



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 40

La place du cannabis thérapeutique dans le traitement de la douleur chronique

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Asmaa DEBBARH IBRIZ
Née le 02 Août 1997 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Marijuana; Cannabis médical; Douleur chronique;
Système endocannabinoïde humain ; Réglementation du cannabis

Membres du Jury :

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Yassir BOUSSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ton âme :

A mon très cher Papa NAJIB DEBBARH IBRIZ

Je dédie ce modeste travail à Ton âme disparu trop tôt mon très cher papa, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de tous les sacrifices, amour et tendresse dont tu n'as jamais cessé de faire preuve durant toute ta vie. Tu as toujours été un exemple pour moi, cette personne droite, généreuse, humble, honnête, et respectueuse, Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité mais surtout le sens de la vie. Je voudrais te remercier pour tous le dévouement que tu as déployés pour mon éducation, toutes les valeurs que tu m'as inculquées et qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui et Que je serai demain, je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Ton soutien et tes conseils furent pour moi une lumière qui a éclairé mon parcours et guidé mes pas vers la réussite. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi, tu laisses un grand vide dans ma vie mais sache mon cher papa qu'il y aura toujours une place pour toi dans mon cœur Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde sa miséricorde et t'accueille dans son vaste paradis Tu nous manques !

يَا أَيَّتُهَا النَّفْسُ الْمُكْمَلَةُ ارْجِعِي إِلَىٰ رَبِّكِ رَاضِيَةً مَرْضِيَّةً

فَلَا تَخْلِي فِي عِيَالِي وَالْخَلِي جَنَّتِي

الفجر (الآيات) 3 -



Je dédie ce travail à ma famille qui ont été toujours à mes côtés :



A ma très chère maman

A cette femme forte et courageuse qui as pu surmonter beaucoup d'épreuve dans sa vie et qui continue à le faire à merveille, a cette mère tolérante et bienveillante qui mas protégé de toutes ses forces à toi ma très chère maman qui n'as jamais cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes mes années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés pour m e consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon frère ABDELAZIZ

Au-delà d'être mon grand frère as toujours été là pour me soutenir et m'épauler, tu as toujours cru en moi. Merci de me suivre et de m'encourager dans mes projets et dans mes rêves ; merci de toujours me gâter et faire en sorte que je ne manque de rien, je sais que tu seras toujours derrière moi. Je te souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments d e fraternité et d'amour.

A ma sœur HASNAA

A toi ma sœur qui derrière ton caractère de dur à cuir se cache cette femme sensible et empathique, cette personne bosseuse qui ne laisse rien se mettre à travers de son chemin, merci d'être cette sœur bienveillante toujours prête à me protéger et me défendre quand il le faut. Que le grand dieu t'accorde pleins de joie et de bonheur mais surtout beaucoup de réussite dans ta vie personnelle et professionnels.

A mon défunt oncle Hassan

Ton esprit jovial, ta bonne humeur et ta tendresse nous manque énormément que dieu t'accorde sa bénédiction, sa miséricorde et t'accord le plus haut degré du paradis.

يَا أَيَّتُهَا النَّفْسُ الْمُصْمِنَةُ ارْجِعِي إِلَىٰ رَبِّكِ رَاضِيَةً مَّرْضِيَّةً
فَاَدْخُلِي فِي عِبَادِي وَادْخُلِي جَنَّاتِي
الفجر ﴿الآيات﴾ 3 -

***A mes tantes Malika, Amal, Rajae, Saïda,
maria, Houria, Nawal***

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et vos douae. Ce travail est le vôtre, Il est le fruit des liens sacrés Qui nous unissent. Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure longue vie sante et bonheur.

***A mes oncles Abdelatif, Khalid, Simohammed,
Driss B, Nourredine, Abdelkrim***

Je vous remercie grandement pour votre soutien et encouragement puisse ce travail être un modeste témoignage de mon profond respect, que dieu vous préserve et vous accorde santé et longue vie.

A mon oncle à Abdelouahed

Je te remercie pour ta bienveillance et ton soutien puisse le dieu tout puissant te préserve et t'accorder santé et longue vie.

***A mes cousines Houda, Btissam, Zineb, Asmaa,
Malika, Meryem, Imane***

Je vous remercie pour tout votre amour et vos encouragements Je suis tellement chanceuse de vous avoir comme cousines puisse le grand dieu vous accorder à vous et à vos enfants santé, bonheur et réussite.

A mes petits cousins Amine et Ghita

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour
et affection. Que dieu vous protège.*

A mon cousin Youssef

*Je te remercie pour tous tes bons conseils et tes encouragements
qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail.
Que la vie t'accorde le meilleur.*



*Je le dédie également à mes amis
qui m'ont toujours soutenu :*



A mon amie Inès

Je suis tellement heureuse d'avoir fait ta connaissance, merci d'avoir rendu mon stage plus agréable merci pour tous les fous rires, les moments de joie et de folie partagés ensemble tous ces souvenirs resteront à jamais gravés dans ma tête.

Que ta vie soit remplie de bonheur et de réussite.

A mon amie et coloc Rim

Je te remercie pour tous ces moments de joie et de rires partagés ensemble, pour toutes les larmes versées à deux durant les décalages, pour nos discussions interminables à parler de tout et de rien, ce fut un plaisir de partager avec toi ces 6 dernières années que la vie t'accorde le meilleur.

A mon ami Soufiane

Je te remercie pour tout le soutien et la motivation que tu as toujours su m'apporter, merci d'avoir constamment apaisé mes doutes qui n'ont jamais cessé de croître non seulement durant la période d'exams mais surtout dans la vie, merci pour tous tes bons conseils et ta bienveillance que Dieu t'accorde une longue vie pleine de joie de bonheur et de prospérité.

A mon ami Abiki

Je te remercie pour tous ces fous rires à ne plus pouvoir respirer, merci pour tous ces moments de joies et de folies, merci pour cette belle amitié que dieu te préserve et préserve toute la gaieté et la joie que tu dégage je te souhaite le meilleur avec beaucoup de réussite.

A mon ami Omar

Je te remercie pour la sagesse et le réconfort que tu as toujours su m'apporter durant mes moments de doutes merci pour tous tes bons conseils et ton soutien que le grand dieu te protège et t'accorde une vie pleine de réussite et de prospérité.

Je le dédie à vous également, oui vous-même qui êtes en train de lire ces lignes, j'espère que ce travail satisfera la raison pour laquelle vous êtes en train de le parcourir. Et je souhaite bien que mon message soit correctement illustré.

Que Dieu vous aide.





Remerciements



Je remercie grand dieu avant tout :



A ALLAH

*Le très Haut, le très Grand,
le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent.*

*Le Tout Puissant, le très miséricordieux
d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.*

Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui.

وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ

سورة الأعراف (الآية) 4



***Notre Maître et Président De Thèse, Pr. Mustapha Bouatia.
Professeur de l'Enseignement Supérieur de chimie analytique
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat***

De nous avoir honoré d'accepter de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'accueil et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous vous prions, cher Maître, d'accepter à travers ce travail, le témoignage de notre grande considération et notre sincère respect.

Notre Maître et Directeur de Thèse, Pr. Mina Ait El Cadi
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Toxicologie
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

Qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse vos conseils, votre patience et vos corrections pertinentes. Malgré vos obligations professionnelles, vous m'avez toujours réservé l'accueil nécessaire. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect. Vous êtes l'enseignant et l'encadrant le plus serviable et compréhensif.

Notre Maître et Juge de Thèse, Pr. Yassir Bousliman
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Toxicologie
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse
Merci pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury
Je vous remercie pour la qualité et la clarté de votre enseignement de la
toxicologie lors de mon parcours pharmaceutique. Nous vous prions, cher Maître,
d'accepter à travers ce travail, le témoignage de notre grande
considération et notre sincère respect.

Notre Maître et Juge de M. EL HARTI Jaouad.
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Chimie Thérapeutique
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

*Je vous remercie pour l'honneur que vous nous avez fait d'accepter de faire
partie de notre jury de thèse. Je vous remercie aussi pour votre gentillesse
remarquable.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression
de ma haute considération et de ma
profonde reconnaissance.*

Notre Maître et Juge LE Pr NEJJARI RACHID
Professeur de l'Enseignement Supérieur de
Pharmacognosie Faculté de médecine
et de pharmacie
Rabat

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec
laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Merci pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond
respect et de ma gratitude.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABRÉVIATIONS

2-AG	: 2-arachidonoylglycérol
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AINS	: Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
CIM-11	: Classification Internationale des Maladies Onzième Révision
CBD	: Cannabidiol
CBG	: Cannabigérol
COX	: Cyclooxygenase
FAAH	: Fatty acid amide hydrolase
FDA	: Food and Drug Administration
IASP	: International Association for the Study of Pain
HIS	: The International Classification of Headache Disorders
MOR	: Morphine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RCB1 et RCB2	: Récepteurs CB1 et CB2
SE	: système endocannabinoïde
SEP	: Sclérose en plaques
SFAP	: Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SNC	: Système nerveux central
THC	: tétrahydrocannabinol
WHO	: lignes directrices pour le soulagement de la douleur cancéreuse



Liste des illustrations



TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la classification IASP de la douleur chronique	6
Figure 2 : Concept de la parentalité multiple de l'OMS pour la CIM-11	8
Figure 3 : Physiologie de la douleur	17
Figure 4 : Les 4 phases de la nociception.....	20
Figure 5 : Les différentes fibres nerveuses.....	21
Figure 6 : Faisceau spinothalamique.....	24
Figure 7 : Sensibilisation périphérique	26
Figure 8 : Sensibilisation centrale.....	28
Figure 9 : Echelle Visuelle Analogique (EVA)	30
Figure 10 : échelle numérique	31
Figure 11 : calcul du score de l'Echelle Verbale Simple.....	31
Figure 12 : forme complète du questionnaire de Saint Antoine	33
Figure 13 : L'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)	34
Figure 14 : Échelle de l'Organisation mondiale de la Santé	36
Figure 15 : hypothèse du mécanisme d'action du paracétamol	39
Figure 16 : Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en fonction de la structure	40
Figure 17 : mécanisme d'action des ains	42
Figure 18 : Récepteurs opioïdes	51
Figure 19 : Effets secondaires des opioïdes en fonction de leur fréquence.....	52
Figure 20 : Molécules recommandées dans le traitement des douleurs neuropathiques	53
Figure 21 : Chronologie de l'histoire du cannabis	56
Figure 22 : Papyrus Ebers égyptien (A), ancienne déesse égyptienne Seshat (déesse de la sagesse, de la connaissance, de l'écriture et de l'architecture) est représentée avec peut-être une feuille de chanvre..	58
Figure 23 : Planche botanique de cannabis. Sativa L.....	62
Figure 24 : Feuille de Cannabis Sativa L.....	64
Figure 25 : Trichomes glandulaires de C. sativa	65
Figure 26 : Les nombreux constituants chimiques de Cannabis sativa	67
Figure 27 : synthèse des phytocannabinoïde dans le cannabis	69
Figure 28 : Biosynthèse des principaux phytocannabinoïde	70
Figure 29 : Exemples de phytocannabinoïde de Cannabis sativa. Δ -9-tétrahydrocannabinol (D9-THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), Δ -9-tétrahydrocannabivarine (D9-THCV), cannabichromene	

(CBC), cannabicyclol (CBL), cannabinol (CBN).....	73
Figure 30 : Le chromatogramme en phase gazeuse équipé de spectrométrie de masse (GC-MS) des terpènes extrait du tissu floral de Cannabis sativa L.....	75
Figure 31 : Voies de biosynthèse des cannabinoïdes et des terpénoïdes.....	76
Figure 32 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2.....	84
Figure 33 : localisation des récepteurs CB1 et CB2	86
Figure 34 : : Principales voies de transduction des récepteurs aux cannabinoïdes. AMP : adénosine monophosphate ; AMPc : AMP cyclique ; Aden.cycl. : adénylate cyclase ; canal Ca ²⁺ VD : canal calcique voltage dépendant ; canal K ⁺ ir : canal potassique rectifiant erectifiant entrant (inwardly rectifying) ; canal Na ⁺ : canal sodique ; CBR : récepteur cannabinoïde ; Gs : protéine G stimulatrice ; Gi : protéine G inhibitrice; PLC : phospholipase C; PLA2 : phospholipase A2 ; PKA : protéine kinase A [82].....	87
Figure 35 : : Effet de la stimulation des récepteurs cannabinoïdes 1 (RCB1) présynaptiques par le THC ou les cannabinoïdes de synthèse. A. Synapse neuronale à l'état basal, sans stimulation des RCB1, avec libération physiologique de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique, entraînant une diminution de l'excitabilité générale des réseaux de neurones. C. Cas particulier du noyau accumbens, siège du système de récompense et de dépendance. La stimulation des RCB1 est à l'origine de la diminution de GABA, neurone inhibiteur des neurones dopaminergique, entraînant une augmentation de libération de dopamine en relation avec l'effet addictif de ces molécules.	88
Figure 36 : différents types de cannabinoïdes.....	88
Figure 37 : L'affinité des cannabinoïdes pour les récepteurs CB1, CB2 et les autres récepteurs	93
Figure 38 : Effets pharmacologiques des cannabinoïdes.....	95
Figure 39 : Concentration en THC de 6 individus ayant consommé une cigarette composé de 3.55% de THC en fonction du temps	97
Figure 40 : Comparaison des concentrations plasmatiques de THC et CBD après administration de THC par voie orale (5 ou 15mg) ou de sativex par voie oro-muqueuse (5.0mg de THC et 5mg de CBD ou 16.2mg de THC et 15.0mg de CBD).....	99
Figure 41 : Le métabolisme des cannabinoïdes	102
Figure 42 : Les principales voies d'élimination des cannabinoïdes et leurs concentrations respectives dans les différents milieux biologiques	103
Figure 43 : comparaison de la toxicité générale du cannabis avec celles d'autres psychotropes	

.....	107
Figure 44 : Implication des récepteurs CB dans le contrôle de l'inflammation	110
Figure 45 : Sativex solution pour pulvérisation buccale	114
Figure 46 : CH ₂₁ H ₃₀ O ₂ (poids moléculaire = 314.47).....	119
Figure 47 : Marinol capsule 5mg	120
Figure 48 : Interactions médicamenteuses du dronabinol	122
Figure 49 : Comparaison des structures chimiques du nabilone.....	123
Figure 50 : Cesamet (nabilone capsules) 1mg	124
Figure 51 : L'épidiolex est une solution orale 100mg par mL.....	126
Figure 52 : Carte du monde montrant le statut juridique de la marijuana médicale	133
Figure 53 : Politiques de légalisation de la marijuana dans les différents États	136
Figure 54 : Graphique représentant la répartition des répondants selon le sexe.....	143
Figure 55 : Graphique représentant la répartition des répondants selon la branche	144
Figure 56 : Graphique représentant la répartition des répondants selon la spécialité	145
Figure 57 : Graphique représentant la répartition des répondants selon le secteur de travail	146
Figure 58 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Avez-vous entendu parler du projet de loi pour la légalisation du cannabis à des fins médicales et thérapeutiques au Maroc ?»	147
Figure 59 : Distribution des modalités de réponse à la question « Êtes-vous pour ou contre la prescription et/ou la dispensation du cannabis à usage thérapeutique ? ».....	148
Figure 60 : Graphique représentant les réponses des répondants sur la prescription des produits à base de cannabis.....	149
Figure 61 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Selon vous À quels malades le cannabis pourrait-il être prescrit ?»	150
Figure 62 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur lieu d'administration du cannabis médical	151
Figure 63 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur l'efficacité du cannabis autant qu'antalgique	152
Figure 64 : Graphique représentant la perception des répondants concernant les effets de la légalisation du cannabis sur la santé des marocains.....	153

Figure 65 : Perceptions des répondants concernant les effets de la légalisation du cannabis sur le plan social pour les marocains.....	154
Figure 66 : Graphique représentant la répartition des réponses concernant une éventuelle augmentation de la consommation de cannabis chez les marocains après la légalisation	155
Figure 67 : Graphique représentant les réponses concernant une éventuelle augmentation de la consommation de cannabis après la légalisation chez les jeunes marocains qui n'ont pas atteint l'âge légal pour consommer	156
Figure 68 : Graphique représentant l'aise avec laquelle les répondants discutent de la consommation de cannabis avec leurs patients.....	157
Figure 69 : Graphique représentant la distribution des réponses des répondants concernant la forme galénique sous laquelle le cannabis médical devrait être administré.....	158
Figure 70 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Avez-vous déjà reçu une formation sur le cannabis ? »	159
Figure 71 : Graphique représentant les connaissances des répondants sur le cannabis	160
Figure 72 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur la possibilité d'avoir un usage détourné avec un médicament à base de cannabis.....	161
Figure 73 : Graphique représentant les craintes des répondants sur la mise en évidence des bienfaits du cannabis et la consommation de cette substance.....	162
Figure 74 : Graphique représentant la distribution des opinions des répondants sur l'impact de la légalisation du cannabis sur la qualité et quantité de contrôle de l'état de la plante consommés.....	163
Figure 75 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur si la consommation pour la 1ère fois du cannabis à des fins thérapeutiques pourrait être une entrée à la dépendance	164



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. LA DOULEUR CHRONIQUE.....	4
1. Définition	4
2. Classification de la douleur chronique	5
2.1. La douleur chronique primaire.....	9
2.2. La douleur chronique secondaire	9
2.2.1. Douleur chronique liée au cancer	10
2.2.2. Douleurs chroniques post-chirurgicales ou post-traumatiques	10
2.2.3. Douleur chronique secondaire neuropathique.....	11
2.2.4. Douleurs chroniques secondaires orofaciale et Céphalée	11
2.2.5. Douleur chronique secondaire viscérale	12
2.2.6. Douleur chronique secondaire musculosquelettique	12
3. Les composantes de la douleur	13
4. Différents types de douleur.....	14
4.1. Par excès de nociception ou inflammatoire	14
4.2. Neuropathique.....	15
4.3. Mixte.....	15
4.4. Psychogène	15
5. Physiologie de la douleur.....	16
5.1. La nociception :.....	16
5.1.1. Définition.....	16
5.1.1.1. La transduction	17
5.1.1.2. La transmission.....	17
5.1.1.3. La perception.....	18
5.1.1.4. La modulation.....	19
5.1.2. Les récepteurs périphériques de la douleur ou nocicepteurs	20
5.2. Les médiateurs mis en jeu.....	22
5.3. Mécanisme de la douleur	22

5.3.1.	Mécanismes périphériques.....	22
5.3.2.	Mécanismes médullaires	23
5.3.3.	Mécanismes supra spinaux	24
5.4.	Systèmes de contrôle	24
5.5.	Sensibilisation centrale et périphérique.....	25
5.5.1.	La sensibilisation périphérique	25
5.5.2.	La sensibilisation centrale	27
6.	Évaluation de la douleur chronique.....	28
6.1.	Les modes d'évaluation de la douleur chronique.....	28
6.2.	Les outils d'évaluation de la douleur chronique	29
6.2.1.	Les échelles d'auto évaluation :.....	29
6.2.1.1.	Echelles unidimensionnelles	29
6.2.1.1.1.	Echelle Visuelle Analogique.....	29
6.2.1.1.2.	Echelle Numérique	30
6.2.1.1.3.	Echelle Verbale Simple	31
6.2.1.1.4.	Schéma corporel.....	31
6.2.1.2.	Echelles multidimensionnelles	32
6.2.1.2.1.	L'inventaire multidimensionnel de la douleur : forme complète ou abrégée du Multidimensionnel Pain Inventory.....	32
6.2.1.2.2.	Questionnaire De Saint Antoine ou McGill questionnaire-Forme complète ou abrégée	32
6.2.1.2.3.	Hospital Anxiety and Depressive Scale	33
6.2.1.3.	Les outils d'hétéroévaluation	35
6.2.1.4.	Echelle Doloplus	35
6.3.	Outils spécifiques	36
7.	Traitements de la douleur	36
7.1.	Analgésiques périphériques ou non morphiniques ou non opioïdes.....	37
7.1.1.	Le paracétamol.....	37
7.1.2.	Acide acétylsalicylique et AINS :.....	39
7.1.3.	Les antalgiques purs :.....	43
7.2.	Analgésiques centraux ou morphiniques faibles.....	44
7.2.1.	Codéine.....	45

