitement voyaient une amélioration significative. Après six mois de traitement, 51% des patients rapportent une amélioration. L'efficacité est déclarée pour les nausées/vomissements, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété et le prurit. Il est intéressant de noter que cette évolution a permis aux patients de diminuer la prise d'autres traitements. Concernant la douleur, sa prévalence aurait chuté en passant de 50% à 5%. De plus, 70% des patients ont paradoxalement considéré leur qualité de vie (sur une échelle de type Likert avec 5 réponses possibles) comme bonne ou très bonne après six mois de traitement bien qu'elle tend à s'aggraver avec la progression de la maladie (45, 61).

Cependant, il est important de prendre en considération les limites de méthodologie (effet placebo majeur, utilisation du cannabis sous forme plante, échelle de type Likert correspondant à une échelle bien-être d'un point de vue scientifique) dans ce type d'étude. De plus, en médecine palliative l'objectif des soins n'est pas la guérison mais l'amélioration de la qualité de vie. Le Collège canadien des médecines de famille émet des recommandations limitées sur la place du cannabis dans la douleur réfractaire en soins palliatifs. L'utilisation de cette thérapie est envisageable sous réserve d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le professionnel de santé (62). Une étude de 2015, visant à évaluer l'innocuité de l'utilisation du cannabis dans le traitement de la douleur sur 1 an, a révélé une augmentation des effets indésirables (rhinopharyngites, céphalées, nausées, somnolence, vertige) chez les utilisateurs de cannabis par rapport aux témoins mais pas d'augmentation concernant les effets indésirables graves (63). En soin palliatif, les effets psychoactifs du cannabis pourraient s'avérer bénéfiques. Il est vrai que l'état euphorisant, la relaxation, la modification de l'attention, la dissociation partielle et temporaire pourrait aider les patients à supporter leur condition (64).

Il est possible que, par l'amélioration des symptômes et de l'état général, la durée de vie du patient soit augmentée même si aucune preuve n'a encore été amenée à ce sujet (61).

La prescription de cannabis à usage médical dans cette situation clinique cible les 7 indications suivantes : douleur, fatigue, nausées-vomissement, trouble du sommeil, inquiétude ou anxiété, perte d'appétit et tristesse. Le cannabis à usage médical est utilisé en première ou deuxième intention.

Dans cette indication, ainsi que la précédente (cancer) il est préférable d'utiliser une forme équilibrée ou à THC dominante. Une dose supérieure à 10 mg de THC par jour déclenche des effets psychoactifs comme l'euphorie. Il est préférable de ne pas dépasser 40 mg par jour de THC. La sensibilité à la substance active étant patient-dépendante la titration se fait en commençant par une dose faible (*tableau IV*) (5).

Tableau IV: Exemple de protocole de titration de CBD dans les soins palliatifs (5)

Ratio THC dominant	Exemple de titration avec une huile à 25 mg/mL de THC		
Jours	Matin	Soir	Dose journalière
1-2		0,1 mL	2,5 mg de THC
3-4		0,2 mL	5 mg de THC
5-6	0,1 mL	0,2 mL	7,5 mg de THC
7-8	0,2 mL	0,2 mL	10 mg de THC
9-10	0,2 mL	0,3 mL	12,5 mg de THC
11-12	0,3 mL	0,3 mL	15 mg de THC
(...)	Maximum 0,8 mL	Maximum 0,8 mL	Au maximum 40 mg de THC

2.2.5 Spasticité douloureuse dans la sclérose en plaque

La sclérose en plaque touche 110 000 Français dont plus de 80% présentent des spasticités douloureuses. Cette pathologie démyélinisante progressive est le résultat d'une dégradation des fibres nerveuses et/ou de la myéline et se traduit par un dysfonctionnement de la contraction et relaxation des muscles. A cela suit une augmentation du tonus musculaire et une résistance à l'étirement apparaît. La contraction musculaire devient continue et est douloureuse. L'atteinte médullaire est la principale responsable de la spasticité des membres inférieurs et des douleurs neuropathiques. Actuellement les traitements sont peu efficaces et engendrent des effets secondaires (61, 65).

Contre les spasticités douloureuses, le traitement recommandé est le baclofène en première intention. A ce traitement médicamenteux s'ajoute la prise en charge par la kinésithérapie (66). Les patients souffrants de sclérose en plaque présentent un changement dans l'expression des récepteurs CB1 et CB2. Cela éclaire le potentiel thérapeutique du cannabis médical. D'ailleurs c'est pourquoi le SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), produit administré sous forme de pulvérisation buccale, a obtenu une AMM dans plusieurs pays dont la France. Sa non-commercialisation repose sur un désaccord de prix. Le MARINOL® (dronabinol) a également une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC). Le SATIVEX® (delta-9-

tétrahydrocannabinol /cannabidiol) a montré une efficacité sur les douleurs de la sclérose en plaque au-delà des spasticités (8,44). Les études faites avec le SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol /cannabidiol) démontrent qu'après 3 mois de traitement la spasticité diminue de 30% (5). L'étude de *Markova J, et al.*, étudiant le SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol /cannabidiol) versus placebo sur 106 patients a mis en évidence une nette amélioration des spasticités pour les patients traités avec des cannabinoïdes sans que les effets indésirables ne contrebalancent ce bénéfice (67).

Cependant, une méta-analyse conclue à des réductions de la douleur et des spasticités musculaires qualifiées de marginales avec une efficacité de qualité moyenne et modeste. Quatre patients sur dix seraient répondeurs au traitement par cannabinoïdes. Le cannabis médical serait dans la sclérose en plaque initié en cas de résistance à la prise en charge initiale (8, 61, 68).

La revue Cochrane de 2022 sur le cannabis et cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaque conclue que la plupart des études montrent un bénéfice de plus de 30% des cannabinoïdes face aux spasticités. La qualité des études reste moyenne mais acceptable. Les auteurs concluent à une diminution à court terme des spasticités avec le cannabis médical et une bonne tolérance des produits (46). L'étude de *Carnero Contentti E et al. (2021)*, via un sondage montre que les personnes consommant du cannabis dans le cadre de la sclérose en plaque semblent voir des bénéfices sur les spasticités, les douleurs et les insomnies (47).

Dans l'indication des spasticités douloureuses liées à la sclérose en plaque les produits proposés sont des médicaments avec un ratio équilibré en THC/CBD instaurés par titration (tableau V).

Tableau V: Exemple de titration dans les spasticités douloureuses de la sclérose en plaque (5)

Ratio « équilibré » entre [THC] et [CBD]			
Exemple de titration avec une huile à 25 mg/mL de THC et CBD			
Jours	Matin	Soir	Dose journalière
1-2		0,1 mL	2,5 mg de THC et CBD
3-4		0,2 mL	5 mg de THC et CBD
5-6	0,1 mL	0,2 mL	7,5 mg de THC et CBD
7-8	0,2 mL	0,2 mL	10 mg de THC et CBD

9-10	0,2 mL	0,3 mL	12,5 mg de THC et CBD
11-12	0,3 mL	0,3 mL	15 mg de THC et CBD
(...)	Maximum 0,8 mL	Maximum 0,8 mL	40 mg de THC et CBD

Un an après le début de l'expérimentation, les patients expriment une certaine efficacité du cannabis médical concernant les spasmes, les douleurs et le confort, ainsi qu'une bonne tolérance pour les produits contenant un ratio de CBD seul, dominant ou équilibré. Les antispasmodiques ont une efficacité et tolérance moins bonnes que ce qui est observé avec l'utilisation du cannabis médical. Il semble néanmoins difficile de comparer les produits de l'expérimentation avec le SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol /cannabidiol) déjà autorisé car les patients inclus dans les essais cliniques du dossier d'AMM sont à un stade moins avancé de la pathologie que ceux bénéficiant du cannabis médical. Aussi, l'expérimentation permet de mettre à disposition différents ratios. Les patients rapportent pouvoir diminuer et même arrêter des antalgiques depuis l'instauration du cannabis médical. Cela permet une diminution des effets indésirables. Les patients témoignent d'une meilleure autonomie et une meilleure image de soi. Le sommeil est également amélioré ce qui permet aux patients une meilleure efficacité en journée et de meilleures relations sociales.

Certaines problématiques ont également été soulevées grâce à l'expérimentation comme par exemple la présentation huileuse qui nécessiterait d'être améliorée en capsule pour les patients ayant une mobilité plus réduite ou encore l'interdiction de conduire qui freine certains patients (69).

Le *tableau VI* donne un aperçu des données scientifiques concernant l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes et souligne les limites et les lacunes importantes que comportent ces éléments. Ces informations mettent en lumière la nécessité de mener :

- des recherches et études cliniques supplémentaires, y compris des essais plus vastes et mieux conçus ;
- des études portant sur la posologie et les interactions entre les médicaments ;
- des études avec un suivi à long terme des participants ;

D'où la mise en place de l'expérimentation.

Tableau VI: Résumé de données scientifiques sur l'usage médical du cannabis en 2018 (41)

Maladie et symptômes	Produits testés	Validité des données	Limites
Douleurs neuropathiques réfractaires	Cannabis et cannabinoïdes	Modérée	Effet faible (mais statistiquement significatif) par rapport au placebo
Epilepsies sévères	CBD	Modérée	Données montrant l'utilité dans un traitement d'appoint chez les personnes atteintes du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la posologie et les interactions.
Soins palliatifs et oncologie	Cannabinoïdes	Insuffisante	Des essais plus vastes et mieux conçus sont nécessaires
Sclérose en plaque	Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol	Modérée	Les patients relatent une réduction des spasmes musculaires, mais le résultat est plus limité sur les évaluations cliniques

2.3 Le cadre législatif

La législation concernant les médicaments en Europe a pour objectif de protéger la santé publique et d'assurer l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité pour les patients. Ce système repose sur les autorités compétentes des 31 pays de l'espace économique européen (8). Il existe trois procédures autorisant la mise sur le marché d'un médicament dans l'Union Européenne :

- La procédure centralisée : l'Agence européenne du médicament (EMA) est responsable de délivrer une AMM unique valide dans tous les Etats membres de l'Union Européenne. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments innovants, les médicaments de thérapie innovante (MTI), les médicaments orphelins et les nouvelles substances actives notamment pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine

(VIH), cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales. Les industries pharmaceutiques décident dans quels pays elles souhaitent commercialiser leurs produits.

- La procédure décentralisée : elle est utilisée pour obtenir simultanément une AMM pour un médicament dans plusieurs Etats membres (a minima 2) et si ce médicament ne rentre pas dans le domaine d'application de la procédure centralisée.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : lorsqu'un médicament a déjà une AMM dans un Etat membre sous une procédure nationale, le laboratoire peut demander l'extension de l'AMM dans de nouveaux Etats membres. Les autorités locales compétentes ont le pouvoir d'octroyer l'AMM (8, 70).

Quelle que soit la procédure, le dossier d'AMM comprend des données de qualité, sécurité et efficacité permettant son évaluation. La qualité est évaluée chimiquement ou biologiquement et en s'appuyant sur les règles de bonne fabrication. La sécurité et l'efficacité sont évaluées par des modules pharmacologiques et toxicologiques du dossier d'AMM. Des essais cliniques permettent de démontrer le bénéfice du médicament soumis à demande d'AMM. Une fois l'AMM délivrée, les décisions concernant le prix du médicament et son remboursement dépendent des Etats membres.

Pour assurer la sécurité des médicaments, l'EMA a un rôle de surveillance par le système de pharmacovigilance. Les législations nationales et européennes imposent des mesures de gestion de risques avec des déclarations des effets indésirables et leur enregistrement dans la base de données européenne EudraVigilance. Cette activité permet de détecter et d'évaluer des signaux non perçus lors des essais cliniques (8).

D'autre part, la réglementation internationale repose sur trois conventions :

- la convention unique sur les stupéfiants de 1961, interdisant l'usage du cannabis à des fins autres que médicales et scientifiques (6),
- la convention sur les substances psychotropes de 1971, classant le THC comme substance dont le potentiel d'abus représente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique estimée comme faible à moyenne (71),
- la convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988.

Ces conventions applicables dans la plupart des pays vont à l'encontre du développement du cannabis comme thérapie (41).

2.3.1 Réglementation des stupéfiants et assimilés

La réglementation concernant les médicaments stupéfiants en France encadre cette catégorie de substances de façon plus stricte pour leur détention, leur prescription et leur délivrance. Toutes les spécificités sont référencées dans le Code de la Santé Publique (CSP).

Les médicaments stupéfiants sont fabriqués dans le respect des bonnes pratiques de fabrication d'après l'article L.5121-5 du CSP.

A propos de la détention, les médicaments stupéfiants doivent être conservés dans les armoires fermées à clés avec un système de sécurité renforcé. Quant aux médicaments assimilés stupéfiants, leur conservation doit se faire dans un endroit sans accès aux personnes étrangères à l'établissement.

La prescription doit impérativement se faire *via* une ordonnance sécurisée et être rédigée en toutes lettres et pour une durée maximale de 28 jours.

Le patient doit généralement présenter l'ordonnance à la pharmacie dans les trois jours suivants la date de prescription (72).

De nombreux traitements indiqués dans la prise en charge de la douleur sont soumis à cette lourde réglementation.

2.3.2 Réglementation du cannabis

Initialement utilisé comme anti-douleur, sous forme de teinture-mère, le cannabis a fait partie de la Pharmacopée Française jusqu'en 1953 avant que son usage soit interdit.

En 1961, la Convention Unique sur les stupéfiants place le cannabis dans l'annexe IV relatif aux substances dangereuses susceptibles de donner lieu à des abus et de produire des effets nocifs (6).

Le CSP article L.3421-1 interdit la consommation de cannabis et la punie par la loi à hauteur d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende (73). De même, le transport, commerce et consommation de stupéfiants entraînent une peine prévue par le Code Pénal.

Aujourd'hui le cannabis est classé comme stupéfiant selon l'article R.5132-86 du CSP décrétant :

« I. - La production, y compris la culture, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi sont interdites lorsqu'elles portent sur :
1° Le cannabis, sa plante et sa résine, les produits qui en contiennent ou ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, sa plante ou sa résine ; 2° Les tétrahydrocannabinols, naturels ou

synthétiques, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités et les produits qui en contiennent ». Cependant, une dérogation est envisageable lors d'une utilisation à des fins de recherches et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés. Le directeur général de l'ANSM délivre ces dérogations (74).

Le décret n°2013-473 du 5 juin 2013, modifie l'article R.5132-86 indiquant que les opérations fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi ne sont pas interdites lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées dans l'article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France. Cela permet l'obtention d'une AMM pour SATIVEX® (delta-9-tétrahydrocannabinol / cannabidiol), EPIDYOLEX® (cannabidiol) et MARINOL® (dronabinol) (41, 75).

L'article 43 de la loi 2019-1446 de financement de la sécurité sociale :

« I. - A titre expérimental, pour une durée de deux ans, l'Etat peut autoriser l'usage médical du cannabis sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles.

II. - Les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation sont définies par voie réglementaire. Elles précisent notamment les conditions de prise en charge, le nombre de patients concernés, les modalités d'importation, de production, d'approvisionnement, de prescription et de délivrance par les pharmacies hospitalières et d'officine ainsi que les conditions d'information et de suivi des patients et de formation des professionnels de santé.

III. - Dans un délai de six mois avant le terme de l'expérimentation, le Gouvernement adresse au Parlement un rapport portant notamment sur l'usage médical du cannabis pour les malades, leur suivi, l'organisation du circuit de prescription et de dispensation ainsi que sur les dépenses engagées. Ce rapport étudie, en particulier, la pertinence d'un élargissement du recours à l'usage médical du cannabis au terme de l'expérimentation et, le cas échéant, les modalités de sa prise en charge par l'assurance maladie » et le décret d'application n°2020-1230 du 7 octobre 2020 (*annexe 2*) ont permis de définir le cadre de mise en œuvre de l'expérimentation (40, 76) .

Le cannabis thérapeutique adopte le statut de médicament stupéfiant et relèvent de la réglementation décrite précédemment.

L'arrêté du 16 octobre 2020 permet de fixer les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis. Pour commencer, la drogue végétale doit répondre aux spécifications de la monographie 1433 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) « Drogues végétales ». Aussi, la

monographie européenne concernant le cannabis n'existant pas, les fabricants doivent se référer à des monographies nationales en vigueur comme la monographie allemande. Les spécifications de la monographie définissent l'apparence, les éléments étrangers, les caractères microscopiques, le degré de division, la perte à la dessiccation, le contrôle microbiologique, les teneurs limites en toxines produites par des moisissures liées à une mauvaise conservation de la plante (aflatoxines et ochratoxines), pesticides, métaux lourds (cadmium, plomb, mercure, etc.), les cendres totales, la recherche de résidus de produits phytosanitaires. Les fabricants doivent mettre à disposition de l'ANSM toutes leurs procédures analytiques et méthodes de contrôles ne répondant pas aux monographies de la Ph. Eur., les études de stabilités, les conditions de conservation, les analyses quantitatives, la recherche de contaminants, les dosages en THC $\pm$ acide tétrahydrocannabinolique (THCA), CBD $\pm$ cannabidiol-acide (CBDA), CBN (considérée comme la substance témoin de dégradation du THC), entre autres (77).

Sur toutes ces bases réglementaires et après un appel à candidature de laboratoires, l'expérimentation a pu voir le jour. La réglementation ne cesse d'évoluer pour répondre de mieux en mieux aux enjeux de santé publique. Aujourd'hui la question de la création d'une filière française de culture de cannabis thérapeutique fait évoluer le système.

3. La prise en charge de la douleur

D'après l'Association Internationale pour l'étude de la douleur, la douleur répond à la définition suivante : « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ». Il est impossible de décrire la douleur comme un trouble unique. Elle dépend de la perception et de la sensibilité interindividuelle (1). Le gouvernement français, estimant que l'évolution des connaissances et des moyens permet de réduire la douleur des patients, met en place des plans d'action de lutte contre la douleur. Il s'agit d'un engagement fort, renvoyant que la douleur n'est pas une fatalité et que les professionnels de santé doivent s'en préoccuper.

Le premier plan triennal (1998 – 2000) s'articule autour de 3 axes :

- Le développement de la lutte contre la douleur dans les structures de santé et les réseaux de soins.
- Le développement de la formation et de l'information des professionnels de santé sur l'évaluation et le traitement de la douleur.
- La prise en compte de la demande du patient et l'information du public.

Ce premier plan a été évalué par la Société Française de Santé Publique. Il en ressort que des progrès restent à faire comme :

- Faire connaître les structures de prises en charges de la douleur,
- Réduire les délais de prise en charges,
- Promouvoir l'utilisation des outils de mesure de la douleur,
- Renforcer la formation pratique des médecins,
- Développer la dimension psychosociale de la douleur,
- Mettre en place des méthodes non pharmacologiques pour soulager les patients.

Le deuxième programme national de la lutte contre la douleur (2002-2005) vise à soutenir les efforts déployés par le premier plan national. Ce 2^{ème} plan priorise la prise en charge des douleurs chroniques rebelles (lombalgies, céphalées chroniques, douleurs cancéreuses). Aussi, les axes de ce plan sont la douleur provoquée par les soins, les douleurs des enfants et la prise en charge de la migraine. Il est mis en avant dans ce plan que les douleurs aiguës imputables aux soins (piqûres, ponctions, sutures, endoscopie, radiologie, ...) restent négligées alors qu'elles touchent toutes les disciplines. De plus les enfants et les personnes âgées sont priorités dans ce plan car eux aussi sont négligés. Sur 7 millions de personnes opérées chaque année en France, il a été constaté que la prise en charge des douleurs post-opératoires reste à améliorer,

alors qu'il existe des progrès comme l'utilisation de pompes à morphine. Le Haut Conseil de Santé Publique a évalué ce plan. A l'issu de ce plan, 200 structures pour la prise en charge de la douleur chronique ont été créés.

