



CONSOMMATION SANTÉ

Cannabis à visée médicale : toute la complexité de la phytothérapie

RÉSUMÉ

- Plusieurs centaines de composés ont été isolés à partir de la plante *Cannabis sativa* L., communément appelée chanvre ou cannabis.
- Certaines variétés sont plus ou moins riches en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et en cannabidiol (CBD), des cannabinoïdes. Au sein d'une même variété, les teneurs en THC et CBD sont influencées par de nombreux paramètres, d'où l'utilité de standardiser les conditions de production du cannabis pour un usage médical.
- Les principaux effets psychiques du cannabis sont attribués au THC. Le CBD semble peu exposer au risque d'abus et de dépendance. D'autres composés présents dans la plante modulent les effets du THC et du CBD. THC et CBD sont rapidement absorbés par inhalation et plus lentement par voie orale.
- Fin 2020, les Nations unies ont dépenalisé l'usage médical du cannabis et lui ont accordé un statut similaire à celui de la *morphine* ou du *fenanyl*. Cela ne concerne pas le THC.
- Plusieurs pays autorisent l'usage à visée médicale de préparations obtenues à partir de *Cannabis sativa*, sans statut de médicament avec autorisation de mise sur le marché (AMM). En France, une expérimentation d'un circuit de mise à disposition de cannabis à usage médical est prévue à partir du premier trimestre 2021.

- Dans le cadre d'un usage médical, l'utilisation de produits répondant aux exigences appliquées aux plantes médicinales apporte quelques garanties concernant leur composition. Ces garanties sont moindres que celles d'une substance disposant d'une AMM.

Rev Prescrire 2021 ; 41 (448) : 136-141

En France, une expérimentation du cannabis à usage médical a été annoncée pour 2021. Malgré l'ancienneté de l'utilisation du cannabis, les connaissances sur cette plante sont encore incomplètes. Nous avons rassemblé quelques notions qui nous ont paru importantes à comprendre pour son usage médical.

La plante *Cannabis sativa* L., communément appelée chanvre, est une herbe annuelle qui peut atteindre plusieurs mètres de haut et s'adapte à des terrains et climats très divers. Les têtes florales femelles sont le lieu de minuscules glandes en forme de poils, dénommées trichomes, qui sécrètent un exsudat appelé résine. Quand elles sont fécondées, les fleurs femelles forment des fruits pourvus de graines dénommées chènevis. Quand elles ne sont pas fécondées (on parle de "fleur sans graines" : "sinsemilla"), les têtes florales, qui ont l'aspect de grappes, produisent davantage de trichomes et accumulent la résine (1à4).

De multiples variétés d'une même plante et des centaines de composés différents

Plusieurs centaines de composés différents ont été isolés à partir du chanvre, notamment : des terpènes ; des flavonoïdes ; des acides gras ; des composés azotés ; et une centaine de cannabinoïdes (1à7). Les principaux cannabinoïdes sont : le tétrahydrocannabinol, notamment son isomère delta-9, qu'on dénomme communément THC ; le cannabidiol (CBD) ; et le cannabinol (CBN), qui est un produit de dégradation du tétrahydrocannabinol (1,2,4).

Il existe de nombreuses variétés de *Cannabis sativa*, que l'on peut distinguer notamment par leurs teneurs en THC et en CBD (3,5).

Chanvre agricole. En France, la culture de certaines variétés de *Cannabis sativa*, qui contiennent au plus 0,2 % de THC, est autorisée à des fins industrielles ou commerciales (8). Des tiges on extrait la fibre de chanvre, utilisée en papeterie, comme isolant, pour le textile, ou dans des alliages plastiques. Les tiges de chanvre sont aussi utilisées comme litières, paillages, etc. Les graines (chènevis) et leur huile sont exploitées dans les secteurs de l'alimentation humaine, des cosmétiques, en oisellerie, etc. (9).