7.2.2.	Le tramadol.....	46
7.3.	Opioides forts Agonistes morphiniques forts et agonistes-antagonistes.....	48
7.3.1.	La morphine.....	48
7.3.2.	Autres antalgiques opioïdes.....	49
7.4.	Prise en charge des douleurs neuropathiques.....	53
II.	CANNABIS ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE.....	54
1.	La plante cannabis sativa.....	54
1.1	Définition.....	54
1.2	Historique de la plante.....	54
1.2.1	Origine et géographie.....	54
1.2.2	L'histoire du cannabis médicinal.....	57
1.3	La présentation du cannabis.....	60
1.4	L'aspect botanique.....	61
1.4.1	La classification.....	61
1.4.2	La Taxonomie.....	63
1.4.3	Les caractères botaniques.....	64
1.4.2.1	L'appareil végétatif.....	64
1.5	Les principes actifs de C. Sativa.....	66
1.5.1	Les Phytocannabinoïdes.....	67
1.5.1.1	Définition.....	67
1.5.1.2	La Biosynthèse.....	68
1.5.1.3	Relation structure activité.....	70
1.5.2	Les terpènes.....	74
1.5.2.1	Définition.....	74
1.5.2.2	La biosynthèse.....	75
1.5.2.3	Relation structure activité.....	77
1.5.2.4	Les monoterpènes.....	77
1.5.2.4.1	Les sesquiterpènes.....	78
	L'influence du climat.....	79
1.6	Cannabis au Maroc.....	80
1.6.1	La culture du cannabis au Maroc.....	80

1.6.2	La production du Cannabis médical (exemple du sativex)	82
2.	Le système cannabinoïde	83
2.1	Définition.....	83
2.2	Les récepteurs cannabinoïdes	84
2.2.1	Les types de récepteurs.....	84
2.2.2	La distribution des récepteurs	85
2.2.3	La stimulation des récepteurs	86
2.3	Les ligands	88
2.3.1	Les ligands exogènes naturels.....	89
2.3.2	Les ligands endogènes.....	89
2.3.3	Les cannabinoïdes de synthèse	90
2.4	Les voies de signalisation intracellulaires activées par le système cannabinoïde 90	
3.	La pharmacologie clinique.....	91
3.1	La pharmacodynamie	91
3.1.1	La pharmacodynamie du tétrahydrocannabinol.....	92
3.1.2	La Pharmacodynamie du cannabidiol	92
3.1.3	La modulation allostérique	95
3.2	La Pharmacocinétique	96
3.2.1	L'absorption.....	96
3.2.1.1	La voie inhalée = cannabis fumé ou vaporisé.....	96
3.2.1.2	La voie orale	98
3.2.1.3	La voie oro-muqueuse = voie sublinguale.....	99
3.2.1.4	La voie intra-veineuse :	99
3.2.2	La distribution.....	100
3.2.3	Le métabolisme	101
3.2.4	L'excrétion.....	102
3.3	La tolérance, dépendance et sevrage	104
3.3.1	La tolérance.....	104
3.3.2	Addiction et dépendance	104

III. L'USAGE THERAPEUTIQUE DU CANNABIS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHRONIQUE ...	108
1. Le cannabis médical	108
1.1 Mécanismes de l'analgésie induite par les cannabinoïde	108
1.2 Propriété thérapeutique	111
1.2.1 Cannabinoïdes pharmaceutiques oraux	113
1.3 Formes et spécialités pharmaceutiques existantes dans le monde	113
1.3.1 Nabiximols (Sativex®).....	113
1.3.1.1 Présentation galénique.....	114
1.3.1.2 Dosage et administration	114
1.3.1.3 Indications.....	115
1.3.1.4 Contre-indication.....	117
1.3.1.5 Les effets indésirables	118
1.3.1.6 Les interactions médicamenteuses	118
1.3.1.7 Conservation, stabilité	119
1.3.2 Dronabinol (Marinol®)	119
1.3.2.1 Présentation galénique.....	120
1.3.2.2 Dosage et administration	120
1.3.2.3 Indications :.....	120
1.3.2.4 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à un excipient [104].....	121
1.3.2.5 Effets indésirables	121
1.3.2.6 Interactions médicamenteuses	122
1.3.2.7 Conservation et stabilité	123
1.3.3 Nabilone (Cesamet).....	123
1.3.3.1 Présentation galénique.....	124
1.3.3.2 Dosage et administration	124
Les capsules contenant du nabilone et ne doivent être administrées que par la voie orale.[106].....	124
1.3.3.3 Indication	125
1.3.3.4 Contre-indications	125
1.3.3.5 Effets indésirables	125

1.3.3.6 Interactions médicamenteuses	125
1.3.3.7 Conservation et stabilité	125
1.3.4 Cannabidiol (Epidiolex)	125
1.3.4.1 Présentation galénique.....	126
1.3.4.2 Dosage et administration	126
1.3.4.3 Indication	127
1.3.4.4 Contre-indications	127
1.3.4.5 Les effets indésirables	127
1.4 Prise en charge sociale de ses traitements	128
1.5 Effets négatifs sur la santé	128
1.6 Risques du cannabis médical.....	129
1.7 Cannabis et opioïdes.....	130
2. Etats des lieux réglementaires.....	132
2.1 Statut du cannabis dans le monde	132
2.2 Statut du cannabis au Maroc.....	134
2.3 Statut du cannabis dans les autres pays	135
2.3.1 Dans les États-Unis	136
2.3.2 Au canada	137
2.3.3 En Europe	137
3. Les dispositions réglementaires spécifiques aux stupéfiants.....	138
Partie 4.....	140
I. PRESENTATION DE L'ENQUETE	141
II. METHODES ET DEROULEMENT DE L'ENQUETE	142
III. RESULTATS DE L'ENQUETE.....	143
IV. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ENQUETE	165
CONCLUSION DE L'ENQUETE	170
CONCLUSION.....	172
RESUMES	174
BIBLIOGRAPHIES	194



Introduction



La douleur constitue un véritable enjeu de la santé publique, la loi des droits des malades reconnaît son soulagement comme une nécessité. Quand cette douleur est permanente, subies pendant au moins trois mois consécutifs elle devient alors chronique, aux conséquences physiques, morales et sociales importantes. Dans de telles conditions, elle devient une maladie à part entière, altérant la qualité de vie des patients de façon durable.

Divers traitements et moyens thérapeutiques sont déjà utilisés pour traiter cet excès de nociception. Tout cet arsenal thérapeutique est issu à la fois de la recherche de pointe actuelle mais également de savoirs accumulés au fil des âges par l'espèce humaine. C'est le cas du cannabis ou chanvre indien qui vient enrichir la palette thérapeutique des antalgiques déjà disponible. En effet cette plante aux nombreuses vertus a fait l'objet de plusieurs recherches et essais dont les résultats étaient prometteurs, suite à cela elle a été réglementée dans plusieurs pays à travers le monde, le Maroc a à son tour récemment envisagé sa légalisation à des fins thérapeutiques.

Le but de cette thèse est de réaliser une enquête sur la place du cannabis dans la gestion de la douleur chronique et de savoir si le cannabis est un antalgique efficace pour la réduction de l'intensité de la douleur. Pour cela nous allons développer dans un premier temps la douleur, sa physiologie ainsi que les outils de son évaluation, la deuxième partie quand a elle sera consacrée à des généralités sur les cannabis, sa composition chimique ainsi que le système endocannabinoïde. Ensuite dans la troisième partie nous nous intéresserons au rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique, les spécialités à base de cannabis actuellement disponibles et les réglementations en matière de cannabis thérapeutique dans différents pays du monde, plus particulièrement au MAROC. Enfin pour la quatrième et dernière partie un questionnaire a été réalisé.

La littérature scientifique utilisée provient de PubMed et google scholar Les mots clés employés pour les recherches sont *Médical cannabis/marijuana*, - *chronic pain/douleur chronique* – *Human endogenous cannabinoid system/système endocannabinoïde humain*

J'ai également parcouru plusieurs sites internet officiels de différentes sociétés savantes telle que *l'International Association for the Study of Pain (IASP)*, la *Food And Drug Administration (FDA)*, et de L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui m'ont servi de support pour réaliser cette thèse.

I. LA DOULEUR CHRONIQUE

1. Définition

En 1997 IASP définissait la douleur comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en des termes évoquant de telles lésions". L'IASP a ensuite en 2020 fait une révision de cette définition qui désormais est défini comme suite : "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes".[1]

La douleur est dite chronique quand elle est persistante ou récurrente durant plus de 3 mois. [1]

La douleur chronique était définie précédemment comme une douleur qui persiste durant le temps de guérison normal et par conséquent n'a pas la fonction d'avertissement aigu de nociception physiologique. Le concept de persistance au-delà la guérison normale peut s'appliquer à la douleur après la chirurgie et au concept d'absence de fonction d'alerte aux migraines, mais ces concepts sont difficiles à vérifier dans d'autres conditions telles que les douleurs musculosquelettiques ou neuropathiques. D'où un critère purement temporel a été choisi : la douleur chronique est une douleur qui dure ou qui se reproduit pendant plus de 3 mois [2], [3]

La douleur chronique représente un problème de santé dans le monde. Elle n'est pas une simple extension temporelle de la douleur aiguë, car elle n'a pas de fonction d'avertissement de la nociception physiologique, et elle est maintenue par des facteurs pathogénethiquement et physiquement éloigné de la cause initiale.[4]

Le développement et la chronicisation de la douleur peuvent également être influencés par plusieurs facteurs psychologiques et sociaux, tels que la dépression, le catastrophisme, comportements d'évitement, somatisation, réponses des proches et attitudes. L'interaction réciproque des éléments biologiques et psychosociaux suggère la nature multiforme de la douleur chronique et l'urgence d'une situation biopsychosociale [2], [4]

2. Classification de la douleur chronique

En 2012, l'IASP a formé un groupe de travail pour développer une nouvelle classification de la douleur chronique pour la 11^{ème} version de la classification internationale des maladies (CIM-11), qui devrait entrer en vigueur en 2022. [5]

La nouvelle catégorie CIM pour la douleur chronique fait la distinction entre la douleur chronique primaire et la douleur chronique secondaire :

- La douleur chronique primaire est un nouveau concept qui reconnaît que la douleur chronique n'est pas seulement un symptôme, mais plutôt un problème de santé en soi qui ne peut pas être mieux expliqué par une autre étiologie ou condition. [6]
- La douleur chronique secondaire est organisée en six sous-catégories : douleur chronique liée au cancer, douleur chronique post-traumatique ou post chirurgicale , douleur chronique secondaire neuropathique, mal de tête ou douleur oro-faciale, douleur chronique secondaire viscérale et douleur chronique secondaire musculosquelettique.[6]

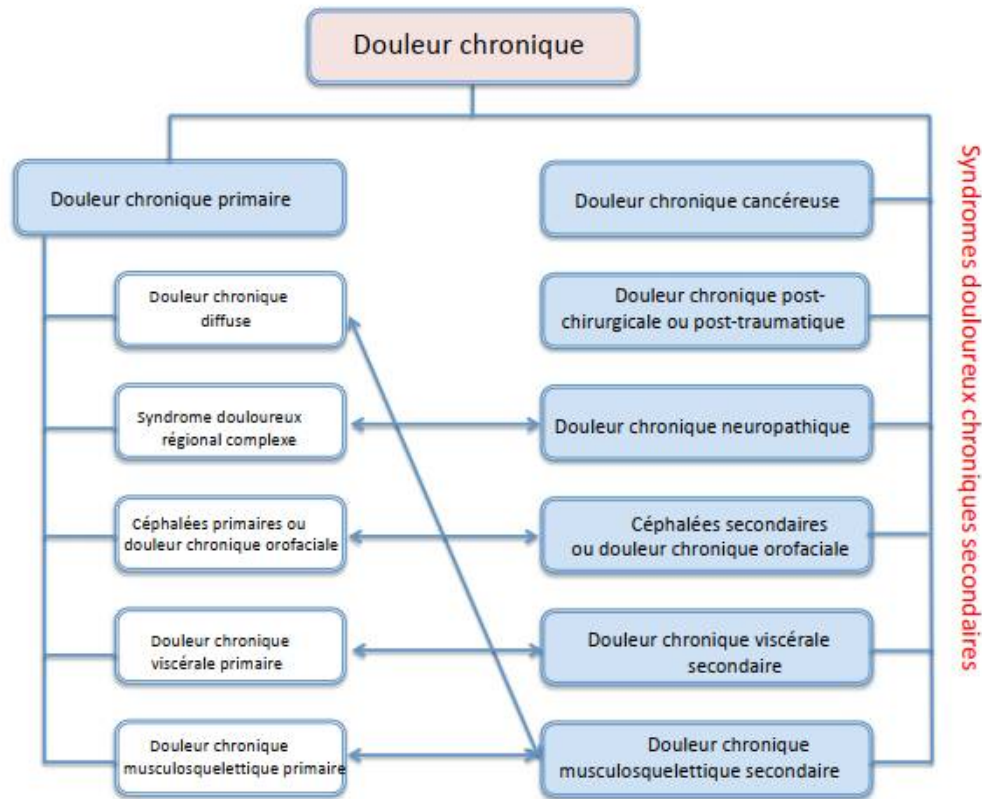


Figure 1 : Structure de la classification IASP de la douleur chronique [7]

Le nouveau système de classification offre également une extension en option codes pour documenter la gravité de la douleur, l'évolution temporelle et la preuve des facteurs psychologique. Dans les syndromes douloureux primaires chroniques (figure 1 à gauche), la douleur peut être conçue comme une maladie, alors que dans les syndromes douloureux secondaires (figure 1 à droite), la douleur se manifeste initialement comme un symptôme d'une autre maladie comme le cancer du sein, une neuropathie diabétique, carie chronique, maladie intestinale inflammatoire ou polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic différentiel entre les états douloureux primaires et secondaires peut parfois être difficiles (flèches), mais dans les deux cas, la douleur du patient nécessite une attention particulière lorsqu'elle est modérée ou sévère [8], [9].

Il y a un certain chevauchement entre ces groupes de douleur chronique (p. ex., douleur neuropathique causée par le cancer ou son traitement). La CIM-11 résout le problème des entités qui appartiennent à plusieurs domaines (p. ex., les accidents vasculaires cérébraux en tant que trouble neurologique) par la soi-disant « parentalité multiple » (figure 2). Cette dernière permet qu'une définition (l'enfant) soit accessible à partir de plus d'une catégorie de niveau supérieur (parent), mais l'enfant aura la même définition unique sous les deux codes parents. Cette fonctionnalité permet plus de flexibilité que dans les versions précédentes de l'ICM [8].

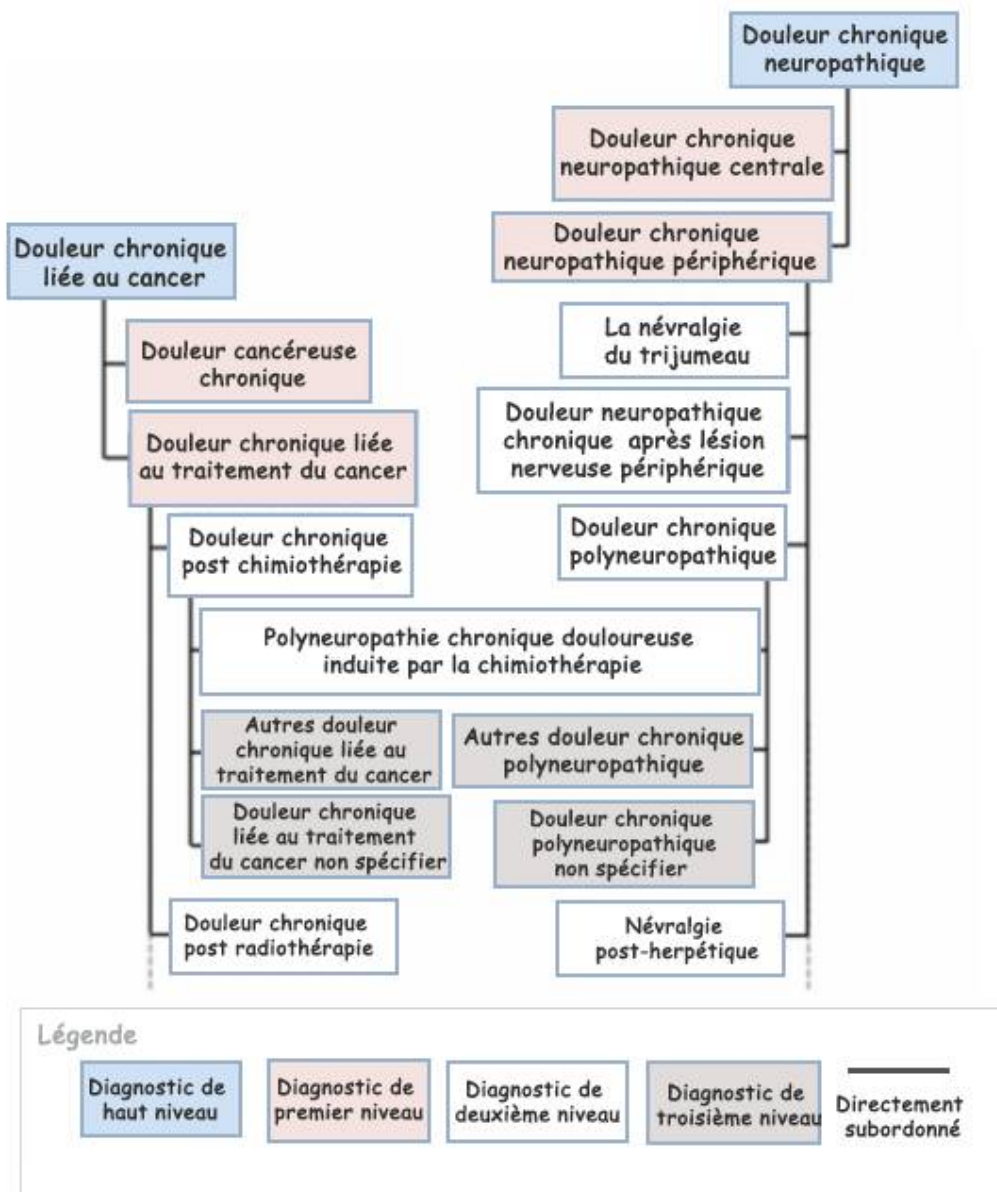


Figure 2 : Concept de la parentalité multiple de l'OMS pour la CIM-11 [8]

2.1. La douleur chronique primaire

Les douleurs chroniques primaires sont des douleurs situées dans une ou plusieurs régions anatomiques qui persistent ou sont récurrentes depuis au moins 3 mois et sont associées à une détresse émotionnelle significative ou à une incapacité fonctionnelle (interférence avec les activités du quotidien et la participation dans les rôles sociaux) et ne pouvant s'expliquer par une autre condition chronique. Les auteurs font remarquer que la récente définition « nociplastique » peut décrire certains des mécanismes en jeu dans ce type de douleur. Il s'agit d'une nouvelle définition, qui s'applique aux syndromes de douleur chronique qui sont les meilleurs conçus comme des conditions de santé à part entière.[10]

Les entités de diagnostic de cette catégorie sont subdivisées en douleur chronique généralisée (p. ex. fibromyalgie), syndromes douloureux régionaux complexes, céphalées chroniques primaires et douleur orofaciale (p. ex., migraine chronique ou trouble), douleur chronique primaire viscérale (p. ex., intestin irritable syndrome) et la douleur chronique primaire musculosquelettique (douleur lombaire non spécifique). [7]

2.2. La douleur chronique secondaire

Les syndromes de douleur chronique secondaire sont liés à d'autres maladies comme cause sous-jacente, pour laquelle la douleur peut être initialement considérée comme symptôme. Les nouveaux codes proposés pour la CIM-11 deviennent pertinents en tant que Co diagnostic, lorsque ce symptôme nécessite de prendre soin du patient. Cela marque le stade où la douleur chronique devient un problème à part entière. Dans de nombreux cas, la douleur chronique peut continuer au-delà du traitement réussi de la cause ; dans de tels cas, le diagnostic de douleur reste, même si le diagnostic de la maladie sous-jacente n'est plus pertinent. Nous nous attendons à ce que ce nouveau codage facilite les voies de traitement pour les patients atteints de ces conditions douloureuses en reconnaissant les problèmes de douleur au début de la

maladie. C'est aussi important si la maladie sous-jacente est douloureuse seulement chez certains patients ; le diagnostic de la maladie à lui seul n'identifie pas ces patients sans le Co diagnostic de la douleur chronique. [7]

