

pharmActuel

CAHIER SCIENTIFIQUE À THÈMES

2025
N° 01

Le cannabis en tant que plante médicinale

Le système endocannabinoïde

Qualité des médicaments à base de cannabis

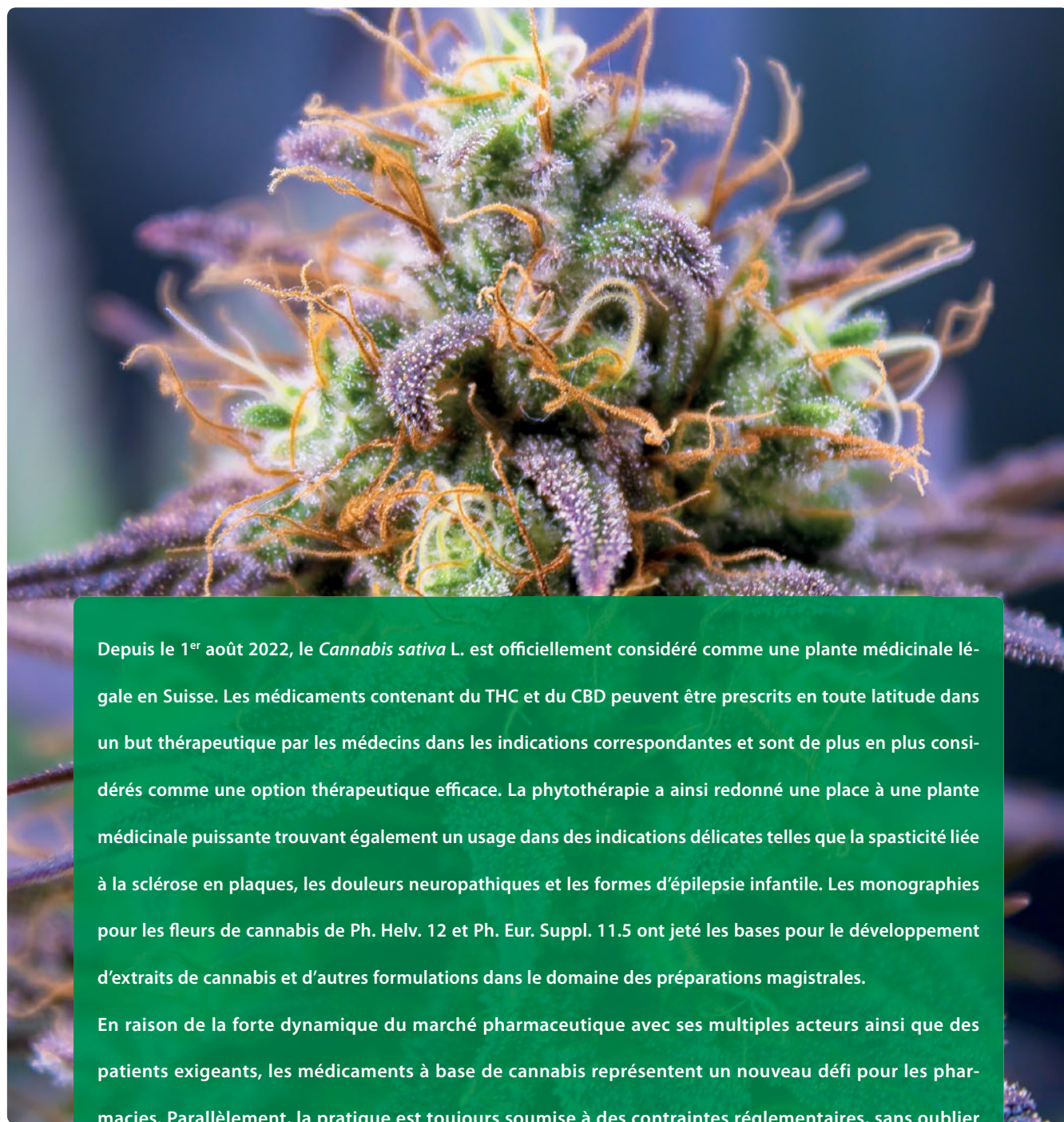
Formes galéniques et voies d'administration