Le 3^{ème} plan douleur quinquennal pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010) s'oriente sur :

- Une structuration de la filière de soins,
- Une optimisation de l'utilisation des traitements médicamenteux et des méthodes non pharmacologiques,
- Un renforcement de la formation pratique initiale et continue des professionnels de santé,
- Une amélioration de la prise en charge de la douleurs des personnes vulnérables (enfants, adolescentes, personnes polyhandicapées, personnes âgées, personne en fin de vie).

Le Haut Conseil de la Santé Publique, dans son évaluation estimera que le 3^{ème} plan a eu un impact sur le milieu professionnel hospitalier mais a trouvé des limites concernant : l'organisation et le financement de l'hôpital public, l'isolement de la médecine libérale, le frein des industries pharmaceutiques à développer de nouvelles galéniques d'antalgiques. Ainsi, le Haut Conseil de la Santé Publique recommandera l'élaboration d'un nouveau plan douleur.

Le 4^{ème} plan d'actions contre la douleur qui aurait dû être mis en place entre 2013 et 2017 aurait priorisé :

- L'amélioration de l'évaluation de la douleur et la prise en charge des patients.
- La garantie de la prise en charge de la douleur pour les patients hospitalisés à domicile.
- L'aide à la communication de la douleur pour les patients rencontrant des difficultés à communiquer (nourrissons, personnes avec des troubles psychiatriques).

Ce 4^{ème} programme n'a jamais été mis en place et depuis 2013 aucun plan d'action gouvernemental n'a été envisagé (74, 75).

La douleur n'épargne personne d'autant plus que le système de la douleur est effectif dès le 6^{ème} mois de vie intra-utérine (80). En effet, au cours du développement l'élaboration des nocicepteurs se développe avant la maturité de la voie thalamo-corticale, permettant une perception consciente de la douleur. C'est vers la septième semaine de gestation que les terminaisons nerveuses libres se développent. Les réponses hormonales typiques de la douleur sont observées vers 18 semaines de gestation mais les réponses comportementales de la douleur s'observent vers la 24^{ème} semaine de gestation (81).

D'après une étude de 2008, sur un panel de 23 712 adultes français, 37,6% des Français souffrent de douleurs quotidiennes et 31,7% de ces douleurs sont qualifiées de chroniques car présentes depuis plus de trois mois. Les données socio-démographiques permettent de démontrer que :

- Les femmes sont plus sujettes aux douleurs chroniques (35% de femmes ; 28,2% d'hommes).
- La prévalence des douleurs chroniques est proportionnelle à la vieillesse (*figure 13*).
- L'intensité de la douleur est majoritairement modérée, c'est-à-dire des douleurs perçues entre 4 et 6 sur 10 (22,7% décrivent une intensité faible (1-3) ; 48,7% décrivent une intensité modérée ; 25,4% décrivent une intensité sévère (7-10)) (4).

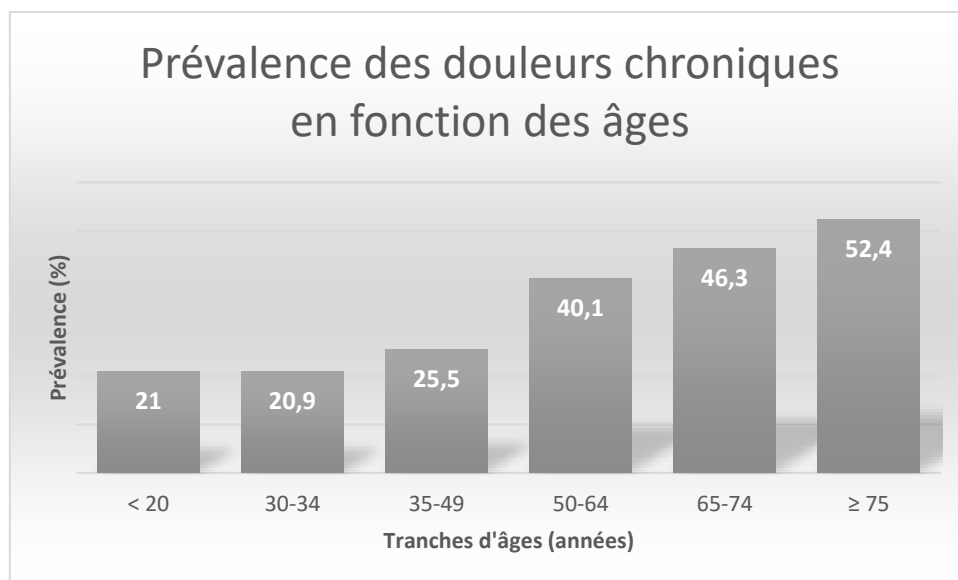


Figure 13: Prévalence des douleurs chroniques en fonction de l'âge (4)

La prise en charge de la douleur doit être psychologique, sociale et médicamenteuse.

Pour soulager la douleur les traitements médicamenteux sont utilisés mais également des thérapeutiques comme la kinésithérapie, la contention, l'utilisation du chaud et du froid ou encore l'électrothérapie. D'autres techniques moins médicales telles que la relaxation, l'hypnose, la sophrologie et la psychothérapies peuvent être envisagées afin de prendre en charge la douleur et surtout ce qui en découle comme l'anxiété ou le stress (80).

Aujourd'hui, les patients font face à des douleurs rebelles aux médicaments. Il est indispensable de comprendre les causes et mécanismes de ces douleurs afin de trouver une thérapeutique adaptée (80). Malgré cela, il arrive que les patients se retrouvent dans des impasses thérapeutiques d'où la nécessité pour la médecine de se renouveler.

L'évaluation de la douleur ne peut reposer sur des marqueurs biologiques, le professionnel de santé doit prendre en compte l'évaluation de la douleur par le patient. Afin de faciliter et d'objectiver cette évaluation, les professionnels de santé disposent d'outils tels que l'Echelle Numérique (EN), l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) et l'Echelle Verbale Simple (EVS).

L'EN est une simple note donnée par le patient entre 0 et 10 pour décrire sa douleur (0 signifiant aucune douleur et 10 étant la douleur maximale imaginable).

L'EVA correspond à une réglette avec un curseur présentée au patient (*figure 14*). Ce dernier devra placer le curseur en fonction de sa douleur. Le professionnel de santé déduit la note en fonction du placement du curseur.

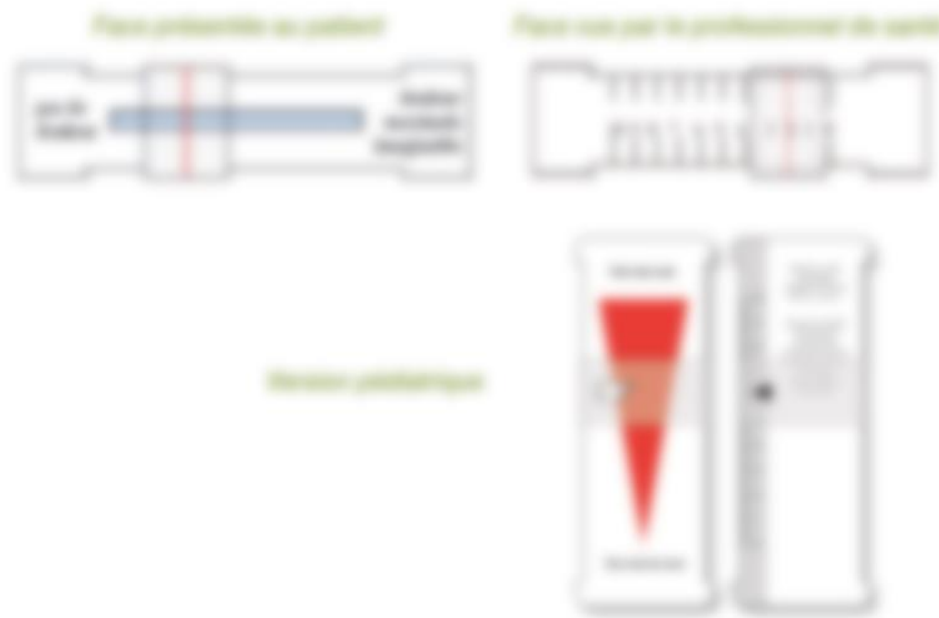


Figure 14: Echelle visuelle analogique (80)

L'EVS est beaucoup plus simple puisqu'elle consiste à une description de la douleur par le patient par des mots tels que « pas de douleur, faible, modérée, forte, très forte ». Cette évaluation de la douleur est moins précise.

Ces échelles d'évaluation n'indiquent néanmoins en rien le type de douleur et leurs mécanismes d'action.

L'objectif de ces outils est de pouvoir quantifier la douleur et de mesurer son évolution au fil du temps et des traitements (80).

3.1 Physiologie de la douleur

La douleur est un système de protection physiologique d'alerte précoce permettant de détecter

et minimiser le contact avec un stimuli dommageable ou nocif. A titre d'exemple, il s'agit de la douleur ressentie lors d'un contact avec un objet chaud, froid, pointu. Cette douleur dite nociceptive (*figure 15*) concerne la détection de stimuli nocif et s'active uniquement en présence de stimuli intense. Son rôle protecteur permet une action immédiate car la douleur nociceptive se présente comme un danger à éviter immédiatement (82).

Lorsqu'un nocicepteur est activé, cela entraîne une impulsion électrique se propageant le long des nerfs *via* les canaux ioniques, dans la moelle épinière et jusqu'au cerveau (83).

Afin de comprendre le mécanisme physiologique de la douleur, il faut distinguer le terme nociception et douleur. D'une part, la nociception fait référence à la détection de stimuli nocifs par les nocicepteurs, suivie de la transduction et de la transmission de l'information nerveuse. D'autre part, la douleur fait référence à l'expérience émotionnelle et sensorielle désagréable générée par les signaux nerveux (81).

Il existe également la douleur dite inflammatoire (*figure 15*) également protectrice, cette douleur aide à la guérison de la partie du corps blessée en créant une situation qui décourage le contact physique et le mouvement par une augmentation de la sensibilité sensorielle après des lésions tissulaires. L'augmentation de la sensibilité réduit le risques de lésions supplémentaires et favorise la récupération. Cette douleur est activée par le système immunitaire et donc dite inflammatoire (82).

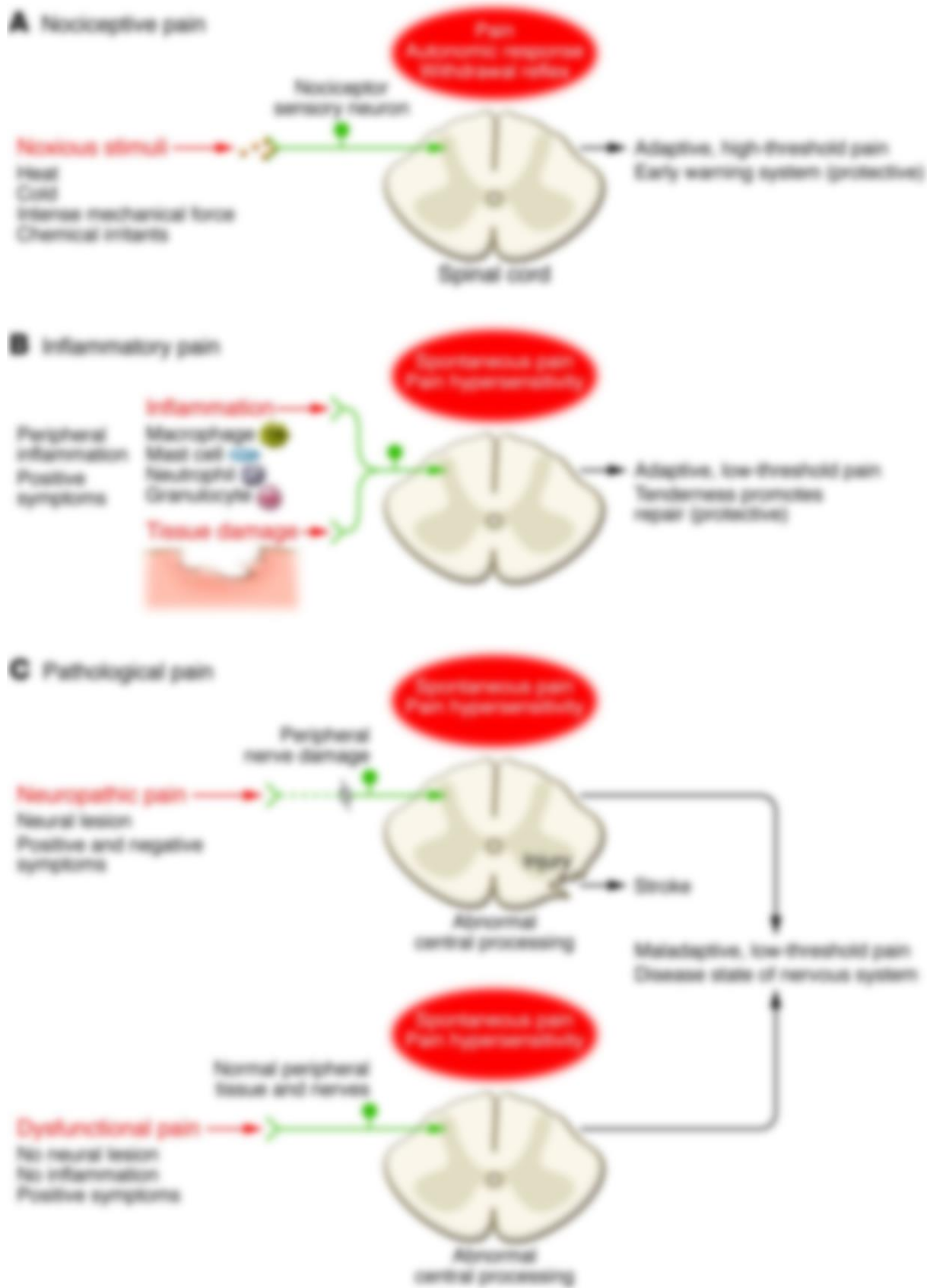


Figure 15: Types de douleurs (82)

3.1.1 La détection

Les stimuli douloureux sont donc détectés par les nocicepteurs, qui sont des terminaisons nerveuses libres situées dans les viscères, la peau, les articulations, les os et les muscles. Il est à noter que le système nerveux central ne contient pas de nocicepteurs. Ces derniers ont la particularité de ne répondre qu'à des stimuli nocifs.

Dans le corps, on retrouve deux types de nocicepteurs (*figure 16*). Tout d'abord, les mécanorécepteurs qui stimulent les petites fibres A δ myélinisées et engendrent une douleur aiguë, rapide et bien localisée qui dure aussi longtemps que le stimulus.

Les nocicepteurs A δ peuvent être divisés en deux classes : type I et type II. Les nocicepteurs A δ de type I répondent aux stimuli mécaniques et chimiques, mais ne détectent la chaleur qu'à des seuils élevés (au-delà de 50°C). En revanche, les nocicepteurs A δ de type II ont une sensibilité beaucoup plus grande à la chaleur mais possèdent un seuil mécanique très élevé. Ainsi, dans les situations de stimuli mécaniques directs comme une piqûre, les nocicepteurs A δ de type I sont provoqués en premier, tandis que, dans les cas de chaleur nocive aiguë, l'activité des nocicepteurs A δ de type II est probablement déclenchée en premier.

Le deuxième type de nocicepteur correspond aux nocicepteurs polymodaux qui stimulent les petites fibres C conductrices lentes amyélinisées produisant une douleur lente et mal localisée. Ils peuvent être activés par des stimuli thermiques et chimiques, comme les ions hydrogène, les ions potassium, la bradykinine, la sérotonine, l'adénosine triphosphate et les prostaglandines (77, 80, 81).

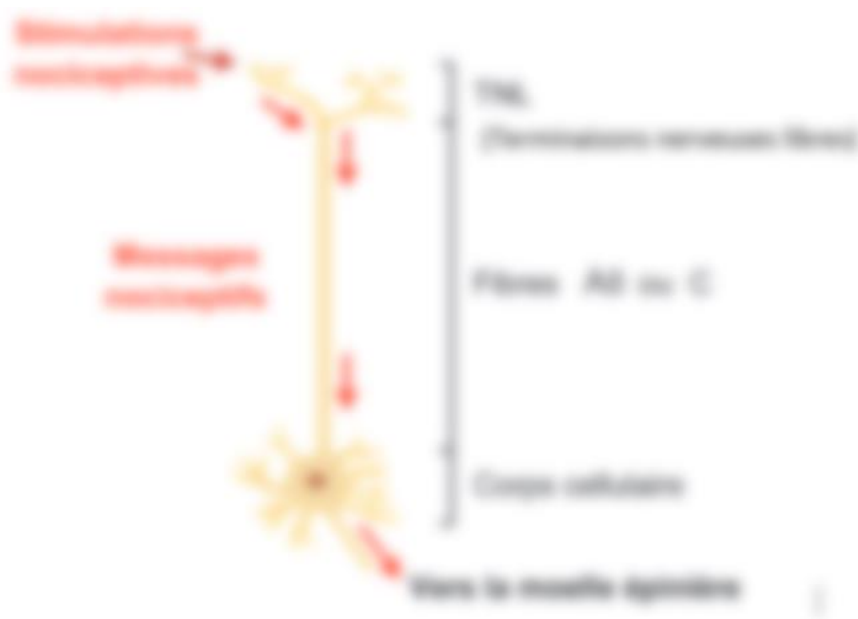


Figure 16 : Des nocicepteurs à la moelle épinière (85)

La nociception diffère selon le type de tissu en fonction de leurs spécificités :

- Dans la peau, les stimuli nocifs sont généralement thermiques, mécaniques (une coupure) et chimiques (des allergènes exogènes).
- Dans les articulations, les stimuli nocifs proviennent généralement d'un stress mécanique et d'une inflammation chimique.
- Dans les organes viscéraux : la distension mécanique, la traction ainsi que les irritants chimiques sont généralement responsables des signaux nociceptifs.
- Dans les muscles, les efforts mécaniques intenses (étirement excessif) et les modalités chimiques sont les plus communs (81).

3.1.2 La transduction

Le tissu endommagé libère de nombreux facteurs qui à leur tour activent les terminaisons nerveuses. Ces facteurs sont la globuline, les protéines kinases, l'acide arachidonique, l'histamine, le facteur de croissance nerveuse (NGF), la substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), entre autres. Ces facteurs stimulent les canaux transducteurs. Des études ont permis d'identifier des canaux ioniques impliqués lors de stimuli nocifs, avec notamment la famille de récepteurs TRP et en particulier le TRPV1 (86). Ce récepteur réagit aux températures élevées, à l'acidité et à la capsaïcine (extrait de piment). Les canaux TRP fonctionnent de la même manière que les canaux potassiques voltage-dépendants et aident à initier les potentiels récepteurs, induisant par conséquent un potentiel d'action dans les fibres nerveuses.

Le NGF est aussi impliqué dans le processus de transduction, par liaison au récepteur TrKa, il déclenche une transduction accrue lors de douleurs inflammatoires.

Les canaux sodiques voltage-dépendants interviennent dans la conduction le long des afférences sensorielles primaires.

Les nocicepteurs ont également des canaux calciques voltage-dépendants, qui se trouvent sur la membrane présynaptique et sont impliqués dans la libération de neurotransmetteurs au niveau de la corne dorsale. Ceux-ci sont modulés par des composés tels que la gabapentine et la prégabaline.