2.2.1. Douleur chronique liée au cancer

La douleur chronique liée au cancer est définie comme la douleur causée par le cancer lui-même ou par son traitement (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). La douleur est un accompagnement fréquent et débilitant du cancer et de son traitement. Les syndromes douloureux sont répandus chez les survivants à long terme du cancer, et que ces syndromes de douleur chronique secondaire comprennent douleurs neuropathiques et musculosquelettiques. La douleur chronique provoquée par le cancer ou par chimiothérapie ou radiothérapie sont codé en cette section. La douleur causée par le traitement chirurgical du cancer est codée dans la section de la douleur post chirurgicale chronique [7]

2.2.2. Douleurs chroniques post-chirurgicales ou post-traumatiques

Que la douleur persiste ou non au-delà du temps de guérison normal, la douleur chronique est installée le plus naturellement après une chirurgie ou autre traumatisme, où les événements initiateurs et les temps de guérison normaux sont connus. Pour être cohérent avec la définition de l'entité mère « Douleur chronique », le critère temporel de 3 mois est également utilisé comme seuil ici, bien que certains aspects de la chronicité puissent être détectables, les entités de diagnostic de cette catégorie sont divisées selon que l'événement initiateur est chirurgical ou non chirurgical traumatique. La douleur post-chirurgicale chronique est un programme de prévention à combiner avec la préparation habituelle des patients pour une intervention chirurgicale. La douleur post-traumatique chronique est un problème majeur dans les programmes de réadaptation et de retour au travail. Dans les deux cas, la douleur est souvent de nature neuropathique (en moyenne 30% des cas de 6% à 54% et plus) .la douleur neuropathique peut être donnée en Co diagnostic[7]

2.2.3. Douleur chronique secondaire neuropathique

La douleur neuropathique est définie comme une douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel. Cette douleur est généralement perçue dans le territoire d'innervation somatique qui est représenté dans la structure du système nerveux lésé (projeté la douleur). La douleur neuropathique chronique peut-être spontanée ou provoquée par des stimulus (hyperalgésie et allodynie), elle est divisée en douleur neuropathique centrale ou périphérique. Le diagnostic de cette douleur nécessite des antécédents de lésion du système nerveux, par exemple, par un accident vasculaire cérébral, un traumatisme nerveux ou neuropathie diabétique et distribution neuroanatomique plausible de la douleur. Les signes sensoriels négatifs (perte de la fonction sensorielle) ou positifs (douleur et paresthésie) doivent être compatibles avec l'innervation du territoire de la structure nerveuse lésée. Pour l'identification de douleur neuropathique certaine, il est en plus nécessaire de démontrer la lésion ou la maladie touchant le système nerveux, par exemple par imagerie, biopsie ou tests neurophysiologiques. Les questionnaires peuvent être utiles comme outils de dépistage pour soutenir l'hypothèse clinique de la douleur neuropathique mais ne sont pas des outils diagnostiques.[7] [10]

2.2.4. Douleurs chroniques secondaires orofaciale et Céphalée

Cette section renvoie en grande partie à la classification des céphalées de l'International Headache Society (IHS). La classification de L'IHS fait la différence entre les maux de tête primaires (idiopathiques), les maux de tête secondaires (symptomatiques) et les douleurs orofaciales y compris les névralgies crâniennes.

Maux de tête chroniques et douleurs orofaciales chroniques sont définis comme des maux de tête ou des douleurs orofaciales qui surviennent pendant plus de 2 heures par jour pendant au moins 50% des jours pendant au moins 3 mois. Seulement les céphalées chroniques secondaires et les douleurs orofaciales chroniques sont incluses ici ; les maux de tête chroniques primaires sont répertoriés sous les syndromes de

douleur primaire chronique. Les subdivisions des douleurs orofaciales chroniques sont plus élaborées que dans la classification IHS, grâce aux contributions de l'IASP SIG (Special Interest Groups) sur la douleur orofaciale, et comprennent les douleurs dentaires chroniques et les troubles temporo-mandibulaires[7]

2.2.5. Douleur chronique secondaire viscérale

La douleur chronique secondaire viscérale est définie comme une douleur persistante ou récurrente provenant des organes internes de la tête / la région du cou et les cavités thoraciques, abdominale et pelvienne.

La douleur est généralement perçue dans les tissus somatiques de la paroi corporelle (peau, sous-cutané et muscle) dans les zones qui reçoivent la même innervation sensorielle comme organe interne à l'origine du symptôme (douleur viscérale référée). Les Entités de diagnostics dans cette catégorie sont subdivisées en fonction du mécanisme majeur sous-jacent, c'est-à-dire facteurs mécaniques (p. ex. traction et obstruction), mécanismes vasculaires (ischémie et thrombose), ou inflammation persistante. Les Douleur due à un cancer ou à des métastases dans les organes internes sont codés dans le chapitre de la douleur chronique lié au cancer, tandis que la douleur due à des mécanismes fonctionnels ou inexplicables est répertoriée sous la douleur primaire chronique.[7]

2.2.6. Douleur chronique secondaire musculosquelettique

La douleur chronique secondaire musculosquelettique est définie comme une douleur persistante ou récurrente qui survient directement dans le cadre d'un processus pathologique affectant les os, les articulations, les muscles ou les tissus mous apparentés. La Douleur peut être spontanée ou induite par un mouvement. Cette catégorie est limitée à la douleur nociceptive et n'inclut pas la douleur qui peut être perçue dans les tissus musculosquelettiques mais n'en découle pas, comme la douleur neuropathique de compression ou douleur somatique référée. Les entités de diagnostic

de cette catégorie sont subdivisées selon les principales mécanismes sous-jacents, c'est-à-dire inflammation persistante d'étiologie auto-immune ou métabolique (p. ex., polyarthrite rhumatoïde), changements structurelle affectant les os, les articulations, les tendons ou les muscles (p.ex., ostéoarthrose symptomatique), ou douleur chronique musculosquelettique secondaire à une maladie du système nerveux moteur (p. ex., spasticité après la moelle épinière blessure ou rigidité dans la maladie de Parkinson).[7], [11]

3. Les composantes de la douleur

- Composante sensorielle-discriminative : Le système nerveux saisit et décode le message des nocicepteurs.
- Composante cognitive : Tous les processus mentaux qui sont en mesure d'influencer la perception de la douleur, l'attention, le sens, la valeur, l'anticipation, la mémoire, etc. ; elle est modulée par les explications intellectuelles rationnelles.
- Composante affective-émotionnelle : La façon dont la personne éprouve la douleur, modulée par le sens que la personne porte à la douleur, les incertitudes de son évolution, le vécu de la douleur ; Ces éléments sont susceptibles de générer de l'anxiété et de la dépression.
- Composante comportementale : Inclut toutes les manifestations physiologiques, verbales et motrices observables ; Évolue avec l'apprentissage, le sexe, l'ethnie et l'environnement familial.[8] [12]

4. Différents types de douleur

4.1. Par excès de nociception ou inflammatoire

La douleur est la conséquence d'une lésion tissulaire qui entraîne une intense stimulation des nocicepteurs d'un système nerveux ordinaire. On distingue deux grands types de douleurs par excès de nociception [13]

- Les douleurs nociceptives somatiques par stimulation des terminaisons nerveuses cutanées, des tissus mous, des os, des ligaments, des muscles....
- La douleur nociceptive viscérale, secondaire à la stimulation des terminaisons nerveuses viscérales.

Ces informations sont véhiculées par les fibres A delta, myélinisées et rapides, ou par les fibres C, plus lentes et non myélinisées, vers la corne postérieure de la moelle épinière, puis sont intégrées et modulées au niveau central par le faisceau spinothalamique. [14]

Une seconde classification peut être suggérée en se concentrant sur leur mécanisme.

- Les douleurs nociceptives mécaniques, essentiellement suscitées par la mobilisation.
- Douleurs nociceptives inflammatoires à persistance nocturne

Les douleurs dues à un excès de nociception constituent 70% des douleurs éprouvées par les patients cancéreux.[13]

4.2. Neuropathique

La douleur neuropathique est la résultante d'une atteinte du système nerveux périphérique ou central, en lien avec une lésion ou un dysfonctionnement. Cette lésion nerveuse provoque une activité anarchique des fibres lésées, accompagnée d'une hyperactivité des fibres de la douleur, et d'une impossibilité de contrôle par les grandes fibres sensibles. Les conséquences cliniques sont représentées par :

- La présence de décharges ectopiques = douleurs paroxystiques sous forme de décharges électriques, fourmillements, picotements et coups de poignard.
- Sensibilisation du système nerveux = douleur induite par un stimulus mécanique ou thermique non douloureux.
- Désafférentation sensorielle = déficit sensoriel dans la région du nerf lésé et douleur constante de type brûlure, compression. [15]

Les douleurs neuropathiques constituent 30 % des douleurs ressenties par les patients cancéreux. Elle peut être unique ou être associée à des douleurs par excès de nociception. Le dépistage se fait grâce au questionnaire de douleur neuropathique en 4 questions (DN4) .[16]

4.3. Mixte

Le mécanisme peut être mixte, alliant une composante neuropathique et une composante par excès de nociception.[17]

4.4. Psychogène

Dans l'état actuel des connaissances, il s'agit d'un diagnostic d'élimination car on ne sait pas si cette réponse correspond à la réalité ou si le mécanisme physiopathologique est encore inconnu.[18]

5. Physiologie de la douleur

« Du cerveau et du cerveau seul naissent nos plaisirs, nos joies, nos rires et nos plaisanteries, ainsi que nos peines, nos douleurs et nos chagrins. » Hippocrate

La transmission d'un stimulus nociceptif de la périphérie au système nerveux central peut être représentée par l'activation successive de trois neurones :

- Le neurone nociceptif qui assure la transmission de l'information du point de stimulation (peau, muscle, articulation) vers la moelle épinière.
- Le second communique cette information au thalamus par le biais du tractus spinothalamique.
- Le dernier transfère l'information du thalamus au cortex somatosensoriel primaire.[19]

5.1. La nociception :

5.1.1. Définition

La nociception est le terme utilisé pour décrire comment la douleur devient une expérience consciente. La nociception implique le fonctionnement normal des systèmes physiologiques.

Quatre phases sont observées dans la nociception de la douleur, comme on le voit sur la Figure 3, ce sont : la transduction, la transmission, la perception et la modulation [20]

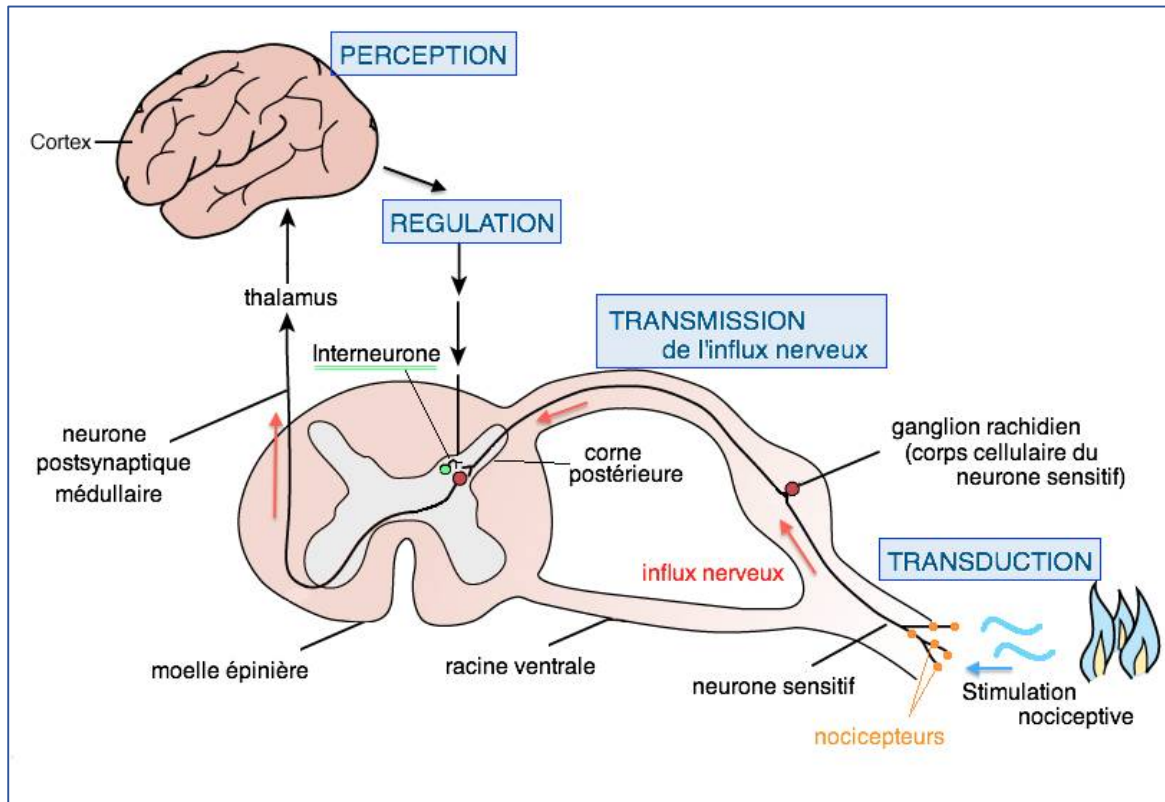


Figure 3 : Physiologie de la douleur [21]

5.1.1.1. La transduction

La transduction est le processus primaire de la nociception. Elle désigne la conversion d'un stimulus nocif (thermique, mécanique ou chimique) en une activité électrique dans les terminaisons périphériques des fibres sensibles des nocicepteurs. Ce processus primaire débute lorsque les nocicepteurs sont déclenchés par un stimulus nocif, entraînant l'ouverture du canal ionique (sodium, potassium, calcium) sur les nocicepteurs, générant des impulsions électriques qui parcourent les axones de deux principaux types de nocicepteurs et sont transmises à la colonne vertébrale, au tronc cérébral, au thalamus et au cortex. [20]

5.1.1.2. La transmission

La transmission est le second processus intervenant dans la nociception. Elle désigne le passage des potentiels d'action des terminaux périphériques le long des axones et jusqu'au centre terminal des nocicepteurs dans le système nerveux central.

La conduction correspond au transfert synaptique d'un neurone à un autre. Au cours de ce processus, la transmission des impulsions de douleur passe par les fibres A delta et C (neurones d'ordre primaire) dans la corne dorsale de la moelle épinière. Elles y forment des synapses avec des interneurons excitateurs ou inhibiteurs (neurones d'ordre secondaire) dans la substance gélatineuse de la corne dorsale. C'est au cours de cette période que le contrôle de la douleur peut avoir lieu.[20]

5.1.1.3. La perception

La perception est le 3ème processus impliqué dans la nociception. La perception correspond au "décodage" / à l'interprétation des entrées afférentes dans le cerveau qui confèrent à l'individu une expérience sensorielle particulière. C'est la conscience qui prend compte de la douleur. La transmission des stimuli se termine dans les systèmes réticulaire et limbique et dans le cortex cérébral, qui est le siège de la perception. Cela se déroule presque en simultané. La perception de la douleur peut être conditionnée par de multiples facteurs, notamment la géographie, les préférences culturelles, l'expérience de vie, les expériences douloureuses passées et le niveau de santé.[22]

Trois systèmes interagissent pour produire la perception de la douleur :

- Le système sensori-discriminatif est assuré par le cortex somatosensoriel et est chargé d'identifier la présence, le caractère, la localisation et l'intensité de la douleur.
- Le système affectif ou émotionnel définit les comportements d'évitement conditionnés et les réponses émotionnelles à la douleur. Cette dernière est médiée par la formation réticulaire, le système limbique et le tronc cérébral.
- Le système cognitif et comportemental comprend le comportement appris de l'individu concernant l'expérience de la douleur et peut ainsi moduler la perception de la douleur. Il est médié par le cortex cérébral.[20]

L'intégration de ces trois systèmes est appelée « matrice de la douleur »

Le seuil et la tolérance à la douleur d'un patient sont subjectifs et influencent la perception de la douleur. Cette dernière peut être influencée par la génétique, le sexe, les perceptions culturelles, les attentes, la santé physique et mentale, les douleurs passées et l'âge. [20]

5.1.1.4. La modulation

La modulation est le processus final de la nociception. Elle fait référence à la modification (par exemple, l'augmentation ou la suppression) de l'entrée sensorielle. Dans cette dernière étape, la modulation du stimulus douloureux avant la perception de la douleur se produit soit par l'inhibition, soit par des influences supra rachidiennes en provenance du pont, de la moelle et du mésencéphale (figure 4). L'inhibition provoque la libération d'opiacés endogènes qui restreignent la libération de neurotransmetteurs par le neurone primaire et hyperpolarisant le neurone secondaire, qui a besoin de plus de stimuli pour atteindre son potentiel d'action. La stimulation supra rachidienne se fait par la libération de neurotransmetteurs supplémentaires pour améliorer la progression des stimuli des neurones primaires vers les neurones secondaires. Parmi les exemples de modulation de la douleur, citons le cas où une personne subit une stimulation douloureuse évidente mais ne ressent aucune douleur, comme lorsqu'une personne est capable de marcher sur des charbons ardents ; l'effet inverse se produit lorsqu'une personne se coupe avec du papier et ressent une douleur extrême [20][23]

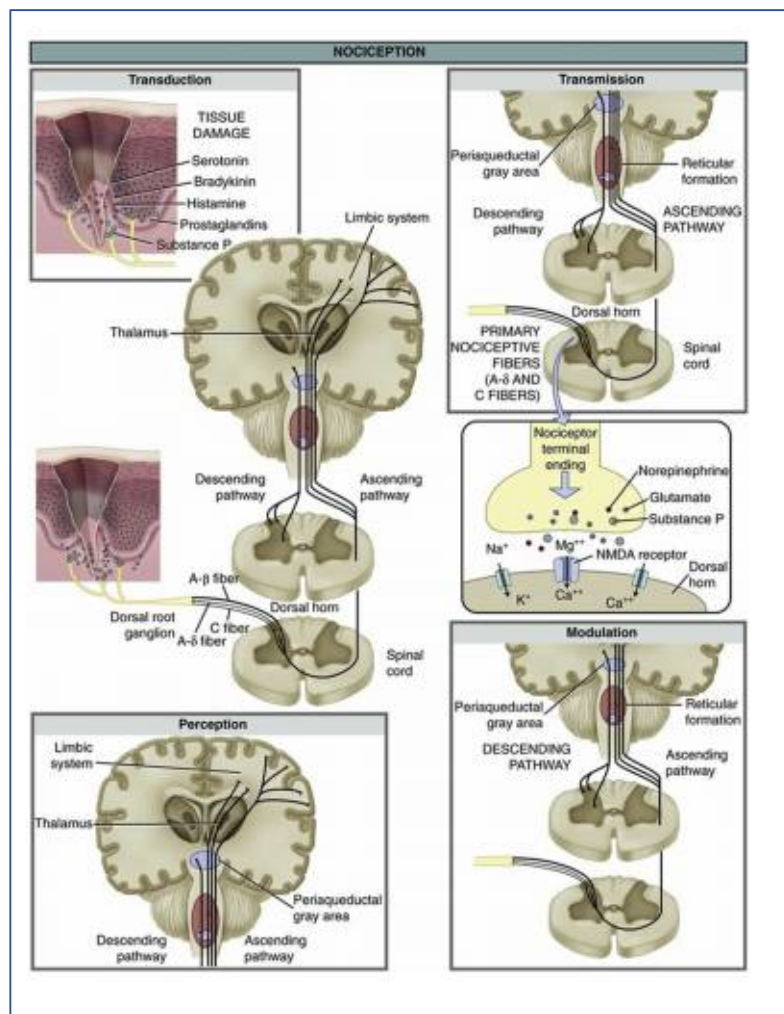


Figure 4 : Les 4 phases de la nociception [20]

5.1.2. Les récepteurs périphériques de la douleur ou nocicepteurs

Un nocicepteur est une terminaison nerveuse libre (dendrites) préférentiellement sensible à un stimulus ou à un stimulus qui deviendrait nocif s'il se prolongeait. Les nocicepteurs sont un sous-ensemble hautement spécialisé de neurones sensoriels primaires qui ne répondent qu'au stimulus de la douleur et convertissent les stimuli en impulsions nerveuses, que le cerveau interprète pour produire la sensation de douleur.

Les nocicepteurs sont classés comme myélinisés ou non myélinisés, ce qui indique le type de stimulation auquel ils répondent : chimique, mécanique, et les stimuli thermiques.[24]

Il existe deux principaux types de nocicepteurs : les fibres A delta et les fibres C.