Aspects liés à la sécurité

Niveau de preuve et domaines d'indication

MÉDICAMENTS À BASE DE CANNABINOÏDES

Le cannabis médical,
une option thérapeutique prometteuse



Depuis le 1^{er} août 2022, le *Cannabis sativa* L. est officiellement considéré comme une plante médicinale légale en Suisse. Les médicaments contenant du THC et du CBD peuvent être prescrits en toute latitude dans un but thérapeutique par les médecins dans les indications correspondantes et sont de plus en plus considérés comme une option thérapeutique efficace. La phytothérapie a ainsi redonné une place à une plante médicinale puissante trouvant également un usage dans des indications délicates telles que la spasticité liée à la sclérose en plaques, les douleurs neuropathiques et les formes d'épilepsie infantile. Les monographies pour les fleurs de cannabis de Ph. Helv. 12 et Ph. Eur. Suppl. 11.5 ont jeté les bases pour le développement d'extraits de cannabis et d'autres formulations dans le domaine des préparations magistrales.

En raison de la forte dynamique du marché pharmaceutique avec ses multiples acteurs ainsi que des patients exigeants, les médicaments à base de cannabis représentent un nouveau défi pour les pharmacies. Parallèlement, la pratique est toujours soumise à des contraintes réglementaires, sans oublier les aspects qualitatifs concernant les matières premières, qui constituent autant de défis analytiques pour les pharmaciens. Ce cahier vous fournit les connaissances nécessaires pour traiter des ordonnances pour du cannabis médical ou pour spécialiser votre officine en conséquence.

Dr sc. nat. Simon Nicolussi

1	Introduction	5
1.1	Contexte historique	5
1.2	Cadre législatif en Suisse	5
1.3	Classification réglementaire des préparations à base de cannabinoïdes	6
2	Système endocannabinoïde	6
2.1	Structure et fonction physiologique	6
2.2	Modulation pharmacologique de l'ECS	7
2.2.1.	Récepteurs CB1 et CB2	7
2.2.2.	Enzymes métabolisant les endocannabinoïdes et système de transport	8
2.3	Potentiel thérapeutique de l'ECS	9
3	Le cannabis comme plante médicinale	10
3.1	<i>Cannabis sativa</i> L.	10
3.2	Potentiel pharmacologique des cannabinoïdes	11
3.2.1.	THC / dronabinol	11
3.2.2.	CBD	11
3.3	Terpènes et effet d'entourage	12
4	Préparations à base de cannabis – matières premières pharmaceutiques, formes galéniques, posologie et voies d'administration	14
4.1	Fleurs de cannabis	14
4.2	Extraits de cannabis	16
4.3	Dronabinol et CBD purs	19
4.4	Huiles et teintures à base de cannabinoïdes	19
4.5	Gélules, suppositoires et autres formulations	19
4.6	Médicaments autorisés	19
5	Indications du cannabis médical et des cannabinoïdes	20
5.1	Douleurs chroniques / neuropathiques	20
5.2	Spasticité secondaire à des maladies neurodégénératives	20
5.3	Épilepsie	21
5.4	Inappétence, nausées et vomissements	21
5.5	Troubles liés à l'âge de type démence	22
5.6	Soins oncologiques et soins palliatifs	23
5.7	Maladies psychiatriques	24
6	Risques et dangers liés au cannabis médical	27
6.1	Contre-indications	27
6.2	Groupes de patients vulnérables	27
6.2.1	Femmes enceintes, nourrissons, enfants et adolescents	27
6.2.2	Patients de plus de 70 ans	27
6.2.3	Patients polymédiqués	27
6.3	Effets indésirables	28
6.4	Toxicité	29
6.5	Potentiel d'interactions	29
6.6	Développement d'une dépendance	29