La transduction du signal nociceptif vers le cerveau est ce qui suscite la perception de la douleur. Alors que dans des situations typiques, la nociception précède généralement la perception de la douleur, il existe des circonstances cliniques dans lesquelles ce mécanisme est chamboulé. La

nociception peut se produire sans conscience ultérieure de la douleur, et la douleur peut être présente sans stimulus nocif sous-jacent. Par exemple, le premier phénomène peut être observable à la suite d'un traumatisme grave lorsque les victimes restent sans douleur malgré une blessure massive. Le deuxième phénomène peut être observable chez les personnes souffrant de syndromes de douleur fonctionnelle qui signalent une douleur importante sans signes de dommages physiques (81, 84).

3.1.3 La transmission

La transmission des messages nociceptifs vers le cerveau est initiée au niveau de la moelle épinière. La moelle épinière se compose de dix couches de neurones spinaux. Les neurones nociceptifs se trouvent particulièrement dans les couches I et II de la moelle épinière, mais également et plus faiblement dans les couches V, VI, VII et X.

La douleur est transmise par les neurones afférents primaires, qui ont leur corps cellulaire dans le ganglion de la racine dorsale (DRG). Ils se terminent dans la corne dorsale de la moelle épinière.

Les fibres A δ se terminent principalement dans la couche I, mais envoient également certaines fibres à la couche V de la corne dorsale. Elles sécrètent du L-glutamate.

Les fibres C se terminent dans la couche II de la corne dorsale. En plus du glutamate, elles sécrètent plusieurs autres neurotransmetteurs (la substance P, le CGRP, la cholécystokinine, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et le facteur neurotrophique dérivé de la glie). Les fibres C expriment plusieurs récepteurs présynaptiques qui modulent la libération de l'émetteur. Il s'agit notamment de la cholécystokinine (CCK), des opioïdes et des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Les fibres A β conduisent des stimuli mécaniques de faible intensité qui transmettent le toucher et non la douleur, mais dans les états de douleur chronique, elles sont impliquées dans la transmission de la douleur. Elles se terminent plus profondément dans la corne dorsale dans les couches III-VI.

Les afférences sensorielles primaires se terminent dans la moelle épinière où elles communiquent avec les cellules de la corne dorsale *via* des synapses.

Les cellules de la corne dorsale, impliquées dans la nociception, expriment un certain nombre de récepteurs :

- Récepteurs α -amino-3 hydroxy-5-méthylisoxazole (AMPA) qui se lient au glutamate.
- Récepteurs N-méthyl-D aspartate (NMDA) qui se lient également au glutamate.

- Récepteurs de neurokinine NK-1 qui se lient à la substance P.
- Récepteurs GABA-A qui sont des canaux calciques dépendants des ligands qui hyperpolarisent la cellule et réduisent la réactivité à la stimulation.
- Canaux calciques voltage-dépendants.
- Récepteurs de la glycine qui assurent une fonction inhibitrice.

La capacité de détecter un stimulus nocif potentiellement dommageable est médiée par le glutamate agissant sur le récepteur AMPA après la stimulation des fibres A δ . Les autres récepteurs et neurotransmetteurs sont impliqués dans la modulation de la réponse.

Lorsqu'un stimulus nocif de haute intensité arrive à la corne dorsale via les fibres C, du glutamate est libéré qui agit via le récepteur AMPA. Au fur et à mesure que l'intensité du stimulus augmente, d'autres neurotransmetteurs sont libérés comme la substance P. L'information nocive est transmise de la corne dorsale au cerveau via plusieurs voies ascendantes de la moelle épinière :

- La voie spino-thalamique permettant une description précise de la douleur avec nature, emplacement, intensité.
- La voie spino-réticulaire conduisant aux régions responsables des émotions et de la mémoire.

Il existe un mécanisme d'inhibition de la douleur appelé le contrôle descendant. Les voies inhibitrices descendent vers la moelle épinière. Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont la noradrénaline et la sérotonine. Les opioïdes endogènes sont également impliqués dans l'inhibition descendante au niveau de la colonne vertébrale. Ces endorphines et enképhalines agissant via le système descendant atténuent l'intensité du message nerveux véhiculé jusqu'au cerveau et diminuent considérablement la sensation de douleur. Ces fibres sont sous le contrôle des neurones Gabaergiques qui jouent un rôle inhibiteur de glutamate et de la substance P, neurotransmetteurs responsables de la douleur.

En plus du contrôle descendant du tronc cérébral, les impulsions nociceptives sont également atténuées par l'entrée via les fibres A β (transmission d'informations au toucher), qui est la base de l'utilisation de la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) pour l'analgésie, mais aussi pour simplement frotter une partie du corps blessée. Cette observation a constitué la base de la théorie initiale du contrôle de porte de la douleur (84).

La description ci-dessus de la douleur explique la sensation initiale de douleur immédiatement après la blessure, mais elle n'explique pas les phénomènes plus complexes associés à la douleur pathologique (81, 84).

3.2 Les différents types de douleur

3.2.1 Douleur aiguë

La douleur aiguë est brutale car c'est un signal d'alarme. Elle est également inaugurale (absente auparavant, récente), transitoire (avec un début et une fin) et intense (associée à des cris, pleurs, plaintes). Le mécanisme d'action de la douleur aiguë s'explique avec une double douleur, tout d'abord la douleur rapide médiée par les fibres A δ permettant le réflexe protecteur de retrait, puis la douleur lente médiée par les fibres C entraînant une lésion persistante (83).

La douleur chronique apparaît quand la douleur aiguë est mal prise en charge ou lors d'une mauvaise observance du patient (83).

3.2.2 Douleur chronique

A la différence de la douleur aiguë, la douleur devient chronique à cause de sa durée et de sa persistance (*tableau VII*). Si la douleur aiguë dure plus de trois mois, on parle de douleur chronique. Malheureusement, la notion de signal d'alarme est perdue et la douleur passe d'un symptôme à une véritable maladie (83).

La douleur persistante est souvent liée à d'autres pathologies comme le diabète sucré, l'arthrite et la croissance tumorale qui activent l'inflammation tissulaire chronique ou altèrent des propriétés des nerfs périphériques. Pour correctement prendre en charge la douleur chronique, il faut absolument considérer la personne dans son entièreté et développer une écoute (77, 82).

Tableau VII: Comparaison entre la douleur aiguë et chronique

Douleur aiguë		Douleur chronique
Durée	Inférieure à 3 mois	Supérieure à 3 mois
Etiologie	Signal d'alarme : symptôme d'une lésion sous-jacente	Douleur – maladie : - Evolutive (avant tout maligne) - Séquellaire, peu évolutive, non maligne : lésion post-traumatique, lombalgie, lésion nerveuse
Finalité	Utile Protectrice pour l'organisme	Perte d'utilité physiologique Destructrice pour l'individu

Ce sont des millions de personnes dans le monde qui sont touchés par des douleurs chroniques.

Si les antalgiques existants sont satisfaisants concernant la douleur aiguë, ce n'est pas, toujours, le même constat en ce qui concerne les douleurs chroniques. En effet, ces dernières obligent les patients à prendre des traitements quotidiens entraînant pour certains une tolérance à plus ou moins long terme (88).

3.2.3 Douleur somatique

Cette forme de douleur peut être aiguë ou chronique. Elle est activée par les nocicepteurs dans les tissus cutanés ou profonds. S'il s'agit d'une douleur aiguë comme lors d'une coupure cutanée, elle sera décrite comme brûlante et bien localisée, alors que si elle touche les tissus profonds (tendons, articulations), elle sera lancinante et plus difficile à localiser (81).

3.2.4 Douleur viscérale

Comme son nom l'indique, elle est due aux viscères et autres structures somatiques profondes (par exemple la douleur du tractus gastro-intestinal se manifestant par une sensation diffuse, vague et mal définie). La douleur viscérale est conduite par les fibres C des structures profondes à la moelle épinière (81, 89).

3.2.5 Douleur neuropathique

Cette douleur (*figure 15*) est souvent liée à des dommages de fibres nerveuses, entraînant une altération de leur conduction et de leurs propriétés de neurotransmetteur. La douleur neuropathique peut survenir après une maladie telles que l'hypothyroïdie, le zona, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des cancers, le VIH, la sclérose en plaque ou une lésion des nerfs. Les diabétiques sont également sujets à ce type de douleur par la démyélinisation et la dégénérescence axonale. L'hyperglycémie agit sur les récepteurs opioïdes et diminue le seuil de tolérance à la douleur. On retrouve des douleurs spontanées, intenses, brûlantes indépendantes de quelconques stimuli. Cette douleur est caractérisée par une allodynie et de l'hyperalgésie. Certaines cellules immunitaires et les cellules gliales jouent un rôle dans les douleurs neuropathiques. Aussi la modulation de l'expression des canaux ioniques et calciques augmente l'excitabilité des neurones. De plus, les neurones sensoriels touchés par les lésions vont anormalement libérés des neurotransmetteurs tels que la substance P. Un autre mécanisme de la douleur neuropathique est la réorganisation anatomique de la moelle épinière lors de

lésions, alors les fibres $A\beta$ vont se terminer dans la couche II de la moelle épinière au lieu des couches III et IV. Les fibres $A\beta$ déclencheront alors des douleurs à l'instar des fibres $A\delta$ et C (4, 77, 79, 80).

3.2.6 Allodynie

L'allodynie correspond à la sensation de douleur à la suite d'un stimulus habituellement non nocif. Cela résulte potentiellement de la sensibilisation de la peau, de lésions de neurones périphériques entraînant des modulations structurelles (81).

3.2.7 Hyperalgésie

L'hyperalgésie est perçue lors d'une réponse exagérée à un stimulus nocif. Les mécanismes peuvent être semblables à ceux de l'allodynie. La douleur est perçue comme plus intense et plus longue par le patient (81).

3.2.8 Douleur référée

Lorsqu'un stimulus se produit à un endroit X et que la douleur est perçue à un endroit Y, il s'agit de douleur référée. L'exemple typique correspond à la douleur dans le bras lors d'un infarctus du myocarde. Le mécanisme résultant de cette douleur n'est pas complètement connu, le système nerveux central interpréterait mal la localisation de la douleur à cause de fibres nerveuses pénétrants au même endroit de la moelle épinière (81).

3.3 La douleur pathologique

La douleur pathologique contrairement à la douleur nociceptive et inflammatoire n'est pas protectrice car elle résulte d'un dysfonctionnement du système nerveux. Il s'agit d'un état pathologique du système nerveux pouvant survenir après une lésion du système nerveux, ce sont les douleurs neuropathiques, ou dans des conditions sans dommages ni inflammation, ce sont les douleurs dysfonctionnelles. Il résulte de ces douleurs des pathologies : la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable, les céphalées de tension, la cystite interstitielle. Ces pathologies

douloureuses apparaissent sans pour autant qu'il existe un stimulus nocif ou une inflammation périphérique (78, 79).

Les lésions tissulaires entraînent la libération de médiateurs de l'inflammation, tels que la bradykinine, l'histamine, ions potassium (K^+), ion hydronium (H^+), la 5-hydroxytryptamine (5-HT), l'ATP et l'oxyde nitrique des cellules endommagées. La dégradation de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase (COX) produit des leucotriènes et des prostaglandines. L'activation des cellules immunitaires entraîne la libération des cytokines et des facteurs de croissance. Ces médiateurs produisent une première zone d'hyperalgésie, puis ils se propagent dans les alentours ce qui entraîne une seconde zone d'hyperalgésie. Ils peuvent stimuler les nocicepteurs eux-mêmes ou entraîner, *via* les cellules inflammatoires, la libération d'agents algiques supplémentaires.

L'inflammation chronique et les lésions nerveuses ont un effet sur la modulation des canaux sodiques voltage-dépendants. Ces derniers peuvent s'accumuler et se concentrer dans les zones de lésion pour produire des décharges anormales comme expliqué précédemment dans les douleurs neuropathiques. Les axones peuvent aussi devenir hyperexcitables et engendrer des potentiels d'action spontanés. Un autre mécanisme pathologique est l'augmentation de la sensibilité de la corne dorsale de la moelle épinière. En ayant un seuil de réponse plus bas des cellules, les stimuli de faible intensité vont paraître très douloureux (comme décrit dans l'hyperalgésie) (77, 78, 80).

3.4 Les traitements de la douleur et mécanismes d'actions

Les antalgiques de référence dans la douleur inflammatoire sont le paracétamol, l'aspirine, les anti-inflammatoires, les morphiniques et dérivés.

Pour soulager les douleurs neuropathiques, les antalgiques ne sont que peu efficaces. Ainsi, les traitements s'orientent vers des antidépresseurs et des antiépileptiques. Cependant, leur efficacité reste également limitée. Les opioïdes sont envisagés mais souvent mal tolérés. Pour des douleurs peu étendues, les professionnels de santé peuvent orienter vers des anesthésiques locaux ou la capsaïcine. En dernière intention, la toxine botulique sera utilisée pour des douleurs neuropathiques superficielles.

Concernant les traitements non pharmacologiques, on retrouve, la neuromodulation

transcutanée électrique externe, la stimulation électrique médullaire permettant de brouiller les messages douloureux grâce à des électrodes placées le long de la dure mère, l'acupuncture, la relaxation, la sophrologie, l'hypnose (83).

Afin de hiérarchiser les traitements de la douleur l'OMS définit une pyramide avec trois paliers (I, II, III) classant les traitements en fonction de leur puissance d'action. L'idée de la pyramide de la douleur est de pouvoir adapter la prise en charge en fonction de la douleur des patients.

Le palier I correspond aux antalgiques non opioïdes utilisés pour traiter les douleurs dites légères à modérées. On retrouve les antalgiques antipyrétiques (paracétamol), les antalgiques anti-inflammatoires (ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, aspirine) et les antalgiques purs (néfopam) (90).

Leur mécanisme d'action est le suivant :

- Antalgiques antipyrétiques : le mécanisme est mal élucidé avec une transformation hépatique permettant aux métabolites un franchissement de la barrière hémato-encéphalique avec inhibition des COX et action sur les récepteurs TRPV1 limitant le passage du message douloureux (91).
- Antalgiques anti-inflammatoires : inhibition des COX périphériques ou centrales responsables de la douleur, fièvre et inflammation (90).
- Antalgiques purs : agissent par une action centrale et une action sur les neuromédiateurs (sérotonine, GABA, dopamine). Leurs structures chimiques sont proches des antihistaminiques H1 (92).

Le palier II favorisé pour les douleurs dites modérées à sévères ou dans les situations d'échec thérapeutique avec les antalgiques du palier I correspond essentiellement à la codéine et au tramadol.

Ces deux molécules agissent sur les nocicepteurs en se liant aux récepteurs μ . Le tramadol va également avoir une action d'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. Ces traitements peuvent être utilisés en association avec les antalgiques du palier I, cela permet de potentialiser les effets car les mécanismes d'action sont différents.

Enfin les traitements du palier III destinés aux douleurs les plus sévères sont les opioïdes forts avec la morphine et ses dérivés (fentanyl, oxycodone, hydromorphone, buprénorphine, nalbuphine). Ces substances agissent sur les récepteurs aux opiacés du corps humain μ , κ , δ . Les opioïdes doivent être introduits de manière progressive. L'efficacité des traitements peut être limitée par l'effet plafond.

L'inconvénient de la classification par paliers de l'OMS est de ne pas prendre en considération

le type de douleur mais uniquement son intensité. Ainsi, cette classification ne semble pas adaptée aux douleurs chroniques telles que les douleurs neuropathiques.

En 2010, la nouvelle classification de *D. Lussier* et *P. Beaulieu* permet de tenir compte de la physiopathologie de la douleur. Cette nouvelle approche permet de mieux prendre en charge le patient car son type de douleur est déterminé. Aussi, des traitements initialement non destinés à la prise en charge de la douleur sont considérés comme utiles (cannabinoïdes, antiépileptiques, IRSNA, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques locaux) (*tableau VIII*) (90).

Tableau VIII: Classification des antalgiques selon D. Lussier et P. Beaulieu (90)

Groupe	Type de douleurs	Classe pharmacologique	Dénomination Commune Internationale
Antalgiques antinociceptifs	Douleurs nociceptives	Antalgiques périphériques non opioïdes	Paracétamol, Ibuprofène, Kétoprofène
		Antalgiques opioïdes	Morphine, Codéine, Oxycodone, Hydromorphone
		Cannabinoïdes	Dronabinol
Anti hyperalgésiques	Douleurs neuropathiques centrales	Antagonistes des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique	Kétamine
		Antiépileptiques	Gabapentine, Prégabaline, Lamotrigine
		Antalgiques périphériques non opioïdes	Néfopam
Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs	Douleurs neuropathiques	Anesthésiques locaux	Lidocaïne, Xylocaïne, Capsaïcine
		Antiépileptiques	Carbamazépine, Oxacarbazépine, Topiramate, Lamotrigine
Antalgiques à effets mixtes : analgésiques antinociceptifs, modulateurs des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants	Douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques	Antalgiques centraux opioïdes faibles	Tramadol, Tapentadol

Les antidépresseurs, grâce à l'inhibition des neurotransmetteurs comme la noradrénaline et la sérotonine, ont une action sur les voies de la douleur (93).

La prégabaline et la gabapentine sont des analogues du GABA. La molécule réagit avec les canaux calciques voltage-dépendants du cerveau. La liaison de la substance à une sous-unité auxiliaire $\alpha 2\text{-}\delta$ permet une diminution de neuromédiateurs libérés dans la fente présynaptique, soit une diminution de glutamate, sérotonine, noradrénaline, substance P responsable de la douleur et du CGRP. La pharmacocinétique de la prégabaline lui confère une meilleure efficacité par rapport à la gabapentine (94).

3.5 L'effet analgésique du cannabis médical

Les cannabinoïdes agissent sur la douleur par activation des récepteurs CB1 et CB2 inhibant l'activité de l'adénylate cyclase et par conséquent la production d'AMPc. Les récepteurs CB1 sont situés le long des neurones descendants et ascendants de la voie de la douleur. Les récepteurs CB2 sont présents dans les zones du système nerveux liées à la douleur (cortex cérébral, hippocampe, amygdale, noyaux thalamique). Le mécanisme analgésique des cannabinoïdes consiste principalement à modifier la libération des neurotransmetteurs dans les fentes synaptiques lors de la transmission des signaux douloureux. Naturellement lors de l'augmentation du calcium (Ca^{2+}) intracellulaire, des endocannabinoïdes sont synthétisés pour agir de manière rétrograde sur les récepteurs cannabinoïdes présynaptiques. Une fois activés ces derniers inactivent les canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques et par conséquent suppriment la libération des neurotransmetteurs (*figure 8*). L'utilisation du cannabis médical permet de reproduire ce mécanisme. De plus, l'activité des cannabinoïdes sur les canaux TRP joue un rôle dans la transduction des messages douloureux. Aussi, l'effet anti-inflammatoire des cannabinoïdes est également un effet analgésique. L'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB2 présents sur les cellules de l'immunité permet une diminution de l'inflammation. Les cannabinoïdes induisent l'autophagie des cellules inflammatoires grâce à la diminution de la production des cytokines inflammatoires comme l'interleukine 6, qui est impliquée dans les maladies auto-immunes. Des études ont montré que le THC est 80 fois plus puissant que l'aspirine et 2 fois plus puissant que l'hydrocortisone en ce qui concerne l'action anti-inflammatoire.

Globalement l'effet analgésique des cannabinoïdes peut être attribué à la modulation des voies ascendantes et descendantes de la douleur et à la suppression de l'inflammation *via* une

diminution de production des cytokines, une suppression des enzymes inflammatoires et une induction de l'apoptose des cellules inflammatoires (95). Il faut garder à l'esprit que le cannabis médical ne sera pas prescrit pour de la douleur aiguë mais que son indication s'oriente sur les douleurs chroniques.