Les fibres delta A sont des nocicepteurs myélinisés qui sont de grosses fibres à conductivité rapide (figure 5). Certains réagissent facilement à la chaleur (p. Ex., Récepteurs mécanos thermiques lors d'une brûlure); d'autres sont des mécanorécepteurs à seuil élevé. Les fibres A delta sont responsables de la première douleur aiguë ou de douleur aiguë immédiate. L'activation de ces fibres provoque un réflexe rachidien avec retrait de la partie du corps affectée du stimulus, avant qu'une sensation de douleur soit perçue.[25]

Les fibres C sont des fibres non myélinisées plus petites qui constituent la plupart des nocicepteurs périphériques (figure 5). Ils permettent la transmission de sensations sourdes, douloureuses de plus longue durée ou brûlantes mal localisées et souvent présenté comme une douleur constante. Ces fibres répondent à des stimuli thermiques, mécaniques et chimiques, ce sont des conducteurs longs et récupèrent plus lentement que ceux des nocicepteurs A delta [20].

Fibre	Information véhiculée	Gaine de myéline	Diamètre (micromètre)	Vitesse de conduction (m/s)
A-alpha	Proprioception	Myélinisée	13-20	80-120
A-bêta	Toucher	Myélinisée	6-12	35-90
A-delta	Douleur (mécanique et thermique)	Myélinisée	1-5	5-40
C	Douleur (mécanique, thermique et chimique)	Non myélinisée	0,2-1,5	0,5-2

Figure 5 : Les différentes fibres nerveuses [19]

5.2. Les médiateurs mis en jeu

Les nocicepteurs, lorsqu'ils sont stimulés, libèrent directement plusieurs produits chimiques qui activent plus de nocicepteurs. Les produits chimiques qui augmentent la transmission de la douleur comprennent histamine, bradykinine, acétylcholine, sérotonine et substance P. [26]

Ces produits chimiques peuvent soit augmenter la sensibilité de la douleur, soit réduire ou inhiber la perception de la douleur.

Les prostaglandines sont des substances chimiques dont on pense qu'elles augmentent la sensibilité des récepteurs de la douleur en renforçant l'effet douloureux de la bradykinine.[20]

La substance P est un produit chimique présent dans les fibres C et amplifie le signal de douleur.[26]

Produits chimiques qui inhibent la transmission ou la perception de la douleur, comme les endorphines et enképhalines, qui est un opioïde naturel[20]

5.3. Mécanisme de la douleur

5.3.1. Mécanismes périphériques

Les récepteurs nommés nocicepteurs sont susceptibles d'être activés ou sensibilisés par des stimuli mécaniques (pression), thermiques (chaleur, froid) ou chimiques (substances algogènes). Ces nocicepteurs sont localisés en périphérie dans la peau, les tissus musculaires et articulaires et dans la paroi des viscères. Les nocicepteurs activés vont générer des messages qui seront véhiculés par deux types de fibres : Les fibres A δ (douleur aiguë de type pincement ou piqûre), qui sont myélinisées, et les fibres C (douleur diffuse), qui ne sont pas myélinisées. Ces nocicepteurs, qui sont généralement des chimiorécepteurs, vont être activés ou sensibilisés par des médiateurs libérés à proximité de ces récepteurs. Une lésion

tissulaire peut provoquer la libération d'ions H⁺, K⁺ et ainsi activer les nocicepteurs. L'inflammation provoquée par la libération de prostaglandines (PGE2 et PGI2), de leucotriènes (LTB4) et de bradykinine peut permettre la sensibilisation des nocicepteurs aux ions H⁺ et K⁺. Les nocicepteurs sont également capables de libérer la substance P, qui peut auto-activer directement les nocicepteurs eux-mêmes. Ces substances sont également susceptibles de provoquer une dégranulation des mastocytes, qui libèrent de l'histamine et de la sérotonine, pouvant à leur tour activer les nocicepteurs.[27]

5.3.2. Mécanismes médullaires

Les fibres afférentes A δ et C atteignent le SNC dans la substance grise de la moelle épinière, au niveau des racines spinales postérieures. Le relais est alors pris par les neurones spinaux (médullaires) qui assurent la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs (faisceau spinothalamique qui se projette vers les zones latérales et médiales du thalamus, faisceau spinoréticulaire qui se projette vers la formation réticulaire au niveau bulbaire et faisceau spino-pontomésencéphalique qui se projette vers le mésencéphale). Les enképhalines (ligands endogènes) se lient aux récepteurs opioïdes situés au niveau présynaptique des fibres afférentes A δ et C et freinent la libération de la substance P, entraînant ainsi une dépression directe de la transmission du message nociceptif au niveau médullaire. Par ailleurs, d'autres médiateurs, tels que la somatostatine, le peptide vaso-intestinal, les acides aminés excitateurs (glutamate) sont également susceptibles d'agir en tant que neuromédiateurs au niveau médullaire.[27]

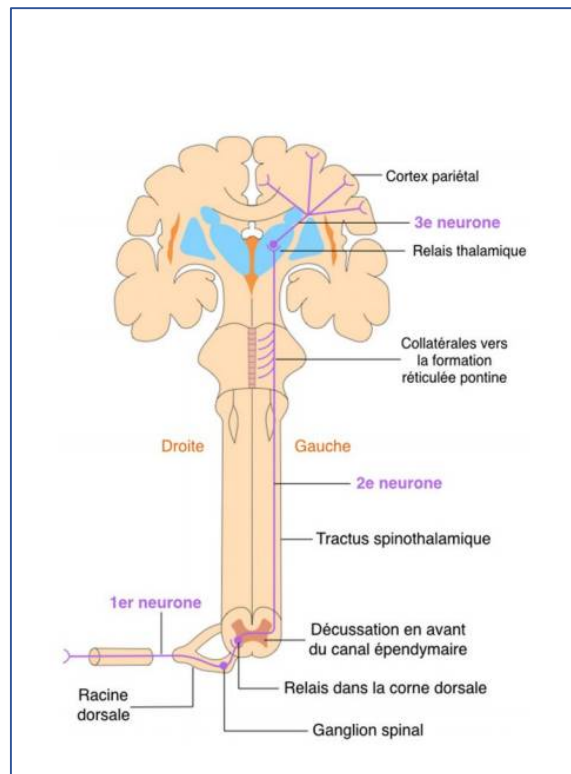


Figure 6 : Faisceau spinothalamique [19]

5.3.3. Mécanismes supra spinaux

Les messages nociceptifs qui arrivent au niveau des centres supérieurs entraînent :

- Via les relais bulbaires : des réactions motrices et d'éveil.
- Via les relais mésencéphaliques : des réactions émotionnelles.
- Via les relais thalamiques : des réactions émotionnelles et motrices , la sensation d'intensité et de localisation de la douleur.[27]

5.4. Systèmes de contrôle

La douleur se manifeste lorsqu'il y a une interruption de la balance entre les messages nociceptifs excitateurs et inhibiteurs, le message excitateur prenant le dessus. On peut distinguer différents types de contrôle :

- Le contrôle segmentaire : les afférences cutanées de type A α et A β (grosses fibres) qui sont à l'origine des sensations tactiles légères peuvent inhiber au niveau médullaire la transmission des influx nociceptifs (d'où l'utilisation de techniques de neurostimulation de faible intensité et de haute fréquence pour lutter contre la douleur).
- Contrôle supra-spinal : à partir du tronc cérébral (mésencéphale, bulbe), se projettent des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques qui vont permettre la libération d'endorphines..[27]

5.5. Sensibilisation centrale et périphérique

Quand la stimulation nociceptive se prolonge, des phénomènes de sensibilisation se manifestent, tant au niveau périphérique que central. La différenciation entre douleur inflammatoire et douleur neuropathique n'est pas toujours évidente. Dans les 2 cas, les mécanismes qui sont à l'origine de la chronicisation se chevauchent souvent. Le concept de "neuroinflammation" fait appel à la communication entre le système nerveux et le système inflammatoire /immunitaire.

5.5.1. La sensibilisation périphérique

À la suite d'une lésion des tissus périphériques, les cellules endommagées et les cellules inflammatoires qui ont été attirées vers le site de la lésion sécrètent de multiples médiateurs, la "soupe inflammatoire" (prostaglandines PGE1 et PGE2, ATP/ADP, bradykinine, sérotonine, ions H⁺, facteur de croissance nerveuse). Ces médiateurs opèrent sur des récepteurs précis localisés sur les neurones nocicepteurs. La "soupe inflammatoire" provoque, par exemple, une transformation des récepteurs TRPV1 et TRPA1, entraînant un abaissement du seuil de sensibilité à la chaleur et au froid. Les influx sont orientés vers le terminal central, mais reviennent aussi vers la périphérie (réflexe antidromique axonal). Cela entraîne la libération de neuromédiateurs, la substance P et le calcitonin gene-related peptide (CGRP), qui sont

présents dans les nocicepteurs et responsables de l'inflammation neurogène. Ces médiateurs agissent sur leurs récepteurs (neurokinine 1 et CGRP1) et déclenchent le chimiotactisme des cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages et lymphocytes), l'accélération du flux sanguin, la dégranulation des mastocytes, la perméabilité de l'endothélium vasculaire et l'allumage des cellules dendritiques responsables de la différenciation des lymphocytes T (figure 7). Les lésions tissulaires entraînent des changements d'expression génique dans le ganglion spinal qui, à long terme, modulent la réponse des fibres afférentes (plasticité des nocicepteurs). L'expression des canaux sodiques est augmentée, celle des canaux potassiques est diminuée. Les canaux sodiques proches des lésions nerveuses contribuent à l'excitabilité périphérique. L'activité ectopique dans les nerfs adjacents lésés et non lésés participe à la sensibilisation centrale .[19]

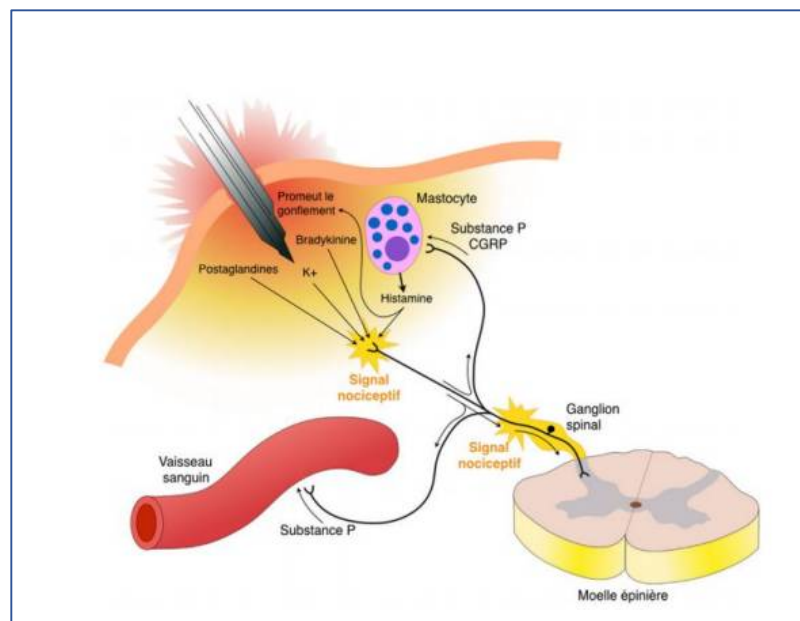


Figure 7 : Sensibilisation périphérique [19]

5.5.2. La sensibilisation centrale

Après avoir traversé la racine dorsale, les terminaisons centrales font synapse avec des neurones secondaires dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les synapses excitatrices sont essentiellement glutamatergiques. L'action du glutamate sur les récepteurs AMPA entraîne une entrée rapide de sodium dans le second neurone. Au cours d'une activité soutenue, le récepteur NMDA, auparavant bloqué par un ion Mg^{2+} , est activé et déclenche l'entrée de calcium au niveau postsynaptique. Différents neurotransmetteurs et facteurs trophiques (substance P et CGRP) sont aussi libérés. Ces médiateurs ont la faculté de moduler la réponse en phosphorylant les récepteurs post synaptiques, ce qui provoque une réponse plus puissante et prolongée, et en augmentant le nombre de ces récepteurs. Ensuite vient l'expression de nouveaux gènes, tels que (par exemple Cox-2, permettant la synthèse de prostaglandines), qui agissent au niveau pré- et postsynaptique. Les premiers phénomènes se manifestent en quelques secondes et durent quelques minutes. Les réactions qui suivent peuvent ne pas survenir avant plusieurs jours et peuvent durer longtemps (figure 8). L'irréversibilité de certains mécanismes de sensibilisation intervient lors de la mort neuronale (apoptose) des neurones inhibiteurs de la corne dorsale qui contribuent à la perte d'inhibition, favorisant ainsi la transmission du signal nociceptif. Parallèlement à ces phénomènes neuronaux, on constate une activation des cellules non neuronales. Lors d'une lésion nerveuse, il y'aura une modification morphologique de la microglie, de ses propriétés et de l'expression de ses gènes. Cette dernière sécrète par la suite des médiateurs inflammatoires (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) qui exercent leur influence sur les neurones, par exemple en modifiant le gradient électrochimique de chlore dans les neurones de projection, rendant excitants les neurones inhibiteurs gabaergiques. La sensibilisation centrale augmente le gain de la synapse. En clinique, elle se traduit par les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie péri-lésionnelle. [19]

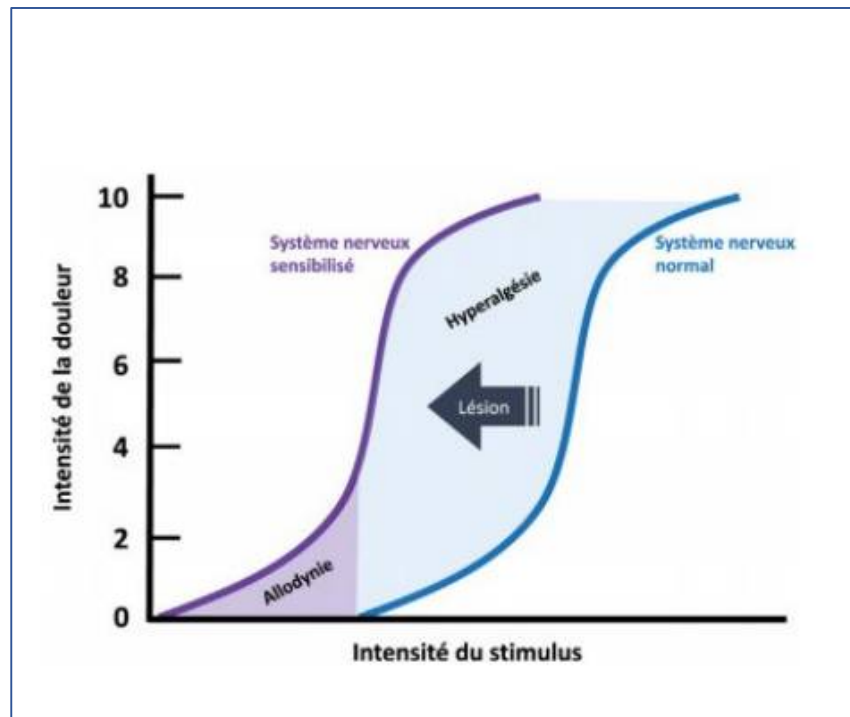


Figure 8 : Sensibilisation centrale[19]

6. Évaluation de la douleur chronique

6.1. Les modes d'évaluation de la douleur chronique

Généralement, il existe deux modes d'évaluation :

- L'auto-évaluation, qui est effectuée par le patient lui-même quand il est en mesure de communiquer l'intensité ou les caractéristiques de sa douleur ; sans l'intervention d'une tierce personne (soignant, aidant, famille...).
- L'hétéroévaluation réalisée par les soignants chez les adultes non communicants (personnes âgées, patients en réanimation, personnes polyhandicapées...).

L'évaluation de la douleur doit privilégier l'auto-évaluation à chaque fois que possible pour que le patient puisse exprimer la réalité de sa souffrance. Son interprétation ne peut être qu'intra-individuelle et jamais inter-individuelle. Elle doit être répétée et enregistrée dans le dossier du patient.[28]

6.2. Les outils d'évaluation de la douleur chronique

La douleur est évaluée à l'aide d'échelles et de questionnaires validés. Ces échelles ont pour but d'identifier, de qualifier et de quantifier ou de décrire la douleur. Il existe deux types d'échelles d'évaluation :

Les échelles unidimensionnelles, qui permettent une évaluation globale et ne mesurent qu'une seule dimension de la douleur (intensité) ;

Les échelles multidimensionnelles, qui évaluent différents aspects de la douleur de façon quantitative et qualitative.[28]

Il existe aussi des outils plus spécifiques pour faciliter le diagnostic de certains types de douleur (neuropathique, fibromyalgie, etc.) ou pour évaluer l'impact de la douleur sur la vie quotidienne. Nous allons nous focaliser sur les plus connues, les plus utilisées, et les plus validées.[28]

6.2.1. Les échelles d'auto évaluation :

Ces différents outils sont utilisables par les adultes et les enfants à partir de 6 ans (âge scolaire). Ils doivent comporter au moins une mesure de l'intensité de la douleur.

6.2.1.1. Echelles unidimensionnelles

6.2.1.1.1. Echelle Visuelle Analogique

Cette échelle permet de mesurer l'intensité douloureuse à l'aide d'une règle en position horizontale. Elle est employée pour tous les types de douleur. Le soignant demandera au patient d'évaluer l'intensité de sa douleur en glissant un curseur sur l'échelle depuis l'extrémité qui correspond à l'absence de douleur jusqu'à l'autre

extrémité où la douleur est la plus forte imaginable. Il devra veiller à ne pas montrer la face graduée avec les chiffres au patient et à ne pas lui communiquer le chiffre.[29], [30]

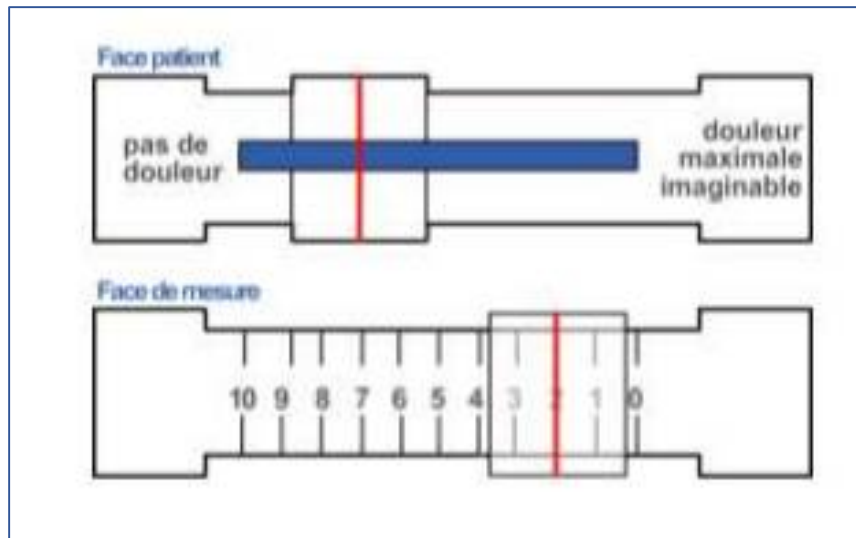


Figure 9 : Echelle Visuelle Analogique (EVA) [29]

6.2.1.1.2. Echelle Numérique

Elle permet la mesure de l'intensité douloureuse en attribuant un "score" entre 0 et 10. Elle est employée pour tous les types de douleur. Le soignant demandera au patient d'évaluer l'intensité de la douleur au moment présent, la douleur habituelle des 8 derniers jours, et la douleur la plus intense des 8 derniers jours. Le soignant demandera au patient de donner une note de 0 à 10 qui décrit le mieux la gravité de sa douleur. Un score de 0 correspond à "aucune douleur" et un score de 10 correspond à la "plus grande douleur imaginable".[29], [31]

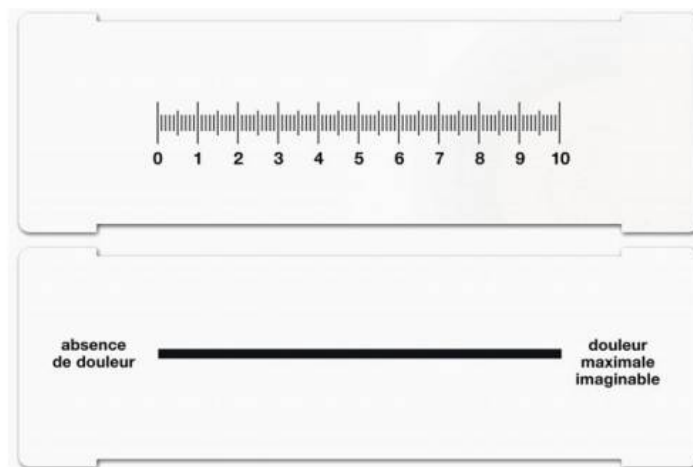


Figure 10 : échelle numérique [19]

6.2.1.1.3. Echelle Verbale Simple

Permet de mesurer l'intensité de la douleur en la qualifiant ; Pour tous les malades adultes, en particulier ceux pour qui l'utilisation d'autres échelles comme l'échelle visuelle analogique ou l'échelle numérique n'est pas possible. Le soignant demandera au patient d'évaluer l'intensité en entourant la bonne réponse pour chacune des 3 questions ci-dessous, un score est associé à chaque adjectif.[29], [31]

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 11 : calcul du score de l'Echelle Verbale Simple [29]

6.2.1.1.4. Schéma corporel

Il permet l'identification de la région douloureuse et de ses éventuelles radiations. Le soignant donne au patient un schéma du corps humain et lui demandera d'indiquer sur celui-ci où se situe sa douleur en hachurant la zone, de placer un "S" pour une douleur proche de la surface du corps ou un "P" pour une douleur plus profonde et un "I" à la localisation de la douleur la plus intense.[28]

6.2.1.2. Echelles multidimensionnelles

6.2.1.2.1. L'inventaire multidimensionnel de la douleur : forme complète ou abrégée du Multidimensionnel Pain Inventory

Cette échelle mesure différentes dimensions de la douleur, à savoir : l'intensité, le soulagement, les répercussions sociales, l'incapacité fonctionnelle, la détresse psychologique, la vie relationnelle ...

