

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Le cannabis médical

où en sommes-nous et perspectives d'avenir en Belgique

CARPIAUX, Elisa

Award date:
2023

Awarding institution:
Université de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Le cannabis médical : où en sommes-nous et perspectives d'avenir en Belgique

Auteur : CARPIAUX Elisa

Promoteur(s) : DOUEK Pascal

Co-promotrice : BOURGUIGNON Patricia

Année académique 2022 - 2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques à
finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement,

Monsieur Pascal Douek, promoteur de ce mémoire,

Madame Patricia Bourguignon, co-promotrice de ce mémoire,

Pour leurs judicieux conseils et leur accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail.

Tou(te)s les pharmacien(ne)s ayant répondu à l'enquête, pour leur disponibilité, leurs échanges et leurs partages.

Mes proches, pour leur présence, leur soutien et leurs relectures.

Liste des abréviations

Abréviations	Significations
THC	Tétrahydrocannabinol
CBD	Cannabidiol
SSPF	Société Scientifique des Pharmaciens Francophones
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
SEP	Sclérose en plaques
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
GMP	Good Manufacturing Practices
SEC	Système endocannabinoïde
AEA	Anandamide
2 -AG	2-arachidonoylglycérol
NAPE-PLD	N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase
DAGL	Diacylglycérol lipase
FAAH	Amido hydrolase d'acide gras
MAGL	Monoacylglycérol lipase
CBG	Cannabigérol
CBN	Cannabinol
CBC	Cannabichromène
Cmax	Concentration plasmatique maximale
Tmax	Temps d'atteinte de la concentration maximale
CYP450	Cytochrome P450
CYP2C9	Cytochrome P450 2C9
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP1A1	Cytochrome P450 1A1
CYP1A2	Cytochrome P450 1A2
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
NASEM	Académie Scientifique des Sciences, de l'Ingénierie et de la Médecine
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
CMH	Commission pour les Médicaments à usage Humain

Table des matières

Introduction	5
Méthodologie.....	6
Partie I : Analyse des résultats de l'enquête	7
Partie II : Que sait-on sur le cannabis médical et quelles sont les perspectives pour la Belgique ?	11
Chapitre 1 : Que sait-on sur le cannabis et plus particulièrement sur le cannabis médical ?	11
1.1 Le cannabis médical	11
1.1.1 Définitions du cannabis	11
1.1.2 Bref historique du cannabis	14
1.2 Le cannabis et ses cannabinoïdes	15
1.2.1 La plante	15
1.2.2 Le système endocannabinoïde (SEC).....	16
1.3 La pharmacocinétique du cannabis	18
1.3.1 Absorption	18
1.3.2 Distribution.....	19
1.3.3 Métabolisme	19
1.3.4 Élimination	19
1.3.5 Ce que l'enquête révèle	20
1.4 Les différentes voies d'administration du cannabis	20
1.4.1 La voie d'administration non recommandée pour un usage médical	20
1.4.2 Les voies d'administration recommandées pour un usage médical.....	21
1.4.3 Discussion	23
1.5 Les indications du cannabis médical	24
1.5.1 Ce que l'enquête révèle	26
1.6 La prescription et la déprescription du cannabis médical.....	26
1.7 Les précautions d'emploi du cannabis médical.....	26
1.7.1 Les effets indésirables du cannabis médical.....	26
1.7.2 Les contre-indications du cannabis médical	30
1.7.3 Les interactions médicamenteuses et alimentaires	31
1.7.4 Le cannabis médical et la conduite.....	32
Chapitre 2 : Où en est la législation et quelles sont les perspectives pour la Belgique ?	35
2.1 La légalisation du cannabis médical.....	35
2.1.1 La législation du cannabis médical en Europe	35
2.1.2 La législation du cannabis médical en Belgique	36

2.1.3	Discussion	37
2.2	Les freins à légalisation du cannabis médical	38
2.2.1	Discussion	40
	Conclusion.....	42
	Bibliographie	44
	Annexes	50
	Annexe 1 : Questions de l'enquête et réponses récoltées	50

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation de trois sous-espèces du cannabis (CULTURE CANNABIS - Nuage de Chanvre - CBD Shop, s. d.).....	15
Figure 2 : Représentation de la configuration d'une enzyme et des différents sites de liaisons (Enzyme allostérique : définition et explications, s. d.).....	30
Figure 3 : Représentation de la législation du cannabis médical dans les pays de l'Europe en 2018 (Abuhasira et al., 2018)	35

Table des tableaux

Tableau 1 : Connaissance du terme « cannabis médical » en pourcentage et nombre détaillé de répondants en fonction des années d'ancienneté des pharmacien(ne)s d'officine	7
Tableau 2 : Pourcentage de pharmacien(ne)s d'officine ayant déjà utilisé, ou non, du cannabis à des fins médicales et pour quelle(s) raison(s).....	8
Tableau 3 : Les différents canaux d'information et leur importance en pourcentage dans la divulgation d'informations à propos du cannabis médical	8
Tableau 4 : Pourcentage de pharmacien(ne)s d'officine pensant, ou non, que le cannabis médical a un avenir dans l'arsenal thérapeutique et pour quelles indications	9
Tableau 5 : Pourcentage des pharmacie(en)s étant plutôt 'pour', 'contre' ou 'neutre' concernant une potentielle légalisation du cannabis médical en Belgique en fonction des années d'ancienneté	10
Tableau 6 : Les différentes sous-espèces de cannabis et leur teneur en THC (Les différentes variétés de cannabis, s. d.)	16
Tableau 7 : Représentation des facteurs de dangerosité des drogues (Roques & Kirsch, 2010).....	29
Tableau 8 : Les interactions médicamenteuses et alimentaires des cannabinoïdes (Authier, 2021)	32
Tableau 9 : Importance des interaction cannabinoïdes - CYP450 et cannabinoïdes - UGT (Bouquié, 2015).....	32

Introduction

Malgré les doutes persistants, les questionnements concernant l'efficacité thérapeutique du cannabis médical sont en pleine émergence.

Une enquête réalisée par la RTBF en 2020 démontre que 85% des consommateurs journaliers de cannabis belges consomment celui-ci à des fins thérapeutiques. 78% d'entre eux expliquent que la connaissance qu'ils en détiennent provient uniquement de leurs expériences personnelles. 23% d'entre eux ont pu être informés par un professionnel sur le sujet et 18% par un professionnel de la santé sans attributs spécifiques (*Selon une enquête, les consommateurs de cannabis en connaissent mal les effets sur la santé*, s. d.). Ces chiffres mettent au jour l'importance de l'étude approfondie des effets thérapeutiques du cannabis médical.

Le cannabis médical est un sujet aussi complexe que fascinant. En tant qu'étudiante en pharmacie, j'ai été intriguée par les nombreux débats et discussions entourant l'utilisation thérapeutique de cette plante millénaire. Les découvertes récentes sur les composés actifs du cannabis, tels que le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), ont ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la médecine, suscitant un intérêt croissant dans la communauté scientifique et médicale. Mon désir de contribuer à la compréhension et au développement de ce domaine émergent m'a naturellement conduite à traiter de ce sujet.

Ce mémoire, intitulé « Le cannabis médical : où en sommes-nous et perspective d'avenir en Belgique », a pour objectif de clarifier la situation actuelle concernant le cannabis médical, d'obtenir l'avis de différents pharmaciens belges à propos de ce type de thérapie, de cerner un peu mieux leurs connaissances actuelles sur le sujet et de mettre en évidence les lacunes ou les incompréhensions, s'il y en a.

Dans un premier temps, on analysera les résultats d'une enquête réalisée à l'attention des pharmaciens. Cette analyse permettra de remplir différents objectifs cités ci-dessus (connaître leur avis, cerner leurs connaissances, mettre en évidence les lacunes ou incompréhensions).

Ensuite, la deuxième partie mettra en avant les connaissances actuelles sur le sujet et les perspectives pour la Belgique tout en apportant des informations relatives à l'enquête.

Méthodologie

Afin de répondre à la question de recherche qui, pour rappel, s'intitule « Le cannabis médical : où en sommes-nous aujourd'hui et perspective d'avenir en Belgique », une enquête quantitative a été réalisée. Cette enquête était destinée aux pharmacien(ne)s d'officine. Ce questionnaire, réalisé grâce à l'outil Google Forms, comportait quatorze questions et garantissait l'anonymat des participants (vous trouverez en Annexe 1, les quatorze questions ainsi que les réponses obtenues). L'objectif était d'obtenir cent cinquante réponses et finalement, cent cinquante et une réponses ont été obtenues. Dans certains cas, lorsque les limites de déplacement le permettaient, une entrevue préliminaire a été réalisée avec le pharmacien titulaire de l'officine concernée. L'enquête a également été partagée sur certains réseaux sociaux afin d'obtenir un maximum de réponses.

Parallèlement à cela, des recherches ont été réalisées dans le but de créer une base solide d'informations (livres, articles scientifiques, participation à des expositions et à des formations). Le livre « *Le cannabis médical, une nouvelle chance : pourquoi ? pour qui ? comment ?* » de Pascal Douek, promoteur de ce mémoire, a été d'une grande aide pour la réalisation de celui-ci. Les bases de données les plus utilisées ont été « PubMed » et « Google Scholar ». Dans un premier temps, le mot-clé utilisé était « *cannabis médical* » et me donnait accès à de multiples sources. Les mots-clés sont ensuite devenus plus précis afin d'affiner mes recherches. Ma co-promotrice, Patricia Bourguignon, m'a également fait part de plusieurs articles utiles à la rédaction de ce travail (entre autres Bouquié, 2015 et Lunn et al, 2019).

Une fois les données récoltées et le nombre de réponses atteintes, l'analyse de l'enquête et la mise en perspective des réponses par rapport aux connaissances ont pu commencer. Le but était de placer l'enquête au centre du travail et d'apporter des éléments de réponse aux avis et questionnements des différents pharmaciens participants.

Partie I : Analyse des résultats de l'enquête

D'un point de vue démographique, l'analyse de l'enquête montre que le nombre de réponses dans la population ayant une ancienneté professionnelle « entre 0 et 9 ans » est supérieur aux trois autres (10-19 ans, 20-29 ans, plus de 30 ans). Ces dernières s'équivalent en nombre de répondants. 83% des répondants sont des femmes (cf. Tableau 1).

Années d'ancienneté	Nombre de répondants hommes/femmes	Avez-vous déjà entendu parler du cannabis médical ?
Entre 0 et 9 ans	73 répondants dont 10 hommes et 63 femmes	Oui 100 %
Entre 10 et 19 ans	24 répondants dont 5 hommes et 19 femmes	Oui 100 %
Entre 20 et 29 ans	28 répondants dont 5 hommes et 23 femmes	Oui 100 %
Plus de 30 ans	26 répondants dont 4 hommes et 22 femmes	Oui 100 %
	Nombre total de répondants : 151 pharmaciens	

Tableau 1 : Connaissance du terme « cannabis médical » en pourcentage et nombre détaillé de répondants en fonction des années d'ancienneté des pharmaciens d'officine

Si 100% des pharmaciens disent avoir entendu parler du cannabis médical (cf. Tableau 1), les résultats de l'enquête mettent tout de même en évidence une lacune importante concernant la distinction entre le cannabis médical et l'huile de CBD. Certains pharmaciens expliquent, par exemple (cf. Tableau 2), avoir utilisé (à des fins personnelles et médicales) de l'huile de CBD dans le cas de douleurs chroniques, d'anxiété et d'insomnie. Comme on le verra dans le chapitre suivant, le cannabis médical et les huiles de CBD sont pourtant deux catégories de produits différentes. Il est important que les pharmaciens comprennent cette distinction fondamentale pour pouvoir informer et conseiller de manière adéquate les patients.

Années d'ancienneté	En tant que professionnel de la santé, avez-vous déjà eu recours à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques ?	Pour quelles raisons ?
Entre 0 et 9 ans	Oui 82,2 % Non 17,8 %	- Stress - Sclérose en plaques - CBD pour son effet anti-douleur - Douleurs, anxiété - CBD pour l'anxiété et les insomnies - Fibromyalgie - Sommeil - Inflammation
Entre 10 et 19 ans	Oui 37,5 % Non 62,5 %	
Entre 20 et 29 ans	Oui 75 % Non 25 %	
Plus de 30 ans	Oui 46,2 % Non 53,8 %	

		- Douleurs musculaires et crises d'épilepsie (CBD gouttes)
Total	Oui 60,2% Non 39,8%	

Tableau 2 : Pourcentage de pharmacien(ne)s d'officine ayant déjà utilisé, ou non, du cannabis à des fins médicales et pour quelle(s) raison(s)

Les différents canaux d'information	Pourcentage
Par certains des patients	20,0 %
Pendant les études	16,6%
À la télévision	13,9%
Dans la presse	9,1 %
Via internet	9,2 %
Via le bouche à oreilles	2,6 %
Autres : - Maîtres de stage - Stages - Mémoires étudiants - Délégués - Expositions Conférences SSPF formation continue pharmacien	28,6 %

Tableau 3 : Les différents canaux d'information et leur importance en pourcentage dans la divulgation d'informations à propos du cannabis médical

Le Tableau 3 liste différents canaux d'information par lesquels les pharmacien(ne)s ont déjà entendu parler du cannabis médical.

Il est intéressant de constater que 54,1% (des 28,6%) des pharmaciens ont eu connaissance du cannabis médical via les délégués et qu'un pharmacien sur cinq en a entendu parler par des patients. Ces données ne sont pas directement visibles dans le Tableau 3, les calculs ont été réalisés sur base des informations disponibles en Annexe 1.

Après clarification auprès de la Société Scientifique des Pharmaciens Francophones (SSPF), il est apparu que la réponse « conférences SSPF formation continue pharmacien » était relative à une conférence du Professeur Hermans (Université catholique de Louvain) en 2022 (début des crèmes à base de CBD dans les officines) à propos des opiacés. A l'heure actuelle, il n'existe en effet aucune conférence organisée par le SSPF portant sur le cannabis médical.