Chanvre "à résine". Certaines variétés de *Cannabis sativa* sont riches en cannabinoïdes (1à5). Ces cannabinoïdes sont quasiment absents de la tige et des graines. Ils sont surtout concentrés dans les têtes florales femelles non fécondées (1,3,6).

Les teneurs en THC et en CBD dans la plante séchée sont très variables, y compris pour des plants femelles, d'une variété à l'autre et, dans une même variété d'une lignée à l'autre, selon les conditions climatiques, les modalités de culture, le stade de récolte et les conditions de séchage (2,3,5). D'où l'utilité, pour obtenir du cannabis à usage médical, de sélectionner une lignée, de standardiser les conditions de culture dans des serres, ainsi que les techniques de récolte et de séchage (4à6).

Un projet de caractérisation du cannabis à usage médical. La qualité d'une plante médicinale est définie dans une monographie d'un ouvrage nommé *Pharmacopée*, qui précise les critères à respecter pour un usage médical, dont des teneurs en principes actifs et la méthode pour les doser (5). Début 2021, un projet de monographie relative à *Cannabis sativa* dans la *Pharmacopée européenne* est en cours (5). Celle-ci devrait caractériser trois catégories de produits médicinaux à base de *Cannabis sativa*, selon les rapports de concentrations en THC et en CBD : produits riches en THC et pauvres en CBD ; produits contenant en quantité similaire THC et CBD ; produits riches en CBD et pauvres en THC (5).

Des effets différents selon les cannabinoïdes

Dans la plante fraîche, les cannabinoïdes sont principalement présents sous forme acide, alias carboxylée. Ces formes carboxylées sont instables et facilement décarboxylées sous l'effet de la chaleur, notamment lors du séchage ou du chauffage par combustion ou vaporisation. Après ingestion ou inhalation, ces formes décarboxylées, liposolubles, pénètrent facilement dans le cerveau (1,2,4à7).

THC et CBD : des effets différents. Les effets pharmacologiques de *Cannabis sativa* sont principalement attribués aux cannabinoïdes, surtout à certains isomères du THC et au CBD sous leurs formes décarboxylées (1,2,10).

Dans l'organisme, le THC se fixe sur des récepteurs endocannabinoïdes : les récepteurs CB1, notamment présents dans le système nerveux central ; et les récepteurs CB2, présents dans les cellules du système immunitaire (1,2,4,10). Les principaux effets psychiques du cannabis sont attribués à l'activation des récepteurs CB1 par le THC.

Le CBD a peut-être une faible affinité pour les récepteurs CB2 et un effet agoniste ou antagoniste des récepteurs CB1 à forte concentration. Il paraît diminuer les effets du THC (1,10,11). Le CBD est utilisé comme antiépileptique (12). Il a peut-être aussi des effets anti-inflammatoires, analgésiques, antiémétiques, antipsychotiques et anxiolytiques (1,10,11). Il semble peu exposer au risque d'abus et de dépendance (11,12).

D'autres facteurs modulent probablement les effets du cannabis, tels que les ratios de THC et de CBD, les variantes moléculaires de ces cannabinoïdes, les quantités de terpènes et de flavonoïdes (3,6,7).

De nombreuses préparations, plus ou moins riches en cannabinoïdes.

Il existe de nombreuses préparations à base de plante de cannabis. Les têtes florales femelles séchées plus ou moins mêlées à des feuilles (marijuana, herbe, kif, ganja, etc.) sont les moins riches en cannabinoïdes. Les préparations à base de résine dépourvue de résidus de plante (haschich, charas) sont en général un peu plus riches en cannabinoïdes. Les extraits secs, mous ou huileux obtenus par extraction physique ou en appliquant un solvant sur la plante sont souvent encore plus concentrés en cannabinoïdes (b) (1,2,4,5).

b- Les extraits huileux riches en THC obtenus par extraction à partir de la plante fraîche sont improprement appelés "huiles de cannabis" et ne doivent pas être confondus avec l'huile de chènevis obtenue à partir des graines, qui est quasiment dépourvue de THC.