Pour fournir des informations sur ces dimensions et sur la forme intégrale de l'échelle, le patient devra répondre à 52 questions subdivisées en trois parties :

- La 1ère, constituée de 20 questions, est conçue pour examiner l'impact de la douleur sur la vie du patient.
- La 2ème, constituée de 14 questions, concerne la réaction des autres à l'expression de la douleur du patient.
- Et la 3ème, qui comprend 18 questions, concerne la manière dont le patient participe aux activités quotidiennes habituelles.

6.2.1.2.2. Questionnaire De Saint Antoine ou McGill questionnaire- Forme complète ou abrégée

Il consiste en une évaluation qualitative et quantitative de la composante sensorielle et affective de la douleur chez la totalité des patients adultes, quel que soit le type de douleur. Sur une série de mots pour décrire une douleur, le patient doit spécifier le type de douleur qu'il éprouve habituellement (depuis les 8 derniers jours) en attribuant un chiffre de 0 (absent) à 4 (extrêmement fort) pour la bonne réponse.[32] [33]

0= absent ou pas du tout
1= faible ou un peu
2= modéré ou moyennement
3= fort ou beaucoup
4= extrêmement fort ou extrêmement

A	Battements	___	E	Tiraillement	___	K	Nauséuse	___
	Pulsations	___		Etirement	___		Suffocante	___
	Elancements	___		Distension	___		Syncopale	___
	En Eclairs	___		Déchirure	___	L	Inquiétante	___
	Décharges électriques	___		Torsion	___		Oppressante	___
	Coup de marteau	___					Angoissante	___
B	Rayonnante	___	F	Chaleur	___	M	Harcelante	___
	Irradiante	___		Brûlure	___		Obsédante	___
C	Piqûre	___	G	Froid	___		Cruelle	___
	Coupure	___		Glace	___		Torturante	___
	Pénétrante	___	H	Picotements	___		Suppliciant	___
	Transperçant	___		Fourmillements	___	N	Gênante	___
Coup de poignard	___	Démangeaisons	___	Désagréable	___			
				Pénible	___			
D	Pincement	___	I	Engourdissement	___	Insupportable	___	
	Serrement	___		Lourdeur	___	O	Enervante	___
	Compression	___		Sourde	___		Exaspérante	___
	Ecrasement	___	J	Fatigante	___	Horripilante	___	
	En étou	___		Epuisante	___	P	Déprimante	___
Broiement	___			Suicidaire	___			

Figure 12 : forme complète du questionnaire de Saint Antoine [29]

6.2.1.2.3. Hospital Anxiety and Depressive Scale

L'évaluation de la composante anxieuse ou dépressive de la symptomatologie douloureuse chronique (durant plus de 6 mois) pour tous les patients adultes.

Cette échelle est constituée de 2 sous-échelles (figure 13) : La première pour évaluer le retentissement anxieux et la seconde pour évaluer le retentissement dépressif de la douleur. A chacune des 14 questions, un score de 0 à 3 donne la possibilité au patient d'évaluer l'intensité de ce symptôme au cours de la dernière semaine.

La première colonne indique le score d'anxiété et la deuxième colonne le score de dépression. Il y a un score global sur 21 et surtout deux sous-scores (dépression et anxiété) pour lesquelles des valeurs seuils ont été fixées :

- Un score inférieur ou égal à 7= pas de cas.

- Un score compris entre 8 et 10 = cas douteux
- Un score supérieur ou égal à 11 = cas certain.[33]

Ce questionnaire est destiné à aider votre médecin à se familiariser avec vos propres sentiments émotionnels. Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres figurant sur le côté gauche du questionnaire. Veuillez lire chaque série de questions et soulignez la réponse qui traduit le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine écoulée. Ne vous attardez pas sur la réponse à donner ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous ressentez qu'une réponse longuement élaborée.[29], [33]

Anxiété	
1. Je me sens tendu ou érévéré	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> De temps en temps <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> La plupart du temps
2. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	<input type="checkbox"/> Pas du tout <input type="checkbox"/> Un peu mais cela ne m'inquiète pas <input type="checkbox"/> Oui, mais ce n'est pas trop grave <input type="checkbox"/> Oui, très nettement
3. Je me fais du souci	<input type="checkbox"/> Très occasionnellement <input type="checkbox"/> Occasionnellement <input type="checkbox"/> Assez souvent <input type="checkbox"/> Très souvent
4. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté	<input type="checkbox"/> Oui, quoi qu'il arrive <input type="checkbox"/> Oui, en général <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> Jamais
5. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Assez souvent <input type="checkbox"/> Souvent
6. J'ai la bougonne et n'arrive pas à tenir en place	<input type="checkbox"/> Pas du tout <input type="checkbox"/> Pas tellement <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Oui, c'est tout à fait le cas
7. J'éprouve des sensations soudaines de panique	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Pas très souvent <input type="checkbox"/> Assez souvent <input type="checkbox"/> Vraiment très souvent
Dépression	
8. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	<input type="checkbox"/> Oui, tout autant <input type="checkbox"/> Pas autant <input type="checkbox"/> Un peu seulement <input type="checkbox"/> Presque plus
9. Je ris facilement et vois le bon côté des choses	<input type="checkbox"/> Autant que par le passé <input type="checkbox"/> Plus autant qu'avant <input type="checkbox"/> Vraiment moins qu'avant <input type="checkbox"/> Plus du tout
10. Je suis de bonne humeur	<input type="checkbox"/> La plupart du temps <input type="checkbox"/> Assez souvent <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> Jamais
11. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	<input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Très souvent <input type="checkbox"/> Presque toujours
12. Je me m'intéresse plus à mon apparence	<input type="checkbox"/> J'y prête autant d'attention qu'avant <input type="checkbox"/> Il se peut que je m'y fasse plus autant attention <input type="checkbox"/> Je n'y accorde pas autant d'attention que je devais <input type="checkbox"/> Plus du tout

Figure 13 : L'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) [19]

6.2.1.3. Les outils d'hétéroévaluation

Quand l'auto-évaluation n'est pas possible (patients non communicants, personnes âgées, enfants de moins de 4 ans, etc.), l'évaluation de la douleur doit être effectuée à l'aide d'outils d'hétéroévaluation.

Les outils d'hétéroévaluation sont basés sur le principe de l'observation par une tierce personne (soignant, aidant, famille) des manifestations comportementales qui sont des indicateurs de la douleur (expression faciale, cris ou pleurs, mouvements corporels, éveil ou sommeil...).[29]

6.2.1.4. Echelle Doloplus

L'évaluation comportementale de la douleur chronique chez les personnes âgées éprouvant des difficultés expressives, mémorielles ou cognitives.

L'échelle est constituée de 10 items divisés en 3 sous-groupes, proportionnellement à la fréquence de la douleur (5 items somatiques, 2 items psychomoteurs et 3 items psychosociaux).

Chaque élément est noté de 0 à 3 (quatre niveaux exclusifs et progressifs), ce qui aboutit à un score global compris entre 0 et 30. La douleur est nettement identifiée quand le score est supérieur ou égal à 5 sur 30. Que cela soit dans un établissement médico-social ou à domicile, il est préférable que ce soit plusieurs soignants qui évaluent la douleur. A domicile, la famille et les soignants peuvent être inclus dans le processus d'évaluation. La cotation systématique à l'admission du patient constituera une base de référence. Il n'est pas toujours évident d'avoir une réponse à chaque item d'emblée, surtout face à un patient inconnu pour lequel on ne détient pas encore toutes les données, notamment sur le plan psychosocial. Les items possibles sont ensuite cotés, même si la cotation peut s'enrichir au fil du temps.

La réévaluation est quotidienne jusqu'à la disparition de la douleur, puis elle sera espacée en fonction de la situation.[34], [35]

6.3. Outils spécifiques

En plus de ces échelles, il existe des outils spécifiques qui sont employés pour aider à diagnostiquer certains types de douleur, comme le Neuropathic Pain in 4 Questions, aussi connu sous le nom de DN4, ou le Fibromyalgia Rapid Screening Tool utilisé pour le dépistage de la fibromyalgie. Il y a aussi des outils permettant d'évaluer l'impact de la douleur sur la vie quotidienne comme le Headache Impact Test, le Migraine Disability Assessment questionnaire employé pour étudier les répercussions des maux de tête et des migraines sur la vie du patient ou le Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) pour la fibromyalgie.[29], [35]

7. Traitements de la douleur

L'OMS hiérarchise les antalgiques en trois paliers selon leur puissance d'action (figure 14), ce qui permet de répondre de manière progressive et appropriée à la souffrance du patient et d'adapter les thérapies en fonction de l'évolution de la maladie. Initialement proposés pour soulager les douleurs cancéreuses, ces niveaux sont également adaptés aux douleurs nociceptives.

- Palier 1 : antalgiques non opioïdes
- Palier 2 : antalgiques centraux, opioïdes faibles
- Palier 3 : opioïdes forts[36]



Figure 14 : Échelle de l'Organisation mondiale de la Santé [19]

7.1. Analgésiques périphériques ou non morphiniques ou non opioïdes

Ces analgésiques sont divisés en trois groupes selon leur profil d'action :

- Les antalgiques antipyrétiques, comme le paracétamol
- Les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires, tel que :
 - o Les AINS : L'ibuprofène, le diclofénac et le kétoprofène etc...
 - o Les salicylés ;
- Les antalgiques purs, notamment le néfopam [36]

7.1.1. Le paracétamol

Le paracétamol est un analgésique non opioïde recommandé pour la prise en charge de première intention de la douleur légère à modérée et de la pyrexie. Selon le British National Formulary (BNF), il a des efficacités analgésiques semblables à l'acide acétylsalicylique mais sans activité anti-inflammatoire. Il est moins irritant pour le tractus gastro-intestinal que l'acide acétylsalicylique et pour cette raison, il est préféré, en particulier pour les personnes âgées, pour qui l'utilisation d'AINS et d'opioïdes peut être inappropriée. La seule contre-indication répertoriée au paracétamol est une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou aux excipients.[37]

Les avertissements et précautions documentés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comprennent les maladies hépatiques alcooliques non cirrhotiques et une insuffisance rénale ou hépatique sévère. Les preuves de l'efficacité du paracétamol, en particulier pour la lombalgie et l'arthrose ont été remises en question.

La dose habituelle de paracétamol oral chez l'adulte est de 0,5 à 1 g tous les 4 à 6 heures jusqu'à un maximum de 4 g en 24 heures sans réduction de dose conseillée pour les personnes âgées.

Les effets indésirables avec des doses standard sont rares. Cependant, des dommages tels que lésions hépatiques et, moins fréquemment, rénales peuvent survenir suite à un surdosage. [38]

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas complètement élucidé, mais implique probablement l'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Contrairement aux AINS, le paracétamol interfère avec l'activité peroxydase des isoenzymes COX, principalement COX-2, en particulier lorsque l'environnement cellulaire est pauvre en acide arachidonique et les peroxydes. Cela explique l'effet « central » apparent du paracétamol dans les années précédentes. Mais pourquoi il semble être inefficace dans les tissus enflammés (où le peroxyde et l'acide arachidonique sont abondants), dans des conditions telles que la polyarthrite rhumatoïde. Une proposition d'isoenzyme COX-3 n'a pas été trouvée chez l'homme, et en outre des études suggèrent que le paracétamol n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'exon COX-1 variantes d'épissage trouvées jusqu'à présent chez l'homme. D'autres mécanismes d'action possibles comprennent l'inhibition de la recapture de l'anandamide (et Stimulation du récepteur des cannabinoïdes CB1) par le métabolite du paracétamol N-arachidonoylphénolamine (AM404), qui est produit par la conjugaison de l'acide arachidonique et du paracétamol désacétylé, et activation directe du récepteur de capsaïcine TRPV1 par AM404 (figure 15). Activation TRPA1 par des métabolites du paracétamol ont également été suggérés.[37]

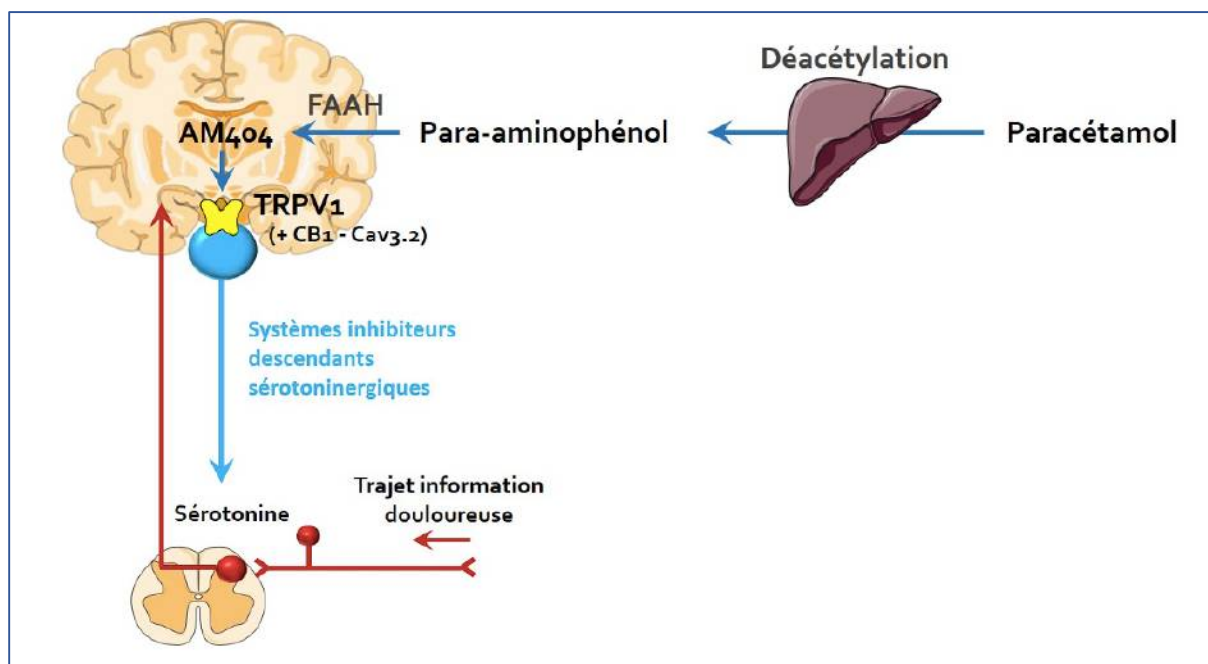


Figure 15 : hypothèse du mécanisme d'action du paracétamol [39]

Le paracétamol est actuellement commercialisé comme analgésique et antipyrétique, à utiliser pas plus de trois jours sans consulter un médecin. Cependant, en partie en raison de son inclusion dans l'échelle analgésique de l'OMS, ainsi que des décennies d'expérience clinique, il est également prescrit dans les maladies chroniques telles que l'arthrose et les douleurs lombaires. Cependant le paracétamol a moins d'effet analgésique en utilisation chronique qu'on ne le pensait auparavant [40]

7.1.2. Acide acétylsalicylique et AINS :

Avec la découverte du mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique par John Vane (Prix Nobel 1982), la compréhension des AINS s'est accrue au fil des ans, augmentant ainsi les capacités à développer des nouveaux anti-inflammatoires. En raison de l'activité analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, ces médicaments sont largement utilisés dans le traitement de la douleur, de la fièvre et inflammation dans les troubles rhumatismaux, l'arthrose et la dysménorrhée.[41]

Traditionnellement, les AINS étaient classés selon la base de leurs caractéristiques chimiques dans lesquelles la plupart des AINS sont classés comme des dérivés majeurs de l'acide salicylique, acide acétique, acide énoïque, acide anthranilique ou acide propionique (Figure 16).

Cependant, avec l'avancement des connaissances scientifiques la classification a également été décalé en fonction de leur sélectivité pour inhiber la cyclooxygénase / les enzymes prostaglandine endo peroxyde synthase (PGHS) qui sont les principales cibles de ces médicaments. En outre, un système de classification a également été formulé pour classer les AINS en fonction de leur demi-vie.[42]

Néanmoins, malgré la diversité interclasse, leurs fonctions sont relativement similaires.