7	Prescription de cannabis médical	30
7.1	Types de prescriptions	30
7.2	Documentation	30
7.3	Prise en charge par la caisse-maladie	31
8	Conseils aux patients sous cannabis	31
8.1	Conseil et Pharmaceutical Care pour les médicaments à base de cannabis	32
8.2	Aptitude à la conduite sous cannabis médical	33
8.3	Voyages à l'étranger	34
9	L'essentiel en bref	35
10	Perspectives	35
11	Références	36
12	Abréviations	41
13	Informations supplémentaires	42
14	Contrôle des connaissances	43

Médicaments à base de cannabinoïdes

Ce cahier est un produit d'IFAK DATA SA. Il a été réalisé en collaboration avec le groupe de travail pharmActuel.

→ *Premier auteur*
Dr sc. nat. Nicolussi Simon, pharmacien DF, MSc Pharm Sci ETH, Pharmacie Stauffacher Zurich / CSO Dascoli Pharma AG, membre du comité de la SGCM-SSCM

→ *Équipe d'auteurs*
Dr sc. nat. Nicolussi Simon, pharmacien DF, MSc Pharm Sci ETH, Pharmacie Stauffacher Zurich / CSO Dascoli Pharma AG, membre du comité de la SGCM-SSCM
Bea Goldman, MSc Nursing Sciences, APN Neuro-palliation, membre du comité de la SGCM-SSCM
Dr Stefan Wolf, pharmacien diplômé, MSc en pharmacie, pharmacie Stauffacher Zurich / Betm vP Dascoli Pharma AG

→ *Révision*
Pr Dr Jürg Gertsch, Institut de biochimie et de médecine moléculaire IBMM, Université de Berne

Ce cahier est conforme à l'état des connaissances en novembre 2024. Les informations ont toutes été rigoureusement contrôlées mais sont publiées avec les réserves d'usage.

Pour faciliter la lisibilité du texte, nous avons privilégié soit le genre masculin, soit le genre féminin. Dans chaque cas, on entend les deux genres.



Partie intégrante du programme annuel de formation de pharmActuel au prix de CHF 350.- hors TVA.
6 parutions par an.
Accrédité pour la formation postgrade et continue en pharmacie d'officine et pour le certificat de formation complémentaire FPH
Anamnèse en soins primaires (rôle 1^{er} expert pharmaceutique).
Accrédité pour la formation continue en pharmacie hospitalière et pour le certificat de formation complémentaire FPH en pharmacie clinique.

1 Introduction

Après une longue période d'interdiction, le cannabis a acquis une place dans la médecine académique, un retour notamment rendu possible par la révision de la loi sur les stupéfiants (LStup) en Suisse, réclamée depuis longtemps. Depuis le 1^{er} août 2022, les pharmacies peuvent ainsi dispenser du cannabis médical et du THC (tétrahydrocannabinol) sans autorisation exceptionnelle sur prescription médicale. Cette évolution s'inscrit dans un contexte de progrès rapides des connaissances scientifiques avec le développement inhérent d'une offre très dynamique de préparations pharmaceutiques à base de cannabis. L'intérêt croissant des professionnels de santé, des patients et des chercheurs donne une nouvelle place au cannabis, un phytopharmaceutique qui est de nouveau d'actualité, les médicaments à base de cannabis faisant leur entrée dans le quotidien des pharmacies. Ce cahier de pharmActuel a pour objectif d'approfondir le contexte pour les pharmaciens et de leur donner une vue d'ensemble sur cette approche thérapeutique à base de plantes à fort potentiel.

1.1 Contexte historique

Le cannabis compte parmi les plus anciennes plantes cultivées par l'homme (fig.1). D'après des découvertes scientifiques récentes, le *Cannabis sativa* L. (*sativa*, c'est-à-dire cultivé) est originaire du nord-ouest de la Chine. Ainsi, il y a 12 000 ans, au début du Néolithique, les peuples d'Asie orientale auraient déjà cultivé cette plante. Les premières utilisations médicales des composants du cannabis (graines, fleurs femelles, résine) sont attestées il y a 5 000 ans [1].