4. Les risques des traitements

4.1 Les effets indésirables

D'après les bonnes pratiques de pharmacovigilance, un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle. Il peut être considéré comme sérieux selon certains critères de gravité : le décès, l'hospitalisation, une invalidité temporaire ou permanente, engagement du pronostic vital, une autre condition médicale importante (96). Dans cette partie, seront cités de manière non exhaustive les effets indésirables attendus concernant les médicaments utilisés dans le cadre de la douleur.

4.1.1 Antalgiques de palier I

Le paracétamol est connu pour son hépatotoxicité et représente la première cause d'insuffisance hépatique aiguë en Europe. Le risque d'hépatite cytolytique aiguë est dose-dépendant. Certains facteurs aggravants comme une induction enzymatique du cytochrome 2E1 par de la prise d'alcool chronique, des anti-infectieux ou des anticonvulsivants favorisent le risque de toxicité (97).

Les salicylés peuvent entraîner des acidoses mixtes suite au mécanisme d'alcalose respiratoire puis d'acidose métabolique lors d'une intoxication. Aussi, ils sont irritants pour les muqueuses gastriques et peuvent conduire à des gastrites hémorragiques. Ils agissent sur la coagulation et fluidifie le sang (98).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent amener des atteintes neurologiques et des insuffisances rénales à forte dose. Ils entraînent fréquemment des troubles digestifs (99).

Le néfopam peut laisser apparaître de la somnolence et des sueurs (100).

4.1.2 Antalgiques de palier II

Les effets secondaires courants avec le tramadol sont les nausées, vomissements, les étourdissements, la constipation, les maux de tête et la somnolence (101). D'après une requête dans EudraVigilance, via <https://www.adrreports.eu/fr/>, les effets secondaires les plus notifiés sont les affections psychiatriques, les affections du système nerveux ainsi que les affections générales et anomalies au site d'administration (*figure 17*).

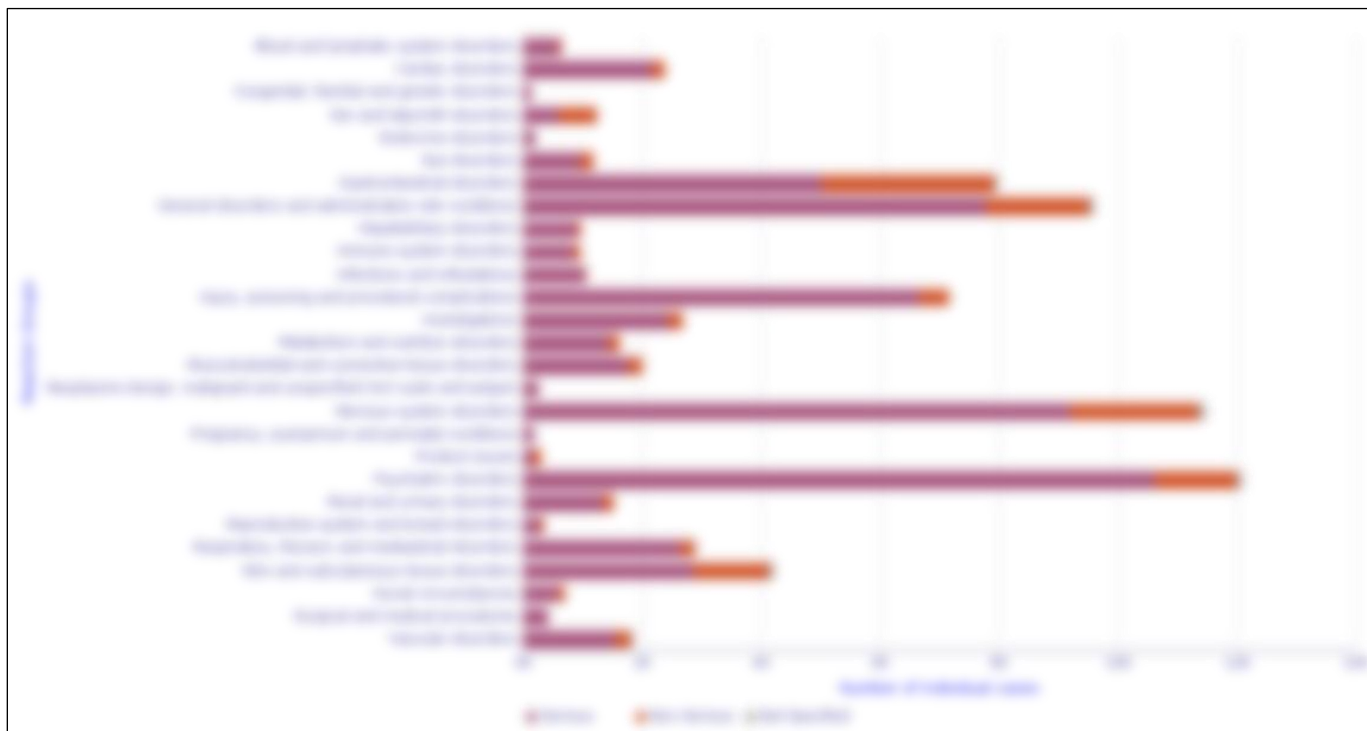


Figure 17 : Nombre de rapport de sécurité individuel par groupe de réaction concernant le tramadol au 08-Mai-2023 (102)

Concernant la codéine, la requête dans EudraVigilance met en avant les cas de blessure, empoisonnement et complications procédurales, les affections psychiatriques et les affections générales (*figure 18*). Ces données soulignent le risque d'abus et de dépendance de la codéine.



Figure 18: Nombre de rapport de sécurité individuel par groupe de réaction concernant la codéine au 08-Mai-2023 (102)

L'étude DANTE met en évidence l'apparition de somnolence, nausées, constipation et douleurs abdominales avec l'utilisation de la codéine (103).

Etant donné que les antalgiques de palier II sont des opioïdes faibles, on retrouve un fort risque d'accoutumance et de dépendance. D'ailleurs, les antalgiques opioïdes sont responsables d'un taux élevé de surdoses. La crise des opioïdes a commencé en Amérique du Nord dans les années 1990 avec un grand nombre de décès liés à la consommation de ces antalgiques. En France, le constat n'est pas aussi alarmant mais les autorités veillent à ne pas se retrouver dans une situation semblable. Le tramadol est le premier antalgique opioïde impliqué dans les décès par abus (104). Jusqu'en juillet 2017, la codéine faisait partie des antalgiques disponibles sans prescription médicale avec le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène. La nouvelle réglementation oblige une prescription pour la délivrance de codéine l'objectif étant de limiter l'automédication et le risque de surdosage (104).

4.1.3 Antalgiques de palier III

Concernant les morphiniques, les récepteurs δ et μ sont responsables de graves effets indésirables tels que la dépression respiratoire et la dépendance.

Les effets indésirables les plus fréquents restent la constipation, la somnolence, les nausées et vomissements.

Les opioïdes sont systématiquement prescrits avec un laxatif préventif de la constipation. Cela entraîne d'emblée une polymédication.

On retrouve des effets sur le système nerveux central avec de la sédation, excitation, cauchemars, hallucination. Il existe des risques de tension intracrânienne, de rétention d'urine. En plus des effets déjà cités, les morphiniques ont une action sur le plan cardio-vasculaire entraînent majoritairement de la tachycardie, mais de la bradycardie pour le fentanyl (90).

4.1.4 Antidépresseurs

Les effets indésirables concernant les antidépresseurs vont être des affections nerveuses, cardiovasculaires ou encore hépato-digestives. Les antidépresseurs tricycliques vont entraîner fréquemment de la fatigue à l'initiation du traitement et il en découle des difficultés à se concentrer, de la somnolence, un ralentissement des pensées. Parmi les effets secondaires rapportés on retrouve de l'agitation et une désorientation.

Il est connu que les antidépresseurs entraînent transitoirement une levée d'inhibition qui se traduit par un risque accru de comportements suicidaires. Dans le cadre de la prise en charge de douleurs par les antidépresseurs, il est indispensable que les professionnels de santé soient vigilants sur l'état mental de leurs patients afin de mettre en place une surveillance rapprochée en cas de facteurs de risques.

Il est possible de retrouver des tremblements, une prise de poids, de la sécheresse buccale notamment avec les antidépresseurs tricycliques, de la constipation due au ralentissement du péristaltisme, des nausées et vomissements.

Aussi, des effets cardiaques sont décrits car les antidépresseurs ont un effet anticholinergiques, adrénolytique et ont une action sur la conduction cardiaque. Cela entraîne de l'hypotension et une diminution de la contraction du myocarde. La tachycardie constitue l'effet indésirable cardiovasculaire le plus fréquent (105).

4.1.5 Antiépileptiques

Concernant les antiépileptiques, les effets indésirables retrouvés de manière très fréquente et fréquente au sujet de la carbamazépine, prégabaline ou gabapentine, recoupent certains effets

rapportés avec les classes médicamenteuses décrites précédemment mais n'en reste pas moins dérangeants pour les sujets traités (106–108).

A titre d'exemple, les effets très fréquents, c'est-à-dire se produisant dans plus de 10% des cas sont :

- Pour la carbamazépine : troubles de l'équilibre, somnolence, fatigue, éruption cutanée, urticaire, baisse du nombre des globules blancs, vomissements (108).
- Pour la prégabaline : étourdissements, somnolence, maux de tête (107).
- Pour la gabapentine : infection virale, somnolence, étourdissements, fatigue, fièvre, trouble de la coordination des mouvements (106).

De manière fréquente, soit dans 1 à 10% des cas, sont retrouvés :

- Pour la carbamazépine : maux de tête, vision floue, diminution du nombre des plaquettes, prise de poids, hyponatrémie (108).
- Pour la prégabaline : augmentation de l'appétit, sensation d'euphorie, confusion des idées, désorientation, troubles de l'attention ou de la mémoire, tremblements, difficulté à parler, fourmillements, engourdissement, fatigue, insomnie, vision double ou floue, vertiges, bouche sèche, constipation, vomissements, ballonnements, nausées, troubles de l'érection, sensation d'ivresse, prise de poids, crampes, douleurs articulaires ou dorsales, mal de gorge (107).
- Pour la gabapentine : modification de l'appétit, agressivité, dépression, insomnie, anxiété, tremblements, maux de tête, fourmillement, sensibilité diminuée, mouvements oculaires anormaux, troubles des réflexes, difficulté d'élocution, diplopie, vertiges, hypertension artérielle, essoufflement, toux, mal de gorge, rhume, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, digestion difficile, bouche sèche, prise de poids, éruption cutanée, , douleur articulaire ou musculaire, œdème, nombre de globules blancs diminué (106).

4.1.6 Anesthésiques locaux

Dans la revue Cochrane de 2014 visant à évaluer l'efficacité des anesthésiques locaux et notamment de la lidocaïne pour les douleurs neuropathiques chroniques, les effets indésirables décrits pour les patchs sont des effets locaux transitoires et d'intensité légère à modérée, des réactions cutanées locales, des érythèmes, réactions au site d'application, des prurits et des rougeurs cutanées. Concernant les crèmes ce sont des démangeaisons, engourdissements, picotements et brûlures qui sont rapportés (109).

4.1.7 Cannabis médical

A cause de l'usage récréatif connu du cannabis, les données concernant la sécurité sont indiscutables pour réglementer le cannabis en tant que traitement médical dans l'usage de la douleur par exemple. Dans l'étude COMPASS, visant à évaluer la sécurité du cannabis médicale, il a été démontré que les patients exposés à du THC 12,5% étaient sujets à certains effets indésirables non graves comme la somnolence, l'amnésie, la toux, les nausées, le stress, la fatigue, la sécheresse buccale, la dépression, les vertiges, une humeur euphorique, de l'hyperhidrose ou encore de la paranoïa (63). Globalement, les effets indésirables à court terme à la suite de l'utilisation du cannabis seraient semblables à ceux des traitements couramment utilisés dans le cadre de la prise en charge de la douleur. *Wang et al.*, dans leur analyse, n'ont pas mis en évidence une proportion plus élevée d'effets indésirables graves lors de l'utilisation de traitement par cannabinoïdes, que ce soit le CBD ou le THC, en comparaison avec un placebo. De plus, l'altération de la marche, la stabilité, des troubles de la mémoire ont été rapportés. L'accoutumance et la dépendance au cannabis sont des sujets également soulevés, les facteurs de risques doivent absolument être pris en compte lors de l'initiation du traitement (8, 95).

En ce qui concerne les effets cardiovasculaires, le THC augmente la fréquence cardiaque de huit battements par minute, ce qui provoque donc une tachycardie. Cet effet ne semble pas être attribuable au CBD. Même s'il n'existe pas suffisamment de preuves pour établir un lien de causalité entre la consommation de cannabis et les événements cardiovasculaires. Il est nécessaire de préserver les personnes âgées, qui ont un métabolisme des médicaments plus lent, des comorbidités et fréquemment une polymédication, par une vigilance accrue (95, 96).

Le cannabis est relativement sûr et n'est pas associé à des surdoses mortelles. Lors de la prise de doses élevées de médicament contenant du THC, de l'anxiété, de la panique et une désorientation peuvent apparaître. Des troubles de la mémoire et de l'attention sont également rapportés ce qui peut empêcher la conduite.

Pour les médicaments à base de CBD, l'effet indésirable le plus souvent retrouvé est la diarrhée. Pour les effets indésirables à long terme il est encore difficile de les déterminer. En effet, il y a encore peu de recul sur l'utilisation à long terme du cannabis médical. Les seules données acquises concernent le cannabis à usage récréatif principalement fumé où les dosages de substances actives sont difficilement déterminables.

Les études visant à mettre en avant les effets indésirables sur la fonction cognitive concluent

finalement sur une faible probabilité pour que la prescription de cannabis médical chez les adultes entraîne des effets indésirables irréversibles (111, 112). Les patients doivent être surveillés pour détecter les effets aigus sur la cognition qui pourraient survenir avec du cannabis médical contenant du THC. Les effets des produits à base de CBD qui ne contiennent pas de THC seraient moins préoccupants, car le CBD ne semble pas affecter la fonction cognitive.

De nombreuses accusations laissent entendre que la consommation de cannabis engendrerait un risque accru de développer des psychoses comme la schizophrénie. En effet, l'association entre l'apparition de la schizophrénie et la consommation de THC avec un fort dosage a été démontrée dans des études sur des populations suédoises, néerlandaises, allemandes et néozélandaises (113–117). Même si elle reste rare, la psychose aiguë induite par le cannabis a été documentée. La plupart des études concluent que le cannabis n'est pas la cause directe du développement de la schizophrénie mais qu'il serait un facteur de risque pour les personnes prédisposées génétiquement (44). Afin de contrebalancer ces accusations, il est estimé que pour éviter un cas de schizophrénie il faudrait empêcher la consommation de cannabis à 4 700 jeunes. Dans le cadre de l'autorisation d'utilisation de cannabis médical à grande échelle, les professionnels de santé ont le devoir de ne pas prescrire cette thérapeutique à des patients fragiles avec des antécédents psychotiques (51, 96).

L'hyperémèse cannabique est un phénomène propre au cannabis qui se traduit par des nausées et vomissements sévères soulagés par la prise de bain ou douche chaud(e) et l'arrêt de la substance.

Cet effet peut être induit par deux mécanismes : l'activation des récepteurs endocannabinoïdes dans le système entérique réduisant la motilité gastrique et favorisant un état proémétique et/ou la modification de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant un changement de la thermorégulation avec une diminution de la température corporelle, de la synthèse d'hormones (prolactine, de gonadotrophine et d'hormone de croissance) et une augmentation de corticotrophine (111, 118, 119).

Une étude de *Crescioli G et al.*, analysant les déclarations d'effets indésirables de la base de données italienne sur la période de 2006 à 2018, a permis de collecter 103 cas dans la région Toscane (118). L'analyse de ces cas a permis de montrer que la plupart des cas étaient résolus au moment de l'analyse, sauf deux. Les patients étaient exposés au cannabis médical sur une période allant de 1 jour à 37 mois. Les effets fréquemment retrouvés dans cette étude sont les suivants : confusion mentale, dysphorie et anxiété, somnolence, lipothymie, vertiges et troubles de l'équilibre, nausées et vomissements, manque d'efficacité, tachycardie, tachyarythmie, et

bradycardie.

Il semblerait que les effets psychiatriques reliés au cannabis seraient augmentés de manière dose-dépendante avec la concentration de THC. D'ailleurs, quatre études rapportent le risque d'apparition d'idées suicidaires et sept études celui d'anxiété.

Les troubles de l'équilibre s'expliquent par la présence des récepteurs CB1 et CB2 dans le système nerveux central. L'activation de ces récepteurs CB1 dans le noyau vestibulaire inhibe la libération de glutamate dans la fente synaptique ce qui a pour conséquences des troubles de l'équilibre.

Cette étude montre finalement que les cas étaient pour la majorité non graves et résolus sans séquelle. Les auteurs ajoutent que leur résultat est cohérent avec ce qui ressort déjà dans la littérature et cité précédemment (118).

Lors de la séance du 12 janvier 2023, du Comité scientifique temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » il a été rapporté dans le compte-rendu : « qu'au 4 janvier 2023, 973 signalements de pharmacovigilance ont été notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis le début de l'expérimentation avec un total de 2 538 effets indésirables

La répartition des 973 signalements est présentée selon l'indication :

- 583 (60,4%) dans les douleurs neuropathiques réfractaires,
- 171 (17,7%) dans la spasticité douloureuse de la SEP,
- 120 (12,4%) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes,
- 41 (4,2%) dans les symptômes rebelles en oncologie,
- 36 (3,7%) dans les situations palliatives,
- 14 (1,5%) dans la spasticité douloureuse hors SEP,
- 6 « indication inconnue »,
- 2 « hors expérimentation ».

Les 973 signalements concernent 815 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,77).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/jour et celle de THC de 5 mg/jour.

La répartition des 2 538 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- Système nerveux central : 996 cas,
- Système gastro-intestinal : 406 cas,

- Affections psychiatriques : 325 cas,
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 269 cas,
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : 142 cas,
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : 111 cas,
- Affections oculaires : 63 cas,
- Affections cardiaques : 42 cas,
- Affections vasculaires : 33 cas,
- Autres : 151 cas.

La répartition des 2 538 effets indésirables selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 33% CBD seul,
- 27% CBD dominant avec des doses de THC variant de 0,5 à 80 mg/j,
- 33% CBD/THC équilibré,
- 1% THC dominant,
- 2% THC seul,
- 4% inconnu.

Depuis le début de l'expérimentation, 62 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (79%), « hospitalisation » (18%), « mise en jeu du pronostic vital (1,6%) et décès (1,6%) ». Ces cas graves concernent 62 patients, d'âge moyen 53 ans et plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,3), traités par un ratio CBD/THC équilibré (57%), CBD seul (22%), CBD dominant (19%) et inconnu (2%).

Parmi les cas graves sont rapportés les effets indésirables suivants :

- Cardiovasculaires : 1 accident ischémique transitoire, 1 accident vasculaire cérébral ischémique, 3 syndromes coronariens aigus, 1 syndrome coronarien chronique, 1 hypertension artérielle
- Psychiatriques : 4 cas d'idées suicidaires, 2 dépressions, 1 tentative de suicide, 1 anxiété
- Neurologiques : 2 cas de paralysie faciale, 3 aggravations des crises d'épilepsie
- Dermatologiques : 1 cas d'urticaire
- Oculaires : 1 cataracte
- Pulmonaires : 1 pneumopathie, 1 « étouffement »
- Digestives : 1 pancréatite
- Multiples : 24 troubles de l'équilibre avec plus ou moins des troubles cognitifs et/ou sédatifs et/ou digestifs, 4 malaises, 2 élévations de l'International Normalized Ratio (INR) et 2 atteintes dentaires »

Lors de l'analyse médicale des cas, il est à noter que la plupart du temps ceux-ci sont peu documentés. Des investigations complémentaires ne sont que rarement faites. Les patients sont pour la plupart polymédicamentés et ont des antécédents médicaux. La relation causale entre l'apparition des événements et le cannabis médical n'est pas facilement déterminable.