La mise en place de formations sur le cannabis médical pour les pharmaciens paraît critique afin d'acquérir une expertise solide sur les différentes variétés de cannabis, leurs utilisations thérapeutiques, les posologies appropriées et les potentiels effets secondaires. Ces formations favoriseraient une utilisation responsable du cannabis médical.

Années d'ancienneté	En tant que pharmacien(ne), pensez-vous que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique ?	Si oui, pour quelles indications ?
Entre 0 et 9 ans	Oui 71,2% Non 2,8 % Peut-être 26 %	- Épilepsie - Dermatologie - Insomnie - Stress, angoisse, anxiété - Douleurs chroniques - Migraines - Dépression - Cancer - Prévention de certains cancers - Douleurs oncologiques - Troubles neurologiques - Troubles psychologiques - Tellement nombreuses/Tellement de maladies - Sclérose en plaques - Analgésique - Douleurs (gel en remplacement Voltaren® par exemple) - Douleurs neuropathiques - Parkinson - Fibromyalgie - Très bonne alternative de beaucoup de molécules (anti-douleurs, anxiolytiques)
Entre 10 et 19 ans	Oui 75% Non 0 % Peut-être 25 %	
Entre 20 et 29 ans	Oui 71,4 % Non 3,6 % Peut-être 25 %	
Plus de 30 ans	Oui 57,7 % Non 3,8 % Peut-être 38,5 %	
Total	Oui 68,9 % Non 2,5 % Peut-être 28,6 %	

Tableau 4 : Pourcentage de pharmacien(ne)s d'officine pensant, ou non, que le cannabis médical a un avenir dans l'arsenal thérapeutique et pour quelles indications

Les Tableaux 4 et 5 montrent que 68,9% des pharmaciens pensent que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique pour une multitude d'applications et 73,2% sont favorables à / « Pour » une légalisation du cannabis médical.

Années d'ancienneté	En tant que pharmacien(ne), seriez-vous donc plutôt pour ou contre la légalisation du cannabis médical en Belgique ?
Entre 0 et 9 ans	Pour 65,8 % Contre 4,1 % Neutre 30,1 %
Entre 10 et 19 ans	Pour 83,3 % Contre 4,2 % Neutre 12,5 %
Entre 20 et 29 ans	Pour 82,1 % Contre 7,2 % Neutre 10,7 %
Plus de 30 ans	Pour 61,5 % Contre 3,9 % Neutre 34,6 %
Total	Pour 73,2 % Contre 4,8 % Neutre 22 %

Tableau 5 : Pourcentage des pharmacie(en)s étant plutôt 'pour', 'contre' ou 'neutre' concernant une potentielle légalisation du cannabis médical en Belgique en fonction des années d'ancienneté

Certaines réponses plus spécifiques seront mentionnées et interprétées dans la deuxième partie de ce mémoire.

Les limites du questionnaire

L'échantillon de participants pourrait ne pas être représentatif de l'ensemble des pharmaciens belges, ce qui peut limiter la généralisation des résultats. Les réponses étant en français, on suppose que les répondants proviennent de la communauté française. Les communautés flamande et germanophone pourraient avoir des connaissances et des opinions bien différentes.

Sur base des réponses fournies, il semble que certains pharmaciens n'ont pas fait la distinction entre le cannabis médical et l'huile de CBD, ce qui peut influencer l'interprétation des résultats.

L'ajout d'une question spécifique telle que « Que signifie le terme « cannabis médical » pour vous ? » dans le questionnaire aurait permis d'objectiver ce risque et d'interpréter les résultats en tenant compte de leur compréhension individuelle du terme « cannabis médical ».

Partie II : Que sait-on sur le cannabis médical et quelles sont les perspectives pour la Belgique ?

Chapitre 1 : Que sait-on sur le cannabis et plus particulièrement sur le cannabis médical ?

1.1 Le cannabis médical

1.1.1 Définitions du cannabis

La plante de cannabis contient 80 à 100 cannabinoïdes. Deux de ces cannabinoïdes, les plus connus et étudiés, sont le THC et le CBD.

Le cannabis peut être classé selon l'intention d'utilisation (c'est-à-dire récréative ou médicale). Si les produits issus du cannabis se distinguent par leurs usages, c'est leur teneur en THC et CBD et leurs usages qui déterminent leur statut juridique.

Cannabis « récréatif »

Le cannabis récréatif est utilisé pour prendre du plaisir et « planer ». La caractéristique chimique du cannabis récréatif est en général sa forte teneur en THC. Le THC est une molécule psychoactive à l'origine des effets communément associés à la consommation de cannabis : sensations d'euphorie, de désinhibition et une sociabilité accrue. Il est aussi responsable du caractère addictif du cannabis.

Sa culture, sa vente et son achat sont interdits dans de nombreux pays (sous la législation des stupéfiants) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2023).

Cannabis « médical » ou « thérapeutique »

Le cannabis médical est un terme général désignant un groupe d'agents pharmacologiques dérivés de la plante Cannabis, livré aux consommateurs dans le but de soulager un symptôme ou une condition. Il est important de noter que le terme « cannabis et cannabinoïdes à des fins thérapeutiques » inclut les médicaments bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les préparations de cannabis mises à disposition par le biais d'autres mesures réglementaires à des fins thérapeutiques. Le cannabis médical se distingue du cannabis récréatif quant au but et à l'encadrement depuis sa production jusqu'à sa consommation (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2023).

Médicaments dérivés du cannabis

Les médicaments dérivés du cannabis ont reçu, au même titre que tout médicament, une AMM par les autorités de la santé. Cela implique généralement que le produit a fait l'objet d'essais cliniques approfondis et que le médicament a été testé pour son innocuité, son efficacité et ses effets secondaires. Les autorités réglementaires examinent également si le produit peut être fabriqué au niveau de qualité requis. Les médicaments autorisés aujourd'hui sont composés d'un ou plusieurs extrait(s) naturel(s) isolé(s) de la plante ou d'un ou plusieurs cannabinoïde(s) de synthèse (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2023). Deux produits sont autorisés en Belgique.

- Le Sativex® : un mélange de deux extraits de cannabis (THC + CBD) sous forme de spray buccal dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.
- L'Epidyolex® : une solution buvable contenant un isolat du CBD indiqué, en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet ou à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), chez les patients de deux ans ou plus. Il n'est cependant toujours pas commercialisé en Belgique (pour des raisons financières) (*Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol* | AFMPS, s. d.).

Préparations de cannabis médical

En l'absence d'une AMM, certains pays permettent aux patients d'accéder à des préparations médicinales dérivées du cannabis. Pour certains états européens, c'est également le cas à condition qu'une telle préparation soit prescrite à un patient individuel par un médecin, via une exception prévue dans la législation pharmaceutique de l'Union Européenne, à savoir l'article 5 de la directive 2001/83/CE.

Ces préparations peuvent provenir d'une partie de la plante fraîche ou séchée (sommités florales résineuses de la plante femelle non fécondée) ou d'extraits issus de ces sommités (en général sous forme d'huile) qui contiennent les principes actifs (du THC peut également être présent mais à des teneurs plus faibles que le cannabis récréatif). L'utilisation de la plante présente l'avantage d'offrir le spectre complet des actifs du cannabis.

La production est faite dans des conditions similaires à celles de l'industrie pharmaceutique (principes GMP, Good Manufacturing Practice) afin de garantir une assurance qualité du produit fini. La culture en Belgique est actuellement interdite. Dans les pays autorisés (comme les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, etc.), la culture se fait dans des conditions très strictes (généralement en serre), sous contrôles, pour assurer des produits avec taux de cannabinoïdes contrôlés et reproductibles. Contrairement au cannabis « pharmaceutique ou médicament », les préparations de cannabis médical ne reçoivent donc pas d'AMM (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2023).

Cannabis ou chanvre « bien-être »

Les produits en vente libre dans les pharmacies, sur internet ou ailleurs, sont des produits riches en CBD ou autres cannabinoïdes non psychotiques avec un taux de THC inférieur à 0,3% (en Europe). Ils sont catégorisés comme un cannabis ou chanvre « bien-être », aucune allégation thérapeutique ne peut être revendiquée et la publicité doit veiller à ne pas entretenir de confusion avec le cannabis récréatif.

Leur commercialisation et leur consommation sont autorisées tant que les produits restent sous le seuil des 0,3% de THC (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2023).

Il faut cependant émettre une nuance. En effet, seules les préparations à base de CBD sont légales en Belgique pour un usage externe, à fumer ou à vaporiser. L'huile de CBD (sous forme d'huile en gouttes ou de gélules) prise par voie orale et/ou sublinguale est considérée comme un « nouvel aliment » (« novel food » en anglais) et nécessite une autorisation de commercialisation au préalable. Le statut « novel food » vaut pour l'ensemble de l'Union européenne. À ce jour, en Belgique, aucun complément alimentaire contenant du CBD n'a reçu d'autorisation de commercialisation. Il en est de même pour la consommation (sous forme d'infusion ou de tisane) de feuilles, de tiges et de fleurs même si elles proviennent de plants de cannabis dont la teneur en THC ne dépasse pas les seuils autorisés. La mise sur le marché de produits contenant du CBD destinés à être ingérés (que cet usage soit clairement mentionné ou non sur l'emballage) est donc illégale (*Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol* | AFMPS, s. d.).

Certains commerçants vendent des produits contenant du CBD en tant que « produits à fumer à base de plantes », ce qui est légalement permis à condition de répondre à certaines exigences :

- le taux de THC doit être inférieur à 0,3 % ;
- les commerçants ne peuvent pas les vendre en tant que tisanes ou pots-pourris ;
- ils ne sont pas autorisés à faire des déclarations relatives à la santé (indications thérapeutiques), telles que "analgésique", "soulage le stress" ou "améliore le sommeil" ;
- ces produits doivent être marqués avec un signe fiscal, car ils sont considérés comme des produits assimilés au tabac à fumer et sont soumis à des droits d'accise.

De même, certains détaillants vendent des produits à base de CBD sous forme de vapeur fluide pour les cigarettes électroniques et ces produits doivent également respecter les conditions énoncées précédemment (*Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol* | AFMPS, s. d.).

Cette catégorie de produits n'entre pas dans le cadre de ce mémoire.

1.1.2 Bref historique du cannabis

Voilà maintenant plus de cinq mille ans que le cannabis est utilisé à des fins médicales, religieuses ou encore récréatives à travers le monde. Il s'agit de l'une des plantes les plus anciennement connues par l'Homme.

Les premières traces de l'usage thérapeutique du cannabis ont été retrouvées dans des textes chinois et égyptiens (Shennong bencao jing et le papyrus de Ramsseum). Certains de ces écrits décrivent les indications du cannabis alors que d'autres communiquent des informations à propos des différentes voies d'administration.

C'est au XIX^{ème} siècle qu'est apparu le cannabis dans nos pays occidentaux. En effet, suite aux conquêtes coloniales, les soldats et les médecins ont fait connaissance avec le haschich et ont importé du cannabis en Occident pour un usage personnel et récréatif. À partir de ce moment a commencé la découverte du haschisch, de ses plaisirs, de ses risques mais également de ses bienfaits. Quelques décennies plus tard, le cannabis commence à être prescrit dans le traitement de la douleur, des spasmes, de l'épilepsie, de l'asthme, du manque d'appétit ou encore dans le traitement de la migraine (Douek, 2020).

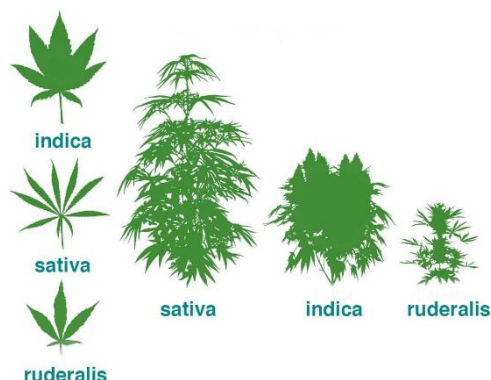
Au début du XX^{ème} siècle, l'engouement pour le cannabis diminue petit à petit suite à l'invention des vaccins, des analgésiques synthétiques, des seringues permettant l'administration des opiacés (morphine) et l'arrivée de l'aspirine. Le cannabis laisse sa place à la modernité. Cet épisode fut néanmoins plutôt bref puisque dans les années 1960 - 1970, différentes redécouvertes fortuites à propos des bienfaits thérapeutiques du cannabis lui

permettent de revenir au centre des recherches. La découverte du système endocannabinoïde en 1990 ouvre alors la voie au cannabis thérapeutique (*Le cannabis à travers l'Histoire* | CBX Medical, s. d.; Sorin, 2017).

1.2 Le cannabis et ses cannabinoïdes

1.2.1 La plante

Le cannabis est une plante faisant partie de la famille des *Cannabaceae*, du genre *Cannabis* et de l'espèce *sativa* L (L pour Linné). La classification est encore en discussion. Selon les auteurs, il existerait 3, voire 4 sous-espèces (ou variétés), à savoir : *sativa*, *indica*, *ruderalis* et pour certains, une quatrième, *kafiristanica*. Chacune de ces sous-espèces produit des actifs que l'on nomme « phytocannabinoïdes ». De nombreuses lignées de cannabis ont été créées par l'homme par hybridation entre sous-espèces ou variétés du genre, par sélection des plantes ou encore par le bouturage qui permet de les cloner à l'identique. C'est ainsi que chacun de ces cultivars (variétés hybrides) ont un profil bien spécifique en actifs (Douek, 2020).



N.B. : La quatrième sous-espèce dont parlent certains auteurs, la *kafiristanica*, ressemble très fortement à la sous-espèce *indica*.

Figure 1 : Représentation de trois sous-espèces du cannabis (CULTURE CANNABIS - Nuage de Chanvre - CBD Shop, s. d.)