Des historiens ont conduit des travaux poussés qui méritent d'être consultés [2, 3]. On soulignera notamment les utilisations médicales du cannabis en Asie et au Moyen-Orient documentées par les historiens, qui s'avèrent aujourd'hui fondées sur les preuves, surtout concernant les préparations à base de THC/CBD (cannabidiol) utilisées comme antalgiques ou spasmolytiques. Il faut également mentionner l'effet psychoactif du cannabis, qui explique toujours son utilisation récréative [3]. Le cannabis est donc une plante cultivée et médicinale qui est passée de la médecine populaire à la médecine traditionnelle et est aujourd'hui considérée comme un phytopharmaceutique éprouvé dans des indications spécifiques [1, 4-6].

Fig. 1 : *Cannabis sativa* L. – chanvre en milieu naturel en période de floraison à la fin de l'été 2022 (Freidorf TG). Plantes mâles au premier plan et femelles à l'arrière-plan (variété « Schöne vom Albis » avec THC < 1 % / CBD > 2 %, BioSuisse).

Source : Simon Nicolussi



1.2 Cadre législatif en Suisse

En Suisse, le cannabis à usage médical a été légalisé le 1^{er} août 2022. Depuis, il peut être utilisé et dispensé par toute pharmacie au même titre que les autres stupéfiants [7-9]. Le cannabis à usage médical a été ajouté à la liste A de l'Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants (OTStup) à laquelle il est soumis lorsque sa teneur totale en THC est d'au moins 1,0% (m/m) [10]. Pour la remise d'un médicament à base de cannabis, une ordon-

nance de stupéfiants doit être présentée lorsque la concentration en substance active est $\geq 1\%$ THC (m/m). Si la concentration en THC est < 1% (m/m), une ordonnance médicale est également nécessaire. Tel est p.ex. le cas pour les huiles de CBD à base d'extraits de cannabis (p.ex. huile à base d'extraits de cannabis avec CBD à 10% et THC à 0,4%) ou pour les formulations de CBD sans THC [11].

Les médicaments à base de cannabis sont ainsi soumis aux mesures de contrôle corres-

6 pondantes de Swissmedic, comme d'autres stupéfiants utilisés à des fins médicales (p.ex. morphine, méthadone, cocaïne). Une autorisation exceptionnelle n'est plus nécessaire pour leur utilisation. En conséquence, le traitement par des médicaments à base de cannabis relève entièrement de la responsabilité des médecins. Le principe de la prescription, de la remise et de l'utilisation dans le respect du devoir de diligence du médecin selon l'article 26 de la LPTh s'applique. À ce jour, seuls le Sativex® en tant que myorelaxant avec catégorie de remise A⁺ (depuis le 22.11.2013) et l'Epidyolex® en tant qu'antiépileptique avec catégorie de remise A (depuis le 10.02.2021) sont autorisés en Suisse (chap. 4.7).

1.3 Classification réglementaire des préparations à base de cannabinoïdes

Depuis la présence sur le marché suisse, en août 2016, des fleurs de CBD (THC <1%) comme substitut au tabac, on a assisté à une véritable profusion de produits à base de cannabis, tels que des huiles de CBD, des extraits, des gélules, des gommes à mâcher, des pastilles et des formulations pour application locale. Cette situation a entraîné une grande

confusion et a souvent déstabilisé les pharmacies compte tenu de leur coresponsabilité dans la délivrance correcte de préparations relevant de différentes classifications.

Entre-temps, le législateur et les autorités compétentes sont intervenus et ont défini avec précision les préparations pouvant être commercialisées et les exigences à remplir. Tous les produits se trouvant sur le marché ne remplissent de loin pas les exigences pour être commercialisés. Ce qui importe, c'est la classification réglementaire des produits (matière première, produit prêt à l'emploi, médicament, dispositif médical, denrée alimentaire, produit cosmétique, produit usuel, produit chimique, etc.). Ainsi, des huiles de CBD présentées comme étant à prise orale ont été mises sur le marché selon les dispositions de la législation sur les produits chimiques, alors que ces derniers sont soumis aux exigences de sécurité valant p.ex. pour un nettoyant W.-C. La référence «Produits contenant du cannabidiol (CBD) et d'autres cannabinoïdes non soumis à la législation sur les stupéfiants» fournit un aperçu de ces exigences [12].