Les personnes âgées sont plus sujettes à la sédation, fatigue, somnolence. Il convient de sensibiliser les patients aux risques ce qui permettrait d'accroître l'observance. Pour la plupart, ces effets indésirables sont listés dans la notice destinés aux patients, comme pour les produits en expérimentation CBD 50 LGP CLASSIC ou 1 :20 LGP CLASSIC (*annexe 3*).

L'hépatotoxicité du CBD a été démontrée dans une étude chez un modèle murin *via* une augmentation des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) ainsi que de la bilirubine totale (120). Le CBD joue un rôle sur les cytochromes qui sont nécessaires dans le métabolisme de certains médicaments. Ainsi, les interactions médicamenteuses doivent être étudiées et connues (120).

La question des conséquences de l'usage à long terme est encore difficile à résoudre par faute de données scientifiques. Il est nécessaire que le prescripteur et le dispensateur informent le patient des risques lors de la prise de cannabis médical. Quel que soit l'effet indésirable suspecté il est nécessaire de déclarer celui-ci auprès du système de pharmacovigilance. En effet, cette déclaration permet d'évaluer la balance bénéfice-risque et d'assurer la sécurité des patients concernant le traitement.

4.2 Interactions médicamenteuses avec le cannabis médical

La pharmacocinétique décrite précédemment laisse apparaître le potentiel d'interactions médicamenteuses des cannabinoïdes par leur action sur les enzymes du cytochromes P450. Le cannabis à usage thérapeutique fait l'objet de précaution d'emploi en association avec certains traitements.

Il existe un risque d'augmentation des effets indésirables ou de manque d'efficacité liés au THC et au CBD lorsque ceux-ci sont associés aux antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs calciques, certains antibiotiques comme les macrolides, antiépileptiques, millepertuis, rifampicine, jus de pamplemousse.

Une augmentation du risque d'altération de la vigilance est retrouvée en cas d'association avec

des médicaments sédatifs, du clobazam par l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments lors de l'association au cannabis médical.

Une hépatotoxicité est accrue avec le valproate de sodium, phénytoïne, warfarine, stiripentol. Aussi, le cannabis médical augmente les concentrations plasmatiques et/ou diminue l'élimination de certains anticancéreux entraînant une augmentation des effets indésirables (23, 27).

Le Groupe de travail de Pharmacologique Clinique Oncologique (GPCO) a évalué sur demande l'ANSM les interactions entre le cannabis thérapeutique et les anticancéreux. Leur conclusion indique que les interactions médicamenteuses entre le cannabis médical et les cytochromes sont faibles aux doses utilisées dans l'expérimentation. Leur analyse permet une recommandation d'utilisation concomitante des traitements (*tableau IX*) (121).

Tableau IX: Recommandations du GPCO concernant l'association d'anticancéreux et cannabis médical (121)

	CBD	THC	Cytochrome impliqué	Explication
<i>Tamoxifène</i>	Association possible en diminuant le dosage de CBD	Association possible	CYP2D6	Les concentrations de métabolites actifs d'anticancéreux varient naturellement sans que le CBD n'est un impact.
<i>Anti-aromatases</i>	Association possible avec surveillance des effets indésirables et en fonction de l'objectif thérapeutique	Association possible	CYP3A4/CYP2C8 (Anastrozole) CYP3A4/CYP2A6 (Letrozole) CYP4A11/CYP1A (Exemestane)	Manque de données concernant le CYP2A6 laissant suspectée à une interaction possible avec le CBD
<i>Abiratérone</i>	Association possible	Association possible	CYP3A4	Les inhibiteurs fort des CYP3A4 n'ont pas d'effets notables sur l'anticancéreux
<i>Enzalutamide</i>	Association possible	Association possible	CYP3A4/CYP2C8	Le CBD n'inhibe pas CYP2C8. L'association d'Enzalutamide avec un inhibiteur fort des CYP3A4 ne montre pas de changement de Cmax.
<i>Apalutamide</i>	Association possible	Association possible	CYP3A4/CYP2C8	Pas de changement majeur en présence d'inhibiteurs

	CBD	THC	Cytochrome impliqué	Explication
				CYP3A4/CYP2C8
<i>Darolutamide</i>	Association possible	Association possible	CYP3A4	Pas d'interactions médicamenteuse cliniquement significative
<i>Analogue GnRH et Dégarelix</i>	Association possible	Association possible	/	Pas d'interactions connues avec des enzymes
<i>Cyprotérone</i>	Association possible	Association possible	CYP3A4	Pas d'interactions médicamenteuse cliniquement significative
<i>Inhibiteurs de checkpoints</i>	Association possible avec surveillance des effets indésirables et en fonction de l'objectif thérapeutique	Association possible avec surveillance des effets indésirables et en fonction de l'objectif thérapeutique	/	CBD serait immunosuppresseur sur les Th2 et immunostimulant sur Th1. Interactions suspectées.

Thomas et al., dans leur rapport de cas, concernant un patient de 83 ans ayant expérimenté des fluctuations de son INR alors qu'il était traité par du cannabis médical depuis 8 mois et de la warfarine depuis plusieurs années, ont conclu que dans ce cas précis la dose de CBD et THC n'avait pas eu d'impact sur l'INR du patient mais mettent en évidence le risque d'interaction qui s'avère être dose-dépendant (122).

Dans une étude menée sur 214 patients épileptiques, l'utilisation de CBD sur 12 semaines a engendré une modification de la fonction hépatique sur 7% des patients. Un seul patient a montré les signes d'une hépatotoxicité sévère avec élévations des transaminases. Tous les patients avaient comme traitement concomitant du valproate de sodium.

Le CBD a également une action sur les effets du THC. Le CBD en association au THC aurait tendance à diminuer l'anxiété et les réactions psychologiques induites par le THC. Au niveau pharmacocinétique c'est la clairance du THC qui est diminuée en association avec le CBD (27). Dans l'idéal, il serait judicieux quand cela est possible pour les prescripteurs de diminuer les doses d'opioïdes jusqu'à l'arrêt pour limiter les effets synergiques entre ces médicaments et le cannabis thérapeutique et ainsi empêcher l'apparition d'effets secondaires communs (118).

4.3 Contre-indication du cannabis médical

Il existe des contre-indications à la prescription de cannabis à usage médical :

- Des antécédents personnels de trouble psychotiques par exemple la schizophrénie car le THC déclenche parfois des symptômes psychotiques comme décrit dans la section 4.1.7 *Cannabis médical*.
- Une maladie ou des antécédents de troubles cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde, AVC, trouble du rythme cardiaque) car le cannabis est associé à un risque d'hypotension ou d'hypertension, de syncope et de tachycardie.
- Une grossesse et/ou un allaitement en raison du passage transplacentaire dû à la liposolubilité de la molécule. Ainsi, la substance peut entraîner une hypoperfusion placentaire avec des difficultés d'implantation embryonnaire, retard de croissance fœtale, une prématurité, de l'hypotrophie. A noter que cela a été particulièrement retrouvé lors de l'usage de cannabis fumé.
- Des allergies aux substances actives.
- Une insuffisance rénale ou hépatique car limite l'élimination et peut entraîner une intoxication par surdosage (17).

Ces contre-indications restent des contre-indications « classiques » pour tous les médicaments.

4.4 Mésusage

Le mésusage correspond à une utilisation inappropriée et intentionnelle d'un médicament en dehors des conditions de son AMM ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Le mésusage lié aux gabapentinoïdes comme la prégabaline est décrit depuis une dizaine d'années avec une augmentation exponentielle de ces pratiques. Les patients mésusent dans le but de ressentir une euphorie, une relaxation, des hallucinations et désinhibition. Les cas de mésusages décrits permettent de mettre en évidence des facteurs de risques tel que la consommation concomitante d'opioïdes. Ce constat a obligé les autorités à restreindre la délivrance de prégabaline avec notamment l'exigence d'utiliser une ordonnance sécurisée et la limitation de la durée d'une prescription à 6 mois au maximum. Le mésusage de la substance entraîne une addiction d'autant plus que la tolérance existe pour ces médicaments obligeant les patients à augmenter les doses. Aussi, le risque est important de développer une dépression respiratoire avec coma et mort dans le pire des cas, notamment lors de la consommation de benzodiazépine et/ou d'opioïdes en plus. La consommation d'antalgiques opioïdes est donc également à risque de mésusage et ce quel que soit : le type d'opioïde utilisé, l'habitude du patient à prendre le traitement, les éventuels antécédents de trouble de l'usage de substance, la durée du traitement (88, 102).

Le 24 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie des recommandations concernant la prescription et la consommation d'opioïdes. Ces recommandations sont déclinées pour chacune des indications où les opioïdes sont utiles pour soulager la douleur. Alors qu'aux États-Unis, on déplore une crise sanitaire causée par la surconsommation de ces médicaments, l'objectif en France est de prévenir cette situation par le bon usage des médicaments. Ainsi, la HAS expose les stratégies thérapeutiques qui doivent permettre d'éviter tout risque de mésusage et par conséquent d'addiction chez un patient. Ces recommandations font le point sur chaque situation dans laquelle les opioïdes sont indiqués pour la douleur, en tenant compte de la dépendance à ces substances. Elles abordent aussi la prévention et la prise en charge d'un trouble de l'usage des opioïdes et des surdoses d'opioïdes (en dehors de la prise en charge de la douleur) (*annexe 4*) (124).

En ce qui concerne les opioïdes faibles (codéine, tramadol, poudre d'opium), leur

consommation a augmenté entre 2006 et 2013. Elle s'est stabilisé depuis 2013 pour le tramadol et a diminué à partir de 2016 pour la codéine. Globalement les profils des patients qui mésusent sont majoritairement des femmes sauf pour le tramadol où le ratio homme femme est équilibré, la moyenne d'âge est de 40 ans, 39 ans et 55 ans pour la codéine, le tramadol et la poudre d'opium respectivement. L'utilisation est principalement pour lutter contre la douleur. Il existe certaines dérives comme le « purple drunk » chez les adolescents avec la codéine.

En ce qui concerne les opioïdes forts (oxycodone, morphine, fentanyl), leur consommation a augmenté entre 2006 et 2017, sauf pour la morphine où l'on constate une faible diminution. Cependant la morphine reste la substance la plus consommée. L'oxycodone est principalement utilisé par des hommes de 40-45 ans pour des douleurs chroniques. La morphine est autant utilisée par les hommes que les femmes avec une moyenne d'âge de 43,7 ans pour cause d'abus et de dépendance après une prescription antalgique. Le mésusage de fentanyl dans le cadre de douleur chronique par des patients hommes et femmes, notamment le fentanyl transdermique chez les femmes, est rapporté (125).

Le cadre de l'expérimentation permet de limiter ce phénomène de mésusage vis-à-vis du cannabis médical, cependant dans un futur, ce risque devra être considéré et anticipé avec une bonne éducation du patient quant à la titration, au délai d'action du traitement et son schéma de posologie.

4.5 La dépendance et tolérance

La dépendance correspond à un désir puissant voir une compulsion à prendre la substance avec une incapacité à arrêter la consommation. L'addiction est une maladie caractérisée par l'impossibilité de contrôler un comportement, la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. Certains circuits cérébraux sont déréglés empêchant le contrôle.

La tolérance correspond à une adaptation du corps à la substance ce qui entraîne une diminution des effets thérapeutiques (8, 23).

4.5.1 Les opioïdes

Les opioïdes sont concernés par l'effet de tolérance en ce qui concerne les effets analgésiques mais pas pour les effets indésirables comme la constipation. Malheureusement, ces traitements sont aussi concernés par la dépendance. Les patients peuvent développer une accoutumance

pour les opioïdes. Les soignants vont alors déceler des symptômes et comportements liés à cette dépendance, comme une diminution de l'effet thérapeutique et une volonté d'augmenter le dosage. Cette dépendance peut entraîner un syndrome de sevrage se manifestant par de l'irritabilité, de l'anxiété, des bouffées vasomotrices, des frissons, de la sudation, des diarrhées et crampes abdominales, des arthralgies, une mydriase en cas d'arrêt brutal du traitement notamment (90).

4.5.2 Cannabis médical

Les risques de dépendance et de tolérance liés à l'utilisation du cannabis sont connus mais dans la consommation dite récréative et la plupart du temps fumée. 13% des personnes consommant du cannabis à usage récréatif seront dépendantes à la substance. Il n'est pas encore possible de déterminer si ces données sont applicables au cannabis médical.

Le phénomène de tolérance est patient-dépendant et la dépendance est favorisée lorsque le THC est dominant. Ce phénomène semble être médié par un changement de disponibilités des récepteurs CB1. La désensibilisation, l'internalisation et/ou la dégradation des récepteurs est un mécanisme provoquant la tolérance (23).

5. Conclusion

Le cannabis médical a clairement un grand potentiel en tant que nouvelle pharmacothérapie pour des besoins cliniques actuellement non satisfaits. Malgré la recherche constante d'innovation, cette substance connue depuis l'Antiquité pourrait enfin être exploitée à bon escient. Même si les mécanismes d'actions de toutes ses vertus ne sont pas totalement définis, il n'en reste pas moins une nouvelle alternative pour certaines pathologies. Lors de l'arrivée de la crise des opioïdes, de nouveaux traitements ont dû être envisagés. Ainsi, le potentiel du cannabis médical a été remis en lumière. Lorsque les cannabinoïdes sont utilisés en traitement concomitants aux opioïdes, on remarque une diminution de la consommation d'opioïdes de 64%. La question peut se poser des risques de l'utilisation à long terme. Cette thérapie peut-elle mener au même constat que les opioïdes avec dépendance et tolérance ? L'usage du cannabis médical peut entraîner une surveillance du comportement des médecins et des patients pour éviter un détournement à des fins non médicales ou des mésusages.

A côté des indications pour lutter contre la douleur chronique, d'autres situations liées à la douleur sont potentiellement traitables par le cannabis médical comme le sommeil, l'anxiété. Des études observationnelles ont mis en avant la finalité d'usage du cannabis médical dans la fibromyalgie, l'endométriose, les pathologies ostéoarticulaires, les céphalées. Cependant, il est hors de question de voir le cannabis médical comme un produit miraculeux dénué d'effets néfastes. Comme tous les médicaments, le cannabis médical peut provoquer des effets indésirables et peut s'avérer inefficace pour certains patients. Les risques à court terme pour la santé sont semblables à ceux des autres médicaments fréquemment prescrits. Il est plus difficile de tirer une conclusion pour l'usage à long terme par manque de recul.

La mise en place de ce type de traitement pour lequel la substance active est classée, en France, comme stupéfiant illicite remet en cause le cadre législatif et entraîne une modification de plusieurs réglementations (code de la route, liste, statut, ...).

Finalement, les médicaments à base de cannabis médical ne sont pas des médicaments qui permettent de guérir mais qui permettent de soulager des symptômes. Dans l'arsenal de la prise en charge, ils arriveront une fois que les traitements les plus conventionnels auront été testés. Ils devront être proposés lorsque la médecine est en échec et que le patient est en situation dite réfractaire. Au moment de l'écriture de cette thèse le cannabis n'est pas légal, c'est pourquoi celui-ci rentre dans une expérimentation. Cette dernière permet de réfléchir sur la question du statut. L'objectif est de définir un statut à ces médicaments pour entrer dans le droit commun et

sortir du statut expérimental. Il est à noter que la légalisation du cannabis médical n'a rien à voir avec la question de la légalisation du cannabis récréatif. Cependant pour certains patients consommateurs de manière illégale de cannabis pour des questions d'ordre médical, l'arrivée du cannabis médical permet une sécurité de prise avec un circuit du médicament bien réglementé. Selon Nicolas Authier, psychiatre pharmacologue, le cannabis médical permet de traiter une personne qui souffre plus qu'un symptôme (5). L'amélioration de la personne va au-delà de l'amélioration de la douleur. Des patients pourraient voir leur qualité de vie (meilleur sommeil, moins de stress, ...) nettement améliorée sans que les douleurs soient totalement dissipées. La somme de ces soulagements est significative pour changer la vie du patient. Un pays qui légaliserait le cannabis à usage médical sans professionnels de santé formés et sans remboursement par l'assurance maladie ne donnerait pas en réalité accès au traitement. Les professionnels de santé jouent un rôle crucial tant à la prescription qu'à la dispensation. C'est pourquoi il est nécessaire qu'ils soient formés en conséquence pour l'arrivée de cette thérapeutique.

Annexes

Annexe 1: Critères d'inclusion spécifiques à l'indication certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs
Certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux	♦ En cas de rémission, de guérison, de cancer incurable ne justifiant pas de traitements médicamenteux spécifiques ou lors des inter-cures/ pauses de traitement. ♦ Le traitement par cannabis médical pourra ainsi être mis en place en dehors de la période d'interactions potentielles avec certains traitements anticancéreux ou au cours de certains traitements par hormonothérapie dans le cancer du sein ou dans le cancer de la prostate et après accord de l'oncologue (voir tableaux ci-dessous), en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments pour prévenir une éventuelle perte d'efficacité et donc une perte de chance pour le patient. ♦ Pour les 7 symptômes cibles suivants : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissement/ Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse ♦ Les critères d'inclusions, reposent sur les réponses au questionnaire MDASI. Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) : • Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse ≥ 5 au questionnaire MDASI • Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse ≥ 4 au questionnaire MDASI ♦ Pour que le symptôme "douleur" soit qualifié de déstabilisé il faudra : • Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux • En cas de douleur nociceptive : ○ qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN ≥ 5 s'il s'agit d'un symptôme unique ou ≥ 4 si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive SOIT ○ que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés • En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur NP réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants : ○ Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016) ○ Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassira et al 2005) ○ Douleur chronique (≥ 6 mois) d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion ○ Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intentions des DN (Moisset et al 2020) ○ Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique

Annexe 2: Décret d'application n°2020-1230 du 7 octobre 2020

9 octobre 2020

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 24 sur 147

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis

NOR : SSAP2021390D

Publics concernés : professionnels de santé et patients inclus dans l'expérimentation ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit ; entreprises pharmaceutiques exerçant une activité de distribution en gros de médicaments ; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Objet : modalités de mise en œuvre de l'expérimentation relative à l'usage médical du cannabis.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le texte précise les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation relative à l'usage médical du cannabis, notamment les conditions de prise en charge, le nombre de patients concernés, les modalités d'importation, d'approvisionnement, de prescription et de délivrance par les pharmacies hospitalières et d'officine ainsi que les conditions d'information et de suivi des patients et de formation des professionnels de santé.

Références : le décret est pris en application de l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. Il peut être consulté sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des solidarités et de la santé,

Vu la Constitution, notamment son article 37-1 ;

Vu la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 ;

Vu le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-8 et R. 5132-86 ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, notamment son article 43 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – I. – A titre expérimental est autorisée, dans les conditions fixées au présent décret, pour une durée de deux ans à compter de la prescription au premier patient et au plus tard à compter du 31 mars 2021, une expérimentation relative à l'usage médical du cannabis sous la forme de médicaments.

II. – Les produits utilisés pendant l'expérimentation sont soumis au régime des médicaments stupéfiants prévu aux articles R. 5132-27 à R. 5132-38 du code de la santé publique.