Cannabis à usage médical : un cadre expérimental en France

En France, la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 a autorisé une expérimentation d'un usage médical du cannabis pendant 2 ans (1). Il est prévu que cette expérimentation débute au plus tard le 31 mars 2021 (2).

Cette expérimentation vise principalement à évaluer la faisabilité d'un circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients, c'est-à-dire la prescription par les médecins, l'approvisionnement et la délivrance par les pharmaciens, le suivi des patients. L'objectif de cette expérimentation est de voir si la mise à disposition de cannabis à usage médical peut ensuite être généralisée (3).

Un nombre limité d'indications et de patients. Un arrêté du 16 octobre 2020 a défini les situations pour lesquelles l'utilisation médicale du cannabis est autorisée pendant cette expérimentation. Il s'agit : des douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements médicamenteux ou non médicamenteux ; de certaines formes d'épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux ; de certains symptômes rebelles en cancérologie ; de situations palliatives ; et de la spasticité douloureuse au cours de la sclérose en plaques ou d'autres atteintes du système nerveux central (4). Il est prévu d'inclure au maximum 3 000 patients dans cette expérimentation (2 à 4).

Produits à ingérer ou à inhaler, pas de cigarettes. Les médicaments autorisés pendant cette expérimentation sont des extraits de *Cannabis sativa* sous forme orale ou sublinguale, et des préparations à base de plante de *Cannabis sativa* destinées à l'inhalation par vaporisation à l'aide d'un dispositif médical spécifique. Ils contiennent du THC et du *cannabidiol*, dans les proportions respectives suivantes : 20/1 ; 1/1 ; 1/20 (4).

L'inhalation de fumée après combustion (cigarette ou joint) est totalement exclue de cette expérimentation (4).

Pour chaque médicament, les teneurs en THC (acide et décarboxylé), *cannabidiol* (acide et décarboxylé) et cannabinoïde (CBN, un produit de dégradation du THC) doivent être précisées (a)(4).

Absorption plus rapide et plus complète par inhalation que par ingestion

L'absorption et la durée d'action des cannabinoïdes et autres substances contenues dans les préparations à base de cannabis varient selon la voie d'administration (7,10). Le THC et le CBD sont rapidement absorbés par inhalation, avec un pic plasmatique atteint en quelques minutes (4,7,10,13). La quantité absorbée est variable d'une personne à l'autre, et dépend notamment de la technique d'inhalation (7,10).

L'inhalation de la fumée produite par combustion des têtes florales femelles ou de résine, souvent mélangée à du tabac dans une cigarette (le "pétard" ou "joint") est, en Europe, la façon la plus utilisée pour consommer du cannabis à visée récréative. Ce mode de consommation expose à l'inhalation

Prescription initiale par des centres hospitaliers de référence. Les produits autorisés dans le cadre de l'expérimentation ont le statut de médicaments stupéfiants (2). L'instauration du traitement est réservée à des médecins volontaires exerçant dans des structures hospitalières de référence, spécialisées dans la prise en charge des situations retenues pour l'expérimentation. Le renouvellement des prescriptions est ouvert à tout médecin, à condition qu'il ait suivi une formation spécifique. La dispensation a lieu en pharmacie hospitalière ou dans des pharmacies d'officine volontaires. Comme les médecins prescripteurs, les pharmaciens doivent suivre une formation spécifique et renseigner en ligne un registre national de suivi des patients (2,3,5,6). Un honoraire spécifique est prévu pour les pharmacies d'officine (7).

©Prescrire

a- Les formes acides, alias carboxylées, des cannabinoïdes sont des précurseurs des formes actives. Ces formes acides sont instables et facilement transformées en formes actives sous l'effet de la chaleur, notamment lors de la vaporisation.

1- "Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la Sécurité sociale pour 2020" *Journal Officiel* du 27 décembre 2019 : 80 pages.