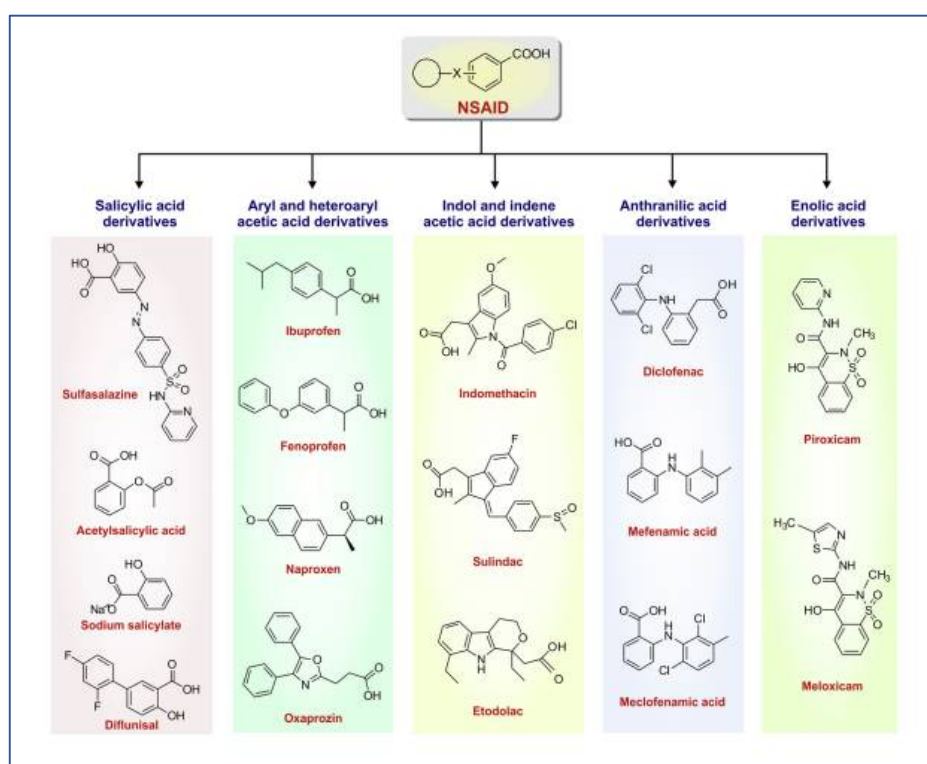


Figure 16 : Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en fonction de la structure [43]

Les indications des AINS sont les douleurs par excès de nociception telles que les douleurs postopératoires ou post-traumatiques, les douleurs d'origine ostéoarticulaire (rhumatismes inflammatoires, arthrites microcristallines, arthrose), dentaire, ORL, ainsi que les céphalées et les dysménorrhées, voire les crises hyperalgiques (colique néphrétique, etc.).[42]

Les AINS et le paracétamol forment le premier niveau de l'échelle de l'OMS dans le traitement des douleurs cancéreuses par excès de nociception. Les AINS sont considérés comme plus efficaces que le paracétamol dans des douleurs postopératoires ainsi que dans les arthroses sévères. [44]

Le mode général d'action des AINS implique l'inhibition de la cyclooxygénase / prostaglandine-endo peroxyde synthase (PGHS-1 et PGHS-2), enzymes, impliquées dans la biosynthèse de la prostaglandine (PG) qui est fortement impliqué dans l'inflammation. On pense que PGHS-1 est un gène d'entretien engagé dans de multiples fonctions biologiques, y compris la protection de la muqueuse gastrique tandis que PGHS-2 est responsable de l'inflammation. Certains AINS sont des inhibiteurs non spécifiques des deux enzymes, tandis que d'autres sont spécifiques, notamment les « coxibs » inhibant spécifiquement PGHS-2 (figure 17) . Auparavant, on croyait que les inhibiteurs de PGHS-1, par inhibition la synthèse des PG dans la muqueuse gastrique, peut entraîner des complications gastro-intestinales.[43]

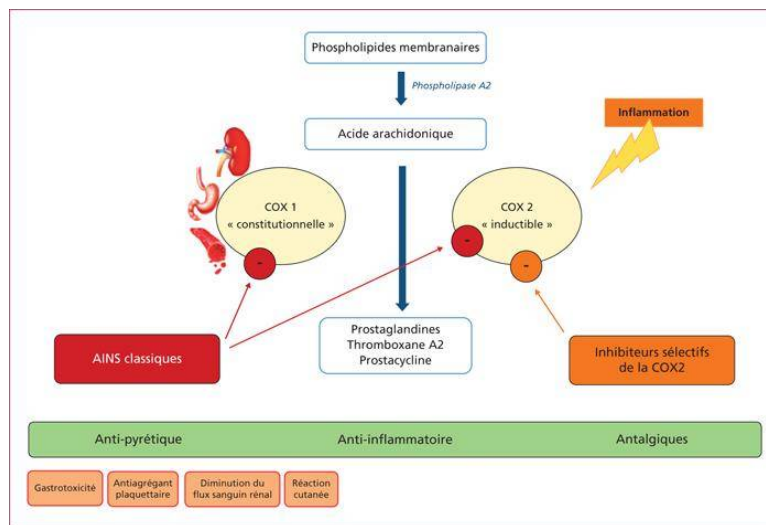


Figure 17 : mécanisme d'action des AINS [45]

Il semblerait que le système endocannabinoïde joue aussi un rôle dans l'action des AINS. Effectivement, il a été démontré que plusieurs AINS (ibuprofène, flurbiprofène) ont la capacité d'inhiber l'hydrolyse de l'anandamide (endocannabinoïde). De plus, l'action antalgique des AINS est réduite lorsque des antagonistes du récepteur cannabinoïde CB1 sont coadministrés. D'autres hypothèses mécanistiques sont avancées, telles que l'implication des canaux ASIC et des systèmes opioïdiques et sérotoninergiques.[44]

Les AINS sont réputés pour leurs multiples effets secondaires graves, notamment gastro-intestinaux, les risques cardiovasculaires, les lésions rénales et l'hépatotoxicité ainsi que l'hypertension et autres troubles mineurs.[46]

Il ne faut pas prescrire d'AINS classiques en cas d'antécédents de saignement digestif ou de perforation survenus au cours d'un traitement par AINS, lors d'hémorragie gastro-intestinale, d'hémorragie cérébro-vasculaire ou d'une autre

hémorragie en évolution, et enfin, dès le début du sixième mois de grossesse. Il convient de contre-indiquer les AINS classiques ou les coxibs en cas d'ulcère peptique évolutif, d'hypertension sévères, en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque et d'antécédents d'asthme et de réactions de type allergique déclenchés par la prise d'AINS. [44]

L'association de deux AINS, y compris les coxibs, n'est pas légitime et peut entraîner une aggravation des effets indésirables. L'association avec des anticoagulants oraux, des héparines ou des agents antiplaquettaires est associée à une augmentation du risque hémorragique. Les AINS diminuent la clairance rénale des médicaments associés par réduction de la filtration glomérulaire (lithium, méthotrexate), ce qui expose à des risques toxiques et justifie, en cas de maintien de ces traitements, des adaptations posologiques et une surveillance biologique et plasmatique. La Co prescription avec des diurétiques, des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Elle expose à une hyperkaliémie, risque qui est majoré en présence d'autres produits hyperkaliémifiants. L'association d'un AINS, dont le coxib, à une corticothérapie augmente le risque de saignement et d'ulcération digestive [44], [46]

7.1.3. Les antalgiques purs :

Le néfopam a une action principalement centrale en inhibant la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Il a une puissance analgésique comparable à celle des produits de niveau 2. Il n'a pas d'action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il ne provoque pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal. En revanche, il a une activité anticholinergique. Sur le plan hémodynamique, une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sous néfopam a été observée.[36]

Les effets indésirables les plus courants sont les nausées, la somnolence et la transpiration. il existe également des réactions de type atropinique : tachycardie, bouche sèche, rétention urinaire, irritabilité ou excitabilité [16].

Le néfopam est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule, de glaucome par fermeture de l'angle et de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques, en raison de son effet atropinique. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ischémie myocardique et de convulsions. Son effet tachycardisant doit restreindre son utilisation chez les patients présentant des problèmes cardiovasculaires. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant des troubles rénaux, une insuffisance hépatocellulaire sévère ou une épilepsie. Son utilisation est déconseillée chez les enfants de moins de 15 ans, pendant la grossesse ou l'allaitement, et chez les patients âgés, en raison de ses effets atropiniques. [44]

7.2. Analgésiques centraux ou morphiniques faibles

Les antalgiques de palier 2 sont principalement la codéine et le tramadol, recommandés pour des douleurs modérées à sévères ou en cas d'échec des antalgiques de palier 1.

Ces médicaments ont une action sur la perception de la douleur en opérant au niveau central sur des récepteurs spécifiques appelés nocicepteurs. Ils se fixent sur les récepteurs mus, et le tramadol possède l'avantage supplémentaire d'inhiber le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine.

Ils sont administrés seuls (tramadol) ou avec d'autres molécules antalgiques de niveau 1 en raison de leur mode d'action synergique et complémentaire (paracétamol et codéine, paracétamol et tramadol). En revanche, il est tout à fait inutile d'associer des médicaments ayant le même mode d'action (comme la codéine et le tramadol) en vue de l'absence de potentialisation ou de synergie dans l'efficacité du traitement.

Leurs principaux effets secondaires sont les nausées ou vomissements, la constipation et la somnolence, qui disparaissent en quelques jours.[36]

7.2.1. Codéine

La codéine est un opioïde faible approuvé par L'OMS comme deuxième étape sur l'échelle analgésique pour la douleur cancéreuse, il est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul) et est utilisée de façon routinière pour les douleurs post-opératoires et les accès douloureux paroxystiques chez les malades chroniques. La dose par prise est fonction du poids, plus précisément 0.5 – 1 mg/kg de codéine[47]

La codéine est une prodrogue qui a une affinité limitée pour le récepteur opioïde et aucun effet analgésique. Après une dose orale, la majorité de la codéine subit une glucuronidation hépatique où N-déméthylation à un métabolite inactif. Les propriétés analgésiques résultent du métabolisme hépatique et conversion du composé parent (codéine) à la morphine et au métabolite actif morphine-6-glucuronide. La conversion de la codéine en morphine est régulée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) système enzymatique.[48]

La codéine peut entraîner de la constipation, des états vertigineux, de la somnolence, de l'ataxie, de la dyspepsie, des nausées, des vomissements, un myosis, des convulsions, des réactions allergiques, des bronchospasmes, des œdèmes et de la dépression respiratoire.[49]

La fréquence et la gravité de ces effets indésirables dépendent de la durée du traitement, de la dose et de la sensibilité individuelle du patient. La prise concomitante de codéine et d'alcool ou de médicaments susceptibles d'exercer un effet dépressur sur le système nerveux central, tels que : anxiolytiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la MAO, autres analgésiques narcotiques, barbituriques, antihistaminiques H1, clonidine et produits apparentés, hypnotiques, neuroleptiques doit être évitée, à cause de la potentialisation de l'effet dépressur. En particulier, la prise de codéine doit être évitée jusqu'à 14 jours après l'arrêt des IMAO.[49]

La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne, La prise de boissons alcoolisées pendant le traitement est formellement déconseillée, il est également déconseillé chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, il convient de tenir compte d'une aggravation possible de la dépression de la fonction respiratoire ;

En traitement prolongé ou aux doses supra thérapeutiques, la codéine peut induire un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.[50]

7.2.2. Le tramadol

Le tramadol est un opioïde synthétique, analogue à la codéine. Il est disponible avec une gamme très complète de forme orale à libération immédiate et à libération prolongée, des formes injectables à action immédiate (voie IV et IM, ampoule de 100 mg) et des formes pédiatriques. Il est indiqué pour le traitement des douleurs modérées à intenses, il est utilisé dans le traitement de la gestion de différents types de douleur. Il est mentionné comme analgésique de niveau 2 dans le WHO lignes directrices pour le soulagement de la douleur cancéreuse. Il soulage la douleur plus efficacement que la morphine. [51]

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient la dose recommandée est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 400 mg par jour. Il existe également des formes orales associant le tramadol au paracétamol (cp avec 37,5 mg de tramadol et 325 mg de paracétamol ; dose maximale de 8 CP par jour), après son administration orale, sa biodisponibilité est de 70 % à 90 %. Sa demi-vie d'élimination quand a elle se situe entre 5 et 7 h chez le volontaire sain. [52], [53]

Le tramadol présente une très bonne activité analgésique par son action sur système nerveux. Le mélange racémique de (+) dextro et de (-) levo en énantiomère de tramadol a un effet analgésique synergique. Il agit par diverses voies comme un agoniste morphinique faible ou comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'épinéphrine pour la nociception. Le métabolite O-desméthyl tramadol (M1) du tramadol présente également une action analgésique en agissant comme un agoniste MOR faible. L'énantiomère (+) du tramadol agit comme un Agoniste MOR et par inhibition de la recapture de la sérotonine, alors que (-) énantiomère inhibe la recapture de la noradrénaline. Les récepteurs opioïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G et sont de quatre types. L'analgésique opioïde le plus couramment utilisé agit sur le récepteur opioïde μ . L'énantiomère (+) Dextro du tramadol a montré un opioïde Mu (μ) l'activité agoniste des récepteurs et améliore l'activation de la dopamine centrale.[51]

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont ceux de la classe des opiacés comme les nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise, sécheresse buccale, constipation en cas de prise prolongée.[52]

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacés, d'intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...).Lors de traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par les IMAO, en cas d'insuffisance respiratoire sévère ou hépato cellulaire sévère, chez l'enfant de moins de 15 ans, lors de l'épilepsie non contrôlée par un traitement, en association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine. [51]

Diverses précautions doivent être prises en compte pendant la prescription du tramadol, en cas de grossesse et allaitement et en association à la carbamazépine, L'utilisation prolongée sur plusieurs mois peut éventuellement conduire à un état de dépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit donc se faire sous surveillance médicale stricte.[53]

7.3. Opioïdes forts Agonistes morphiniques forts et agonistes-antagonistes

Indiqués pour combattre les douleurs sévères ou en cas d'échec des antalgiques de niveau 2, les opioïdes forts sont principalement représentés par la morphine et ses dérivés. [54]

Selon leur mécanisme d'interférence avec les récepteurs opioïdes mu, kappa et delta, on trouve :

- Les agonistes purs, tels que la morphine, l'oxycodone, le fentanyl et l'hydromorphone, qui interviennent essentiellement sur les récepteurs mu avec, pour quelques-uns d'entre eux, un léger effet kappa ; l'augmentation des doses permet d'obtenir un effet maximal ;
- Les agonistes-antagonistes ou agonistes partiels, tels que la nalbuphine (agoniste kappa-antagoniste mu) et la buprénorphine (agoniste partiel mu-antagoniste kappa).

Ces substances ne possèdent pas toutes les propriétés de la morphine et ont donc une efficacité réduite. En plus, ils possèdent un effet plafond, même quand les doses sont augmentées. Ils causent des effets indésirables semblables à ceux des analgésiques opiacés faibles de niveau 2, voire des problèmes de dépendance identiques. Leur dosage doit être adapté progressivement, de manière individuelle, jusqu'à l'obtention d'un soulagement.

Un surdosage peut se traduire par des troubles de la vue ou de l'attention, une somnolence excessive, des cauchemars fréquents, des hallucinations, des réveils en sursaut, des contractions musculaires ainsi que des difficultés respiratoires.[36]

7.3.1. La morphine

La morphine est un agoniste préférentiel des récepteurs opioïdes μ qui se trouvent, avec les récepteurs δ (ou OP1) et k (Kappa) (ou OP2), dans les couches superficielles de la CPME. Ils sont en partie localisés sur les fibres afférentes primaires

; leur activation par la morphine entraîne alors la diminution de la libération de neurotransmetteurs comme la substance P ou le CGRP. Au niveau postsynaptique, l'activation de ces récepteurs entraîne une hyperpolarisation des neurones spinaux de second ordre. La présence de récepteurs opioïdes dans diverses structures supra-spinales laisse penser que la morphine pourrait exercer une partie de son effet analgésique en agissant sur ces cibles. Ainsi, après son administration dans le SPAM, la morphine exerce un effet anti-nociceptif.[44]

D'autres sites sont disponibles et des structures comme le thalamus, le cortex cingulaire antérieur, le cortex somesthésique ou l'amygdale semblent être le substrat d'une influence potentielle de la morphine sur les composantes sensorielles-discriminatives et émotionnelles de la douleur respectivement [15]. La morphine est métabolisée par le foie et les reins essentiellement par une réaction de glucuronidation et est transformée en deux métabolites principaux : le morphine-3-glucuronide (M3G) sans activité opioïde, et le morphine-6-glucuronide (M6G) qui est un métabolite actif avec sa propre activité opioïde puisque c'est un agoniste MOR. Ce métabolite peut donc présenter un danger en cas d'insuffisance rénale par son accumulation plasmatique qui peut être à l'origine d'une dépression respiratoire.[55]

7.3.2. Autres antalgiques opioïdes

La morphine demeure aujourd'hui la substance de référence de la famille des opioïdes, mais d'autres dérivés opioïdes, sous diverses formulations, sont commercialisés. Ils gardent les propriétés pharmacodynamiques générales de la morphine et partagent avec elle le fait que leur action analgésique et leurs effets indésirables sont essentiellement dépendants d'un effet agoniste sur le même récepteur μ (ou OP3).[55]

L'interaction des opioïdes avec le récepteur μ amène à distinguer différentes sous-classes (figure 18) : les agonistes complets exercent tous une action relativement particulière sur le récepteur μ et reproduisent ainsi, avec quelques différences, les

effets de la morphine. Leurs affinités différentes pour ce récepteur contribuent à leur différence de puissance analgésique et, par conséquent, de doses thérapeutiques. Ainsi, le fentanyl et ses dérivés ont une affinité beaucoup plus élevée pour les récepteurs μ que la morphine, ce qui explique que les doses utilisées soient beaucoup plus faibles. [55]

L'oxycodone a une affinité plus faible que la morphine pour les récepteurs μ , mais quelques-uns de ses métabolites (oxymorphone) sont plus affinés et analgésiques. Ceci pourrait peut-être contribuer à l'analgésie et expliquer l'utilisation de doses deux fois plus faibles d'oxycodone que de morphine. [55]

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Sa puissance est 25 à 30 fois supérieure à celle de la morphine. Ses propriétés d'agoniste partiel peuvent provoquer un syndrome de sevrage chez les sujets présentant une dépendance aux opiacés. Il peut aussi diminuer l'effet analgésique d'autres opioïdes. [55]

La nalbuphine est un agoniste des récepteurs κ (Kappa) et un antagoniste des récepteurs μ , son association avec les agonistes μ est donc illogique et contre-indiquée. [54]

Récepteur	Mu-μ	Delta-δ	Kappa-κ	Autres effets
Localisation	Tronc cérébral Thalamus médial Tractus digestif	Cerveau Moelle épinière Ganglion spinal SNP	Système limbique Diencéphale Tronc cérébral Moelle épinière	
Effets primaires et secondaires	Mu 1 : analgésie supraspinale, euphorie Mu 2 : sédation, nausées, vomissements, constipation, dépression respiratoire, myosis, prurit, euphorie, anorexie, sécrétion prolactine, rétention urinaire, dépendance physique et psychologique	Analgésie supraspinale, analgésie spinale, effets psychomimétiques et dysphorétiques, dépendance physique et psychologique	Analgésie spinale, sédation, dyspnée, effets psychomimétiques, myosis, dépression respiratoire, euphorie, effets dysphorétiques, dysesthésies	
Endorphines				
Enképhaline	Agoniste	Agoniste		
β-Endorphine	Agoniste	Agoniste		
Dynorphine A	Agoniste		Agoniste	
Agonistes				
Codéine	Agoniste faible	Agoniste faible		
Tramadol	Agoniste faible	Agoniste faible		SNRI
Morphine	Agoniste		Agoniste faible	
Hydromorphone	Agoniste	Agoniste faible		
Fentanyl	Agoniste			
Tapentadol	Agoniste	Agoniste	Agoniste	SNRI
Méperidine	Agoniste faible	Agoniste		
Méthadone	Agoniste			Anti-NMDA
Agonistes partiels				
Buprénorphine	Agoniste partiel		Antagoniste	
Agonistes-antagonistes				
Nalbuphine	Antagoniste		Agoniste	
Antagonistes				
Naloxone	Antagoniste	Antagoniste faible	Antagoniste	
Naltrexone	Antagoniste	Antagoniste faible	Antagoniste	

Figure 18 : Récepteurs opioïdes [19]

Les opioïdes peuvent entraîner de nombreux effets indésirables (figure 19), on retrouve la constipation qui est un effet indésirable très courant, puisque la quasi-totalité des sujets traités par opiacés, pendant quelques jours, s'en plaignent. Un traitement correctif doit être systématiquement envisagé. Des recommandations ont été publiées par la SFAP.[56]

Les opioïdes entraînent des nausées et des vomissements lors de la 1ère administration chez près d'un tiers à deux tiers des patients. Ces effets sont secondaires à l'activation des récepteurs μ dans l'aire postrema et sont réversibles avec la naloxone, mais peuvent être prévenus par des produits antiémétiques.