Ils répondent aux référentiels pharmaceutiques en vue de garantir leur qualité, leur sécurité et leur usage thérapeutique. A ce titre, ils sont fabriqués dans le respect des bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 5121-5 du même code ou de tout référentiel équivalent reconnu au niveau international.

Les caractéristiques, la composition, la forme pharmaceutique et les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

III. – L'usage médical du cannabis est autorisé, dans le strict cadre de l'expérimentation, pour certaines indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles, dont la liste est limitativement fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

IV. – L'expérimentation de l'usage médical du cannabis porte sur un nombre maximal de 3 000 patients traités et suivis, répartis en fonction de chacune des indications thérapeutiques ou situations cliniques pour lesquelles l'usage médical du cannabis est autorisé. Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé définit en fonction des besoins médicaux le nombre de patients traités pour chaque indication thérapeutique ou situation clinique retenue pour l'expérimentation.

V. – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, pour la durée de l'expérimentation :

1° Les patients traités et suivis sont autorisés à se procurer et utiliser les médicaments autorisés pour l'expérimentation, à les détenir et à les transporter pour leur traitement personnel ;

2° Le cas échéant, en cas d'impossibilité des patients, leurs parents, proches ou soignants sont autorisés à se procurer les médicaments autorisés pour l'expérimentation, à les détenir et à les transporter ;

3° Les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation sont autorisés respectivement à les prescrire et les dispenser, les détenir et les transporter.

VI. – Les médicaments utilisés par les patients inclus dans l'expérimentation sont fournis à titre gratuit par les entreprises participant à l'expérimentation.

VII. – Les patients inclus dans l'expérimentation sont informés sur les précautions particulières d'utilisation des médicaments à base de cannabis, les effets indésirables éventuels, les contre-indications et les effets sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de certaines machines au moment de la prescription. Un document écrit rappelant ces informations, dont le contenu est fixé par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, leur est remis au moment de la prescription.

Art. 2. – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique et pour la durée de l'expérimentation, sont autorisées les opérations d'importation, de transport, de stockage, de détention, d'offre, portant sur les seuls médicaments utilisés pendant l'expérimentation, lorsque ces opérations sont effectuées par des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique autorisés à les réaliser conformément à l'autorisation d'ouverture qui leur a été délivrée en application de l'article R. 5124-6 du même code.

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé arrête et publie sur le site internet de l'Agence la liste des entreprises, répondant aux conditions de qualité des produits, de sécurisation du circuit du médicament et de définition d'un partenariat entre fournisseurs et établissements pharmaceutiques exploitants prévues par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui sont retenues pour participer à l'expérimentation.

Les modalités spécifiques d'importation, de stockage, de distribution et de contrôle des médicaments utilisés pendant l'expérimentation incluant la traçabilité, le suivi et le retrait éventuels des lots de médicaments sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 3. – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-29 du code de la santé publique, la prescription et la délivrance des médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation est autorisée dans les conditions prévues au présent article.

I. – Les médicaments utilisés pendant l'expérimentation font l'objet d'une prescription initiale par des médecins volontaires et formés conformément aux dispositions du présent article, exerçant dans des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements accessibles et retenues pour l'expérimentation. Le renouvellement de cette prescription peut être effectué par tout médecin préalablement formé dans les conditions prévues au présent article.

Les médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation peuvent être dispensés par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et les pharmacies d'officine volontaires pour participer à l'expérimentation.

La liste des structures de référence mentionnée au deuxième alinéa est fixée par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au regard de leur expertise et des besoins des patients.

II. – Les modalités de participation des médecins et pharmaciens volontaires intervenant dans l'expérimentation sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

III. – Les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation suivent une formation préalable obligatoire afin de leur permettre d'acquérir les connaissances sur le cannabis à usage médical et les compétences nécessaires respectivement pour prescrire et dispenser les médicaments utilisés pendant l'expérimentation.

La déclinaison des objectifs pédagogiques et les modalités pratiques de la formation ainsi que les conditions techniques à respecter pour l'organisme chargé d'élaborer et de dispenser cette formation sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 4. – Pour assurer le suivi des patients inclus dans l'expérimentation, et notamment la sécurisation du circuit du médicament, la pharmacovigilance et l'addictovigilance ainsi que le suivi de l'expérimentation à des fins d'études et d'analyses complémentaires, un registre national électronique de suivi est mis en place, dans le respect des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 susvisée et mis en œuvre par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Ce registre est renseigné par les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation avec le consentement du patient. Une attestation d'inscription au registre est délivrée au patient.

Les modalités et conditions techniques permettant la mise en place et le fonctionnement du registre national électronique sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 5. – Le ministre des solidarités et de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 7 octobre 2020.

JEAN CASTEX

Par le Premier ministre :

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*
OLIVIER VÉRAN

Annexe 3: Notice 1:20 LGP CLASSIC et CBD 50 LGP CLASSIC

1 : 20 LGP CLASSIC, Solution Buvable, Flacon de 50 ml

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 1 mg/ml
- Cannabidiol (CBD) 20 mg/ml

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVALE et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVALE ?
3. Comment prendre 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVALE ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVALE ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVALE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

1 : 20 LGP CLASSIC contient pour 1 ml de solution :
Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 1 mg
Cannabidiol (CBD) 20 mg

Les principes actifs sont dissous dans de l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT).

1 : 20 LGP CLASSIC ne contient pas d'ajout de gluten, lactose, sucres, conservateurs ou arômes.

1 : 20 LGP CLASSIC doit être utilisé conformément à l'expérimentation du cannabis à usage médical mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Ce traitement sera mis en œuvre en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapies médicamenteuses ou non, accessibles, dans les indications suivantes :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anticancéreux ;

- Dans les situations palliatives ;
- Spasticité douloureuse de la sclérose en plaque ou des autres pathologies du système nerveux central

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE 1 : 20 LGP CLASSIC ?

Ne prenez jamais 1 : 20 LGP CLASSIC :

- Si vous êtes allergique à tout composant du cannabis
- Si vous souffrez ou avez souffert de troubles psychotiques (ex : schizophrénie)
- En cas de maladies cardiaques sévères ou de troubles circulatoires sévères, d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral
- Si vous avez une insuffisance rénale sévère
- Si vous avez une maladie grave du foie
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Avant de prendre 1 : 20 LGP CLASSIC, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous avez ou avez eu des troubles psychiatriques (ex : troubles anxieux, dépression), ou psychotiques (schizophrénie),
- Si vous avez une maladie cardiaque sévère, si vous avez eu un infarctus du myocarde et/ou un accident vasculaire cérébral,
- Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux,
- Si vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments ou de drogues,
- Si vous avez un désir de grossesse et/ou d'allaitement

En cas de surdosage ou de prise par erreur d'une dose trop élevée, consultez immédiatement votre médecin.

Arrêt du traitement

Vous ne devez JAMAIS arrêter BRUTALEMENT votre traitement par cannabis médical sans avis médical.

Si, pour quelque raison que ce soit, vous décidez d'arrêter de prendre ce médicament, informez votre médecin ou votre pharmacien.

Le traitement doit être arrêté progressivement selon les indications que votre médecin vous aura données.

Un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez BRUTALEMENT ce traitement, cela peut provoquer l'apparition d'un phénomène de SEVRAGE. Celui-ci se caractérise par l'apparition, en quelques heures ou en quelques jours, de signes tels qu'une anxiété importante, une humeur dépressive, des insomnies, des douleurs musculaires, une envie irrépressible de consommer.

On peut observer également une agitation, une irritabilité, des maux de tête, une perte d'appétit ou de poids, un engourdissement ou des picotements des extrémités, une sensibilité anormale au bruit, à la lumière ou aux contacts.

Enfants et adolescents

Ces groupes sont particulièrement sensibles aux substances contenues dans le cannabis. Une attention particulière est requise si votre médecin a prescrit un médicament à forte teneur en THC à votre enfant / adolescent.

Autres médicaments et 1 : 20 LGP CLASSIC

L'association du cannabis médical avec certains médicaments peut

provoquer des effets indésirables, affecter le fonctionnement des autres médicaments ou affecter le fonctionnement du cannabis médical.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, utilisez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez également informer tout professionnel de santé qui vous prescrirait un nouveau médicament que vous prenez du **1 : 20 LGP CLASSIC**.

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments ou consommez les aliments suivants, car votre posologie pourrait devoir être ajustée :

- Antibiotiques (ex : érythromycine, clarithromycine, josamycine, rifampicine ...)
- Anticoagulants (ex : acenocoumarol, fluindione, warfarine...)
- Anticonvulsifs (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbamazépine ...)
- Antidépresseurs (ex : fluoxétine, paroxétine...)
- Antiépileptiques (ex : valproate de sodium, stiripentol, clobazam)
- Antifongiques (ex : kétoconazole, fluconazole...)
- Antirétroviraux (ex : ritonavir...)
- Anxiolytiques (ex : clobazam...)
- Inhibiteurs calciques (ex : vérapamil, diltiazem...)
- Millepertuis
- Traitements anticancéreux

Alcool et 1 : 20 LGP CLASSIC

Vous ne devez pas consommer de boissons alcoolisées en association avec **1 : 20 LGP CLASSIC**, en particulier au début du traitement ou lors d'un changement de dose.

L'absorption d'alcool avec **1 : 20 LGP CLASSIC** peut augmenter les effets des deux substances et entraîner une perte d'équilibre et de capacité à réagir rapidement. Cette association peut également augmenter le risque de chutes et autres accidents.

Grossesse et allaitement

1 : 20 LGP CLASSIC ne doit pas être pris ni pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre **1 : 20 LGP CLASSIC**. Si vous êtes une femme en âge de procréer, la mise en place d'une contraception efficace est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

1 : 20 LGP CLASSIC a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des effets tels qu'une somnolence ou des étourdissements et peut altérer le jugement, la coordination, le temps de réponse et donc la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines lorsque vous êtes traités avec du cannabis médical.

3. COMMENT PRENDRE 1 : 20 LGP CLASSIC ?

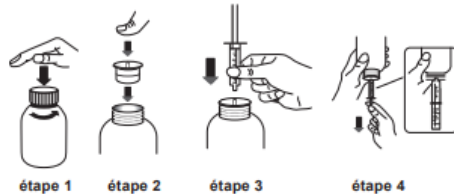
Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Mode et/ou voie(s) d'administration

LGP CLASSIC est uniquement indiquée pour une utilisation par voie orale. Utilisez la pipette graduée de 1ml fournie avec le médicament pour mesurer la dose prescrite par votre médecin.

Instructions pour l'administration

1. Retirer le capuchon de la bouteille (appuyer et tourner)
2. Placer l'adaptateur dans le col du flacon. Ne pas retirer.
3. Insérer la pipette fermement dans le petit orifice de l'adaptateur. Retourner la bouteille tout en gardant la pipette en place.
4. Afin d'extraire la quantité désirée d'huile de cannabis dans la pipette, tirer le piston lentement jusqu'à la graduation requise imprimée sur la pipette.
5. Retirer la pipette et remettre le capuchon.



Il n'y a pas à l'heure actuelle de dose scientifiquement définie pour le cannabis médical et ce, quelle que soit la pathologie.

Si vous n'avez jamais utilisé de cannabis médical, il serait plus prudent d'avoir quelqu'un à vos côtés lors de votre première prise.

Votre médecin s'entretiendra avec vous pour définir votre dose optimale de **1 : 20 LGP CLASSIC**. La dose optimale est celle qui vous permet d'obtenir un soulagement de vos symptômes avec un minimum d'effets indésirables. Pour atteindre votre dose optimale, une période de titration (augmentation progressive des doses) est recommandée.

Suivez toutes les instructions transmises par votre médecin et votre pharmacien.

Fréquence d'administration

L'initiation d'un traitement par cannabis médical commence généralement par de faibles doses. Une fois le traitement initié, la phase de titration consiste en une augmentation progressive des doses. Votre médecin évaluera l'efficacité du traitement sur vos symptômes et vos éventuels effets indésirables pour définir votre dose optimale. Il est recommandé d'attendre au minimum entre 6 à 8 heures entre chaque dose afin d'évaluer l'efficacité et de réduire les potentiels effets indésirables.

Votre médecin vous informera sur la durée du traitement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'apparition des effets indésirables est en rapport avec la dose et la sensibilité individuelle de chacun.

Vous pourriez ressentir certains des effets indésirables suivants (cette liste n'est pas exhaustive):

Troubles neurologiques :

Étourdissements, vertiges, troubles de l'attention, altération de la mémoire, troubles de l'équilibre, altération des capacités psychomotrices nécessaires à la conduite automobile et de machines motorisées, léthargie, sédation, somnolence... Tous ces effets indésirables sont aggravés en cas d'association du cannabis médical avec des médicaments hypnotiques ou sédatifs, ou encore avec de l'alcool.

Troubles psychiatriques :

Anxiété, agressivité, dépression, humeur euphorique, trouble bipolaire, dissociation, hallucinations, attaques de panique, insomnie, cauchemars, psychose, idées et comportements suicidaires... En cas d'apparition d'un ou de plusieurs de ces effets indésirables, vous devez contacter votre médecin afin qu'il réévalue la pertinence de votre traitement par cannabis médical.

Troubles cérébro/cardiovasculaires :

Bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, hypertension, hypotension, syncope, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible... Ces effets indésirables peuvent être accentués en cas d'association du cannabis médical avec des médicaments à propriétés vasoactives (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **1 : 20 LGP CLASSIC** ? »).

Troubles gastro-intestinaux :

Douleurs abdominales, nausées et vomissements pouvant faire évoquer un syndrome d'hyperémèse cannabinique, diarrhée.

Troubles hépatobiliaires :

Élévation des enzymes hépatiques potentiellement favorisée par l'association avec des médicaments hépatotoxiques, notamment le valproate de sodium (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **1 : 20 LGP CLASSIC** ? »).

Réactions d'hypersensibilité :

Maux de gorge, congestion nasale, rhinite, conjonctivite, pharyngite, eczéma de contact, urticaire, angioedème palpébral, dyspnée, larmoiements... Les médicaments à base de cannabis ne doivent pas être utilisés en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des autres constituants.

Abus, dépendance, syndrome de sevrage :

Irritabilité, insomnie, craving (besoin irrépressible de consommer), nervosité ou anxiété, humeur dépressive, agitation, douleur abdominale, tremblements, sueur, fièvre, frissons ou maux de tête, diminution de l'appétit ou perte de poids, fatigue, bâillements, difficulté à se concentrer, période « rebond » avec augmentation de l'appétit et hypersomnie à la suite de période de perte d'appétit et d'insomnie.

Surdosage

Symptômes attendus de surdosage, notamment hallucinations, délirs, paranoïa, anxiété, hypoglycémie, tachycardie ou bradycardie avec hypotension.

Risque de syndrome de sevrage (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **1 : 20 LGP CLASSIC** ? »).

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez informer à tout moment votre médecin ou votre pharmacien d'éventuels effets indésirables ressentis. Vous pouvez également joindre directement les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et Centres d'Évaluation sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de la région dont vous dépendez.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER 1 : 20 LGP CLASSIC ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Stocker le produit à une température inférieure à 25°C.

Protégez-le de la lumière.

Après ouverture, le flacon se conserve 30 jours, à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

Rapportez à votre pharmacien les médicaments que vous n'utilisez plus.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient 1 : 20 LGP CLASSIC pour 1 ml

- Les substances actives sont :
 - Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 1 mg
 - Cannabidiol (CBD) 20 mg
- Les autres composants excipients sont : Les principes actifs sont dissous dans de l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT).

Le médicament est une huile colorée transparente présentée dans un flacon de verre ambré de 50 ml avec un capuchon scellé et un dispositif de sécurité pour les enfants.

Les produits LGP CLASSIC sont des produits naturels réalisés à partir de cannabis médical. De légères variations de l'apparence peuvent apparaître d'un lot à l'autre. Une pipette de 1ml avec un adaptateur et un capuchon sont fournis pour le dosage du produit.

Qu'est-ce que 1 : 20 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme d'un flacon de solution buvable de 50 ml.

Boîte de 1 Flacon de 50 ml.

Fabricant

LITTLE GREEN PHARMA LTD
PO box 690, West Perth WA 6872 Australie

Exploitant

INTSEL CHIMOS
1 Rue Royale – 160 Bureaux de la Colline 92213 SAINT CLOUD CEDEX
France

Contact de Pharmacovigilance

pharmacovigilance@intselchimos.com

Préparée en mars 2021

Référence de la notice FR-CMI-CC-0120-50 Version 2.2

CBD 50 LGP CLASSIC, Solution Buvable, Flacon de 50 ml Cannabidiol (CBD) 50 mg/ml

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CBD 50 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CBD 50 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE ?
3. Comment prendre CBD 50 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CBD 50 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE CBD 50 LGP CLASSIC, SOLUTION BUVABLE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

CBD 50 LGP CLASSIC contient pour 1 ml de solution :
Cannabidiol (CBD) 50 mg

CBD 50 LGP CLASSIC contient de faibles quantités d'autres cannabinoïdes incluant moins de 2% de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)

Les principes actifs sont dissous dans de l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT).

CBD 50 LGP CLASSIC ne contient pas d'ajout de gluten, lactose, sucres, conservateurs ou arômes.

CBD 50 LGP CLASSIC doit être utilisé conformément à l'expérimentation du cannabis à usage médical mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Ce traitement sera mis en œuvre en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles, dans les indications suivantes :

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

- Dans les situations palliatives ;
- Spasticité douloureuse de la sclérose en plaque ou des autres pathologies du système nerveux central

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CBD 50 LGP CLASSIC ?

Ne prenez jamais CBD 50 LGP CLASSIC :

- Si vous êtes allergique à tout composant du cannabis
- Si vous souffrez ou avez souffert de troubles psychotiques (ex : schizophrénie)
- En cas de maladies cardiaques sévères ou de troubles circulatoires sévères, d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral
- Si vous avez une insuffisance rénale sévère
- Si vous avez une maladie grave du foie
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Avant de prendre **CBD 50 LGP CLASSIC**, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous avez ou avez eu des troubles psychiatriques (ex : troubles anxieux, dépression), ou psychotiques (schizophrénie),
- Si vous avez une maladie cardiaque sévère, si vous avez eu un infarctus du myocarde et/ ou un accident vasculaire cérébral,
- Si vous souffrez de problèmes hépatiques ou rénaux
- Si vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments ou de drogues
- Si vous avez un désir de grossesse et/ ou d'allaitement,

En cas de surdosage ou de prise par erreur d'une dose trop élevée, consultez immédiatement votre médecin.

Arrêt du traitement

Vous ne devez JAMAIS arrêter BRUTALEMENT votre traitement par cannabis médical sans avis médical.

Si, pour quelque raison que ce soit, vous décidez d'arrêter de prendre ce médicament, informez votre médecin ou votre pharmacien.

Le traitement doit être arrêté progressivement selon les indications que votre médecin vous aura données.

Un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez BRUTALEMENT ce traitement, cela peut provoquer l'apparition d'un phénomène de SEVRAGE. Celui-ci se caractérise par l'apparition, en quelques heures ou en quelques jours, de signes tels qu'une anxiété importante, une humeur dépressive, des insomnies, des douleurs musculaires, une envie irrépressible de consommer.

On peut observer également une agitation, une irritabilité, des maux de tête, une perte d'appétit ou de poids, un engourdissement ou des picotements des extrémités, une sensibilité anormale au bruit, à la lumière ou aux contacts.

Enfants et adolescents

Ces groupes sont particulièrement sensibles aux substances contenues dans le cannabis. Une attention particulière est requise si votre médecin a prescrit un médicament à forte teneur en THC à votre enfant / adolescent.