2- Ministère des solidarités et de la santé "Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis" *Journal Officiel* du 9 octobre 2020 : 3 pages.

3- ANSM "Cannabis à usage médical. Questions/réponses sur le cannabis à usage médical" site www.ansm.sante.fr consulté le 15 octobre 2020 : 6 pages.

4- Ministère des solidarités et de la santé "Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés" *Journal Officiel* du 18 octobre 2020 : 21 pages.

5- ANSM "Cannabis à visée thérapeutique : projet d'expérimentation" 26 juin 2019 : 2 pages.

6- ANSM "Cannabis à usage médical. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical" site www.ansm.sante.fr consulté le 13 octobre 2020 : 2 pages.

7- "Arrêté du 29 décembre 2020" *Journal Officiel* du 30 décembre 2020 : 2 pages.

de produits toxiques résultant de la combustion de ces cigarettes (13).

La vaporisation, par chauffage à une température inférieure à la température de combustion, réduit cet inconvénient. L'inhalation de la vapeur ainsi produite assure une absorption aussi rapide et complète que celle de l'inhalation de fumée (5,7,10). La vaporisation se fait notamment à l'aide d'une cigarette électronique, ce qui implique l'utilisation d'un solvant, ou à l'aide d'une plaque chauffante (c)(5,7). Le dabbing est un procédé qui consiste à vaporiser en chauffant à l'aide d'un chalumeau des

c- En 2019, l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) a fait état d'observations de pneumopathies mortelles chez des personnes qui utilisaient des cigarettes électroniques pour inhaler des solutions contenant du THC et de l'acétate de vitamine E (réf. 28).

extraits (pâte, huile, cire, cristaux) de *Cannabis sativa* très concentrés en THC ou en CBD, puis de les inhaler au moyen d'une pipe à eau (13).

Par ingestion, le THC et le CBD sont absorbés plus lentement que par inhalation (2,7,10,13). Les effets psychiques du THC pris par voie orale sont à leur maximum en 1 à 4 heures et durent 6 à 8 heures (7,14).

L'absorption du THC et du CBD par voie transmuqueuse buccale est proche de celle observée par voie orale, à l'exception d'un délai d'action légèrement raccourci (7,10).

Un usage réglementé au niveau international

Les effets psychiques du cannabis attribués au THC sont surtout un effet relaxant, une sensation de bien-être ou d'euphorie (15). En 2017, en France, environ 39 % des personnes âgées de 17 ans ont déclaré avoir expérimenté l'usage du cannabis, et environ 7 % en fumer au moins 10 fois par mois (16).

Une prohibition internationale assouplie fin 2020. En décembre 2020, les Nations unies ont décidé de retirer le cannabis et sa résine du tableau IV de la Convention internationale sur les stupéfiants, où est inscrit l'héroïne, et de les maintenir au tableau I, ce qui revient à leur donner le même statut que la *morphine* ou le *fentanyl* (Actiq°, Durogesic° ou autre) (17,18).

Le THC et ses isomères restent inscrits au tableau I de la Convention des Nations unies sur les psychotropes, qui interdit toute utilisation de ces substances sauf à des fins scientifiques ou médicales très limitées. Seul le *dronabinol*, une version de synthèse d'un isomère du THC, fait exception, puisqu'il est inscrit au tableau II de cette convention (substances avec un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne) comme, par exemple, le *méthylphénidate* (Ritaline° ou autre) (18,19).

En France, début 2021, la production, la détention, l'emploi de *Cannabis sativa*, de sa résine et des produits qui en sont extraits sont interdits, sauf dérogations de l'Agence française des produits de santé (ANSM) (d) (20,21). Cette interdiction ne concerne pas les médicaments issus de *Cannabis sativa* munis d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée en France ou par la Commission européenne (20,21). En dehors du cadre réglementaire des médicaments, la commercialisation de produits à base de CBD est autorisée en France sous certaines conditions, notamment que ces produits ne contiennent pas de THC et qu'aucune allégation thérapeutique ne soit revendiquée (e) (20,22).