Si des effets pharmacologiques sont souhaités, il faut utiliser des préparations

contenant du CBD et des cannabinoïdes déclarées comme médicaments, en particulier pour les formes orales. Cela semble aller de soi, mais différents fournisseurs commercialisent toujours des huiles de CBD comme des produits cosmétiques (p.ex. huile buccale), contenant des concentrations de CBD (ainsi que de THC en proportion) suffisamment élevées pour avoir un effet médical. En conséquence, l'usage prévu doit également être mentionné, obligation souvent ignorée – probablement sciemment – par les fabricants peu dignes de confiance.

«Tous les produits sur le marché ne remplissent pas les exigences de commercialisation. La classification réglementaire et l'application sont importantes.»

Les allégations thérapeutiques communiquées oralement ne doivent pas aller à l'encontre des déclarations écrites (p.ex. la prise d'une huile buccale de CBD commercialisée comme

produit cosmétique en cas de troubles du sommeil, qui serait vendue pour un usage inapproprié sans être à prise orale). Le risque d'abus est considérable pour ce type de produits [12]. Afin de garantir la sécurité en pharmacie, il est possible de commander des matières premières contenant des cannabinoïdes auprès de fournisseurs habilités par Swissmedic et de les transformer en médicaments à formules (chap. 4).

2 Système endocannabinoïde

L'homme et les autres mammifères possèdent leur propre système endocannabinoïde (SCE, ECS). L'ECS est un système très complexe qui influence un grand nombre de processus physiologiques. Il produit des ligands endogènes, les endocannabinoïdes, et réagit aux cannabinoïdes exogènes, appelés phytocannabinoïdes. L'étude de la complexité et des interactions avec d'autres systèmes physiologiques endogènes de l'ECS est menée depuis les années 1990 et fournit continuellement de nouvelles connaissances. Les voies de signalisation biochimiques pertinentes pour les principales indications des médicaments à base de cannabis sont détaillées ci-après.

2.1 Structure et fonction physiologique

L'ECS se compose d'un réseau de récepteurs, de ligands, d'enzymes et de systèmes de trans-

port (fig. 2). Les récepteurs cannabinoïdes (CB₁, CB₂) sont activés par les endocannabinoïdes. Les endocannabinoïdes activent également des récepteurs non-CB tels que le «récepteur de la thermoception» *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1). L'interaction de ces composants entraîne la formation de voies de transduction de signaux complexes qui influencent le contrôle cellulaire et entraînent une multitude d'effets physiologiques.

L'ECS régule ainsi la sensibilité à la douleur, l'humeur, la perception, les processus mnésiques, l'appétit, le tonus musculaire ainsi que le système immunitaire et joue un rôle clé dans le maintien de l'équilibre organique (homéostasie). L'ECS découle probablement des besoins des premières formes de vie pour maintenir un équilibre et fonctionne donc en

amont ayant des effets physiologiques étendus. En tant que système biologique fondamental qui a évolué pendant des millions d'années, il joue aujourd'hui un rôle essentiel dans la physiologie de l'homme et des autres mammifères. Dans des conditions pathologiques telles que l'inflammation chronique