En plus des phytocannabinoïdes, on retrouve d'autres composés dans cette plante tels que des terpènes, des flavonoïdes ou encore des stilbènes. Le cannabis est une plante dite « zéro déchet » car toutes les parties de la plante peuvent être utilisées. Les fleurs sont utilisées dans le domaine de la santé et les graines sont utilisées dans l'industrie alimentaire et cosmétique. Elles ont un intérêt nutritif car elles sont riches en oméga-3, en oméga-6 et en protéines (avec aminogramme complet¹). Les fibres sont utilisées pour faire des toiles, des livres, du cordage ou encore du textile. Les tiges, quant à elles, peuvent être utilisées dans la construction (Beaulieu & Rice, 2002 ; Pugle, s. d.).

¹ Contient les huit acides aminés essentiels

Cannabis sativa sativa - Faible teneur en THC - Très bonne qualité des fibres, des graines, de l'huile - CBD	Cannabis sativa ruderalis = chanvre sauvage - Faible teneur en THC
	Cannabis sativa kafiristanica = chanvre afghan - Forte teneur en THC
Cannabis sativa indica = chanvre indien - Forte teneur en THC	

Tableau 6 : Les différentes sous-espèces de cannabis et leur teneur en THC (Les différentes variétés de cannabis, s. d.)

1.2.2 Le système endocannabinoïde (SEC)

Le principe actif découvert en premier lieu dans la plante de cannabis est le THC. Dans les années nonante, un des récepteurs auquel se lie cet actif a été découvert. Il se nomme « CB1 ». Un deuxième récepteur a également été identifié. Il s'agit du récepteur CB2. A l'heure actuelle, on a uniquement connaissance de CB1 et CB2 mais il est probable que d'autres récepteurs soient découverts dans les années à venir.

Par la suite, les scientifiques se sont rendu compte que le corps humain produisait lui-même des substances se liant à ces différents récepteurs. Il s'agit des endocannabinoïdes. Les deux plus connus et étudiés sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Le système endocannabinoïde est donc un système composé des endocannabinoïdes, des récepteurs liant ces endocannabinoïdes ainsi que de cinq enzymes responsables de la biosynthèse et de la dégradation des endocannabinoïdes (Calvino, 2021; Venance et al., 2004).

- Trois enzymes biosynthétiques capables de convertir les précurseurs oméga-6 en AEA et en 2-AG :
 - La N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D-like (NAPE-PLD) ;
 - Deux di-acylglycérol lipases (DAGL) : DAGL α et β .
- Deux hydrolases inactivant l'AEA et le 2-AG :
 - L'amido hydrolase d'acide gras (FAAH) et
 - La monoacylglycérol lipase (MAGL), respectivement.

Ce système assure l'homéostasie d'un grand nombre de processus biologiques (le métabolisme, la sensation de douleur, la sensation d'appétit, la sensation de bien-être, la digestion, l'activité neuronale, la motricité, la fonction immunitaire, etc.). C'est pourquoi on retrouve les récepteurs à différents endroits de l'organisme. Le récepteur CB1 est présent

principalement au niveau des systèmes nerveux central et périphérique. En quantité beaucoup plus faible, on le retrouve également dans les tissus périphériques (testicules), l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Le récepteur CB2 s'exprime, à contrario, principalement au niveau du système immunitaire et est retrouvé en plus faible quantité au niveau du foie, de la moelle osseuse et de la peau (Beaulieu & Rice, 2002; Douek, 2020). Bien que les récepteurs CB1 et CB2 soient la cible des endocannabinoïdes, ils peuvent également être la cible d'autres cannabinoïdes. Il en existe en fait trois types :

- les cannabinoïdes endogènes, ou endocannabinoïdes, que l'on vient d'explicitier ;
- les cannabinoïdes ou phytocannabinoïdes issus de la plante de cannabis (ou d'autres plantes). Certains sont issus lors 1) de la biosynthèse enzymatique dans et par la plante, 2) de la transformation chimique pendant les processus d'extraction/stockage (indépendamment de la plante) et 3) le métabolisme hépatique une fois ingérés ;
- les cannabinoïdes de synthèse utilisés dans le monde médical à des fins thérapeutiques ou dans la recherche pour les études de mode d'action.

Tous interagissent donc de manière directe ou indirecte avec les récepteurs du SEC (Douek, 2020; Sorin, 2017).

Les phytocannabinoïdes majeurs, les plus connus, sont le THC (psychoactif) et le CBD (non psychoactif). Il existe également beaucoup d'autres cannabinoïdes que l'on nomme « phytocannabinoïdes mineurs ». Parmi ceux-ci, on peut citer le cannabigérol (CBG), le cannabinol (CBN) ou encore le cannabichromène (CBC). A l'heure actuelle, on compte plus de 560 constituants connus (Douek, 2020; ElSohly et al., 2017).

Il est intéressant de noter que la plante fraîche ne contient pas / peu de THC, de CBD ou de CBG. En effet, les composés y sont bel et bien présents mais sous leur forme acide (THCA, CBDA, CBGA). Ces acides phytocannabinoïdes ne sont pas stables. Lorsqu'ils sont exposés à la chaleur (pyrolyse pendant le fumage ou la cuisson), aux rayonnements ou spontanément pendant le stockage (à température ambiante), les composés subissent des réactions de décarboxylation du groupe COOH et de « réarrangement spontané » par oxydation. Ces réactions, qui peuvent avoir lieu naturellement dans la plante fraîche, se passent généralement plutôt lors des processus d'extraction / séchage ou lorsque la plante est fumée (*Phytocannabinoïdes et Terpénoïdes – Les principaux composés du Cannabis* | Swiss Medical Cannabis SA, 2019).

1.3 La pharmacocinétique du cannabis

La pharmacocinétique peut être définie comme étant la science qui étudie, en fonction du temps, le devenir du médicament dans l'organisme humain ou animal. Elle prend alors en compte son absorption, sa distribution, son métabolisme (les différentes transformations que la substance subit) et son élimination (*Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique*, s. d.). La pharmacocinétique du cannabis va dépendre de la voie d'administration. Les données publiées à ce jour sur la pharmacocinétique du THC et CBD sont essentiellement liées à la voie inhalée et orale, c'est pourquoi celles-ci seront détaillées ci-dessous.

1.3.1 Absorption

Lorsque le cannabis est inhalé, l'absorption est très rapide. Cette voie permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique mais une certaine quantité des molécules actives sera perdue dans l'air. La concentration plasmatique maximale (C_{max}), pour le THC et le CBD, est atteinte après trois à dix minutes. Le THC et le CBD ont des biodisponibilités de 10 à 35% et de 31 % respectivement. Ces différents paramètres peuvent varier en fonction du sujet, du nombre d'inhalation, de la durée et du volume des inhalations mais également de l'intervalle entre les inhalations. La pharmacocinétique des cannabinoïdes vaporisés et fumés est comparable (Goullé et al., 2008 ; Klumpers & Thacker, 2019 ; Lucas et al., 2018).

Par voie orale, la biodisponibilité est plus faible, avec une concentration plasmatique autour de 6% et une C_{max} atteinte plus lentement (120 minutes). Le THC et le CBD subissent des dégradations au passage dans l'estomac et étant liposolubles, leur absorption est très variable. Ces molécules subissent ensuite un premier passage hépatique pour y être catabolisées en divers métabolites. La concentration plasmatique après administration orale de THC atteint environ 10% de celle obtenue par voie pulmonaire, à dose équivalente (Goullé et al., 2008 ; Klumpers & Thacker, 2019 ; Lucas et al., 2018).

L'absorption du THC et du CBD est influencée par la prise de nourriture avant ou pendant leur administration. Deux études chez l'Homme (Lunn 2019, Stott 2013) ont montré que les aliments riches en graisses retardaient considérablement le temps d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) et augmentaient les concentrations maximales moyennes de CBD, de THC et de son principal métabolite actif, le 11-OH-THC, comparé à une prise à jeun (Lunn et al., 2019; Stott et al., 2013).

1.3.2 Distribution

La distribution peut être affectée par la taille, la composition corporelle et les états pathologiques (peuvent influencer la perméabilité des barrières hémato-tissulaires). Le THC et le CBD se distribuent tout d'abord au sein de tissus très vascularisés tels que les poumons, le cœur, le cerveau ou le foie. Par la suite, ils atteignent les tissus moins vascularisés et un équilibre se crée entre la distribution dans les tissus vascularisés et ceux qui le sont moins. Le THC et le CBD peuvent se retrouver dans le placenta ou dans le lait maternel (Beirness & Porath, 2022). Lors d'une utilisation chronique, le THC et le CBD, étant très lipophiles, se distribuent préférentiellement dans les tissus adipeux. Ils y sont stockés et sont relargués dans la circulation sanguine petit à petit, ce qui peut entraîner la persistance de l'activité des cannabinoïdes pendant plusieurs semaines après l'administration (Goullé et al., 2008 ; Klumpers & Thacker, 2019 ; Lucas et al., 2018).

1.3.3 Métabolisme

Le métabolisme des cannabinoïdes est assez complexe. Le métabolisme de THC est essentiellement hépatique. Les principales enzymes responsables sont les cytochromes P450 (CYP450) telles que le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4. Le métabolite actif majoritaire est le 11-hydroxy-THC (on en dénombre une centaine au total). Ce dernier est retrouvé dans le sang, tout d'abord à des concentrations équivalentes et ensuite à des concentrations plus élevées que celles du THC. Il possède des propriétés psychoactives équivalentes voire supérieures au THC. Il contribue donc à l'effet psychoactif du cannabis. Le 11-hydroxy-THC est ensuite métabolisé en 11-carboxy-THC qui subit une dernière métabolisation avant d'obtenir la forme finale. Ce métabolisme peut également avoir lieu dans d'autres tissus qui comportent le CYP3A4 (l'intestin grêle par exemple). Le CBD est également métabolisé au niveau hépatique par les enzymes CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6. Il est tout d'abord transformé en 7-OH-CBD qui subit encore d'autres modifications mais la pharmacologie de ces métabolites reste inconnue actuellement (Goullé et al., 2008; Klumpers & Thacker, 2019; Lucas et al., 2018).

1.3.4 Élimination

La demi-vie du THC varie énormément et est donc difficile à estimer. On observe une demi-vie initiale plutôt courte (6 minutes) et une demi-vie, dite terminale, plus longue (22 heures). Ces deux paramètres sont influencés par l'équilibre entre le stockage dans les tissus adipeux et le relargage dans le sang.

L'élimination des cannabinoïdes est essentiellement fécale mais on peut retrouver de plus faibles traces dans les urines. Après administration orale, 30 à 65% des cannabinoïdes sont éliminés via les fèces (5% sous forme inchangée) et 15 à 30% sont éliminés via les urines (0,05% sous forme inchangée).

Le CBD présente un profil d'élimination similaire à celui du THC avec une demie-vie terminale pouvant aller jusqu'à 31 heures lorsque le cannabis est inhalé (Goullé et al., 2008 ; Klumpers & Thacker, 2019 ; Lucas et al., 2018).

1.3.5 Ce que l'enquête révèle

A la question « *En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?* », un pharmacien a répondu « *J'attends un descriptif exact des molécules et de TOUTES les données pharmacocinétiques.* »

Les études actuellement disponibles mettent principalement en lumière la pharmacocinétique du THC et du CBD par voie orale et par inhalation. D'autres études cliniques comparant, chez un même individu (pour diminuer la variation interindividuelle), différentes voies d'administration, ainsi que différentes variétés ou formulations seraient nécessaires afin d'acquérir une compréhension plus précise du devenir des composés actifs. Augmenter le nombre d'études permettrait en outre de définir précisément la fenêtre thérapeutique du cannabis médical et d'éviter des échecs thérapeutiques lors de son utilisation.

1.4 Les différentes voies d'administration du cannabis

1.4.1 La voie d'administration non recommandée pour un usage médical

Dans un cadre médical, fumer le cannabis avec ou sans tabac n'est certainement pas la meilleure option.

La température de la braise varie entre 400 et 600°C, ce qui dégage de nombreux produits toxiques et détruit près de la moitié des principes actifs de la plante par pyrolyse. Les goudrons, les métaux lourds, le monoxyde de carbone, le benzène, le toluène, le naphthalène, les particules et les hydrocarbures polycycliques issus de la combustion et de la pyrolyse sont responsables de maladies cardiovasculaires et respiratoires et de différents cancers (Douek, 2020).

1.4.2 Les voies d'administration recommandées pour un usage médical

En pratique, les cannabinoïdes sont généralement inhalés (vaporisation) ou pris par voie orale ; la voie rectale, l'administration sublinguale, l'administration transdermique, les collyres et les aérosols n'ont été utilisés que dans quelques études (Bridgeman & Abazia, 2017).

1.4.2.1 *La vaporisation*

La vaporisation est un processus de chauffage doux de tout type de végétaux permettant de libérer leurs principes actifs sous forme de vapeur. Bien que la vaporisation et la combustion utilisent la chaleur pour libérer les principes actifs des herbes, les différences majeures sont la température utilisée et les sous-produits résultants de chaque méthode.

Lorsqu'il est vaporisé, le végétal reste en dessous de son point de combustion (environ 230°C). Chaque composé d'une matière végétale possède son propre point d'ébullition.

Les températures optimales d'extraction des principaux composés du cannabis recherchés pour leurs effets sont :

- variables de 160°C à 220°C pour les cannabinoïdes et notamment, le THC (157°C), le CBN (185°C) et le CBD (180°C) ;
- variables de 150 à 198°C pour les terpènes et notamment, le myrcène (168°C) et le pinène (155°C) ;
- variables de 130°C à 150°C pour les flavonoïdes.

Le réglage de la température d'un vaporisateur est donc un paramètre crucial qui varie entre 160 à 220°C.

La biodisponibilité des composés inhalés avec un vaporisateur est beaucoup plus importante qu'avec l'ingestion, la voie sublinguale et l'application cutanée. Cette voie d'administration est, pour cette raison, intéressante dans le traitement des douleurs aiguës intenses ou paroxystiques, dans le traitement des spasmes musculaires ou dans le cas de nausées.