Usages médicaux du cannabis

En marge de l'expansion de l'usage récréatif des produits du cannabis, de plus en plus de personnes s'intéressent à son utilisation pour soulager les douleurs chroniques, les douleurs cancéreuses, la dépression, les troubles de l'anxiété, les troubles du sommeil ou des troubles neurologiques (23).

Quelques spécialités autorisées. Divers médicaments contenant des cannabinoïdes sont autorisés dans l'Union européenne (20,23).

Un spray buccal composé de deux extraits de *Cannabis sativa*, l'un riche en THC, l'autre en CBD, fait l'objet d'une AMM européenne dans certains États membres, dont la France, sous le nom de Sativex°, pour le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques (24).

La substance active de Sativex° est parfois dénommée *nabiximols*, une dénomination qui évoque une substance chimique classique (23). Or Sativex° est une préparation à base de têtes florales femelles, de composition chimique bien plus complexe que s'il s'agissait de *THC* et de *CBD* isolés ou synthétiques. Son AMM confère toutefois des garanties quant à son évaluation et à la qualité de sa fabrication (24). En France, au 11 janvier 2021, Sativex° n'est pas commercialisé.

Depuis 1999, Marinol°, une spécialité à base de *dronabinol*, dénomination commune internationale du *delta-9-tétrahydrocannabinol* de synthèse, est importée en France, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives pour des patients souffrant de douleurs neuropathiques non soulagées par d'autres médicaments (23,25). Aux États-Unis d'Amérique, d'où il est importé, Marinol° n'est pas autorisé pour le traitement de la douleur, mais dans l'anorexie liée au sida et les nausées et vomissements sévères chimio-induits (23,26).

Depuis 2019, une solution orale de *cannabidiol* (CBD) (Epidyolex°) est munie d'une AMM dans l'Union européenne pour le traitement de certaines épilepsies infantiles (12,27). Dans ce médicament, le CBD, d'abord extrait de matières végétales, est purifié puis solubilisé dans de l'huile de sésame (23,27).

La *nabilone* (Canemes°, Cesamet°) est un analogue synthétique du THC, autorisé dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits ou dans

d- Plusieurs cannabinoïdes de synthèse en vente sur internet sont inscrits en France sur la liste des stupéfiants (réf. 1).

e- En France, seuls les produits à base de CBD provenant de la fibre ou de la graine de *Cannabis sativa* sont autorisés mais pas ceux provenant d'une autre partie de la plante. En novembre 2020, la Cour de justice de l'Union européenne a estimé que cette disposition du droit français est contraire au droit communautaire, à moins que cette réglementation soit justifiée par « l'objectif de la protection de la santé publique » (réf. 22,29). Cette décision de la Cour de justice de l'Union européenne ouvre la voie à une révision du cadre réglementaire et l'extension du marché des produits à base de CBD en France.

C'est-à-dire ?

Médicaments dits à base de plantes

Un médicament est dit à base de plante lorsque ses substances actives sont des plantes ou des préparations issues de plantes. Il peut avoir le statut de : spécialité pharmaceutique avec autorisation de mise sur le marché (AMM) (par exemple : Sativex[®] à base d'extraits de *Cannabis sativa*) ; spécialité pharmaceutique autorisée par un simple enregistrement ; préparation magistrale ou hospitalière ; drogue végétale en vrac ; huile essentielle en l'état. Un médicament dont le principe actif est totalement isolé d'une plante, tel le *cannabidiol* dans la spécialité Epidyolex[®], n'est pas considéré comme un médicament à base de plantes (1,2).

L'AMM d'une spécialité pharmaceutique à base de plante est rarement accordée au vu d'un dossier comportant des essais cliniques. Elle est le plus souvent accordée en l'absence d'essai clinique, sur la base d'un usage médical établi depuis au moins 10 ans, avec un niveau de sécurité considéré comme acceptable d'après un dossier bibliographique (1à3).