Présente chez environ la moitié des patients, la sédation se manifeste assez tôt, mais peut être résolue spontanément.[56]

Fréquents	Occasionnels	Rares
Nausées	Hallucinations	Dépression respiratoire
Vomissements	Troubles de l'humeur	Délire
Constipation	Anxiété	Convulsions
Sédation	Prurit	Hyperalgésie
Vertiges	Myoclonies	Allodynie
Troubles cognitifs	Sécheresse buccale	Spasme biliaire
Myosis	Stase gastrique	Œdème pulmonaire non cardiogénique
Rétention urinaire	Bronchoconstriction	Tolérance
		Dépendance physique
		Addiction

Figure 19 : Effets secondaires des opioïdes en fonction de leur fréquence [19]

Le risque de pharmacodépendance est également associé à l'effet des opioïdes sur leurs récepteurs. Cette propriété intrinsèque a initialement participé à freiner leur utilisation, et a ensuite été considérée comme ne conduisant que rarement à des risques lorsque les opioïdes étaient principalement prescrits pour les douleurs nociceptives cancéreuses et les douleurs aiguës. Toutefois, l'extension de la consommation d'opioïdes aux patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses a modifié le contexte en termes de fréquence d'utilisation et de nature des utilisateurs et a conduit à l'émergence de trois risques désormais reconnus et préoccupants : l'abus, la dépendance et le détournement.[55]

Les contre-indications de la morphine et des opioïdes peuvent être résumées comme suit : insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle), insuffisance hépatocellulaire sévère, épilepsie non contrôlée, association avec les agonistes opioïdes partiels ou agonistes antagonistes et avec l'alcool et enfin en allaitement.[44]

7.4. Prise en charge des douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique ne répond pas ou peu aux analgésiques de niveau 1 tels que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une révision des recommandations antérieures pour la prise en charge de cette douleur du groupe de spécialistes de la douleur neuropathique de l'IASP a été établie en 2015.[57]

Ces recommandations sont hiérarchisées conformément à la méthode GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation), qui classe les recommandations en fonction du niveau de preuve de leur efficacité et établit ainsi des lignes de traitement (figure 20). [57]

Molécule	Ligne de traitement	Doses/posologies usuelles	Mécanismes d'action	Indication (AMM)
Gabapentine/ prégabaline	1 ^{re}	Gabapentine : 1200–3600 mg en trois prises Prégabaline : 300–600 mg en trois prises	Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants	Neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne
IRSN (duloxé- tine/venlafaxine)	1 ^{re}	Duloxétine : 60–120 mg en une prise Venlafaxine : 150–225 mg en une prise	Médiation via les récepteurs opioïdes δ périphériques Médiation via les systèmes monoaminergiques spinaux	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques (duloxétine)
Antidépresseurs tricycliques	1 ^{re}	25–150 mg en deux prises	Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants Inhibition de la recapture de la sérotonine Blocage des récepteurs NMDA	Douleurs neuropathiques périphériques
Capsaïcine 8 % (patches)	2 ^e	Un à quatre tous les trois mois	Agoniste direct des récepteurs TRPV1	Douleurs neuropathiques périphériques
Lidocaïne 5 % (patches)	2 ^e	Un patch par jour (12 heures d'application)	Interaction avec les canaux sodiques voltage-dépendants	Douleurs neuropathiques post-zostériennes
Tramadol	2 ^e	200–400 mg en deux ou trois prises	Agoniste opioïde μ Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Douleurs modérées à intenses
Opioides forts	3 ^e	Adaptation selon patient	Agonistes des récepteurs opioïdes	Morphine : douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques Oxycodone : douleurs chroniques d'origine cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible Pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques
Toxine botulique A	3 ^e	50–200 unités tous les trois mois à proximité de la zone douloureuse	Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants Inhibition de la libération de SP et glutamate	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IRSN : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique ; TRPV1 (récepteur) : transient receptor potential vanilloïde 1.

Figure 20 : Molécules recommandées dans le traitement des douleurs neuropathiques [57]

II. CANNABIS ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

1. La plante cannabis sativa

1.1 Définition

Le cannabis est une plante herbacée annuelle originaire d'Asie centrale, composée d'une seule espèce et de plusieurs sous-espèces ou variétés dont le Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis et de Cannabis afghanica. Les scientifiques sont en désaccord sur le nombre d'espèces et de variétés de cannabis. Ses principes actifs sont des cannabinoïdes dont le Delta-9 tétrahydrocannabinol (THC) est le plus important.[58]

Usuellement, on distingue :

- Le chanvre à fibres qui contient très peu de THC et qui sert à produire des produits alimentaires, textiles ou industriels
- Le chanvre indien, riche en résine, exploité pour ses propriétés psychotropes.

Au Maroc, les cultivateurs produisent du cannabis pour ses propriétés psychotropes depuis plusieurs siècles. A partir du XIIe siècle, le cannabis a été utilisé, à des fins médicinales, comme sédatif contre les grandes douleurs et anesthésique par les chirurgiens avant les opérations (amputations, extractions de projectiles etc.). Dans l'ouvrage le canon d'Avicenne datant du XIIe siècle, ouvrage qui occupait une place clé dans l'enseignement de la médecine jusqu'au XVIe siècle, le chanvre fait partie des plantes les plus couramment utilisées comme anesthésique.[59]

1.2 Historique de la plante

1.2.1 Origine et géographie

Plusieurs chercheurs basés sur la géographie, les modèles évolutifs et les données historiques spéculent que le cannabis est déjà originaire de la Pléistocène, il y a des millions d'années. Des études paléo botaniques attestent qu'il était déjà présent à

l'époque de l'Holocène Il y a environ 11700 ans, plus probablement dans les territoires d'Asie centrale près des montagnes de l'Altaï, où maintenant les pays de la Mongolie, Le Kazakhstan et la Sibérie rencontrent l'Asie du Sud (près de l'Himalaya et montagnes de l'Hindu Kush) ou en Asie de l'Est. Par la suite, il s'est propagé à travers l'Eurasie et partout dans le monde, grâce à la domestication humaine, et bien s'adapter aux différentes conditions climatiques, même les plus défavorables. (figure 21) [60]

Différents types d'enregistrements archéobotaniques allant des macro fossiles, tels que les graines et les fibres, aux microfossiles comme le pollen, les trichomes, les phytolithes et les composés chimiques ont été récupéré dans plusieurs sites archéologiques de l'Asie à l'Europe.[60]

D'un point de vue étymologique le mot cannabis contient le préfixe « kan » avec le sens de canne, une longue tige creuse ligneuse avec des articulations, ainsi que le suffixe « bis », renvoyant à des termes avec le sens de « parfumé, bon parfumé », revient fréquemment dans les principaux groupes linguistiques et à tracer un itinéraire idéal depuis l'Asie à travers l'Europe jusqu'en Afrique.[61]

La découverte de la psycho activité de *C. sativa* peut être considéré comme un événement non intentionnel. Des chercheurs américains soutiennent que, peut-être, le brûlage accidentel de la plantes *C. sativa*, déclenché par des événements naturels, a révélé son effet psychotrope naturel. [62]

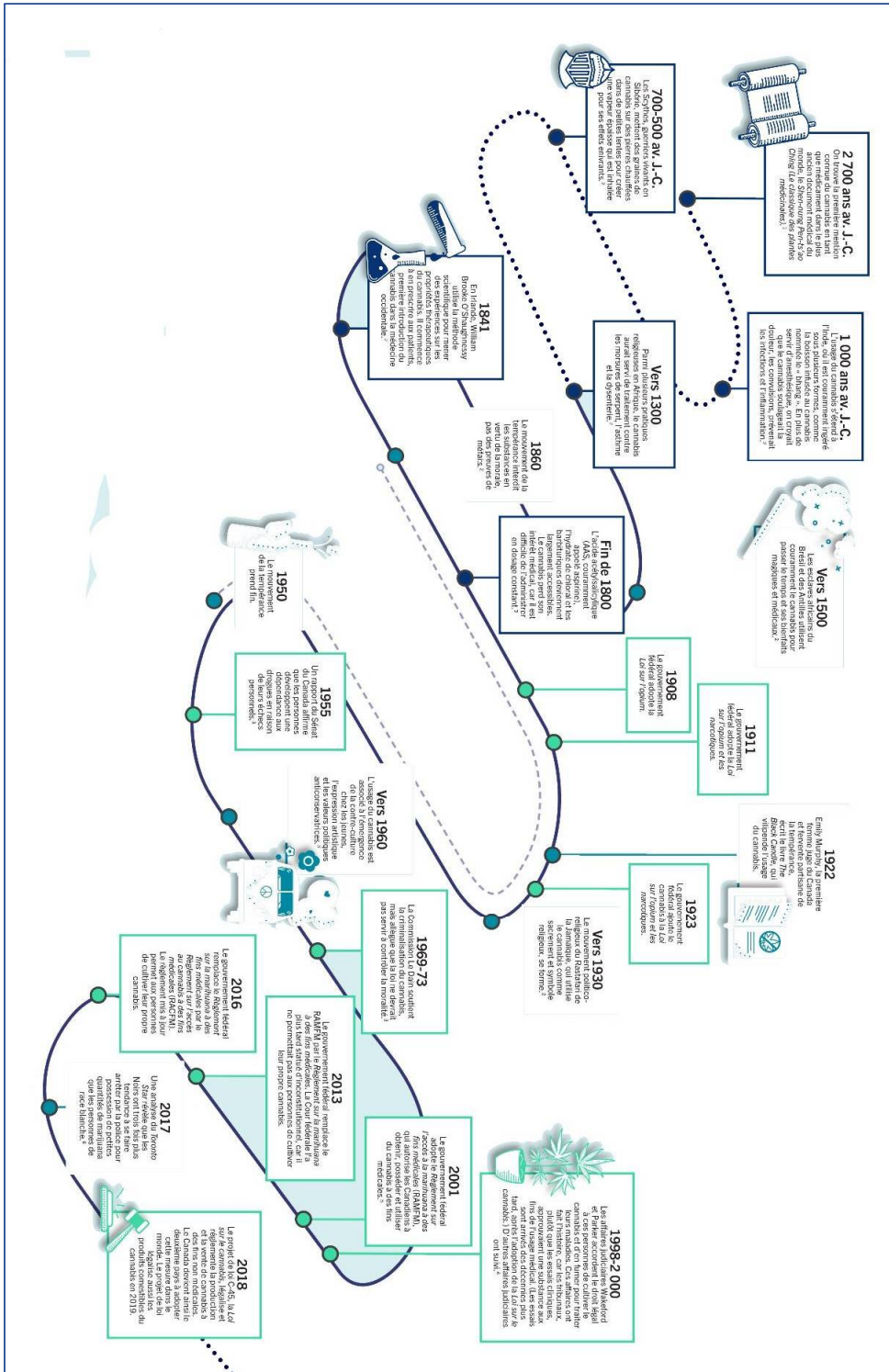


Figure 21 : Chronologie de l'histoire du cannabis [61]

1.2.2 L'histoire du cannabis médicinal

L'utilisation médicale de *C. sativa* remonte à environ 5000 ans, lorsque l'empereur Chen Nung, roi et « père » des chinois agricole, a élaboré la première pharmacopée chinoise. D'après ce texte ancien, *C. sativa* était prescrit pour la fatigue, les rhumatismes et le paludisme. Les médecins chinois utilisaient les graines de *C. sativa* principalement pour leurs huiles et protéines végétales. Les graines de *C. sativa* sont riches en acide γ -linoléique, que les médecins recommandaient pour l'eczéma et le psoriasis, et son utilisation orale pour les maladies inflammatoires. [62]

L'utilisation de *C. sativa* en tant que médicament est largement rapporté sur des tablettes d'argile assyriennes et sur le papyrus Ebers égyptien daté d'environ 3000 ans (figure 22). En effet les anciennes femmes égyptiennes utilisaient *C. sativa* pour réduire la douleur et améliorer leur humeur. L'Ancien historien romain Pline a également affirmé que l'utilisation des racines de *C. sativa* soulageait la douleur. [62]



Figure 22 : Papyrus Ebers égyptien (A), ancienne déesse égyptienne Seshat (déesse de la sagesse, de la connaissance, de l'écriture et de l'architecture) est représentée avec peut-être une feuille de chanvre [62]

García da Orta et Cristobal Acosta, deux médecins portugais, ont rapporté que les effets de *C. sativa* incluaient euphorie, sédation, stimulation de l'appétit, hallucinations et effets aphrodisiaques. De plus, pendant le colonialisme britannique de la Compagnie des Indes orientales, *C. sativa* a été commercialisé en Asie à travers une variété de formulations telles que Bhang, Ganja ou Charas. Ganja et Charas sont des préparations de fleurs et de résine à haut contenus psychoactifs. Au contraire, Bhang a un effet psychotrope faible comparable à celui de certaines boissons alcoolisées occidentales. [62]

Au milieu du XVIIIe siècle, Le botaniste suédois Carl Linnaeus a écrit le *Species Plantarum*, qui a pour la première fois utilisé le nom de *Cannabis sativa*. Cependant, grâce aux chroniques des voyageurs des Indes, d'autres botanistes ont commencé à discuter de l'existence de types distincts de cannabis en fonction de la taille, forme et teneur en résine. En particulier, Jean Lamarck a réservé le nom *Cannabis sativa* pour la plante européenne et *Cannabis indica* pour la variété d'origine indienne. [62]

De son côté le médecin Jacques Joseph Moreau a étudié les effets de *C. sativa* dans la maladie mentale, il pensait que l'usage voluptueux de *C. sativa* pourrait générer des sensations communes aux hallucinations et délires chez les individus psychotiques. De plus, dans la Médecine anglaise du XIXe siècle, *C. sativa* a été introduit comme un analgésique, anti-inflammatoire, antiémétique et anticonvulsivant.

Malgré les avantages décrits ci-dessus, le cannabis était fortement interdit dans le vingtième siècle en raison de ses effets psychoactifs remarquables et a été retiré de la pharmacopée britannique en 1932 et inclus en tant que substance interdite à usage thérapeutique, dans la loi du Parlement de Royaume-Uni, *Misuse of Drugs Regulation Act* en 1971. En 1937, la production, la possession ou le transfert de *C. sativa* était interdit aux États-Unis en raison de la loi fédérale "*The Marihuana Tax Act*". Malgré ces restrictions, l'utilisation de *C. sativa* comme médicament local et traditionnel par les chamanes et les guérisseurs, recherches sur ses composants chimiques, et plusieurs débats socio-culturels dessus a continué.

Aujourd'hui, de nombreuses communautés indigènes dans le monde utilisent *C. sativa* pour plusieurs maladies. Dans la région de Miandam à Swat, au nord au Pakistan, les feuilles de *C. sativa* sont utilisées pour la cicatrisation des plaies ; les feuilles en poudre comme sédatif, tonique et narcotique. Petits groupes ethniques de villages ruraux du Népal, Arunachal Pradesh, et Haryana utilisent *C. sativa* pour les maladies du système gastro-intestinal humain et du bétail, douleurs et morsures de serpent. [62]

D'un point de vue pharmacologique, les scientifiques Gaoni et Mechoulam ont enfin réussi à résoudre un problème crucial, en identifiant pour la première fois la structure chimique des cannabinoïdes, les substances actives du cannabis, et en particulier du plus abondant Δ 9-tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC), responsable de sa psycho activité. [61]

Dans les années 1980, Pfizer a travaillé sur le développement de ligands synthétiques des récepteurs cannabinoïdes. Ensuite, le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) a été découvert pour la première fois en 1990, puis le récepteur cannabinoïde de type 2 (CB2) en 1993. Dans les années 1990, les deux ligands endogènes des récepteurs CB, l'arachidonoyléthanolamine et le 2arachidonylglycérol, ont également été découverts. Enfin, à peu près à la même époque, Di Marzo et collègues ont inventé le terme « système endocannabinoïde », qui comprend des ligands endogènes, des récepteurs, ainsi que la synthèse et la dégradation des enzymes.[62]

Toutes ces découvertes/recherches sur *C. sativa* ont contribué à l'identification de nouvelles molécules synthétiques capables de moduler le système endocannabinoïde dans l'inflammation, douleur et processus métaboliques. Ces découvertes prometteuses sur les effets pharmacologiques et psychothérapeutiques du cannabis peuvent être la base sur laquelle le législateur peut évaluer la légalisation de *C. sativa*. Pourtant, dans de nombreux pays, la culture et la commercialisation de *C. sativa* sont illégales. Cela favorise la contrebande et rend difficile la recherche d'extraits standardisés. Par conséquent, l'utilisation médicalement contrôlée et chimiquement standardisée peut être, aujourd'hui, une solution légale à l'utilisation de *C. sativa*.[62]

1.3 La présentation du cannabis

Au-delà de la panoplie des formes morphologiques du cannabis, ses préparations ont également été variées. Trois formes basiques à base de plantes prédominant, et elles sont connues sous les noms indiens :

- Le bhang est le cannabinoïde le moins puissant obtenu à partir de sommités coupées de plantes non cultivées à faible teneur en résine.[63]
- Ganja ou Marijuana, un cannabinoïde plus puissant obtenu à partir de sommités fleuries à haute teneur en résine et feuilles de plantes cultivées spécialisées. Les deux préparations à base de plantes sont généralement fumées dans des cigarettes roulées à la main.[63]
- La résine (haschich, hasch, shit, chichon ...) : elle se fume également mélangée à du tabac. Elle est obtenue à partir des poils glandulaires des sommités fleuries puis vendue sous forme de barrettes de couleur variable (verte, brune ou jaune) selon la région de production. Elle peut être coupée avec diverses substances plus ou moins toxiques telles que le henné, le cigare ou la paraffine. L'usage de la résine est en déclin au profit de celui de l'herbe. Les saisies confirment la nouvelle répartition des usages, leur nombre étant actuellement presque équivalent alors que la résine prédominait sur le marché auparavant. [63]
- L'huile de cannabis est plutôt consommée grâce à une pipe et cette préparation est plus concentrée en principe actif. Elle est obtenue par macération de haschich et d'alcool à 90°, ce qui permet d'isoler cette huile de cannabis verdâtre à noirâtre, grasse et onctueuse.[63]

1.4 L'aspect botanique

1.4.1 La classification

La plante *Cannabis sativa* appartient au genre *Cannabis*. Les plantes du genre *Cannabis* peuvent se situer dans la Classification APG IV (Classification Angiosperms Phylogeny Group (APG) IV datant de 2016) comme suit (figure 23) :

- Embranchement des spermatophytes : plantes à graines,

- Sous-embanchement des angiospermes : plantes à ovules protégés par des ovaires,
- Classe des dicotylédones : plantes comportant un embryon à deux cotylédons,
- Classe des Rosidées
- Sous-classe des Eurosidées I ou Fabidées
- Ordre des rosales
- Familles des Cannabacées.

La famille des Cannabacées est divisée en 2 genres : le genre *Humulus* et le genre *Cannabis*. Lorsque les noms de cannabis, *Cannabis sativa*, chanvre ou encore marijuana sont mentionnés, ils font référence à des plantes du genre *Cannabis* [64]



Figure 23 : Planche botanique de cannabis. *Sativa* L [65]

1.4.2 La Taxonomie

La taxonomie du genre *Cannabis* fait l'objet d'un grand débat pour affirmer s'il s'agit d'un genre monospécifique ou polyspécifique. La distinction entre le chanvre et le cannabis type drogue suscite beaucoup d'intérêt chez les forces de l'ordre ; Pour faire la distinction, on s'appuie sur la quantité en THC.