Si les risques de la vaporisation sont minimes comparés à ceux du cannabis fumé, il faut cependant noter que la vapeur chaude peut provoquer quelques irritations des voies respiratoires chez les personnes plus sensibles (Douek, 2020 ; Michka & Coll, 2021).

1.4.2.2 La voie orale

La prise par voie orale est une méthode courante d'administration médicale du cannabis, qui implique de manger ou de boire des aliments ou des boissons infusés de cannabis, de prendre des gélules ou des comprimés de cannabis contenant des extraits de plantes ou encore de déposer quelques gouttes d'huile sur la langue grâce à un compte-goutte ou de les ingérer avec une pipette doseur. L'effet de la voie orale peut être prolongé par des procédés galéniques et peut donc durer plusieurs heures. Cela peut être avantageux pour les patients souffrant de douleurs chroniques ou d'autres affections nécessitant un soulagement prolongé. Les principaux avantages présentés par l'administration orale de cannabinoïdes comprennent les concentrations / doses standardisées et une voie d'administration non compliquée. Les huiles et les capsules permettent actuellement un dosage plus pratique et plus précis que les jus ou les thés de la plante crue. Néanmoins, l'absorption est erratique et variable. La faible biodisponibilité orale est attribuée au métabolisme de premier passage dans le tissu hépatique et l'acidité gastrique (Douek, 2020 ; Hand et al., 2016 ; Michka & Coll, 2021).

1.4.2.3 La voie sublinguale

Cette méthode très courante implique de placer une dose de cannabis sous la langue, où elle est absorbée directement dans la circulation sanguine à travers les muqueuses sublinguales. Cette méthode est considérée comme un moyen efficace d'administrer des cannabinoïdes à des doses précises, avec un délai d'action rapide et une biodisponibilité accrue par rapport à d'autres voies d'administration telle que l'administration orale. Cependant, comme expliqué au point 2.3.5, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'utilisation sublinguale de cannabis, ainsi que pour établir des protocoles de dosage et de sécurité appropriés pour cette voie d'administration (Hand et al., 2016).

1.4.2.4 La voie cutanée

L'application sur la peau, généralement locale sur la zone affectée, de produits à base de cannabis tels que des crèmes, des pommades, des lotions, des baumes ou des huiles, est souvent utilisée pour soulager la douleur, l'inflammation et d'autres affections dermatologiques comme l'eczéma ou le psoriasis. Il existe également des patchs qui permettent une libération prolongée des principes actifs. Ceux-ci sont libérés durant un certain laps de temps, les concentrations plasmatiques restent stables durant tout ce temps et on obtient donc une action durable. Dans ce cas, l'absorption systémique est généralement minime. Cela permet de diminuer les effets

indésirables dus aux différents actifs mais également de ne pas être soumis à l'effet psychoactif engendré par le THC pouvant être présent dans la préparation (Douek, 2020 ; Michka & Coll, 2021).

1.4.2.5 La voie rectale

La prise par voie rectale est une méthode d'administration peu courante du cannabis médical, qui nécessite l'insertion d'un suppositoire ou d'un autre produit à base de cannabis dans le rectum. Cette méthode est généralement utilisée pour traiter la douleur, les spasmes musculaires, la nausée ou les vomissements et les troubles pelviens ou prostatiques lorsque l'administration orale ou inhalée est compromise (nausées, vomissements, lésions buccales). Le THC n'est que très peu absorbé par voie rectale, contrairement à sa prodrogue, l'hémisuccinate de THC. Ce dérivé synthétique du THC est un promédicament ester soluble dans l'eau qui est converti en THC à l'intérieur du corps. Il a été développé pour surmonter la faible biodisponibilité du THC lorsqu'il est pris par voie rectale. Cela, combiné à une réduction du phénomène de premier passage hépatique, conduit à une biodisponibilité plus élevée du THC (52 à 61 %) par voie rectale par rapport à la voie orale. Chez l'Homme, une administration rectale de 2,5 à 5,0 mg d'hémisuccinate de THC a entraîné des pics de concentrations plasmatiques de THC converti dans le corps allant de 1,1 à 4,1 ng/mL, dans un délai de deux à huit heures (Canada, 2018; Michka & Coll, 2021).

Cette méthode peut néanmoins être inconfortable pour certains patients et peut provoquer des effets secondaires tels que des crampes ou des saignements rectaux (Douek, 2020 ; Michka & Coll, 2021).

1.4.3 Discussion

La diversité des spécialités à base de cannabis disponibles sur le marché est importante pour offrir des options variées aux patients et aux professionnels de la santé. En combinant différentes voies d'administration, il est possible d'optimiser les effets thérapeutiques du cannabis médical tout en minimisant les effets secondaires. Par exemple, l'utilisation d'une voie orale et d'une administration locale peut être particulièrement efficace pour traiter une inflammation.

Toute méthode d'administration du cannabis peut comporter des risques et des effets secondaires potentiels, en particulier si la posologie n'est pas correctement adaptée à la condition médicale et aux besoins individuels du patient. Il est donc crucial que les

professionnels de la santé soient bien informés sur les différentes options d'administration du cannabis médical et qu'ils travaillent en étroite collaboration avec les patients pour déterminer la méthode la plus appropriée pour chaque cas spécifique.

1.5 Les indications du cannabis médical

La recherche scientifique sur les avantages thérapeutiques potentiels du cannabis connaît une croissance exponentielle. Les études publiées dans ce domaine ne cessent de progresser (Pubmed, « medical cannabis » : 131 162 résultats le 28/06/2023).

De plus en plus de pays autorisent l'utilisation de traitements à base de cannabis. Les indications approuvées du cannabis médical peuvent être nombreuses mais varient en fonction des pays. Parmi ces indications, on peut citer les situations suivantes :

- soins palliatifs ;
- nausée et vomissements induits par la chimiothérapie ;
- perte d'appétit, anorexie chez les patients atteints du sida ou d'un cancer et de l'anorexie mentale ;
- sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, traumatisme médullaire et maladies de la moelle épinière ;
- épilepsie ;
- douleurs chroniques (inflammatoires et neuropathiques) ;
- douleurs chroniques d'étiologie différente surtout dans des cas où des traitements traditionnels ont été essayés et ont échoué ;
- douleurs causées par un cancer ;
- dystonies ;
- syndrome de Gilles de la Tourette ;
- glaucome ;
- anxiété et dépression ;
- troubles du sommeil ;
- syndrome de stress post-traumatique ;
- autisme ;
- symptômes de sevrage de l'alcool et des opioïdes ;
- maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ;
- déranocytose ;

- maladie de Huntington ;
- certains symptômes de la maladie de Parkinson ;
- certains symptômes de la maladie d'Alzheimer ;
- dermatoses et traitements des muqueuses.

Si la liste des applications semble longue, elle n'a, à ce jour, pas encore rencontré de consensus médical. En raison de la production et des restrictions gouvernementales, peu d'études cliniques rigoureuses sont disponibles.

En 2017, les Académies nationales des sciences de l'ingénierie et de la médecine (NASEM) ont réalisé et publié une analyse documentaire complète sur les effets du cannabis et des cannabinoïdes sur la santé. Le comité qui a mené l'étude et rédigé le rapport a examiné plus de 10 000 études scientifiques publiées depuis 1999 pour parvenir à près de 100 conclusions. Les différentes applications recensées ont été classées en fonction du niveau de preuve scientifique (substantielle et concluante, modérée ou limitée).

Le NASEM a conclu qu'il existe des preuves concluantes ou substantielles que le cannabis ou les cannabinoïdes sont efficaces (1) pour le traitement de la douleur chronique chez les adultes, (2) comme antiémétiques dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et (3) pour améliorer le syndrome de spasticité musculaire dans la SEP.

Bien qu'il existe des études scientifiques pour les autres indications, elles n'ont pas encore, selon le NASEM, la rigueur nécessaire pour pouvoir conclure de façon formelle sur l'efficacité du cannabis sur ces autres conditions (National Academies of Sciences et al., 2017).

Certains pays, comme la France, ont opté pour une approche plus stricte quant aux indications de l'utilisation du cannabis médical. En exemple, l'expérimentation légale autour du cannabis thérapeutique menée en France dans laquelle seules cinq situations cliniques (sélectionnées sur le niveau de preuve) sont concernées :

- douleurs neuropathiques réfractaires (c'est-à-dire résistantes) aux médicaments ;
- certaines formes d'épilepsie sévère et pharmacorésistance ;
- effets indirects de la chimiothérapie comme les nausées, les vomissements et la perte d'appétit ;
- soins palliatifs ;
- spasticité douloureuse de la sclérose en plaques et des autres pathologies du système nerveux central (Naudon & Barroyer, 2022).

À contrario, dans d'autres pays comme les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Italie et les Etats-Unis, le cannabis peut être prescrit par tout médecin et aucune indication spécifique n'est listée. Cela relève de la responsabilité du prescripteur (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2018).

1.5.1 Ce que l'enquête révèle

Si on se réfère aux résultats de l'enquête, les pharmaciens semblent bien informés des diverses indications potentielles du cannabis médical. Les réponses fournies correspondent à ce qui est actuellement connu sur le sujet (cf. Tableau 4).

1.6 La prescription et la déprescription du cannabis médical

La posologie dépendant de chaque patient, l'instauration d'un traitement à base de cannabis demande à suivre ce que l'on appelle le « principe de titration », c'est-à-dire une augmentation progressive des doses administrées au patient jusqu'à obtention de la posologie minimale efficace et tolérée par le patient. Le THC pouvant provoquer des effets indésirables, cela permet de les prévenir au maximum et de diminuer les risques d'interruption du traitement (Authier, 2021).

La déprescription doit avoir lieu si aucun bénéfice thérapeutique significatif n'est observé, si des effets indésirables graves surviennent (réaction psychotique, idées ou comportements suicidaires, troubles cardiovasculaires, etc.), en cas de grossesse (sauf si la balance bénéfices/risques est favorable) ou encore en cas mésusages et de comportements addictifs. Le traitement doit être arrêté progressivement de manière à prévenir de potentiels symptômes de sevrage (Authier, 2021).

1.7 Les précautions d'emploi du cannabis médical

1.7.1 Les effets indésirables du cannabis médical

Il est important de mentionner que les risques associés à la consommation de cannabis sont à différencier en fonction de son usage, à savoir médical ou récréatif.

Dans un cadre médical, les produits mis à disposition visent à maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires potentiels. Chacun réagit néanmoins différemment au cannabis et la réaction d'une même personne varie d'une utilisation à l'autre. Les types de principes actifs et leur concentration peuvent moduler cette balance. On sait

aujourd'hui que les effets secondaires psychoactifs sont liés principalement au THC mais sont limités par la présence de CBD (cf.1.7.4.1).

Le cannabis étant une substance puissante pouvant agir un peu partout dans l'organisme, certains effets classés comme « indésirables » par certains patients peuvent être, à contrario, recherchés par d'autres patients (par exemple, l'augmentation de l'appétit due au THC) (Grotenhermen, 2004).

L'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction a publié un rapport des données scientifiques actuelles concernant, entre autres, les effets indésirables observés dans divers essais contrôlés randomisés. En général, les effets indésirables observés dans les différents essais sont des effets qui peuvent être observés avec d'autres médicaments utilisés actuellement (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2018). Wang et al ont examiné ces essais et cet examen démontre qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'effets indésirables chez les patients prenant des cannabinoïdes par comparaison à un groupe placebo (Wang et al., 2008). En 1999, les National Academies of Science des États-Unis étaient déjà arrivés à cette conclusion (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., 2018).

En 1999 également, une enquête à propos des effets indésirables du cannabis, réalisée par l'Association allemande pour le cannabis médical, a été menée auprès d'utilisateurs de cannabis à des fins thérapeutiques. 75% des patients ont déclaré ne pas ressentir d'effets indésirables, 20% ont expliqué avoir des effets indésirables moyens et 1% ont parlé d'effets indésirables importants (Grotenhermen, 2004).

Les observations mentionnées ci-dessus ne prévalent que pour le cannabis médical et non pour le cannabis récréatif qui, rappelons-le, est beaucoup plus riche en THC.

Le cannabis a un profil d'innocuité supérieur à celui de nombreux autres médicaments, aucun décès n'ayant été signalé en raison d'une surdose.

1.7.1.1 Effets indésirables aigus : effets psychoactifs

Ces effets indésirables sont liés à la concentration en THC (Douek, 2020 ; Grotenhermen, 2004).

- Sédation.
- Euphorie.
- Dépression.
- Anxiété.
- Peur de la mort.

- Mémoire et perception du temps perturbées.
- Hallucinations.
- Dégradation très faible des performances psychomotrices.

1.7.1.2 Effets indésirables aigus : effets physiques

- Bouche sèche.
- Troubles du mouvement et/ou de l'élocution.
- Faiblesse musculaire.
- Accélération de la fréquence cardiaque.
- Diminution de la pression artérielle en position debout (parfois accompagnée d'une sensation de vertige).
- Nausées et maux de tête (très rares).

L'ensemble des effets indésirables aigus cités ci-dessus dépendent de la dose administrée. Ils peuvent apparaître plus ou moins rapidement en fonction de la voie d'administration et disparaissent dans les quelques heures qui suivent le traitement ou dans les un à trois jours qui suivent le traitement (Grotenhermen, 2004).

1.7.1.3 Posologie et seuil des effets psychotropes

En ce qui concerne la relation entre la posologie et les effets psychotropes, il a été établi qu'une dose inhalée de 0,045 à 0,1mg/kg de THC (c.-à-d. pour une personne de ~ 65 kg, une dose inhalée individuelle de 3 à 6mg de THC) suffirait pour atteindre le seuil des effets psychotropes et qu'une dose inhalée de 0,15 à 0,3mg/kg de THC (c.-à-d. une dose inhalée individuelle de 10 et 20mg de THC) suffirait pour produire une intoxication importante. Par voie orale, une dose de 0,15 à 0,3mg/kg de THC (c.-à-d. une dose orale individuelle de 10 à 20mg de THC) suffirait pour atteindre le seuil des effets psychotropes et une dose de 0,45 à 0,6mg/kg de THC (c.-à-d. une dose orale individuelle de 30 et 40mg de THC) suffirait pour produire une intoxication (Canada, 2018).