Un statut de spécialité pharmaceutique sans AMM, reposant seulement sur un enregistrement, peut être accordé sans essai clinique aux médicaments à base de plantes quand leur « efficacité est considérée comme plausible » sur la base d'une utilisation d'au moins 30 ans ("usage traditionnel"). Le Comité des plantes médicinales de l'Agence européenne du médicament rédige des monographies européennes de plantes qui peuvent décrire un usage traditionnel ou médical établi (1à3).

Ces statuts de spécialités pharmaceutiques avec AMM ou enregistrement apportent des garanties en ce qui concerne la composition, le processus de fabrication, l'information (étiquetages, notices) et la surveillance des effets indésirables.

Le cadre des préparations magistrales ou hospitalières offre certaines garanties quant au circuit pharmaceutique, au contrôle des matières premières, aux bonnes pratiques de préparation mais apporte moins de garanties que le statut de spécialité pharmaceutique en termes de qualité de fabrication, notamment quand les matières végétales ne proviennent pas d'un établissement pharmaceutique autorisé par l'Agence française des produits de santé (ANSM) ; leur conservation est délicate ; il n'y a pas de notice ; et il n'y a pas d'évaluation de la balance bénéfices-risques par une agence du médicament.

©Prescrire

Sources 1- Lè A "Médicaments à base de plantes : spécialités / préparations pharmaceutiques" (vidéo). In : ANSM-Comité spécialisé scientifique temporaire (CSST) "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France" 30 janvier 2019 : 58'11". 2- ANSM "Médicaments à base de plante. Qu'est-ce qu'un médicament à base de plantes ?" site www.ansm.sante.fr consulté le 15 décembre 2020 : 3 pages. 3- ANSM "Médicaments à base de plantes. Comment un médicament à base de plante est-il autorisé ?" site www.ansm.sante.fr consulté le 15 décembre 2020 : 3 pages.

la douleur dans le cadre d'usages compassionnels dans plusieurs pays de l'Union européenne, mais pas en France (23).

Le retour très encadré du cannabis en phytothérapie. Plusieurs pays autorisent, avec des réglementations diverses, l'usage à visée thérapeutique de la plante de *Cannabis sativa* ou de préparations à base de *Cannabis sativa* sous des formes autres que celles de médicaments disposant d'une AMM. C'est notamment le cas de plusieurs États des États-Unis d'Amérique, du Canada, d'Israël, de l'Allemagne, de la Croatie, de l'Italie, des Pays-Bas, de la Pologne, de la Tchéquie (4,20,23). En France, l'expérimentation d'un circuit de mise à disposition de *Cannabis sativa* à usage médical est prévue à partir du premier trimestre 2021 et doit durer deux ans (lire "Cannabis à usage médical : un cadre expérimental en France" page 138).

Selon les pays, les produits utilisés sont : soit des produits bruts, tels que des têtes florales femelles séchées ou de la résine ; soit des extraits huileux ou à type de teintures, ou des granulés de têtes florales à teneurs standardisées en THC et en CBD (23). Aucun État de l'Union européenne donnant accès à un usage médical de *Cannabis sativa* n'a recommandé de le fumer (23).

L'usage médical du cannabis dans un cadre réglementé implique l'utilisation de produits répondant au moins aux exigences appliquées aux plantes pharmaceutiques, avec des fourchettes de teneurs en THC et CBD assez précises, de manière à assurer une certaine reproductibilité de leurs effets.