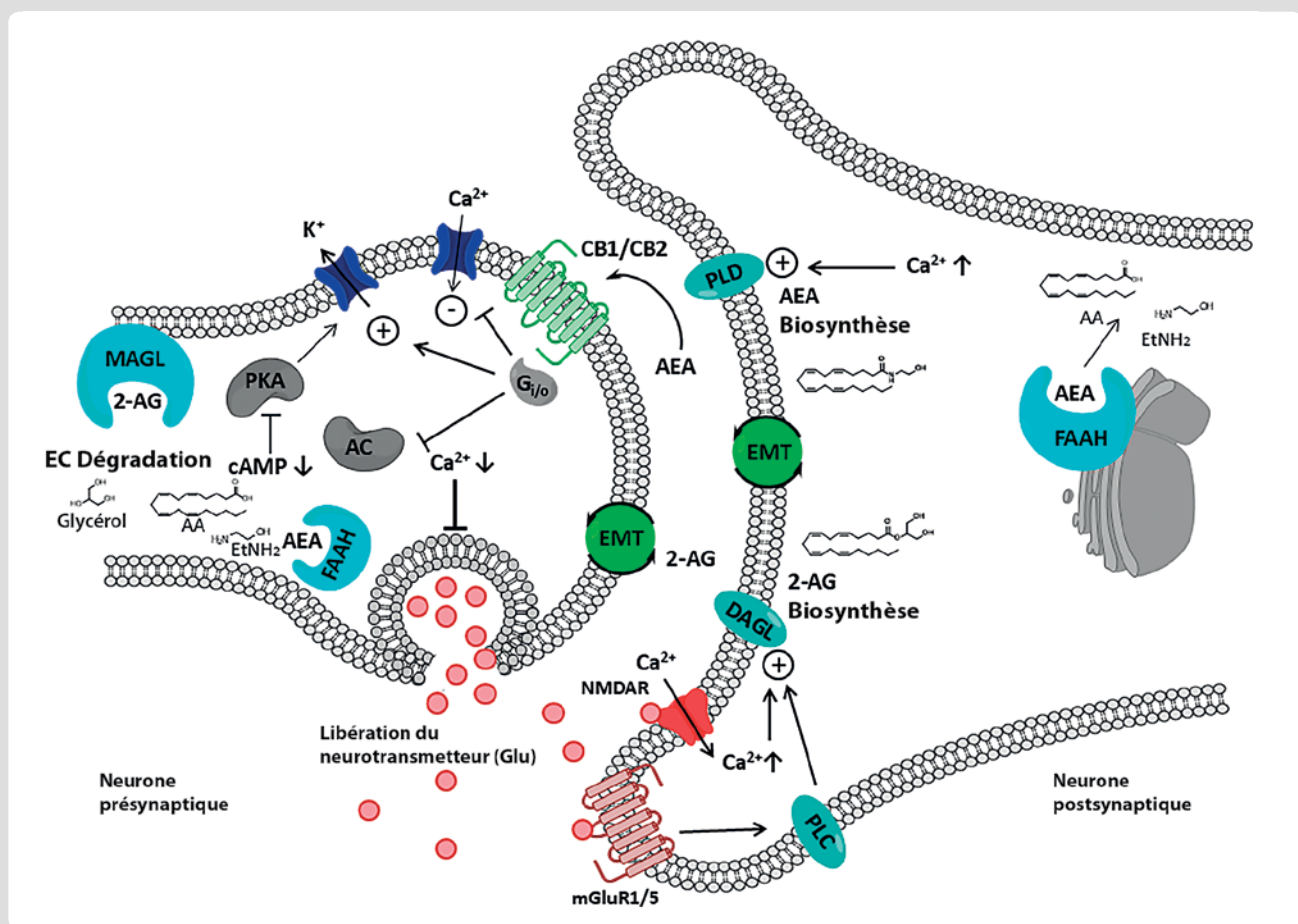
«Le système endocannabinoïde fait partie des systèmes biologiques fondamentaux que ce soit chez les mammifères ou chez l'Homme.»

ou le stress, on constate une variation des taux d'endocannabinoïdes et de l'expression des structures cibles dans l'ensemble des tissus. Les principales variations s'observent dans le cerveau. Les effets des endocannabinoïdes vont des

fonctions endogènes protectrices telles que la neuroprotection, la modulation du système immunitaire et le maintien de l'homéostasie aux signaux physiopathologiques dérégulateurs pouvant être impliqués dans le développement de maladies psychiques (p.ex. la schizophrénie) [13-15].