1.7.1.4 Effets indésirables dus à une thérapie de longue durée

Les cannabinoïdes peuvent avoir des effets néfastes sur les hormones féminines et masculines mais dans le cas d'une utilisation médicale du cannabis, ces effets ont une importance clinique minimale (*Association Internationale pour le Cannabis Médical*, s. d.).

Les deux effets indésirables les plus observés sont le développement d'une tolérance et/ou d'une dépendance (due au THC). La tolérance peut être définie comme une diminution de la réponse à un médicament administré de manière répétitive. L'organisme s'habitue à sa présence et il est donc nécessaire d'augmenter les doses prises par le patient afin d'obtenir à

nouveau une réponse favorable de l'organisme. La dépendance est une envie irrésistible de consommer une substance, d'une part, pour continuer à ressentir ses effets et d'une autre part, pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage (Muller et al., 1999).

L'enquête a révélé qu'un grand nombre de pharmaciens se posent des questions à propos de la dépendance due au cannabis médical. A la question « *En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?* », les réponses récoltées sont « *L'éventuelle dépendance que pourrait acquérir des patients* », « *Où est la frontière entre l'usage médicamenteux et la dépendance* », « *Qu'en est-il de la dépendance et de la tolérance pour les patients ?* ».

Dans la plante de cannabis, le THC est la molécule connue responsable de ces deux phénomènes. Néanmoins, il est important de spécifier que les cannabinoïdes sont des molécules induisant une dépendance moindre que celle induite par d'autres drogues (cf. Tableau 7) (Quertemont & Tirelli, 2010; Roques & Kirsch, 2010).

	Héroïne (opioïdes)	Cocaïne	MDMA	Psycho-stimulants	Alcool	Benzodiazépines	Cannabinoïdes	Tabac
Dépendance physique	très forte	faible	très faible	faible	très forte	moyenne	faible	forte
Dépendance psychique	très forte	forte mais intermittente	(?)	moyenne	très forte	forte	faible	très forte
Neurotoxicité	faible	forte	très forte (?)	forte	forte	0	0	0
Toxicité générale	forte (a)	forte	éventuellement forte	forte	forte	très faible	très faible	très forte
Dangerosité sociale	très forte	très forte	faible (?)	faible (exceptions possibles)	forte	faible (b)	faible	(cancer)
Traitements substitutifs ou autres existants	oui	oui	non	non	oui	non recherché	non recherché	oui

Tableau 7 : Représentation des facteurs de dangerosité des drogues (Roques & Kirsch, 2010)

Il y a quelques années, les scientifiques pensaient que le CBD était un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes. Depuis 2005, on sait que ces récepteurs sont porteurs de différents sites de liaison que l'on appelle « site de liaison orthostérique » (= site actif) (Cf. Figure 2) et « site de liaison allosterique ». Dans ce contexte, il a été démontré que le CBD est une molécule se fixant au site de liaison allosterique (on dit alors qu'il s'agit d'un modulateur allosterique) tandis que le THC est une molécule se liant au site orthostérique. C'est un aspect assez intéressant dans un cadre thérapeutique puisque le modulateur allosterique (CBD) a pour rôle de moduler l'activité du THC, agoniste partiel des récepteurs aux cannabinoïdes. Pour rappel, le THC est psychoactif et addictif (contrairement au CBD). Lors d'une administration

concomitante de THC et de CBD, le CBD, en tant que modulateur allostérique négatif, diminue l'activité du THC. Il y aura donc une diminution des effets recherchés de cette molécule mais également une diminution des effets moins recherchés du THC comme les effets psychoactifs et la dépendance. De cette manière, il est possible, en fonction de la variété de cannabis utilisée, de prédire l'importance du phénomène de dépendance qui peut être observé (Calvino, 2021; Scanlan et al., 2022).

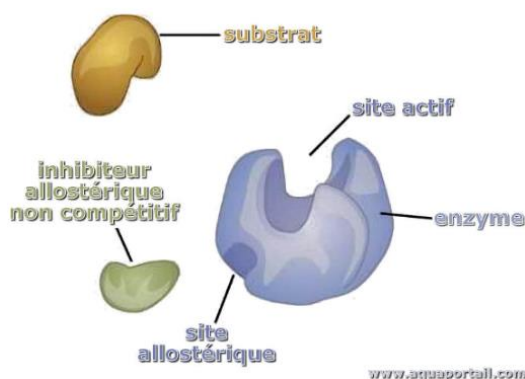


Figure 2 : Représentation de la configuration d'une enzyme et des différents sites de liaisons (Enzyme allostérique : définition et explications, s. d.)

1.7.1.5 Discussion

Il est interpellant de constater que de nombreux pharmaciens se focalisent sur le potentiel de dépendance du cannabis médical. En effet, bien des médicaments sur le marché, tels que les antidépresseurs ou les benzodiazépines, ont un potentiel de dépendance plus important et sont souvent prescrits de manière excessive et sur des périodes prolongées au-delà des recommandations. Il est regrettable que les pharmaciens et prescripteurs ne soient pas plus conscients de ces réalités et qu'ils continuent à stigmatiser le cannabis médical en se concentrant sur un risque de dépendance qui est en réalité beaucoup moins important que celui de nombreux autres médicaments couramment prescrits.

1.7.2 Les contre-indications du cannabis médical

Les deux contre-indications principales sont l'utilisation du cannabis médical chez la femme enceinte et chez la femme allaitante. Dans le cas d'une thérapie aux cannabinoïdes, une méthode de contraception est indispensable chez les femmes en âge de procréer (Douek, 2020).

Les cannabinoïdes passant la barrière placentaire et modifiant sa perméabilité, une consommation régulière de cannabis pendant la grossesse peut mener à une prématurité, un retard de croissance intra-utérin, un petit poids à la naissance et à des tremblements néonataux. Les enfants entre dix et seize ans présentent également des particularités lorsque la maman a

consommé du cannabis régulièrement durant la grossesse : troubles de l'attention, hyperactivité et perturbation de certains tests comportementaux et certaines fonctions exécutives (Beirness & Porath, 2022; *CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte*, s. d.; Navarrete et al., 2020).

Les cannabinoïdes passent également dans le lait maternel et y restent pendant plusieurs jours après la consommation de cannabis. Étant lipophile et de faible poids moléculaire, le THC est stocké dans les tissus graisseux du nourrisson après ingestion. Il y a donc un risque pour la croissance de l'enfant et pour son neurodéveloppement. Le THC met six jours à être éliminé et est retrouvé dans l'urine et les selles des enfants allaités (Beirness & Porath, 2022; *CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte*, s. d.; Skelton et al., 2020).

Le cannabis médical est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques, de troubles psychotiques, de dépendance et étant à risque plus élevé de chutes (CBIP, 2019).

1.7.3 Les interactions médicamenteuses et alimentaires

Certains médicaments peuvent interagir avec les cannabinoïdes et modifier leur efficacité, augmenter le risque d'effets indésirables, augmenter le risque d'altération de la vigilance ou encore augmenter le risque d'hépatotoxicité (Authier, 2021).

Augmentation du risque d'effets indésirables liés au THC	Diminution de l'efficacité du THC, de son principal métabolite et du CBD	Augmentation des risques d'altération de la vigilance	Augmentation du risque d'hépatotoxicité
- Antifongiques azolés (kétoconazole) - Inhibiteurs de protéase (ritonavir) - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine) - Inhibiteurs calciques (vérapamil)	- Antiépileptiques (carbamazépine) - Millepertuis - Rifampicine	- Médicaments sédatifs (benzodiazépines) - Clobazam	- Valproate de sodium

- Certains antibiotiques tels que les macrolides (érythromycine) - Jus de pamplemousse			
---	--	--	--

Tableau 8 : Les interactions médicamenteuses et alimentaires des cannabinoïdes (Authier, 2021)

Les cannabinoïdes interagissent également avec la phénytoïne, la warfarine et le stiripentol. Étant donné leur marge thérapeutique étroite, il est crucial de surveiller attentivement l’augmentation potentielle des effets indésirables de ces trois médicaments. Une augmentation du risque d’effets indésirables de certains anticancéreux (due à une augmentation de la concentration plasmatique ou une diminution de leur élimination) et une diminution de l’efficacité de ceux-ci (due à une diminution de leur concentration plasmatique) a aussi été observée. (Authier, 2021).

Les CYP450 et les UGT (des glucuronosyltransférases) étant nécessaires au métabolisme de nombreuses autres substances, ils peuvent être à l’origine d’échecs thérapeutiques ou d’évènements indésirables graves (Cf. Tableau 9) (Bouquié, 2015).

Tableau 1. CYP450 et UGT impliqués dans le métabolisme des cannabinoïdes – inhibition des CYP450 et UGT par les cannabinoïdes (d’après [16]).

		Cytochromes P450								UGT				
		1A1	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	1A7	1A8	1A9	1A10	2B7
Substrat	THC													
	CBD													
	CBN													
Inhibiteur	THC													
	CBD													
	CBN													

Inconnu

Substrat/inhibiteur faible ou nul

Substrat/inhibiteur potentiel

Substrat/inhibiteur in vivo

Tableau 9 : Importance des interaction cannabinoïdes - CYP450 et cannabinoïdes - UGT (Bouquié, 2015)

1.7.4 Le cannabis médical et la conduite

Plusieurs facteurs déterminent l’impact d’un médicament sur l’aptitude à conduire : la nature de la substance active, le type d’effets indésirables qu’elle peut provoquer (altération de la vigilance, de la coordination, du comportement, de la vision, etc.), la posologie, la voie d’administration, la pathologie du patient, les interactions avec d’autres médicaments ou une prise concomitante d’alcool.

Dans le cas d'une thérapie à base de cannabis, la prudence est de mise en début de traitement, jusqu'à ce que la posologie adéquate pour le patient ait été trouvée. Les cannabinoïdes, surtout le THC, peuvent altérer la vigilance et diminuer les réflexes pendant au moins quatre heures après la prise du médicament (Authier, 2021).

La conduite sous l'influence de drogues, quelles qu'elles soient, est interdite en Belgique (AWSR, 2021). Chaque pays où le cannabis médical est légal possède une législation différente. Dans certaines régions des États-Unis et du Canada, les patients sont autorisés à conduire après avoir consommé du cannabis médical. Dans d'autres pays, comme en Irlande, les patients sont exemptés de poursuite, à la suite d'un contrôle routier par exemple, en prouvant que le cannabis médical leur a été prescrit et que leurs facultés n'étaient pas affaiblies (Authier, 2021).

En France, le Code de la route interdit la conduite après usage de produits classés comme stupéfiants. Néanmoins, en ce qui concerne le Sativex®, il n'est pas formellement interdit de conduire après administration mais il est fortement conseillé de ne pas conduire, dès la période d'adaptation de la posologie jusqu'à stabilisation de celle-ci. À l'avenir, il se pourrait que les produits riches en CBD mais pauvres en THC (concentration inférieure à 0,3%) de qualité pharmaceutique ne soient pas considérés comme « stupéfiants ». Cela permettrait de ne pas les contre-indiquer pour la conduite de véhicules (Authier, 2021).

La question de l'aptitude à la conduite d'un véhicule pour les patients traités au cannabis médical ne devrait pas être considérée sous l'angle « stupéfiant » du produit mais bien comme celle de l'aptitude à conduire au même titre que tous les autres psychotropes (Authier, 2021).

1.7.4.1 Les cannabinoïdes et les tests salivaires

Les différents professionnels de la santé se demandent souvent si la consommation de produits à base de cannabis (produits au CBD ou médicaments par exemple) peut donner un résultat positif au test salivaire. La réponse est oui. Le test salivaire, qui détecte les traces de THC, peut s'avérer positif lors de la prise de produits à base de CBD (non détecté par le test), telles que des huiles de CBD administrées en sublingual, dont le taux résiduel de THC est inférieur à 0,3% ou lors de la prise de médicaments à base de cannabis, contenant du THC. Cela n'est bien entendu pas systématique et dépend de la quantité de produit absorbé, de la fréquence de prise, du laps de temps qui s'est écoulé entre le moment de la prise et le test, mais aussi du test en lui-même (*CBD et Test Salivaire*, s. d.).

Si le test s'avère positif, la première chose à faire est de demander un test sanguin ou urinaire. Ensuite, il est important de réunir les preuves démontrant l'utilisation de cannabis légal (emballages, factures).

En tant que pharmacien, deux conseils principaux peuvent être délivrés aux patients.

- 1) Bien boire de l'eau après la prise d'un produit à base de cannabis, de manière à limiter la probabilité d'un résultat positif au test salivaire.
- 2) En règle générale, si vous consommez du CBD de manière modérée et occasionnelle, attendre environ 6 à 8 heures après la prise permettrait de conduire en toute sécurité sans risque de dépistage positif au THC. Pour une consommation plus régulière, un délai minimal d'au moins 24 heures après la prise est conseillé pour éviter toute détection (*Drogues Info Service*, s. d.).

Chapitre 2 : Où en est la législation et quelles sont les perspectives pour la Belgique ?

2.1 La légalisation du cannabis médical

2.1.1 La législation du cannabis médical en Europe

Actuellement, plusieurs pays autorisent partiellement ou totalement l'utilisation du cannabis médical. En Europe, on peut citer la France (dans le cadre de l'expérimentation), l'Allemagne, le Luxembourg, l'Italie, le Portugal, les Pays-Bas ou encore l'Espagne (*Eurotox-TB-2018-Bruxelles_4tma.pdf*, s. d.). Néanmoins, chacun de ces pays dispose de sa propre législation (cf. Figure 3). Comme expliqué au point 1.5, certains d'entre eux autorisent le cannabis médical pour un éventail d'indications alors que d'autres s'en tiennent à quelques indications précises uniquement.