Cependant, un médicament dit à base de plante contient en général un grand nombre de substances différentes. Même décrite dans la *Pharmacopée*, une plante ou une préparation de plante n'a pas les mêmes garanties de composition et généralement pas une évaluation aussi solide qu'une substance isolée à partir de cette plante et mise sur le marché dans le cadre d'une AMM (lire l'encadré "Médicaments dits à base de plantes, c'est-à-dire ?" ci-contre). Autrement dit, les préparations à base de *Cannabis sativa* autorisées pour un usage médical n'échappent pas à la complexité de la phytothérapie en matière de production, de conservation, de distribution, de contrôle, d'évaluation et de suivi de pharmacovigilance.

Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- "Orcinol et phloroglucinols". In : Bruneton J "Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales" 5^e éd., Lavoisier, Paris 2016 : 677-695.
- 2- Paczesny M "*Cannabis sativa* L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation" Thèse pharmacie, Université Joseph-Fourier Grenoble, 2014 : 109 pages.
- 3- Clarke RC "La botanique du cannabis" (traduit de l'américain par Bryant J) Éditions du Léopard, Paris 2004 : 248 pages.
- 4- OMS - WHO Expert committee on drug dependence "Cannabis and cannabis resin" Critical review, Genève 12-16 novembre 2018 : 179 pages.

- 5- Clémencin C et Bellet D "Présentation du projet de monographie européenne du cannabis" (vidéo). In : ANSM-Comité scientifique temporaire (CSST) "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France" 30 janvier 2019 : 48'12".
- 6- Grof CPL "Cannabis, from plant to pill" *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; **84** (11) : 2463-2467.
- 7- Maciuk A "Dosages, formes et voies d'administration : données galéniques et pharmacocinétiques" (vidéo). In : ANSM-Comité scientifique temporaire (CSST) "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France" 30 janvier 2019 : 36'53".
- 8- "Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis. Version consolidée au 7 juillet 2020". Site www.legifrance.gouv.fr : 4 pages.
- 9- InterChanvre "Plan filière de l'interprofession du chanvre" 2017 : 20 pages.
- 10- Lucas CJ et coll. "The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids" *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; **84** (11) : 2477-2482.
- 11- OMS - Expert committee on drug dependence "Cannabidiol (CBD)" Critical review report. Genève 4-7 juin 2018 : 28 pages.
- 12- Prescrire Rédaction "Cannabidiol (Epidyolex®) et certaines formes graves d'épilepsie chez des enfants. Une option à envisager, en surveillant notamment la fonction hépatique" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (440) : 409-414.
- 13- Dryburgh LM et coll. "Cannabis contaminants : sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects" *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; **84** (11) : 2468-2476.
- 14- Prescrire Rédaction "Les propriétés pharmacocinétiques du cannabis" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (321) : 517.
- 15- Prescrire Rédaction "Effets indésirables du cannabis. Avertir les personnes psychologiquement vulnérables du risque de troubles graves, dose-dépendants" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (321) : 515-522.
- 16- Prescrire Rédaction "Consommation de substances psychoactives par les adolescents en France" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (433) : 866.
- 17- Nations unies "Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le protocole de 1972 portant amendement de la convention unique sur les stupéfiants de 1961" : 57 pages.
- 18- United nations commission on narcotic drugs "CND votes on recommendation for cannabis and cannabis-related substances" Communiqué de Presse, 2 décembre 2020 : 2 pages.
- 19- Nations unies "Convention de 1971 sur les substances psychotropes" : 41 pages.
- 20- Fabreguettes A "Panorama de la législation-réglementation française et internationale sur le cannabis thérapeutique" (vidéo). In : ANSM-Comité scientifique temporaire (CSST) "Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France" 10 octobre 2018 : 27'49".
- 21- "Code de la santé publique. Article R5132-86". Site www.legifrance.gouv.fr consulté le 2 juin 2020 : 1 page.
- 22- Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives "Cannabidiol (CBD) le point sur la législation". Site www.drogues.gouv.fr consulté le 1 décembre 2020 : 2 pages.
- 23- Observatoire européen des drogues et toxicomanies "Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. Questions et réponses à l'intention des décideurs politiques" Décembre 2018 : 56 pages.
- 24- Prescrire Rédaction "delta-9-tétrahydrocannabinol + cannabidiol (Sativex®). Une option raisonnable pour quelques patients" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (366) : 246-250.
- 25- ANSM "Marinol 2,5 mg, capsules molles" site www.ansm.sante.fr consulté le 1^{er} septembre 2020 : 1 page.
- 26- US FDA "Full prescribing information-Marinol" août 2017 : 20 pages.
- 27- EMA - CHMP "Public assessment report for Epidyolex EMEA/HC/004675/0000" 25 juillet 2019 : 190 pages.
- 28- Prescrire Rédaction "Cigarettes électroniques : pneumopathies mortelles aux États-Unis d'Amérique" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (435) : 29.
- 29- Cour de justice de l'Union européenne "Affaire C-663/18. Arrêt de la cour (quatrième chambre)". 19 novembre 2020 : 17 pages.