Fig. 2: Représentation simplifiée de l'ECS au niveau synaptique

Source : Simon Nicolussi, d'après [18].



Le processus débute par une stimulation de la libération du neurotransmetteur glutamate (Glu) par la membrane présynaptique. L'excitation présynaptique et la libération du neurotransmetteur glutamate (Glu) vont déclencher un afflux d'ions calcium (Ca^{2+}) au niveau du récepteur NMDA du neurone postsynaptique (en bas), entraînant la synthèse des neurotransmetteurs endocannabinoïdes. Les endocannabinoïdes anandamide (AEA) et 2-arachidonyleglycérol (2-AG) sont synthétisés dans la membrane postsynaptique par les lipases PLD et DAGL puis transportés dans la fente synaptique. L'AEA et le 2-AG se lient ensuite aux récepteurs CB₁ et CB₂, exprimés par la membrane présynaptique, inhibant ainsi la libération du neurotransmetteur (p.ex. Glu) dans la fente synaptique via plusieurs étapes intermédiaires. Les deux endocannabinoïdes sont dégradés par l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) ou la monoacylglycérol lipase (MAGL).

Abréviations: AA: acide arachidonique; AC: adénylate cyclase; AMPc: adénosine monophosphate cyclique; CB₁: récepteurs cannabinoïdes de type 1; CB₂: récepteurs cannabinoïdes de type 2; DAGL: diacylglycérol lipase; EC: endocannabinoïde; EMT: transporteur membranaire d'endocannabinoïdes; EtNH₂: éthylamine; FAAH: fatty acid amide hydrolase; Gi/o: protéine G inhibitrice/modulatrice; MAGL: Monoacylglycérol lipase; mGluR1/5: récepteur métabotrope du glutamate de type 1/type 5; NMDAR, récepteur de N-méthyl-D-aspartate; PLC/PLD: phospholipase C/D; PKA: protéine kinase A [18].

L'ECS constitue une cible pharmacologique intéressante pour les interventions thérapeutiques, en particulier pour les maladies chroniques telles que les syndromes douloureux, l'épilepsie et les troubles anxieux [13, 16, 17].

2.2 Modulation pharmacologique de l'ECS

La modulation pharmacologique de l'ECS est prometteuse pour le traitement de différentes maladies, y compris les syndromes douloureux, les troubles neurologiques et les états

inflammatoires. La modulation peut prendre différentes formes, notamment en influençant l'activité des récepteurs, en inhibant la métabolisation des endocannabinoïdes et en modulant les transporteurs des endocannabinoïdes [19].

2.2.1 Récepteurs CB₁ et CB₂

Au sein de l'ECS, les cibles primaires sont les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂. Les récepteurs CB₁ sont majoritairement localisés dans le système nerveux central (SNC) et

permettent de réguler la libération des neurotransmetteurs, tandis que les récepteurs CB₂ sont principalement présents sur les cellules immunitaires et dans les tissus périphériques et sont impliqués dans les processus inflammatoires. Au niveau endogène, les récepteurs CB₁ et CB₂ sont activés par les endocannabinoïdes arachidonylethanolamide (anandamide, AEA) et 2-arachidonyleglycérol (2-AG). Les endocannabinoïdes sont produits et métabolisés localement par des enzymes (lipases, hydroxylases) dans la membrane plasmique. La synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes sont contrôlées par des systèmes de

8 transport intracellulaires et transmembranaires (fig. 2) [13, 14].

Le récepteur CB₁ est le principal récepteur de l'ECS neuronal et également le transmetteur des effets psychotropes des endocannabinoïdes et des exocannabinoïdes. Dans le

cerveau humain, c'est le récepteur couplé aux protéines G (RCPG) qui est le plus souvent exprimé [20].