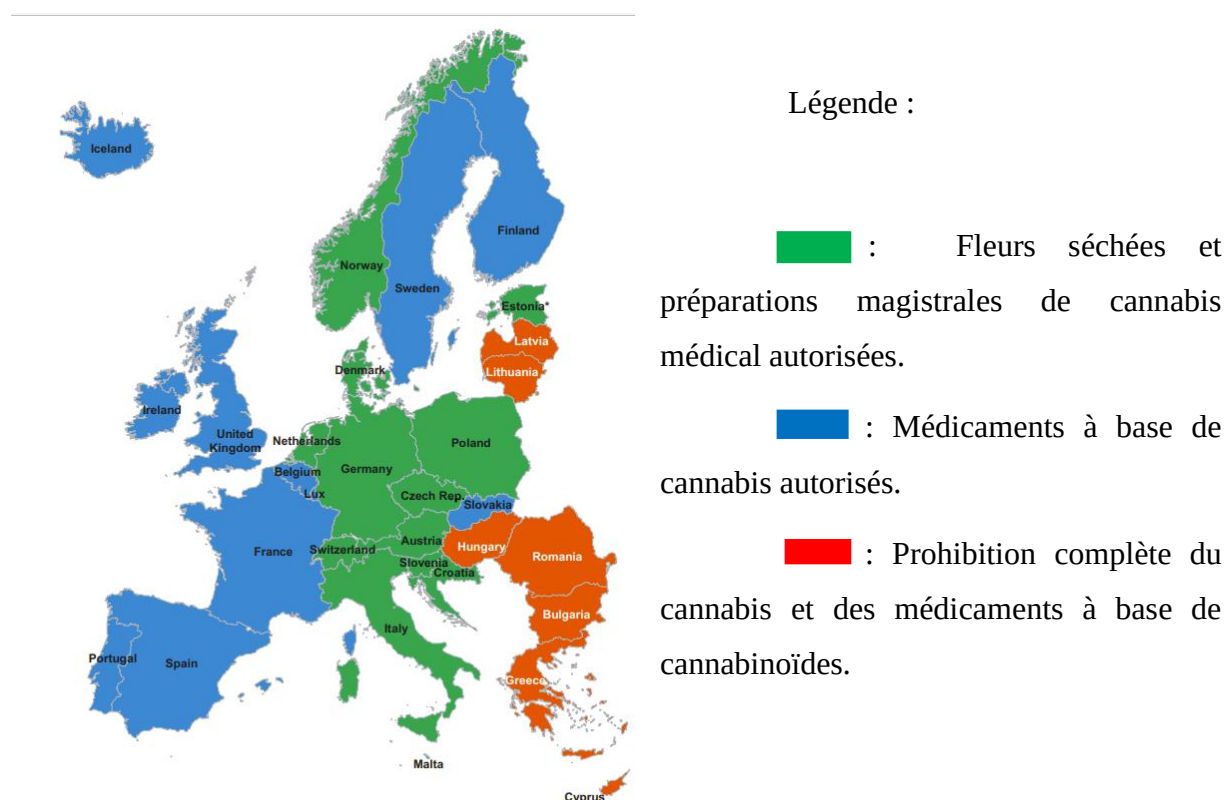


Figure 3 : Représentation de la législation du cannabis médical dans les pays de l'Europe en 2018 (Abuhasira et al., 2018)

Les lois sont en évolution continue et il n'existe, à l'heure actuelle, aucun consensus concernant la réglementation à propos du cannabis médical, que ce soit dans le monde ou au

sein de l'Union Européenne (Abuhasira et al., 2018 ; Knöss et al., 2019). Ces deux facteurs rendent la législation assez complexe.

2.1.2 La législation du cannabis médical en Belgique

Le 4 juillet 2001, une loi est entrée en vigueur autorisant la délivrance de médicaments contenant du THC uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Pendant plusieurs années, cette loi est restée valable. Aucun patient n'a pu se fournir en cannabis thérapeutique par le biais des pharmacies. En effet, uniquement les personnes ayant participé aux essais cliniques en ont bénéficié. Le 11 juin 2015, une loi interdisant l'utilisation du cannabis brute dans un cadre thérapeutique ou la culture du cannabis à des fins de recherches scientifiques en Belgique, est venue remplacer la loi du 4 juillet. En tant que pharmacien, il est interdit de délivrer du cannabis (préparations officinales et magistrales) à des fins médicales (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2015). Néanmoins, les médicaments à base de cannabis peuvent faire l'objet d'une demande de mise sur le marché auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) (*Eurotox-TB-2018-Bruxelles_4tma.pdf*, s. d.).

A l'heure actuelle, un seul médicament à base de cannabis est présent sur le marché belge. Il s'agit du Sativex®. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 et est délivré en pharmacie depuis 2016. Sa seule indication thérapeutique est la spasticité liée à la sclérose en plaques (CBIP, s. d.). Des restrictions concernant sa délivrance ont tout de même été énoncées. Le Sativex® est soumis à une prescription médicale limitée. En règle générale, c'est un neurologue qui doit rédiger la prescription mais en Belgique, les médecins ont la liberté de prescrire ce médicament. Un médecin traitant peut, sous sa responsabilité personnelle, prescrire le Sativex® :

- s'il estime que c'est justifié pour un patient déterminé ;
- s'il a pleinement et correctement informé le patient des risques possibles et si le patient consent au traitement.

Néanmoins, le Sativex® prescrit par un médecin qui n'est pas neurologue ne sera pas remboursé (*Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol | AFMPS*, s. d.).

La Commission pour les Médicaments à usage Humain (CMH) a formulé un avis concernant le cannabis médical. Sur la base de cet avis, les autorités compétentes étudient la

possibilité de délivrer du cannabis médical (parties de la plante sous forme de préparation magistrale) aux pharmacies belges.

En 2018, Maggie De Block a annoncé une modification plus ou moins immédiate de la législation concernant le cannabis médical en Belgique - *la mise en place d'un arrêté royal autorisant la production de cannabis à usage médical*. Dans ce cas, les autorités publiques belges devraient créer une agence ou un bureau *ad hoc* qui désignerait les producteurs autorisés à cultiver du cannabis et délimiterait les zones où la production pourrait être effectuée. Le cannabis cultivé devra être livré à cette agence/ce bureau, qui gèrera sa distribution. La loi du 7 avril 2019 prévoit la mise en place d'un bureau du cannabis à des fins médicales et de recherches scientifiques. Ce projet n'est néanmoins pas prioritaire à l'heure actuelle (*La Chambre Des Représentants Question et Répons... - Strada Lex*, 2020 ; Zitting, 2019). Au vu de la complexité du dossier, l'AFMPS n'est actuellement pas en mesure de prévoir quand une décision sera prise.

Les médecins jouissent d'une liberté médicale et peuvent, en principe, prescrire du cannabis médical. Les patients qui disposent d'une ordonnance médicale pourraient alors acheter légalement du cannabis médical dans une pharmacie étrangère. Une déclaration Schengen nominative est cependant nécessaire pour passer la frontière belge avec des stupéfiants (Article 75, alinéa premier, Convention d'application de l'Accord de Schengen du 14 juin 1985 entre les gouvernements des États de l'Union économique Benelux, de la République fédérale d'Allemagne et de la République française relatif à la suppression graduelle des contrôles aux frontières communes). Or, seule l'AFMPS peut valider ces déclarations Schengen en Belgique. Au vu de la loi du 11 juin 2015, cet organisme ne valide aucune déclaration Schengen et la police peut donc saisir le cannabis importé (Loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, psychotropes, désinfectantes ou antiseptiques et des substances pouvant servir à la fabrication illicite de substances stupéfiantes et psychotropes). Dans la pratique, les pharmaciens ne peuvent donc pas délivrer du cannabis à des fins médicales en Belgique et il est impossible pour le patient belge de s'en procurer légalement (hors médicaments).

2.1.3 Discussion

Comme mentionné dans le Tableau 5, sur cent cinquante et un répondants, l'enquête révèle que 73,17 % des pharmaciens sont « *pour* » une potentielle légalisation du cannabis médical en Belgique, 21,97 % ont un avis « *neutre* » concernant cette situation et 4,8 % sont « *contre* » cette légalisation.

Les arguments avancés des personnes neutres ou contres sont la nécessité d'une législation claire et précise. Ils mentionnent également les risques d'une mauvaise utilisation et d'abus. Ils souhaiteraient obtenir des informations complètes et fiables, se demandent où sont les études à ce propos, les dosages qu'il faudrait utiliser, comment savoir quelle variété utiliser pour quelle pathologie.

2.2 Les freins à légalisation du cannabis médical

A la question « *En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?* », 81,5 % ont répondu « Oui », 17,55 % ont répondu « Peut-être » et 0,95 % ont répondu « Non ».

C'est une bonne chose de constater cette motivation mais les choses ne sont pas simples. Il existe en effet des freins à la légalisation du cannabis médical.

Un manque d'évidences scientifiques

Dans l'enquête, certains pharmaciens dénoncent un manque de preuves concernant l'efficacité du cannabis médical.

La recherche sur les effets thérapeutiques du cannabis est encore relativement limitée, notamment en raison des restrictions légales qui ont freiné les efforts des chercheurs. Bien qu'il y ait des preuves anecdotiques et des études préliminaires qui suggèrent que le cannabis peut être efficace pour certaines conditions médicales, les preuves scientifiques solides font encore défaut.

La qualité de certaines études actuellement disponibles ne permet pas de se fier totalement aux résultats. Ces études comparent souvent le THC à des médicaments totalement « démodés », sont réalisées sur de petits échantillons, ne prennent pas en compte les résultats des patients qui arrêtent l'étude en cours de route et se focalisent souvent sur un voire deux cannabinoïdes présents dans la plante et non sur la plante dans son ensemble. Cela a un impact sur la mise en exergue du potentiel thérapeutique du cannabis (Whiting et al., 2015).

Différents éléments complexifient en outre la conception et la mise en place d'études sur le cannabis médical. On peut citer les multiples voies d'administration, la qualité du cannabis utilisé, la multitude d'actifs dans la plante de cannabis, la concentration en actifs variable d'une

variété à l'autre et bien évidemment l'illégalité du cannabis depuis des dizaines d'années. Le coût nécessaire entre en ligne de compte. Sans un apport financier correct, la qualité des recherches ne peut pas être optimale (National Academies of Sciences et al., 2017).

Une législation peu claire

Les pharmaciens sont, comme expliqué plus haut, demandeurs d'une législation claire et précise.

Il n'y a pas encore de réglementation spécifique sur la production, la distribution et la prescription de cannabis médical. Tout est à faire. Il serait donc nécessaire de mettre en place une législation, notamment en ce qui concerne les procédures de prescription, de délivrance, de stockage et de distribution du cannabis médical afin de donner un cadre aux professionnels de la santé et de les aider à considérer ces thérapies sérieusement.

L'aspect financier

L'aspect financier est l'un des éléments à prendre également en compte lorsque l'on aborde les freins à la légalisation du cannabis médical.

A la question : « *En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?* », un pharmacien a répondu « *Le coût pour le patient est excessivement élevé. C'est pourquoi je pense que dans l'état des choses actuelles, une thérapie au cannabis n'a pas d'avenir en Belgique. Cependant avec une diminution du coût, pourquoi pas ?* »

Cette dimension financière englobe différents coûts.

Coûts de recherche : La légalisation du cannabis médical nécessite des investissements importants dans la recherche scientifique pour évaluer son efficacité et sa sécurité dans le traitement de différentes conditions médicales.

Coûts de réglementation : Les gouvernements doivent établir des organismes de réglementation et de contrôle, ce qui implique des dépenses en personnel qualifié, en infrastructures et en équipements de suivi et de contrôle.

Accès et couverture d'assurance : Une autre considération financière concerne l'accès au cannabis médical et sa couverture d'assurance. Dans de nombreux pays où le cannabis médical est légalisé, les coûts des produits à base de cannabis peuvent être élevés, ce qui en limite l'accès aux personnes ayant des ressources financières limitées. De plus, la couverture d'assurance pour

les traitements à base de cannabis peut varier, ce qui peut créer des disparités d'accès en fonction de la situation financière des patients.

Formations et éducation : L'introduction du cannabis médical nécessite également des investissements dans la formation et l'éducation des professionnels de la santé. Ces formations peuvent avoir un coût important, en particulier lorsqu'elles doivent être mises en place à grande échelle.

Un manque de connaissance

L'enquête révèle que les pharmaciens n'ont pas les connaissances nécessaires à une prise de décision réfléchie.

Il existe effectivement un manque de connaissances sur le cannabis médical parmi les professionnels de la santé, qui ne sont pas formés sur les avantages et les risques du cannabis en tant que traitement médical.

Les étudiants en médecine et en pharmacie ne sont pas suffisamment informés sur les propriétés thérapeutiques du cannabis car cela ne fait pas encore partie des programmes d'enseignement prédéfinis.

Une réticence au changement

Il est souvent complexe d'instaurer de nouvelles pratiques dans le domaine de la santé et cela peut prendre du temps avant que les professionnels de la santé ne s'adaptent à ces changements. Cette réticence est d'autant plus amplifiée par les autres freins explicités ci-dessus (manque d'évidence scientifique, législation peu claire, aspect financier, manque de connaissance).

2.2.1 Discussion

Tous ces freins peuvent donc rendre difficile la légalisation et l'adoption du cannabis médical en Belgique. Pour les surmonter, il est important de continuer à effectuer des recherches sur les avantages et les risques potentiels du cannabis médical. Il est également important de sensibiliser les professionnels de la santé et le grand public à ses utilisations médicales (mise en place de formations continues, enseignement modernisé et adapté à l'évolution des pratiques de soins de santé), d'étudier la prise en charge financière et de mettre en place une réglementation claire.