Pesticides interdits : exportation massive depuis l'Union européenne

Parmi les 41 pesticides dangereux annoncés à l'exportation en 2018 figurait le paraquat, dont l'usage est interdit dans l'Union européenne depuis 2007.

La fabrication et l'exportation de pesticides pourtant interdits dans l'Union européenne pour des raisons de protection de la santé ou de l'environnement sont autorisées, à condition d'informer les pays importateurs des dangers liés à ces produits (1).

En 2018, environ 81 000 tonnes de pesticides à usage agricole contenant des substances interdites, pour certaines depuis plus de 10 ans, ont été annoncées à l'exportation depuis l'Union européenne. Ces données ont été obtenues à partir de milliers de notifications d'exportation remplies par les firmes, et demandées par l'association suisse Public Eye et l'organisation Greenpeace UK à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et aux autorités nationales. Plus de 90 % des volumes ont été exportés par le Royaume-Uni (environ 40 % du total à lui seul), l'Italie, l'Allemagne, les Pays-Bas, la France, l'Espagne et la Belgique (1).

En 2018, une trentaine de firmes au total ont exporté 41 pesticides interdits. La firme Syngenta, qui en exporte le plus gros volume, basée hors Union européenne, en Suisse, et possédant des usines dans divers pays européens, fabrique notamment le paraquat. Cet herbicide très toxique, interdit dans l'Union européenne depuis 2007, a représenté à lui seul plus d'un tiers des volumes exportés en 2018. En 2019, neuf nouveaux pesticides interdits ont été autorisés à l'exportation, pour un volume de 8 000 tonnes (1).

Au total, 85 pays ont importé des pesticides interdits dans l'Union européenne. Les plus gros volumes de pesticides sont importés par les États-Unis d'Amérique, le Brésil, le Japon, l'Ukraine et le Maroc. Les trois quarts des pays importateurs sont émergents ou pauvres. Par un "effet boomerang", certains des pays qui importent le plus de pesticides interdits sont aussi ceux qui exportent le plus de produits traités par ces pesticides vers l'Union européenne (1).

Fin 2020, seule la France a prévu d'interdire, à partir de 2022, la production, le stockage et la circulation de tous les pesticides à usage agricole interdits dans l'Union européenne (1,2). La Suisse, elle, interdira dès 2021 l'exportation de cinq des pesticides interdits sur son sol, dont le paraquat, "blockbuster" de Syngenta (1,3).

©Prescrire

Sources 1- Gaberell L et Viret G "Pesticides interdits : l'hypocrisie toxique de l'Union européenne" Public Eye, 10 septembre 2020. Site www.publiceye.ch consulté le 19 octobre 2020 : 6 pages. 2- "Pesticides : le respect de l'environnement passe avant la liberté d'entreprendre" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (440) : 455. 3- "Le Conseil fédéral interdit l'exportation de cinq pesticides bannis en Suisse" Public Eye, communiqué de presse, 14 octobre 2020. Site www.publiceye.ch consulté le 21 octobre 2020 : 2 pages.