Autres médicaments et CBD 50 LGP CLASSIC

L'association du cannabis médical avec certains médicaments peut

provoquer des effets indésirables, affecter le fonctionnement des autres médicaments ou affecter le fonctionnement du cannabis médical.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, utilisez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez également informer tout professionnel de santé qui vous prescrirait un nouveau médicament que vous prenez du **CBD 50 LGP CLASSIC**.

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments ou consommez les aliments suivants, car votre posologie pourrait devoir être ajustée :

- Antibiotiques (ex : érythromycine, clarithromycine, josamycine, rifampicine ...)
- Anticoagulants (ex : acenocoumarol, fluindione, warfarine...)
- Anticonvulsifs (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbamazépine ...)
- Antidépresseurs (ex : fluoxétine, paroxétine...)
- Antiépileptiques (ex : valproate de sodium, stiripentol, clobazam)
- Antifongiques (ex : kétoconazole, fluconazole...)
- Antirétroviraux (ex : ritonavir...)
- Anxiolytiques (ex : clobazam ...)
- Inhibiteurs calciques (ex : vérapamil, diltiazem...)
- Millepertuis
- Traitements anticancéreux

Alcool et CBD 50 LGP CLASSIC

Vous ne devez pas consommer de boissons alcoolisées en association avec **CBD 50 LGP CLASSIC**, en particulier au début du traitement ou lors d'un changement de dose.

L'absorption d'alcool avec **CBD 50 LGP CLASSIC** peut augmenter les effets des deux substances et entraîner une perte d'équilibre et de capacité à réagir rapidement. Cette association peut également augmenter le risque de chutes et autres accidents.

Grossesse et allaitement

CBD 50 LGP CLASSIC ne doit pas être pris ni pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre **CBD 50 LGP CLASSIC**. Si vous êtes une femme en âge de procréer, la mise en place d'une contraception efficace est recommandée pendant toute la durée du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CBD 50 LGP CLASSIC a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des effets tels qu'une somnolence ou des étourdissements et peut altérer le jugement, la coordination, le temps de réponse et donc la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines lorsque vous êtes traités avec du cannabis médical.

3. COMMENT PRENDRE CBD 50 LGP CLASSIC ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

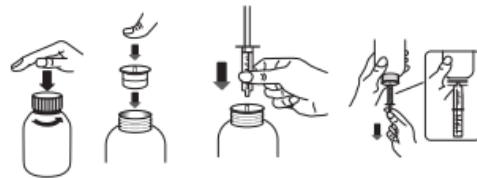
Mode et/ou voie(s) d'administration

LGP CLASSIC est uniquement indiquée pour une utilisation par voie orale. Utilisez la pipette graduée de 1ml fournie avec le médicament pour mesurer la dose prescrite par votre médecin.

Instructions pour l'administration

Si vous avez besoin de l'aide, demandez à votre pharmacien ou à tout autre professionnel de santé.

1. Retirer le capuchon de la bouteille (appuyer et tourner).
2. Insérer la partie la plus petite du capuchon en caoutchouc dans le col du flacon (les 3 anneaux du bouchon caoutchouc doivent se trouver dans le col du flacon).
3. Insérer la pipette dans le petit orifice du bouchon.
4. Retourner le flacon pour extraire la quantité requise d'huile de cannabis médical dans la pipette.
5. Une fois terminé couvrez le bout de la pipette avec son capuchon.



étape 1 étape 2 étape 3 étape 4

Il n'y a pas à l'heure actuelle de dose scientifiquement définie pour le cannabis médical et ce, quelle que soit la pathologie.

Si vous n'avez jamais utilisé de cannabis médical, il serait plus prudent d'avoir quelqu'un à vos côtés lors de votre première prise.

Votre médecin s'entretiendra avec vous pour définir votre dose optimale de **CBD 50 LGP CLASSIC**. La dose optimale est celle qui vous permet d'obtenir un soulagement de vos symptômes avec un minimum d'effets indésirables. Pour atteindre votre dose optimale, une période de titration (augmentation progressive des doses) est recommandée.

Suivez toutes les instructions transmises par votre médecin et votre pharmacien.

Fréquence d'administration

L'initiation d'un traitement par cannabis médical commence généralement par de faibles doses. Une fois le traitement initié, la phase de titration consiste en une augmentation progressive des doses. Votre médecin évaluera l'efficacité du traitement sur vos symptômes et vos éventuels effets indésirables pour définir votre dose optimale. Il est recommandé d'attendre au minimum entre 6 à 8 heures entre chaque dose afin d'évaluer l'efficacité et de réduire les potentiels effets indésirables.

Votre médecin vous informera sur la durée du traitement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'apparition des effets indésirables est en rapport avec la dose et la sensibilité individuelle de chacun.

Vous pourriez ressentir certains des effets indésirables suivants (cette liste n'est pas exhaustive) :

Troubles neurologiques :

Étourdissements, vertiges, troubles de l'attention, altération de la mémoire, troubles de l'équilibre, altération des capacités psychomotrices nécessaires à la conduite automobile et de machines motorisées, léthargie, sédation, somnolence... Tous ces effets indésirables sont aggravés en cas d'association du cannabis médical avec des médicaments hypnotiques ou sédatifs, ou encore avec de l'alcool.

Troubles psychiatriques :

Anxiété, agressivité, dépression, humeur euphorique, trouble bipolaire, dissociation, hallucinations, attaques de panique, insomnie, cauchemars, psychose, idées et comportements suicidaires... En cas d'apparition d'un ou de plusieurs de ces effets indésirables, vous devez contacter votre médecin afin qu'il réévalue la pertinence de votre traitement par cannabis médical.

Troubles cérébro/cardiovasculaires :

Bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, hypertension, hypotension, syncope, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible... Ces effets indésirables peuvent être accentués en cas d'association du cannabis médical avec des médicaments à propriétés vasoactives (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **CBD 50 LGP CLASSIC ?** »).

Troubles gastro-intestinaux :

Douleurs abdominales, nausées et vomissements pouvant faire évoquer un syndrome d'hyperémèse cannabinique, diarrhée.

Troubles hépatobiliaires :

Élévation des enzymes hépatiques potentiellement favorisée par l'association avec des médicaments hépatotoxiques, notamment le valproate de sodium (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **CBD 50 LGP CLASSIC ?** »).

Réactions d'hypersensibilité :

Maux de gorge, congestion nasale, rhinite, conjonctivite, pharyngite, eczéma de contact, urticaire, angioedème palpébral, dyspnée, larmoiements... Les médicaments à base de cannabis ne doivent pas être utilisés en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des autres constituants.

Abus, dépendance, syndrome de sevrage :

Irritabilité, insomnie, craving (besoin irrésistible de consommer), nervosité ou anxiété, humeur dépressive, agitation, douleur abdominale, tremblements, sueur, fièvre, frissons ou maux de tête, diminution de l'appétit ou perte de poids, fatigue, bâillements, difficulté à se concentrer, période « rebond » avec augmentation de l'appétit et hypersomnie à la suite de période de perte d'appétit et d'insomnie.

Surdosage

Symptômes attendus de surdosage, notamment hallucinations, délires, paranoïa, anxiété, hypoglycémie, tachycardie ou bradycardie avec hypotension.

Risque de syndrome de sevrage (voir paragraphe « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre **CBD 50 LGP CLASSIC ?** »).

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez informer à tout moment votre médecin ou votre pharmacien d'éventuels effets indésirables ressentis. Vous pouvez également joindre directement les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et Centres d'Évaluation sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de la région dont vous dépendez.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CBD 50 LGP CLASSIC ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Après ouverture, le flacon se conserve 30 jours, à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

Stockez le produit à une température inférieure à 25°C.

Protégez-le de la lumière.

Rapportez à votre pharmacien les médicaments que vous n'utilisez plus.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient **CBD 50 LGP CLASSIC** pour 1 ml

- Les substances actives sont :

Cannabidiol (CBD) 50 mg

CBD 50 LGP CLASSIC contient de faibles quantités d'autres cannabinoïdes incluant moins de 2% de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)

- Les autres composants excipients sont : Les principes actifs sont dissous dans de l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT).

Le médicament est une huile colorée transparente présentée dans un flacon de verre ambré de 50 ml avec un capuchon scellé et un dispositif de sécurité pour les enfants.

Les produits LGP CLASSIC sont des produits naturels réalisés à partir de cannabis médical. De légères variations de l'apparence peuvent apparaître d'un lot à l'autre. Une pipette de 1ml avec un adaptateur et un capuchon sont fournis pour le dosage du produit.

Qu'est-ce que **CBD 50 LGP CLASSIC**, SOLUTION BUvable et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme d'un flacon de solution buvable de 50 ml.

Boîte de 1 Flacon de 50 ml.

Fabricant

LITTLE GREEN PHARMA LTD
PO box 690, West Perth WA 6872 Australie

Exploitant

INTSEL CHIMOS
1 Rue Royale – 160 Bureaux de la Colline 92213 SAINT CLOUD CEDEX France

Contact de Pharmacovigilance

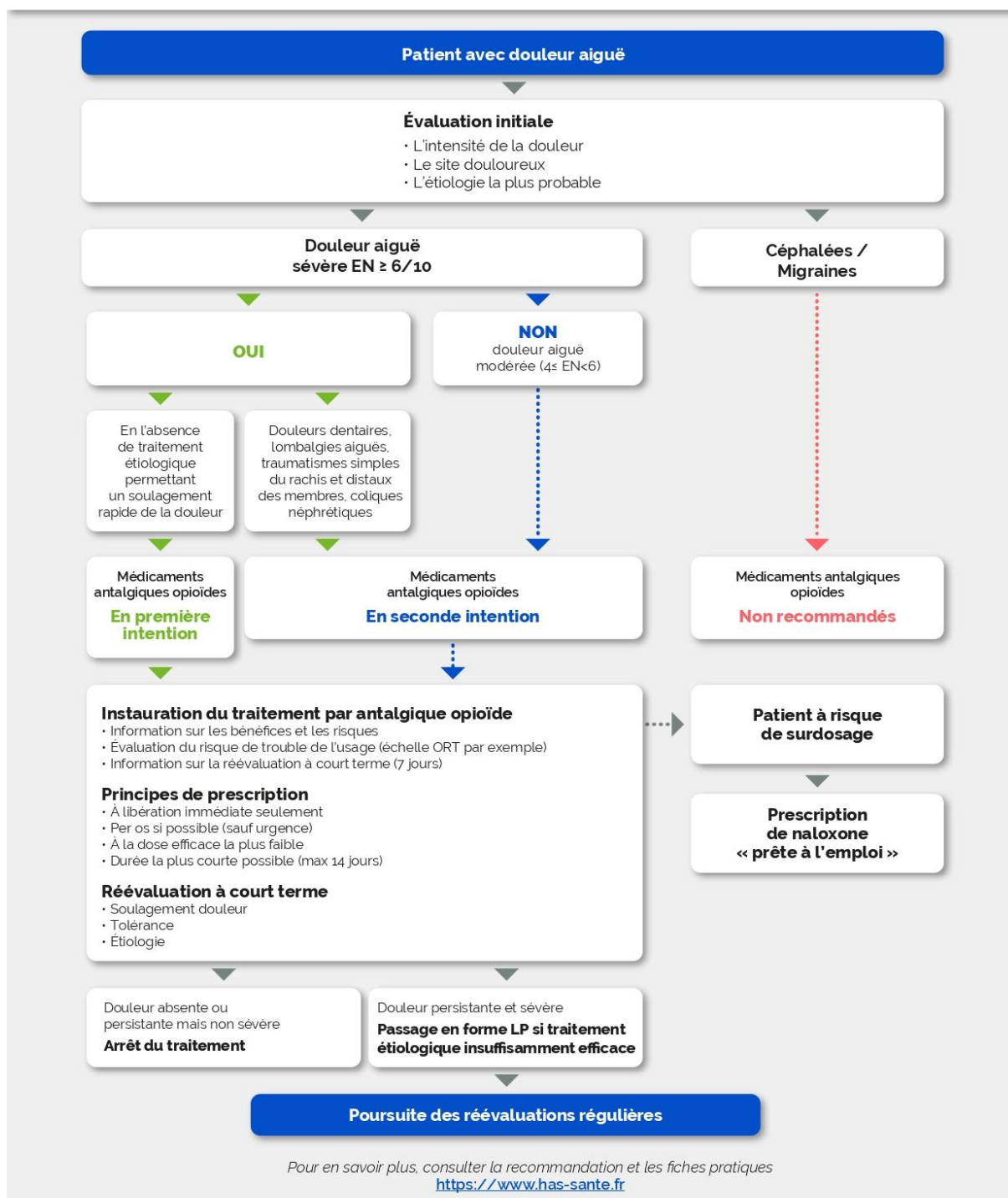
pharmacovigilance@intselchimios.com

Préparée en mars 2021

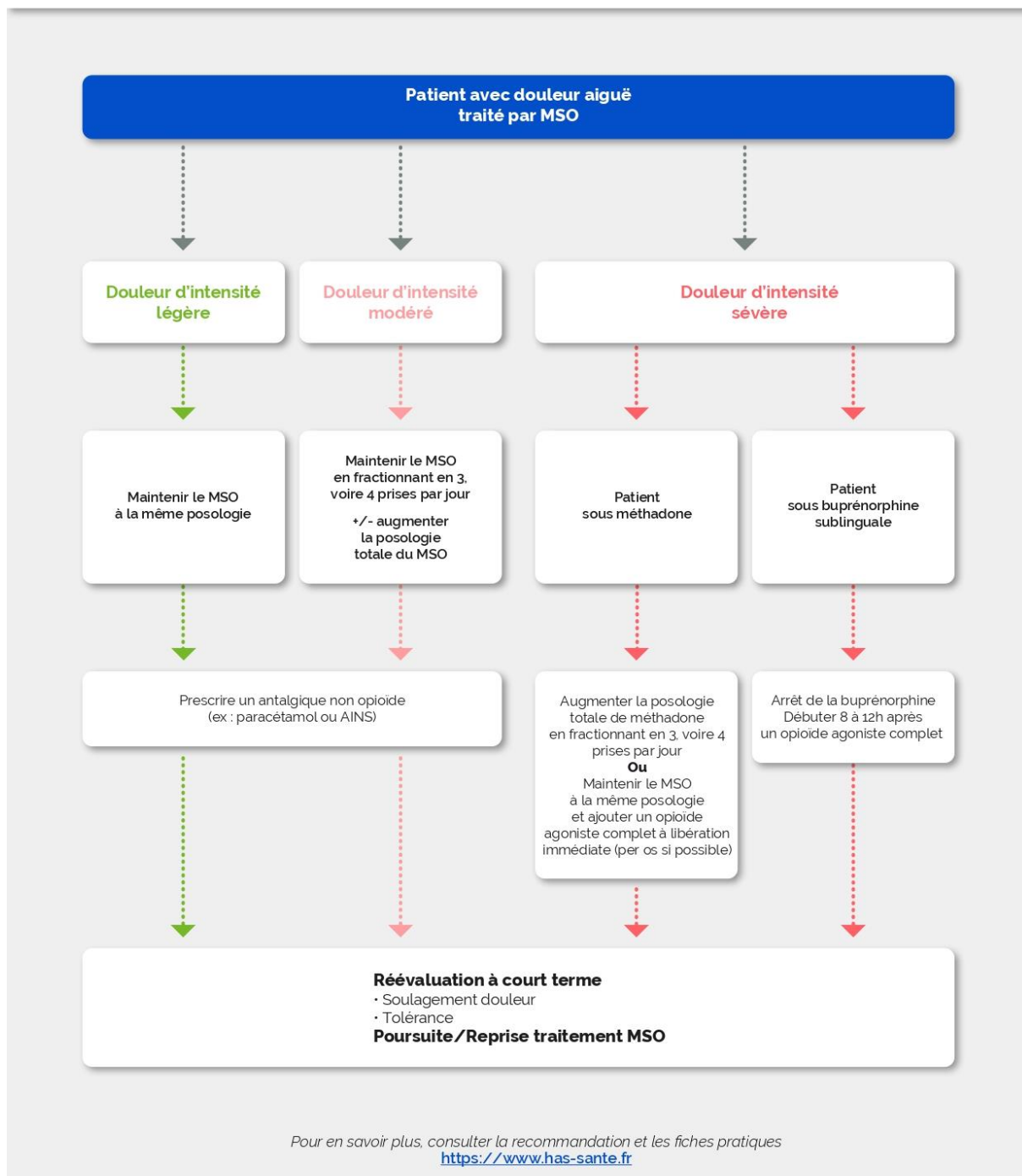
Référence de la notice FR-CMI-CC-0050-50 Version 2.2

Annexe 4: Recommandations détaillées sur la prescription et la consommation d'opioïdes

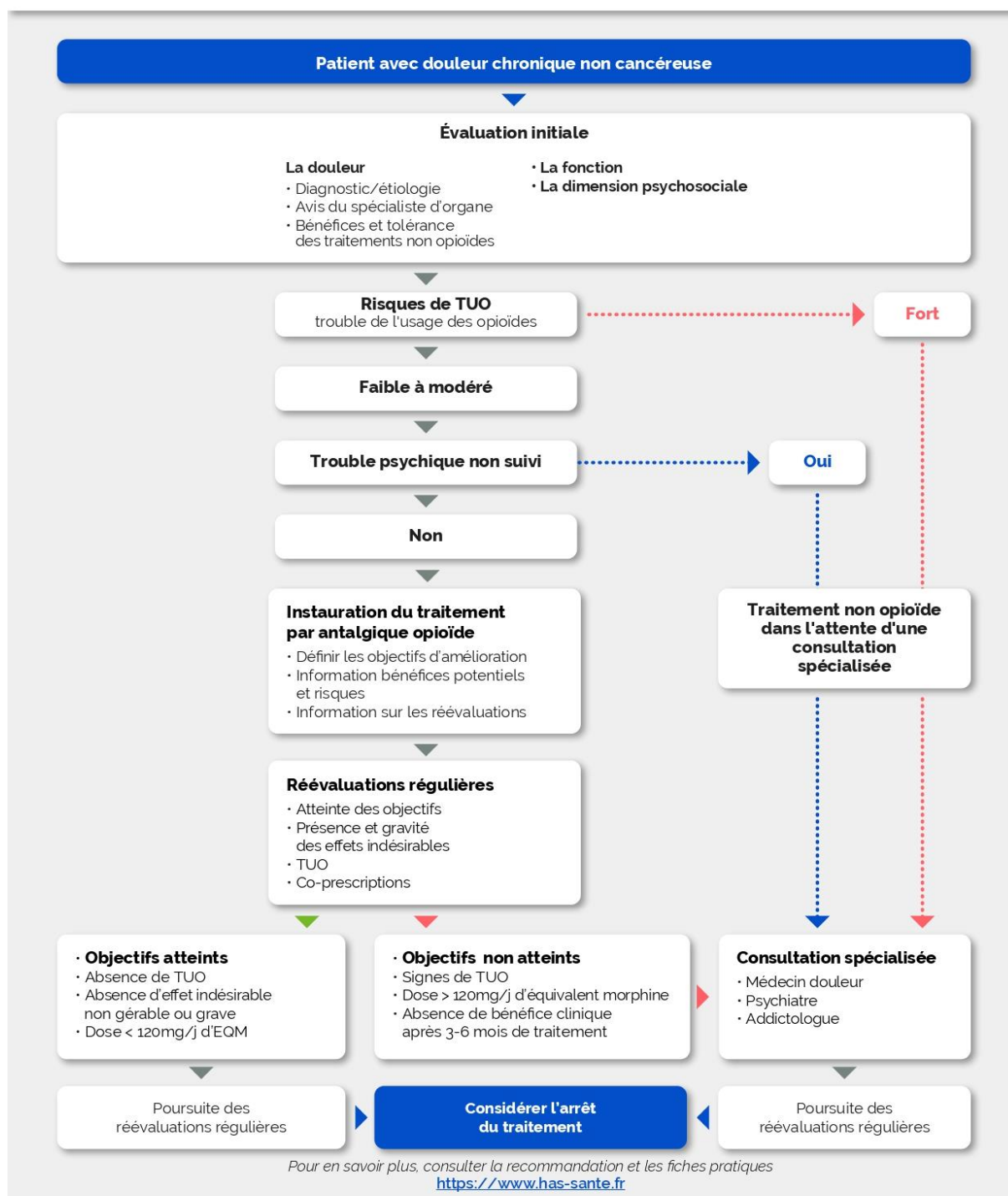
Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde



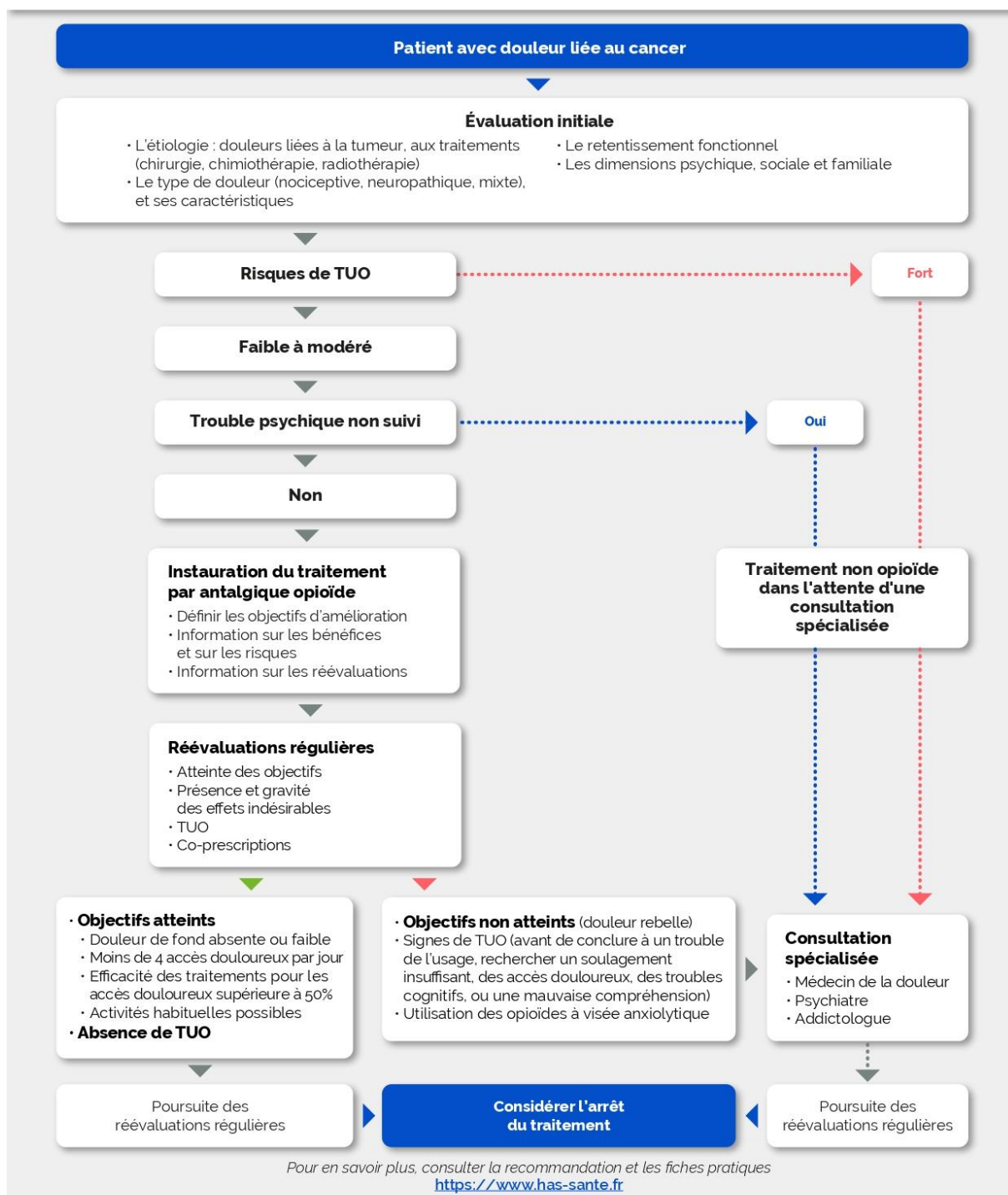
Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde chez les patients traités par médicament de substitution aux opioïdes (MSO)



Prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde



Prise en charge d'une douleur chronique liée au cancer par traitement antalgique opioïde



Bibliographie

1. AFVD (Association Francophone pour Vaincre les Douleurs), Fibromyalgie France. Livre Blanc Douleur Chronique [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_Blanc_Douleur_Chronique_AFVD_FIBROMYALGIE_FRANCE_env_270415.pdf
2. Ministère des solidarités et de la santé. Olivier Véran donne le feu vert au cannabis médical en France Une expérimentation menée dans 215 structures de soin volontaires sur l'ensemble du territoire. Communiqué de Presse. [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/210326_-_cp_cannabis_medical.pdf
3. Légifrance. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000227015/>
4. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
5. Authier N. *Le Petit Livre du cannabis médical*. First. Paris, France; 2021. 160 p.
6. Nations Unies. Convention Unique sur les stupéfiants de 1961 [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf
7. Légifrance. JORF n° 0002 du 03/01/1971. [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000321402/>
8. OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies). Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186F_RN.pdf
9. State of California. Health and Safety Section 11362.5. [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://leginfo.legislature.ca.gov/faces/codes_displaySection.xhtml?sectionNum=11362.5.

&lawCode=HSC

10. Gouvernement du Canada. Comprendre le nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html>
11. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : quarante et unième rapport [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344328>
12. ONU (Organisation des Nations Unies). Une commission des Nations Unies reclassifie le cannabis, qui reste toutefois toujours considéré comme nocif. [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1083712>
13. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence Avis Epidyolex. [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189_EPIDYOLEX_PIC_INS_AvisDef_CT18189.pdf
14. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Dronabinol. [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dronabinol-usp>
15. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence Avis Sativex. [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
16. Vidal. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients experts SEP interpellent Marisol Touraine. [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
17. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation du cannabis médical. [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>

18. Assemblée Nationale. Projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour l'année 2020 [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2296_projet-loi
19. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci.* oct 2020; 25(10):985-1004.
20. Interchanvre. InterChanvre assure des missions d'intérêt général autour de 3 piliers : l'écologie, l'économie, et l'éco-responsabilité. [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.interchanvre.org/interchanvre>
21. MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). Le CBD. [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
22. House of Cannabis. Cannabis Indica Sativa Ruderalis [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://houseofcannabis.it/fr/cannabis-indica-sativa-e-ruderalis/>
23. Gouvernement du Canada. Renseignements destinés aux professionnels de santé le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-fra.pdf>
24. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.* juin 2021;6(6):607-15.
25. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice AS. Cannabinoids, the endocannabinoid system and pain: a review of preclinical studies. *Pain.* juill 2021;162(Suppl 1):S5-25.
26. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J.* nov 2020;25:19.200.
27. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropsychopharmacol.* oct 2019;17(10):974-89.
28. FDA (Food and Drug Administration). SmPC of MARINOL (dronabinol) capsules, for oral

- use [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf
29. AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Décision de police sanitaire portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la cinquième dilution décimale hahnemannienne, contenant du rimonabant. [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/12/c835152be826211f48087f6b4797d072.pdf>
30. Lauwagie S, Stern E., Millet R., Depreux P Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. *La Lettre du Pharmacologue*. juill 2006;20:11.
31. Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. *Toxicologie Analytique et Clinique*. mars 2015;27(1):23-32.
32. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Le CBD, des vertus thérapeutiques miracles, vraiment ? [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-cbd-des-vertus-therapeutiques-miracles-vraiment/43955/>
33. Poitte T. Chanvre, cannabis, cannabinoïdes : données pharmacologiques. [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.capdoulleur.fr/app/uploads/2021/01/PV-CBD-2.pdf>
34. Norml France. Le système endocannabinoïde [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/le-systeme-endocannabinoïdes/>
35. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry*. oct 2010;197(4):285-90.
36. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2018;84(11):2477-82.
37. Kicman A, Toczek M. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. sept 2020;21(18):6740.

38. Innovation Fluides Supercritiques. Que signifie supercritique ? A quoi cela sert ? [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.portail-fluides-supercritiques.com/Fluides-supercritiques.55.0.html>
39. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/19/synthese-csst-cannabis-2018-12-12.pdf>
40. Legifrance. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. 2020-1230 oct 7, 2020. [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042410284>
41. Assemblée Nationale. Rapport d'information relatif à la réglementation et à l'impact des différents usages du cannabis. [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/miccannab/l15b4283_rapport-information
42. Assemblée Nationale. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement en conclusion des travaux de la mission d'information commune relative à la réglementation et à l'impact des différents usages du cannabis. [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/miccannab/l15b4283_rapport-information
43. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. mars 2018;3:CD012182.
44. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *PHA*. jan 2022;107(3-4):131-49.
45. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. mars 2018;49:37-43.
46. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*.

mai 2022;5:CD013444.

47. Carnero Contentti E, López PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Tavolini D, Mainella C, et al. Use of cannabis in patients with multiple sclerosis from Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. juin 2021;51:102932.
48. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Comité Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis. [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-suivi-de-lexperimentation-francaise-de-lusage-medical-du-cannabis-18>
49. Watson JC. Douleur neuropathique. [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique>
50. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg*. juin 2020;33(2):101-12.
51. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs*. nov 2021;36(1):31-44.
52. Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules*. oct 2021;26(20):6257.
53. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Epilepsie [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
54. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2018;89(7):741-53.
55. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. mai 2018;378(20):1888-97.
56. Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. Delata-9-

- tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med.* déc 1979;91(6):819-24.
57. Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med.* oct 1988;88(10):525-7.
58. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* mars 2007;23(3):533-43.
59. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* juill 2006;24(21):3394-400.
60. Waissengrin B, Urban D, Leshem Y, Garty M, Wolf I. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience. *J Pain Symptom Manage.* févr 2015;49(2):223-30.
61. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/CSST-Evaluation-de-la-pertinence-et-de-la-faisabilite-de-la-mise-a-disposition-du-cannabis-therapeutique-en-France>
62. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne. *Canadian Family Physician.* févr 2018;64(2):e64-75.
63. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, Boulanger A, Esdaile JM, et al. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *The Journal of Pain.* déc 2015;16(12):1233-42.
64. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis

- in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Annals of Palliative Medicine*. oct 2018;7(4):46377-477.
65. ARSEP (Aide à la recherche sur la sclérose en plaque) Fondation. Définition et chiffres. [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
66. HAS (Haute Autorité de Santé). La sclérose en plaques. [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques
67. Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. févr 2019;129(2):119-28.
68. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. juin 2015;313(24):2456-73.
69. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis Compte-Rendu du 15 Dec 2022 [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/13/20221215-cr-cst-suivi-expe-cannabis-medical.pdf>
70. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
71. Nations Unies. Convention de 1971 sur les substances psychotropes. [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
72. Légifrance. Articles R5132-1 à R5132-42-7: Médicaments relevant des listes I et II, médicaments stupéfiants et psychotropes, et substances entrant dans la préparation des médicaments. [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA0

00006190708/#LEGISCTA000045117884

73. Légifrance. Article L3421-1 du Code de la santé publique. [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299
74. Légifrance. Article R5132-86 du Code de la santé publique. [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045186766
75. Légifrance. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés. [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000027514583/2013-06-08/>
76. Légifrance. Article 43 LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000039675393
77. Légifrance. JORF n° 0254 du 18/10/2020 [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=JQWiPbjHXzl_ofc8s52y6Rw7vDZFNnoUYrgSjWmeUG4=
78. Ministère de la Santé et de la Prévention. Douleur : l'action des pouvoirs publics. [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/douleur-l-action-des-pouvoirs-publics>
79. SFETD (Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur). Plans douleur [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
80. SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur), CNRD (Centre National de Ressources Douleur). La douleur en questions Quand les professionnels de santé vous expliquent la douleur et les traitements [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/livret-la_douleur-final-2018.pdf
81. Chen J, Kandle PF, Murray IV, Fitzgerald LA, Sehdev JS. Physiology, Pain. [Internet]. [cité

- 10 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>
82. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* nov 2010;120(11):3742-4.
83. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Douleur Un symptôme fréquent, parfois vécue comme une fatalité [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
84. Schug SA, Daly HCS, Stannard KJD. Pathophysiology of Pain. In: Fitridge R, Thompson M, éditeurs. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011 [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534269/>
85. Paulmier V, Faure M, Durand D, Boissy A, Cognie J, Eschalié A, et al. Animal pains. 1. Mechanisms. *Productions Animales Institut National de la Recherche Agronomique.* janv 2015;28:217-29.
86. Broad LM, Mogg AJ, Beattie RE, Ogden AM, Blanco MJ, Bleakman D. TRP channels as emerging targets for pain therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* janv 2009;13(1):69-81.
87. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé. Programme de lutte contre la douleur 2002-2005. [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_lutte_douleur_2002-05.pdf
88. Starkus J, Jansen C, Shimoda LMN, Stokes AJ, Small-Howard AL, Turner H. Diverse TRPV1 responses to cannabinoids. *Channels.* janv 2019;13(1):172-91.
89. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral Pain – the Ins and Outs, the Ups and Downs. *Curr Opin Support Palliat Care.* mars 2012;6(1):17-26.
90. Coudert P, Decroquant E. Les médicaments de la douleur. *Actualités Pharmaceutiques.* févr 2021;60(603):31-5.
91. Barrière DA, Mallet C, Blomgren A, Simonsen C, Daulhac L, Libert F, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase-Dependent Generation of Antinociceptive Drug Metabolites Acting on TRPV1 in the Brain. *PLoS One.* août 2013;8(8):e70690.
92. Prescrire. Néfopam (Acupan° ou autre) : états confusionnels et comas [Internet]. [cité 1 mai

- 2023]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/53452/0/NewsDetails.aspx>
93. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. févr 2005;71(3):483-90.
94. Sastre C, Baillif-Couniou V, Fabresse N, Ameline A, Kintz P, Gaulier JM, et al. Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise. *Toxicologie Analytique et Clinique*. sept 2022;34(3):151-8.
95. Shehata I, Hashim A, Elsaedy A, Nair A, Urits I, Viswanath O, et al. Cannabinoids and Their Role in Chronic Pain Treatment: Current Concepts and a Comprehensive Review. *Health Psychol Res*. oct 2022;10(4):35848.
96. ANSM (Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé). Bonnes pratiques de pharmacovigilance. [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
97. Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Rev Med Suisse*. 17 oct 2007;129:2345-9.
98. Ministère des solidarités et de la santé. Aspegic adultes 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63936571&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
99. Vidal. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
100. Ministère des solidarités et de la santé. Nefopam Biogaram 20 mg/2 mL, solution injectable Résumé des caractéristiques du produit Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61120249&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
101. Vidal. Tramadol Teva. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tramadol-teva-22055.html>

102. EMA (European Medicines Agency). Oracle BI Interactive Dashboards. [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
103. Guerlais M, Victorri-Vigneau C, Lauzeille D, Baumevieille M, Boucher A, Chevallier C, et al. Consommations problématiques des antalgiques codéinés en automédication : résultats de l'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgiques En France). *Thérapies*. déc 2018;73(6):561.
104. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
105. Lôo H, Olié JP. Effets secondaires des antidépresseurs. *EMC - Psychiatrie*. oct 2004;1(4):294-305.
106. Vidal. Gabapentine Mylan. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gabapentine-mylan-42140.html>
107. Vidal. Pregabaline Biogaran. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pregabaline-biogaran-75379.html>
108. Vidal. Carbamazepine Sandoz. [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/carbamazepine-sandoz-30123.html>
109. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. juill 2014;7:CD010958.
110. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castañeda-Cardona C, Ferreirós A, Rosselli D. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. févr 2022;72(1):142-51.
111. Arnold JC. A primer on medicinal cannabis safety and potential adverse effects. *Aust J Gen Pract*. juin 2021;50(6):345-350.
112. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic

Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. juin 2018;75(6):585-95.

113. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ. nov 2002;325(7374):1212-3.
114. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. American Journal of Epidemiology. août 2002;156(4):319-27.
115. Kuepper R, Os J van, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. BMJ. mars 2011;342:d738.
116. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ. nov 2002;325(7374):1199.
117. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. Psychological Medicine. juin 2012;42(6):1321-8.
118. Crescioli G, Lombardi N, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Parrilli M, et al. Adverse events following cannabis for medical use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database. Br J Clin Pharmacol. janv 2020;86(1):106-20.
119. Faucher S, Le Heuzey MF, Rouyer V, Mouren-Simeoni MC. À propos du syndrome des vomissements cycliques. Archives de Pédiatrie. avr 2003;10(4):385-91.
120. Ewing LE, Skinner CM, Quick CM, Kennon-McGill S, McGill MR, Walker LA, et al. Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model. Molecules. avr 2019;24(9):1694.
121. GPCO (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique). Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>

122. Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, Bennett W, Skiendzielewski KV, Quinn DH, et al. Case report: Medical cannabis—warfarin drug-drug interaction. *J Cannabis Res.* déc 2022;4(1):6.
123. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Prégabaline (Lyrica et génériques): modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
124. HAS (Haute Autorité de Santé). Opioïdes : éviter leur banalisation pour limiter les risques. [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3326113/fr/opioides-eviter-leur-banalisation-pour-limiter-les-risques
125. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. [Internet]. [cité le 20 août 2023]. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport_Antalgiques-Opioïdes_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf

MEYER Aude – La place du cannabis à usage médical dans l’arsenal de la prise en charge de la douleur et effets secondaires Thèse d’exercice - Pharmacie - Reims - 2023
RESUME Le soulagement de la douleur a été reconnu comme un droit commun fondamental. La douleur chronique est un problème de société. Sa prévalence augmente avec l’âge et selon la catégorie socio-professionnelle. La douleur entraîne une dégradation de la qualité de vie. Face à ce phénomène les soignants, l’Etat et les laboratoires pharmaceutiques doivent se renouveler pour apporter des solutions adéquates aux patients. Les traitements actuellement disponibles ne sont pas suffisamment satisfaisants pour soulager les patients, au niveau de leur efficacité ou de leur tolérance. C’est dans ce contexte que l’expérimentation sur le cannabis thérapeutique émerge en France. Les connaissances scientifiques évoluent notamment avec la découverte du système endocannabinoïde dans le corps humain. Le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire créé par l’ANSM en 2018 considère qu’il est approprié d’autoriser le cannabis à visée thérapeutique pour certains patients dont le soulagement est insuffisant ou ayant une mauvaise tolérance des médicaments accessibles. L’objectif de ce travail est de comprendre où pourrait se positionner le cannabis à usage médical dans la prise en charge de la douleur et pour quel type de douleur en tenant compte de son mécanisme d’action et ses effets indésirables en comparaison avec les traitements déjà existants.
MOTS-CLES - Douleur - Marijuana médicale - Effets indésirables - Pharmacovigilance - Expérimentation thérapeutique humaine
JURY Président : M. DUKIC Sylvain Directeur : M. DUKIC Sylvain Assesseurs : M. AZZOUZ Brahim, Mme BLANC Lucie