L'analyse des pays où le cannabis médical est légal peut apporter des informations précieuses pour la mise en place d'un cadre réglementaire, permet de profiter de l'expérience acquise depuis la culture jusqu'à la distribution au patient et peut ainsi servir de modèle pour d'autres pays souhaitant explorer cette voie de légalisation. En s'appuyant sur ces expériences, la Belgique et d'autres pays pourraient ainsi prendre des décisions éclairées et mettre en place des politiques appropriées pour permettre l'utilisation sûre et efficace du cannabis médical.

Conclusion

Bien qu'ayant ses limites, l'enquête menée auprès de cent cinquante et un pharmaciens a révélé un intérêt marqué pour un accès au cannabis médical. Elle a également mis en évidence les confusions relatives aux différents types de produits (médicaments versus préparations de cannabis à visée médicale versus préparations de cannabis « bien-être »), ainsi que leurs craintes et réticences, essentiellement liées à un manque de connaissance.

Il serait donc essentiel de mettre en place des programmes de formation continue pour les professionnels de la santé, afin de les informer sur les dernières recherches et les avancées en matière de cannabis médical. En outre, l'enseignement devrait être modernisé et adapté à l'évolution des pratiques de soins de santé. Cela permettrait d'inclure les connaissances actuelles que l'on a sur le sujet et de familiariser les futurs professionnels de la santé avec les avantages potentiels du cannabis médical. Les professionnels de santé pourraient, de cette manière, développer un point de vue informé et critique plutôt qu'un avis biaisé par les rumeurs ou les idées préconçues.

Le chemin vers une légalisation et une adoption du cannabis médical par les acteurs de la santé est encore long.

L'analyse critique des succès et des difficultés rencontrés par les pays (en particulier l'expérimentation française) dans l'approbation, la mise en place du circuit d'accès au cannabis médical et éventuellement la mise en place d'études de suivi des patients traités, constituera un enseignement inspirant pour la Belgique.

Il aura fallu du temps avant que le processus de recherche ne se mette en route mais une chose est sûre, l'utilisation du cannabis par les plus grandes civilisations a, en quelque sorte, toujours fait partie de notre histoire. Qu'il s'agisse de la Chine, de l'Inde, de l'Égypte ou encore du monde occidental, cette plante a toujours été utilisée pour ses vertus nutritives, récréatives, rituelles mais surtout médicales et pharmacologiques.

Il serait intéressant, dans le cadre de futurs mémoires, d'approfondir certaines questions :

- s'interroger sur l'avis des populations flamande et germanophone ;
- essayer d'interviewer des membres décideurs des différentes communautés belges ;

- s'interroger de manière approfondie sur le fonctionnement d'autres pays (comment se fournissent les patients, comment sont répertoriés les patients ayant besoin de cannabis médical, comment sont sélectionnés et répertoriés les producteurs de cannabis médical etc.).

Bibliographie

- Abuhasira, R., Shbiro, L., & Landschaft, Y. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids containing products—Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>
- Association Internationale pour le Cannabis Médical. (s. d.). Consulté 25 novembre 2022, à l'adresse <http://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=21&lng=fr&sid=e262374922d43f421d5b64e4eb0e37#epilep>
- Authier, N. (2021). *Le petit livre du cannabis médical* (Editions First).
- AWSR. (2021, octobre 8). *Drogue et sécurité routière* | AWSR. <https://www.awsr.be/securite-routiere/drogues/>
- Beaulieu, P., & Rice, A. S. C. (2002). Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : Applications au traitement de la douleur ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 21(6), 493-508. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(02\)00663-9](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(02)00663-9)
- Beirness, D., & Porath, A. (2022). *Dissiper la fumée entourant le cannabis : Usage de cannabis pendant la grossesse et l'allaitement*.
- Bouquié, R. (2015). Cannabis and anticancer drugs : Should we fear drug interactions ? *La lettre du pharmacologue*.
- Bridgeman, M. B., & Abazia, D. T. (2017). Medicinal Cannabis : History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(3), 180-188.
- Calvino, B. (2021). Le système de signalisation endocannabinoïde : Structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 22(2), 53-67. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2021.03.001>
- Canada, S. (2018, octobre 12). *Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes* [Éducation et sensibilisation]. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues->

medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html

CBD et Test Salivaire : Durée, positivité et témoignages par 321CBD - Podcast. (s. d.). Spotify for Podcasters. Consulté 11 juillet 2023, à l'adresse <https://podcasters.spotify.com/pod/show/321cbd/embed/episodes/CBD-et-Test-Salivaire--Dure--positivite-et-tmoignages-e261vjl/a-aa1lcg4>

CBIP. (s. d.). *Cannabinoides. 10.8 : Médicaments de la spasticité musculaire*. CBIP. Consulté 16 juillet 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/>

CBIP. (2019). *Le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoides*. CBIP. <https://www.cbip.be/fr/>

CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. (s. d.). Consulté 25 novembre 2022, à l'adresse <http://www.lecrat.fr/>

CULTURE CANNABIS - Nuage de Chanvre—CBD Shop. (s. d.). Consulté 5 août 2023, à l'adresse <https://nuagedechanvre.com/categorie/culture-cannabis/>

Di Mario, V., & Di Petrocellis, L. (1997). *Le cannabinoïde endogène. Système de signalisation : Chimie, biochimie et physiologie*. <http://www.netsci-journal.com/97v1/97007/index.htm>

Douek, P. (2020). *Le cannabis médical, une nouvelle chance : Pourquoi ? pour qui ? comment ?* Solar éditions.

Drogues Info Service. (s. d.). Drogues Info Service. Consulté 1 août 2023, à l'adresse <https://www.drogues-info-service.fr>

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2015). Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal*, 13(6). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4141>

ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. In A. D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, & J. Kobayashi (Éds.), *Phytocannabinoids :*

- Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* (p. 1-36). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Endocannabinoïdes. Biosynthèse et la dégradation des endocannabinoïdes.* (s. d.). Consulté 29 mars 2023, à l'adresse <https://boowiki.info/art/cannabinoides/endocannabinoides.html>
- Enzyme allostérique : Définition et explications* 🧪. (s. d.). Consulté 11 juillet 2023, à l'adresse <https://www.aquaportail.com/definition-11144-enzyme-allosterique.html>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids : Questions and answers for policymaking.* Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/979004>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2023). *Cannabis laws in Europe : Questions and answers for policymaking.* Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/151113>
- Eurotox-TB-2018-Bruxelles_4tma.pdf.* (s. d.). Consulté 28 octobre 2022, à l'adresse https://eurotox.org/wp/wp-content/uploads/Eurotox-TB-2018-Bruxelles_4tma.pdf
- Goullé, J.-P., Saussereau, E., & Lacroix, C. (2008). Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 66(4), 232-244. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.07.006>
- Grotenhermen, F. (2004). *Hanf als Medizin, ein praktischer Ratgeber zur Anwendung von Cannabis und Dronabinol* (Edition Indica).
- Hand, A., Blake, A., Kerrigan, P., Samuel, P., & Friedberg, J. (2016). History of medical cannabis. *Cannabis: Medical Aspects*, 9, 387-394.
- Klumpers, L. E., & Thacker, D. L. (2019). A Brief Background on Cannabis : From Plant to Medical Indications. *Journal of AOAC International*, 102(2), 412-420. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>
- Knöss, W., van de Velde, M., Sandvos, C., & Cremer-Schaeffer, P. (2019). Key elements of legal environments for medical use of cannabis in different countries. *Bundesgesundheitsblatt*,

- Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 62(7), 855-860. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02969-z>
- La Chambre des Représentants—Question et répons... - Strada lex*. (2020, décembre 2). https://www-stradalex-com.proxy.unamur.be/fr/sl_src_publ_div_be_chambre/document/QRcrb_55-b029-1085-0990-2019202004888
- Le cannabis à travers l'Histoire | CBX Medical*. (s. d.). Consulté 30 septembre 2022, à l'adresse <https://www.cbxmedical.com/articles/cannabis-a-travers-l-histoire>
- Les différentes variétés de cannabis*. (s. d.). JANE. Consulté 8 août 2023, à l'adresse <https://jane-store.com/blogs/blog-jane/les-differentes-varietes-de-cannabis>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477-2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Lunn, S., Diaz, P., O'Hearn, S., Cahill, S. P., Blake, A., Narine, K., & Dyck, J. R. B. (2019). Human Pharmacokinetic Parameters of Orally Administered Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Capsules Are Altered by Fed Versus Fasted Conditions and Sex Differences. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(4), 255-264. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0037>
- Michka & Coll. (2021). *Se soigner avec le cannabis : Etats des lieux* (Mama Editions).
- National Academies of Sciences, E., Division, H. and M., Practice, B. on P. H. and P. H., & Agenda, C. on the H. E. of M. A. E. R. and R. (2017). Challenges and Barriers in Conducting Cannabis Research. In *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids : The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425757/>
- Naudon, A.-S., & Barroyer, P. (2022). Cannabis médical, bilan d'étape de l'expérimentation française. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(615), 43-45. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.02.011>
- Navarrete, F., García-Gutiérrez, M. S., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Femenía, T., & Manzanares, J. (2020). Cannabis Use in Pregnant and Breastfeeding Women : Behavioral and

- Neurobiological Consequences. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 586447.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.586447>
- Phytocannabinoïdes et Terpénoïdes – Les principaux composés du Cannabis | Swiss Medical Cannabis*
 SA. (2019, mai 23). <https://swissmedicalcannabis.ch/phytocannabinoïdes-terpenoides/>
- Pugle, M. (s. d.). *L'anatomie complète de la plante de cannabis*. The Green Organic Dutchman. Consulté 28 septembre 2022, à l'adresse <https://www.tgod.ca/blogs/blog-fr/l-anatomie-complete-de-la-plante-de-cannabis>
- Quertemont, E., & Tirelli, E. (2010). *La dépendance au cannabis : Propriétés addictives, tolérance et sevrage*. Mardaga, Wavre, Belgium. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/34045>
- Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol | AFMPS*. (s. d.). Consulté 8 avril 2022, à l'adresse https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/subst_specialement_reglementees/stupefiants_et_psychotropes/faq_cannabis
- Revue générale de la pharmacocinétique—Pharmacologie clinique*. (s. d.). Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté 30 octobre 2022, à l'adresse <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique>
- Roques, B., & Kirsch, M. (2010). Entretien avec Bernard Roques. *La lettre du Collège de France, Hors-série 3*, Article Hors-série 3. <https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.288>
- Scanlan, F., Fleurentin, J., Grizzle, E. C., & Hachimi, A. (2022). Intérêt des cannabinoïdes en thérapeutique. 1re partie : Effets du cannabis et des principaux cannabinoïdes dans l'asthme et l'inflammation des voies respiratoires. *Hegel*, 2(2), 99-102.
<https://doi.org/10.3917/heg.122.0099>

Selon une enquête, les consommateurs de cannabis en connaissent mal les effets sur la santé. (s. d.).

RTBF. Consulté 29 avril 2022, à l'adresse <https://www.rtb.be/article/selon-une-enquete-les-consommateurs-de-cannabis-en-connaissent-mal-les-effets-sur-la-sante-10421957>

Skelton, K. R., Benjamin-Neelon, S. E., & Young-Wolff, K. C. (2020). Management of Cannabis Use in Breastfeeding Women : The Untapped Potential of International Board Certified Lactation Consultants. *Breastfeeding Medicine*, 15(2), 117-120. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0272>

Sorin, C. (2017). *Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale?* 121.

Stott, C. G., White, L., Wright, S., Wilbraham, D., & Guy, G. W. (2013). A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4), 825-834. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1393-4>

Venance, L., Maldonado, R., & Manzoni, O. (2004). Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*, 20(1), Article 1. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420145>

Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S., & Ware, M. A. (2008). Adverse effects of medical cannabinoids : A systematic review. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 178(13), 1669-1678. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071178>

Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456-2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>

Zitting, B. (2019). *BELGISCHE KAMER VAN VOLKSVERTEGENWOORDIGERS*. 20.

Annexes

Annexe 1 : Questions de l'enquête et réponses récoltées

Nombres de répondants total : 151

Nombres de répondants par tranche d'ancienneté professionnelle :

- Moins de 10 ans : 73 = 48,3%
- Plus de 10 ans : 24 = 15,9%
- Plus de 20 ans : 28 = 18,5 %
- Plus de 30 ans : 26 = 17,2%

ENTRE 0 ET 9 ANS

Nombres de répondants par sexe :

- Hommes : 10 = 13,7%
- Femmes : 63 = 86,3%
- Non binaire :

Avez-vous déjà entendu parler du cannabis médical ?

Oui	100 %
Non	0 %

Si oui, de quelle manière ?

Pendant vos études	43, 8 %
Via le bouche à oreille	6,8 %
Via internet	9,6 %
Par certains de vos patients	23,3 %
A la télévision	4,1 %
Dans la presse	5,5 %
Autre	6,8 %

Autres :

- Maître de stage

- Stage hospitalier
- Délégués en pharmacie
- Mémoires de Master

En tant que pharmacien(ne), pensez-vous que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique ?

Oui	71,2%
Non	2,8 %
Peut-être	26 %

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, pour quelles indications pensez-vous que le cannabis médical pourrait être utilisé ?

- Analgésique
- Douleurs (gel en remplacement voltaren par exemple)
- Douleurs neuropathiques
- Douleurs chroniques
- Stress
- Parkinson
- Sclérose en plaques
- Fibromyalgie
- Très bonne alternative de beaucoup de molécules (anti- douleurs, anxiolytiques)

En tant que professionnel de la santé, avez -vous déjà eu recours à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques ?

Oui	82,2 %
Non	17,8 %

Si oui, pour quelle(s) raisons ?

- Stress
- Sclérose en plaque
- CBD pour son effet anti douleur
- Douleurs, anxiété
- Douleurs

- Huile de CBD pour l'anxiété et les insomnie
- Fibromyalgie
- Pour des patients souffrant de douleurs chroniques, ils ont testé les cannabinoïdes disponibles en pharmacie actuellement
- Sommeil, inflammation, stress
- Des douleurs inflammatoires
- La douleur
- Fibromyalgie, douleurs chronique
- Douleurs musculaires (rubaxx) et crise d'épilepsie (cbd gouttes)

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

Oui	94,5 %
Non	0 %
Peut-être	5,5 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à commercialiser des spécialités à base de cannabis dans votre officine (en plus de Sativex® et Epidyolex®) ?