Son activation inhibe l'excitabilité neuronale par l'ouverture de canaux potassiques hyperpolarisants médiée par le CB₁ ou par la

fermeture de canaux calciques excitateurs. Le récepteur CB₁ a ainsi un effet de frein ou de filtre rétrograde. Contrairement à la transduction antérograde du signal, le CB₁ inhibe ou module ainsi la synthèse et/ou la libération des [21]:

- amines biogènes telles que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline;
- transmetteurs tels que l'acétylcholine, la GABA et le glutamate;
- neuropeptides.

Le CB₁ n'est cependant pas exclusivement exprimé au niveau présynaptique. En raison de son expression postsynaptique, le CB₁ peut entraîner sa propre inhibition (inhibition autogène). Outre sa localisation membranaire, le CB₁ est également présent au niveau intracellulaire et même dans les mitochondries. En outre, une activation des protéines G a également été décrite.

Une autre conséquence de l'activation du CB₁ est l'inhibition de processus métaboliques intracellulaires tels que l'activité de l'ubiquiste second messenger adénylate cyclase ou la voie de signalisation médiée par la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK), MAP kinase.

Les agonistes pharmacologiques (partiels) tels le THC activent les récepteurs CB₁ et CB₂ et entraînent une série d'effets, dont l'antalgie et la relaxation [13]. D'autre part, les antagonistes de CB₁ tel le rimonabant peuvent bloquer l'activation de ces récepteurs, entraînant p.ex. une modération de l'appétit (effet coupe-faim) [22].

2.2.2 Enzymes métabolisant les endocannabinoïdes et système de transport

Les endocannabinoïdes sont des agonistes à courte durée de vie des récepteurs cannabinoïdes et d'autres cibles moléculaires, qui sont rapidement dégradés par les hydrolases – quelques secondes ou minutes après leur libération. En comparaison, les phytocannabinoïdes du cannabis ont une demi-vie nettement plus longue – plusieurs heures – leurs métabolites actifs leur conférant un effet pendant des jours [23].

Les principales enzymes impliquées dans la métabolisation des endocannabinoïdes sont l'hydrolase des amides d'acide gras (FAAH) pour l'AEA et la monoacylglycérol lipase (MAGL) pour le 2-AG [13]. Les inhibiteurs de la FAAH et de la MAGL inhibent la métabolisation des endocannabinoïdes, prolongeant ainsi leur durée d'action. La recherche clinique se consacre actuellement à de tels inhibiteurs qui agissent comme des agonistes indirects, p.ex. dans l'indication du

Fig. 3 : Jo Cameron est porteuse d'une mutation génétique très rare sur le gène FAAH, qui fait que son taux d'AEA reste élevé, faisant qu'elle ne ressent ni douleur, ni stress, ni anxiété.

Source : Shutterstock



La femme qui ne ressent pas la douleur

Le cas de Jo Cameron (fig. 3) a été décrit en 2019. Cette enseignante écossaise, alors âgée de 66 ans, était porteuse d'une mutation de perte de fonction dans le gène FAAH [27]. Cette mutation n'a été découverte que lorsqu'elle n'a pas nécessité d'antalgiques après une lourde opération de la main. La mutation en question a pour effet d'augmenter son taux d'endocannabinoïdes du groupe des éthanolamides (principalement l'AEA), normalement métabolisés par la FAAH. Jo Cameron est devenue un symbole de félicité (en référence au nom de l'endocannabinoïde anandamide dérivé du sanskrit आनन्द, ānanda, signifiant félicité parfaite et suprême):

- Sa vie durant, elle n'a pour ainsi dire jamais ressenti de douleur. Ses blessures étaient indolores et ses plaies guérissaient très rapidement et sans laisser de cicatrices.
- Elle n'est jamais anxieuse, ne stresse jamais et n'a jamais eu de dépression.
- Elle est enjouée, communicative, optimiste et heureuse.

Dans le cas présent, l'augmentation marquée du taux d'AEA est déterminante d'un point de vue neurobiologique et clinique. Ce cas est en effet un bel exemple de phénotype caractéristique ayant atteint un bon équilibre et exempt de peur et de douleur. La prise de phytocannabinoïdes à dose optimale tel le THC pourrait permettre d'atteindre un état comparable [29].