Oui	74 %
Non	1,4 %
Peut-être	24,7 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous donc plutôt pour ou contre la légalisation du cannabis médical en Belgique ?

Pour	65,8 %
Contre	4,1 %
Neutre	30,1 %

En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?

- Le cannabis médical peut avoir un intérêt dans certaines situations mais il faut qu'il y ait une législation claire, qu'on sache exactement d'où proviennent le cannabis utilisé,

quelle quantité de CBT, THC contiennent les produits, que la sécurité d'emploi soit étudiée. Il y a donc encore beaucoup d'inconnus à l'heure actuelle. Raison pour laquelle, actuellement dans notre officine, nous ne délivrons pas de produits à base de CBD.

- attention de distinguer le Cannabis en fonction de sa composition THC ou CBD ou autres cannabinoïdes donc oui pour une législation
- L'éventuelle dépendance que pourraient acquérir des patients
- L'utilisation du cannabis doit être régulée et uniquement délivrée par des professionnels de la santé en tant que substance thérapeutique et non comme une substance récréative
- Un manque de contrôle, le risque de l'automédication
- Les données scientifiques récentes démontrent un bénéfice risque fortement défavorable quant à l'utilisation du cannabis dans son indication actuelle en Belgique. De plus, le coût pour le patient est excessivement élevé. C'est pourquoi je pense que dans l'état des choses actuelles, une thérapie au cannabis n'a pas d'avenir en Belgique. Cependant avec une diminution du coût et avec une adaptation de la dose pourquoi pas ?
- Abus, mauvaise utilisation et manque d'études sur le sujet

Bien que vous n'en ayez jamais entendu parler, quelle image avez-vous du cannabis médical ?

/

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

/

ENTRE 10 ET 19 ANS

Nombres de répondants par sexe :

- Hommes : 20,8 %
- Femmes : 79,2 %
- Non binaire : 0 %

Avez-vous déjà entendu parler du cannabis médical ?

Oui	100 %
Non	0 %

Si oui, de quelle manière ?

Pendant vos études	8,3 %
--------------------	-------

Via le bouche à oreille	0 %
Via internet	12,5 %
Par certains de vos patients	12,5 %
A la télévision	29,2 %
Dans la presse	8,3 %
Autre	29,2 %

Autres :

- Littérature scientifique
- Délégué
- Délégué médicaux
- Délégation médicale
- Presse scientifique/ délégation médicale
- Via de délégation
- confrères

En tant que pharmacien(ne), pensez-vous que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique ?

Oui	75%
Non	0 %
Peut-être	25 %

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, pour quelles indications pensez-vous que le cannabis médical pourrait être utilisé ?

- Angoisse
- Prévention de certains cancer
- Douleurs oncologiques
- Douleurs
- Douleurs chroniques
- Dépression
- Troubles neurologiques
- Troubles psychologiques

- Tellement nombreuses/Tellement de maladies
- Stress
- Anxiété
- Sclérose en plaques

En tant que professionnel de la santé, avez-vous déjà eu recours à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques ?

Oui	37,5 %
Non	62,5 %

Si oui, pour quelle(s) raisons ?

- Le cbd dans le cadre de douleurs chroniques
- Douleur
- Sommeil
- Traitement anti douleurs per os et en local
- Douleurs
- Douleur et insomnie
- CBD : douleurs chroniques
- Douleurs

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

Oui	91,7 %
Non	0 %
Peut-être	8,3 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à commercialiser des spécialités à base de cannabis dans votre officine (en plus de Sativex® et Epidyolex®) ?

Oui	87,5 %
Non	0 %
Peut-être	12,5 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous donc plutôt pour ou contre la légalisation du cannabis médical en Belgique ?

Pour	83,3 %
Contre	4,2 % (=1)
Neutre	12,5 %

En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?

- Les nombreuses dérives et le risque de mésusage
- Pour si réglementation claire et précise
- Il faudrait néanmoins une réglementation très claire car pour l'instant, ce n'est pas trop ça... la légi est un peu compliquée

Bien que vous n'en ayez jamais entendu parler, quelle image avez-vous du cannabis médical ?

/

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

/

ENTRE 20 ET 29 ANS

Nombres de répondants par sexe :

- Hommes : 17,9 %
- Femmes : 82,1 %
- Non binaire : 0 %

Avez-vous déjà entendu parler du cannabis médical ?

Oui	100 %
Non	0 %

Si oui, de quelle manière ?

Pendant vos études	10,7 %
Via le bouche à oreille	3,6 %

Via internet	10,7 %
Par certains de vos patients	25 %
A la télévision	10,7 %
Dans la presse	7,1 %
Autre	32,1 %

Autres :

- Ordo
- Via des conférences
- par une délégation pharmaceutique
- délégués médicaux
- Presse, magazines, patients, études cliniques
- Via les délégués, médecins...au travail
- Lectures scientifiques
- Expositions
- Formations

En tant que pharmacien(ne), pensez-vous que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique ?

Oui	71,4 %
Non	3,6 %
Peut-être	25 %

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, pour quelles indications pensez-vous que le cannabis médical pourrait être utilisé ?

- Douleurs chroniques
- Stress
- Migraines
- Dépression
- Insomnie
- Cancer

En tant que professionnel de la santé, avez-vous déjà eu recours à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques ?

Oui	75 %
Non	25 %

Si oui, pour quelle(s) raisons ?

- Douleurs
- Douleurs chroniques-troubles du sommeil
- Migraine
- Stress et angoisses
- Douleurs articulaires, de dos
- Je l'ai conseillé pour les douleurs et le sommeil
- douleurs chroniques

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

Oui	82,1 %
Non	0 %
Peut-être	17,9 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à commercialiser des spécialités à base de cannabis dans votre officine (en plus de Sativex® et Epidyolex®) ?

Oui	71,4 %
Non	0 %
Peut-être	28,6 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous donc plutôt pour ou contre la légalisation du cannabis médical en Belgique ?

Pour	82,1 %
Contre	7,2 %

Neutre	10,7 %
--------	--------

En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?

- Où sont les études, "cannabis médical" qu'est-ce ? J'attends un descriptif EXACT des molécules et de TOUTES les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- Si un cadre est bien posé et que les produits sont certifiés
- Que le cannabis ne soit pas bien utilisé et les abus
- Législation peu claire
- Comme pour tous les produits stupéfiants, où est la frontière entre l'usage médicamenteux et la dépendance ? La législation a des limites et la surveillance des malades aussi. En 25ans de travail, le nombre de personne sous morphiniques a fortement augmenté.....
- Etudes scientifiques avec preuve de l'efficacité et des dosages à utiliser

Bien que vous n'en ayez jamais entendu parler, quelle image avez-vous du cannabis médical ?

/

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

/

PLUS DE 30 ANS

Nombres de répondants par sexe :

- Hommes : 15,4 %
- Femmes : 84,6 %
- Non binaire : 0%

Avez-vous déjà entendu parler du cannabis médical ?

Oui	100 %
Non	0 %

Si oui, de quelle manière ?

Pendant vos études	3,8 %
--------------------	-------

Via le bouche à oreille	0 %
Via internet	3,8 %
Par certains de vos patients	19,2 %
A la télévision	11,5 %
Dans la presse	15,4 %
Autre	46,2 %

Autres :

- Par les représentants en pharmacie et articles
- Revues médicales
- Confrères
- Un peu à gauche, à droite... ;-)
- Je suis allée à une conférence d'information de ma propre initiative
- Conférence SSPF formation continue pour les pharmaciens francophones
- formations SSPF
- soirée d'information visite de délégués pharmaceutiques
- Les labos, des formations et des prescriptions
- Formation SSPF
- Articles de presse médicale
- Confrères

En tant que pharmacien(ne), pensez-vous que le cannabis médical pourrait trouver sa place (dans un futur plus ou moins proche) dans l'arsenal thérapeutique en Belgique ?

Oui	57,7 %
Non	3,8 %
Peut-être	38,5 %

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, pour quelles indications pensez-vous que le cannabis médical pourrait être utilisé ?

- Douleurs
- Épilepsie

- Dermatologie
- Insomnie
- Stress

En tant que professionnel de la santé, avez-vous déjà eu recours à l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques ?

Oui	46,2 %
Non	53,8 %

Si oui, pour quelle(s) raisons ?

- Grosses douleurs au genou
- Douleurs lombaires
- Douleurs
- Douleur -stress avec difficulté de sommeil
- Pour aider quelqu'un en fin de vie
- Douleurs non soulagées par antidouleurs classiques
- Douleurs articulaires, musculaires et insomnie
- Patient souffrant de douleur d'épaule, en usage externe sous forme de crème
- Arthrose du genou à titre personnel
- Demande de patients pour des douleurs
- Sciatique invalidante
- Douleurs chronique

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

Oui	57,7 %
Non	3,8 %
Peut-être	38,5 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à commercialiser des spécialités à base de cannabis dans votre officine (en plus de Sativex® et Epidyolex®) ?

Oui	53,8 %
Non	3,8 %
Peut-être	42,3 %

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous donc plutôt pour ou contre la légalisation du cannabis médical en Belgique ?

Pour	61,5 %
Contre	3,9 %
Neutre	34,6 %

En tant que pharmacien(ne), si vous êtes plutôt réticent(e) quant à la légalisation du cannabis médical en Belgique, pouvez-vous expliquer brièvement pour quelle(s) raison(s) ?

- Pas enregistré comme médicament
- Inefficacité
- Nous manquons encore d'informations
- Il faudrait plus d'études versus placebo
- Être certaine de la sécurité et surtout standardisation des produits
- Il faut bien légiférer et si cela se légalise, il faudra surtout éviter les dérives et les abus
- Pas assez au courant
- Ma réticence viendrait du choix des circuits de distributions pour garantir la qualité du produit au niveau des impuretés liées à la méthode de purification en THC et la certitude de l'absence de THC
- Les inspecteurs de pharmacie recherchent de façon assidue les fabricants de ce type de produits et cela entraîne pas mal de désagréments lors des contrôles de l'inspection de pharmacie. Donc on a déjà suffisamment de contrôle de toutes sortes pour avoir ceux-là en plus.
- Je serais pour dans un cadre strictement réglementé mais j'ai besoin d'en savoir plus. Qu'en est-il de la dépendance et de la tolérance pour les patients ?

Bien que vous n'en ayez jamais entendu parler, quelle image avez-vous du cannabis médical ?

/

En tant que pharmacien(ne), seriez-vous prêt(e) à suivre des formations, s'il s'en avère nécessaire, afin d'acquérir les capacités requises pour pouvoir donner des

informations/préparer/délivrer diverses spécialités à base de cannabis (préparations magistrales, officinales ou autres) ?

/

Le cannabis, plante millénaire faisant partie de la famille des *Cannabaceae*, attire de plus en plus l'attention du monde médical depuis la découverte du système endocannabinoïde en 1990.

Mais que connaissent réellement les pharmaciens belges du cannabis médical ? Savent-ils exactement ce que ce terme signifie ? Comment entrevoient-ils le futur du cannabis médical en Belgique ? Sont-ils pour ou contre la légalisation de celui-ci ? Une enquête réalisée auprès de 151 pharmaciens d'officine belges a fourni des éléments de réponse.

On constate que de nombreux pharmaciens ne font pas la différence entre « cannabis médical » et « huile de CBD ». Les produits faisant partie de la catégorie « cannabis médical » doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent contenir plus de 0,3% de THC, contrairement aux huiles de CBD. La mise en place de formations pour les pharmaciens et la remise à niveau du cursus universitaire pour les étudiants en médecine et pharmacie permettraient de pallier le manque de connaissance, élément principal mis en évidence dans ce travail.

Bien qu'il existe des freins à la légalisation du cannabis médical (manque d'évidences scientifiques, législation peu claire, aspect financier, manque de connaissance, réticence au changement), 73,2% des pharmaciens ont répondu être « pour » une légalisation. Chaque pays dispose de sa législation en ce qui concerne le cannabis médical. Si certains l'autorisent pour de multiples indications, d'autres s'en tiennent à quelques indications précisément. En Belgique, en tant que pharmacien, il est interdit de délivrer des préparations magistrales ou officinales à base de cannabis. Deux médicaments, le Sativex® et l'Epidyolex®, ont néanmoins obtenu une AMM et peuvent être délivrés dans tout le pays.

La route vers l'adoption du cannabis médical en Belgique est encore longue et les recherches ne font que commencer.

Cannabis, a millennial plant belonging to the *Cannabaceae* family, has attracted more and more attention in the medical world since the discovery of the endocannabinoid system in 1990.

But what do Belgian pharmacists really know about medical cannabis ? Do they know exactly what this term means? How do they see the future of medical cannabis in Belgium? Are they for or against its legalization? A survey of 151 pharmacists in Belgian pharmacies provided some answers.

We see that many pharmacists do not differentiate «medical cannabis» and «CBD oil». Products in the “medical cannabis” category require a marketing authorization (MA) and may contain more than 0.3% THC, unlike CBD oils. The implementation of formations for pharmacists and the upgrading of the university curriculum for medical and pharmacy students would make it possible to overcome the lack of knowledge, the main element highlighted in this work.

Although there are obstacles to the legalization of medical cannabis (lack of scientific evidence, unclear legislation, financial aspect, lack of knowledge, reluctance to change), 73.2% of pharmacists said they were «for» legalization. Each country has its own legislation regarding medical cannabis. While some of them allow it for multiple indications, others stick to a few indications precisely. In Belgium, as a pharmacist, it is forbidden to deliver magistral or officinal preparations based on cannabis. Two drugs, Sativex® and Epidyolex®, have nonetheless been granted MAs and can be dispensed nationwide.

The road to adoption of medical cannabis in Belgium is still long and research is just beginning.