Selon la loi mise en vigueur et l'application de la réglementation, il existe deux principales catégories de cannabis, le premier étant le cannabis « type drogue » (médicinal ou récréatif) et le second « type fibre » (chanvre industriel). Le premier est généralement dioïque, avec un modèle de croissance court, large, semblable à un buisson, tandis que le deuxième peut être dioïque ou monoïque avec un modèle de croissance haut et mince. Cependant, cette distinction est encore compliquée pour le chanvre développé par les graines ou cannabinoïdes non psychoactifs, qui ressemblent souvent morphologiquement au type de Cannabis drogue. [66]

Trois espèces hypothétiques ont été décrites, *Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* Lamarck, et *Cannabis ruderalis* Janisch. Ces trois espèces diffèrent fondamentalement en termes de hauteur et de contenu de molécules psychoactives. Les analyses fréquents génétiques-taxonomiques de l'allozyme dans différents gènes ont établi qu'il y avait une précédente séparation géographique qui existait entre *C. sativa* (« européenne »), *C. indica* (« Asie du Sud-Afrique ») et *C. ruderalis* (« Asie centrale »). Ces différences génétiques ont été observées en particulier dans les espèces pour l'extraction de D9THC. [29] La diversité chimique et morphologique au sein du cannabis a conduit certains taxonomistes à être d'accord avec cela et à proposer que le cannabis doit être considéré comme un genre poly spécifique contenant plusieurs espèces individuelles : *sativa*, *indica* et *ruderalis*. Une sous-spéciation supplémentaire a même été suggérée au sein de ces groupes ; cependant, cette nomenclature n'est pas encore largement utilisée. [66]

Selon la Teneur en THC et en CBD, Cannabis sativa peut être divisé en trois phénotypes différents : le phénotype I (type de drogue), qui contient une proportion plus élevée de THC ; phénotype intermédiaire II (phénotype intermédiaire) qui contient une quantité plus élevée de CBD, mais le THC est présent à des concentrations différentes, et le phénotype III (type fibre ou chanvre) avec le CBD comme principal composé phytocannabinoïde [67]

1.4.3 Les caractères botaniques

1.4.2.1 L'appareil végétatif

C. sativa est une plante annuelle dioïque, rarement monoïque, de la famille des Cannabinaceae, ayant des tiges érigées. Les feuilles palmées, généralement composées de cinq à sept folioles, sont linéaires-lancéolées, effilées aux deux extrémités et les marges fortement dentelées (figure 24). [29] Il s'agit d'une plante à croissance rapide, atteignant jusqu'à 10 cm par jour et atteignant des hauteurs de 6 m en son habitat naturel, tandis que la croissance dans les climats tempérés est généralement plus faible [66]



Figure 24 : Feuille de Cannabis Sativa L[65]

C. sativa accumule des phytocannabinoïde et des terpènes dans des trichomes glandulaires situés dans toutes les parties aériennes de la plante et en plus forte densité sur les fleurs femelles. Les trichomes non glandulaires se trouvent à la surface des racines et le tissu racinaire ou ne s'accumule donc pas les phytocannabinoïde. Les trichomes glandulaires peuvent être classés comme trichomes sessiles ou trichomes pédonculés. Il a récemment été démontré que les trichomes glandulaires pédonculés se développent à partir de trichomes sessiles. Les trichomes glandulaires accumulent les cannabinoïdes dans une cavité en forme de ballon remplie de vésicules de sécrétion. Lorsqu'un trichome se rompt, par exemple lors de températures ambiantes élevées ou à la suite d'un herbivore, son contenu forme une couche collante sur la surface de la plante qui est orchestré par les propriétés visqueuses et non cristallisantes des cannabinoïdes [29]. La substance nocive colle les mandibules et les pattes des herbivores potentiels et empêche la dessiccation, ressemblant à la glaçure cireuse des cactus et autres plantes succulentes des environnements secs [30]. La quantité de cannabinoïdes formés sont en corrélation positive avec l'augmentation des températures et le stress thermique imposé, ainsi qu'avec une faible humidité du sol et une faible teneur en nutriments minéraux[68]



Figure 25 : Trichomes glandulaires de *C. sativa* [62]

1.5 Les principes actifs de *C. Sativa*

L'énergie nécessaire à la croissance et au développement des plantes provient de la photosynthèse, respiration et transpiration avec O₂, CO₂, nutriments et eau. L'énergie est restituée sous la forme d'ingrédients chimiques primaires que les plantes exploitent plus tard. Ces métabolites primaires comprennent glucides, lipides, protéines et acides nucléiques. Cependant, au cours des cycles de croissance et reproduction, les plantes peuvent être mises à l'épreuve par des facteurs de stress, notamment des conditions environnementales difficiles ou nuisibles et les herbivores. Les plantes produisent alors différents groupes de composés appelés métabolites secondaires qui sont utilisés comme défenses contre ces défis. Par exemple, il peut produire des composés qui attirent les pollinisateurs, y compris les oiseaux, pour les aider dans le processus de fertilisation ou de dispersion des graines. Ces composés sont produits sous différentes formes et sont exploités pour leurs propriétés biologiques.[67]

A ce jour, plus de 500 composés, tels que les cannabinoïdes, les flavonoïdes, les terpènes et les acides gras, ont été identifiés dans les feuilles et les bourgeons de la plante. [67]

Les cannabinoïdes sont regroupés dans une classe composée de 86 métabolites secondaires terpénophénoliques identifiés dans *C. sativa*. Une autre classe importante des composés produits par cette dernière comprend les 140 terpènes identifiés à ce jour, les autres classes comprennent 50 hydrocarbures identifiés, 34 sucres et composés apparentés, 27 composés azotés, 25 phénols non cannabinoïdes, 23 acides gras, 23 flavonoïdes, 20 acides simples, 13 cétones simples, 13 esters simples et lactones, 12 aldéhydes simples, 11 protéines, 11 stéroïdes, 9 éléments, 3 vitamines et 2 pigments qui sont résumés dans le tableau (figure 26). Il est à noter qu'aucun flavonoïde libre n'a été identifié dans *C. sativa*, mais ils se trouvent dans leur correspondant glycosides. Face à ces nombreuses molécules, il est compréhensible que le cannabis soit une plante très complexe aux nombreux effets pharmacologiques et applications médicales.[69]

Classe chimique	Nombre de composés
Terpènes	140
Cannabinoïdes	86
Hydrocarbures	50
Sucres et molécules apparentées	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non-cannabinoïdes	25
Acides gras	23
Flavonoïdes	23
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Stéroïdes	111
Éléments	9
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

Figure 26 : Les nombreux constituants chimiques de Cannabis sativa [27]

1.5.1 Les Phytocannabinoïdes

Plus de 100 métabolites secondaires terpénophénoliques sont appelés phytocannabinoïde pour les distinguer des cannabinoïdes synthétiques et endogènes (endocannabinoïdes). Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD) sont les phytocannabinoïdes les plus importants. Le THC est le principal composé psychoactif, tandis que le CBD est dépourvu d'activité psychotrope. Le cannabis contient d'autres phytocannabinoïdes, tels que le cannabinoïde isolé, le cannabigérol (CBG), cannabichromène (CBC) et cannabidivarine (CBDV). Bien que ces cannabinoïdes mineurs sont moins étudiés, ils peuvent aussi avoir un potentiel d'intérêt pharmacologique [67]

1.5.1.1 Définition

Les phytocannabinoïdes sont des terpénoïdes bioactifs qui étaient considérés comme exclusifs au Cannabis sativa, car ils ont été isolés pour la première fois dans cette plante, mais ont maintenant aussi été découverts dans les espèces de Rhododendron, certaines légumineuses, le genre hépatique Radula, et quelques champignons.

Le terme phytocannabinoïde définit les méroterpénoïdes (terpénoïdes dont la structure chimique contient également une fraction phénolique dérivée du métabolisme des phénylpropanoïdes) avec un noyau de résorcinol typiquement décoré d'une chaîne latérale isoprénylé, alkyle ou AR alkyle en position para. La chaîne latérale alkyle contient généralement un nombre impair d'atomes de carbone, où les orcinoïdes contiennent un carbone, trois varinoïdes et cinq olivetoïdes. Les Cannabinoïdes avec un nombre pair d'atomes de carbone dans la chaîne latérale sont connus mais rares. [68]

1.5.1.2 La Biosynthèse

Dans les plantes, le THC et le CBD sont dérivés de leurs précurseurs acides 9 - acide tétrahydrocannabinolique (THCA) et acide cannabidiolique (CBDA), respectivement. La décarboxylation ultérieure du THCA et du CBDA, via la lumière et l'exposition à la température, ainsi que le vieillissement, entraînent du THC ou du CBD. Ainsi, les concentrations de THC et de CBD varient selon les variétés et selon les saisons.

La voie de la biosynthèse des phytocannabinoïdes dans le cannabis a récemment été élucidée. La voie est divisée entre différents types de cellules et d'organites : le cytosol des cellules glandulaires, les plastes et la cavité de stockage extracellulaire (figure 27).[68]

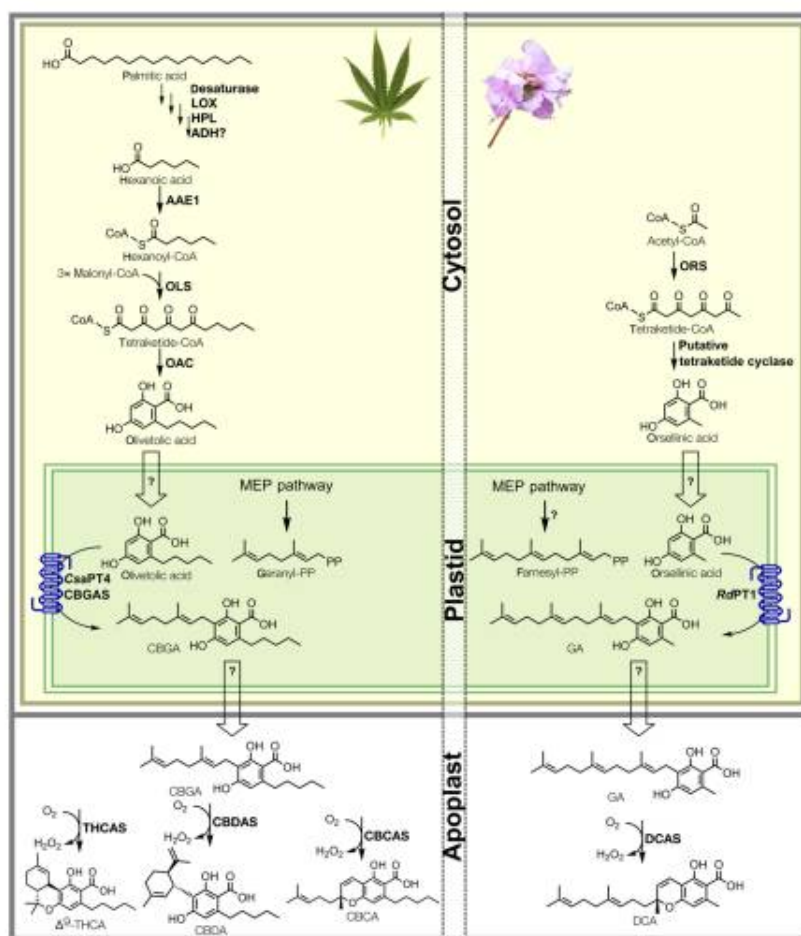


Figure 27 : synthèse des phytocannabinoïde dans le cannabis [68]

Le geranyl Diphosphate et acide olivetolique sont convertis par une synthase en CBGA , les précurseurs centraux du D9-THCA, CBDA et CBCA, qui contiennent une chaîne latérale n-pentyle (C5-phytocannabinoïdes)(figure 27). De la décarboxylation de ces précurseurs sont formés Δ -9 tétrahydrocannabinol (D9-THC) et son métabolite cannabinoïde (CBN), cannabidiol (CBD), le cannabichromène (CBC) et son ingrédient chimique, le cannabicyclol (CBL)(figure 28). D'autre part, à partir du géranyle diphosphate et d'acide divarinique est a formé de l'acide cannabigerovarinique (CBGVA) et une chaîne latérale n propyle, des C3-phytocannabinoïdes.[35]

À partir du CBGVA sont synthétisés l'acide Δ -9-tétrahydrocannabivarine (D9-THCVA), l'acide cannabidivarine (CBDVA) et l'acide cannabichromevarine (CBCVA)(figure 27). Leur décarboxylation forme les cannabinoïdes respectifs, D9-THCV, CBNV, CBDV, CBCV et CBLV (figure 28).[68]

À partir du cytosol, la molécule précurseur de l'acide hexanoïque est très probablement rendue disponible par clivage oxydatif des acides gras, tels que l'acide palmitique. Le géranyl diphosphate (GPP) utilisé pour la prénylation de l'acide olivetolique (OA) provient du méthylérythritol 4-phosphate (MEP), voie qui opère généralement dans les organites plastidiaux dans les cellules eucaryotes (normalement chloroplastes). Chez *C. sativa*, les cannabinoïdes sont biosynthétisés et accumulés sous forme d'acides cannabinoïdes, puis décarboxylés en leurs formes neutres. En particulier, l'alkylation de l'acide olivetolique avec le géranyl-pyrophosphate par une prényltransférase produit de l'acide cannabigérolique (CBGA). Grâce à l'action des enzymes cannabinoïdes synthases, le CBGA génère des cannabidioliques (CBDA), l'acide cannabichroménique (CBCA) et l'acide Δ -9-tétra hydrocannabinolique (D9-THCA). La cyclisation oxydative et le stockage des produits finaux ont lieu en dehors des cellules glandulaires dans la cavité de la résine. Il reste à déterminer comment par la voie intermédiaire sont-ils transportés entre les différents compartiments. La voie la plus probable est celle des protéines de transport et vésicules ainsi le trafic joue un rôle clé dans la mobilisation d'intermédiaires à travers la morphologie hautement spécialisée entre les cellules glandulaires et la cavité de stockage.[68]

1.5.1.3 Relation structure activité

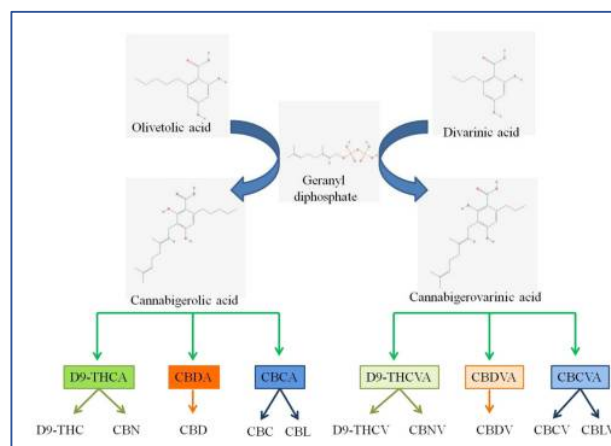


Figure 28 : Biosynthèse des principaux phytocannabinoïde

Les phytocannabinoïdes sont classés comme cannabinoïdes neutres (sans groupe carboxyle) et acides cannabinoïdes (avec groupe carboxyle). Les phytocannabinoïdes peuvent être divisés en 10 sous-classes.

Certains d'entre eux sont discutés ci-dessous (figure 29) :

- Type de tétrahydrocannabinol : Trans- Δ -9-tétrahydrocannabinol (D9- THC) est le composé clé du *C. sativa* avec des effets psychoactifs majeurs. Les principaux précurseurs du D9-THC, sans action psychotrope, sont les acides D9-THC A et B. Plusieurs isomères du D9-THC, produits de dégradation ou générés par voie enzymatique, sont des constituants mineurs de cette classe.

- Type de cannabidiol (CBD) : L'acide cannabidiolique (CBDA) et le CBD sont les phytocannabinoïdes les plus abondants dans les espèces de cannabis pour usages textiles. Malgré la similitude de structure entre le CBD et le D9-THC, le CBD a un faible agonisme pour les récepteurs cannabinoïdes ; en particulier, il est considéré comme un modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1 et CB2. Néanmoins, le CBD peut être cyclisé en D9-THC dans un environnement acide. Cela pourrait aussi expliquer la production D9-THC dans les cigarettes de tabac (suspensions aqueuses acides) lorsqu'elles sont ajoutées avec du CBD. Les preuves actuelles ont montré que le CBD exerce des effets pharmacologiques via des cibles moléculaires spécifiques telles que les récepteurs de l'adénosine, les récepteurs de la glycine, les récepteurs opioïdes, les récepteurs de la sérotonine, les récepteurs couplés aux protéines non endocannabinoïdes. De plus, le CBD présente des propriétés anti convulsivantes, antispasmodiques, anxiolytiques, antiémétiques, anti rhumatoïdes et neuroprotectrices. Récemment, il a été démontré que le CBD est un agoniste inverse pour les récepteurs orphelins couplés aux protéines G tels que GPR3, GPR6 et GPR12, suggérant de nouvelles utilisations thérapeutiques du CBD pour la maladie d'Alzheimer, Parkinson.[58]

- Type cannabigerol (CBG) : Ces phytocannabinoïdes ont une structure chimique hétérogène et ne produisent pas d'action psychoactive médiée par le récepteur CB1.[58]

Les composés de type CBG montrent une mauvaise inhibition des récepteurs de la sérotonine 5HT1A et se lient au récepteur mentholé TRPM8 en bloquant son action dans les neurones sensoriels. [62]

Le CBG est un agoniste des récepteurs adrénergiques capable d'inhiber la libération de catécholamines avec sédation, relaxation musculaire et effet analgésique.

Le CBG diminue les contractions induites par l'acétylcholine dans la vessie humaine, et cette action n'est pas affectée par les antagonistes des récepteurs CB1 ou CB2.

Type de cannabichromène (CBC) : D'un point de vue structurel, CBC est l'un des phytocannabinoïdes les plus stables ; en fait, il a été détecté dans des échantillons centenaires de *C. sativa*. La quantité de CBC est strictement associée à celle du D9-THC, suggérant une relation chimique entre l'oxydase impliquée dans la génération de CBC et D9-THC de CBG. Des contenus plus élevés de CBC ont été trouvés dans le stade végétatif de *C. sativa* par rapport à son stade reproductif. De plus, les composés de type CBC ne présentent aucune psycho activité médiée par le CB1, bien que le CBC soit un puissant activateur d'un canal potentiel récepteur transitoire, le TRPA1 dans les processus inflammatoires. En particulier, CBC semble réduire le taux d'oxyde nitrique, d'IL-10 et d'interféron- γ dans les macrophages péritonéaux activés par LPS. L'action CBC pourrait limiter les effets NO et avoir un effet curatif sur la maladie inflammatoire de l'intestin. Enfin un effet potentiel du CBC sur les cellules souches neurales dans le cerveau adulte est suggéré. [62]

L' Δ -9-tétrahydrocannabivarine (D9-THCV) est un autre composé de type THC, principalement identifié dans le haschisch de *C. sativa* pakistanais. Cette molécule est considérée comme un antagoniste du récepteur CB1 car à faibles doses (< 3 mg/kg), il antagonise les effets du D9-THC en agissant sur la prise alimentaire chez la souris. Au contraire, à des doses plus élevées (10 mg/kg) le D9-THCV présente un profil agoniste. De plus, le D9-THCV peut activer les récepteurs CB2 et inhibent la production d'oxyde nitrique stimulée par le LPS dans les macrophages. [62]

- **Type de cannabicyclol (CBL)** : Un mélange racémique de phytocannabinoïde qui se produit pendant le stockage des parties de *C. sativa* en présence de lumière, mais avec des propriétés biologiques encore inconnues.

- **Types de cannabinoïde (CBN)** : concentration de CBN dans les produits de *C. sativa* dépend de l'âge et des conditions de stockage. Le CBN est très stable vis-à-vis de la dégradation oxydative. De plus, de nombreux dérivés de dégradation du CBN sont les mêmes que celles obtenues par l'aromatisation oxydative spontanée de D9-THC dans *C. sativa*. Enfin, une faible affinité du CBN pour les récepteurs CB1 et CB2 a été observée. [58], [62]

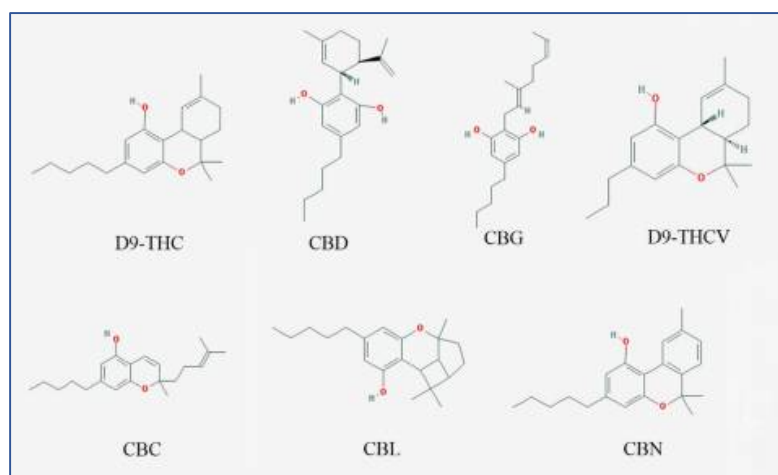


Figure 29 : Exemples de phytocannabinoïde de *Cannabis sativa*. Δ -9-tétrahydrocannabinol (D9-THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), Δ -9-tétrahydrocannabivarine (D9-THCV), cannabichromene (CBC), cannabicyclol (CBL), cannabinoïde (CBN) [62]

1.5.2 Les terpènes

Les terpénoïdes, sont les principaux composants trouvés dans les plantes contenant des huiles essentielles, ils sont utilisés comme additifs alimentaires et certains possèdent des propriétés psychoactive et des caractéristiques aromatiques telles que celles trouvées dans le cannabis.[70]

Plus de 200 terpénoïdes, à partir des différents génotypes de cannabis dont 58 monoterpènes et 38 sesquiterpènes responsables de l'odeur caractéristiques de *C. sativa*, ont été identifié dans la fleur, les feuilles de la plante, et peut représenter 10 % du contenu en trichomes.[62]

1.5.2.1 Définition

Les terpènes sont un groupe d'hydrocarbures volatils acycliques, monocycliques et polycycliques qui contribuent au profil aromatique complexe de *C. sativa* et de nombreux d'autres plantes terpéniques. La volatilité des terpènes leurs confère un arôme mais ces molécules s'évaporent au repos[69]

Les terpènes sont hydrocarbures avec de petites unités isoprène liées les unes aux autres pour former des chaînes, tandis que les terpénoïdes sont terpènes contenant de l'oxygène.

Quatres types de terpènes/terpénoïdes se trouvent généralement dans le cannabis plante qui sont :

- -Des monoterpènes (10C) de deux unités isoprènes ;
- Des sesquiterpènes (15C) de trois isoprènes ;
- Des diterpènes (20C) de quatre isoprènes ;
- -Des triterpènes (30C) de six isoprènes [70]

Les composants monoterpéniques prédominants dans *C. sativa* sont le limonène, le -myrcène, le -pinène et le linalol avec des traces de α -terpinolène et tran-ocimène , tandis que les sesquiterpènes prédominants sont E-caryophyllène, oxyde de caryophyllène, E- β -farnésène et β -caryophyllène . (Figure 30)

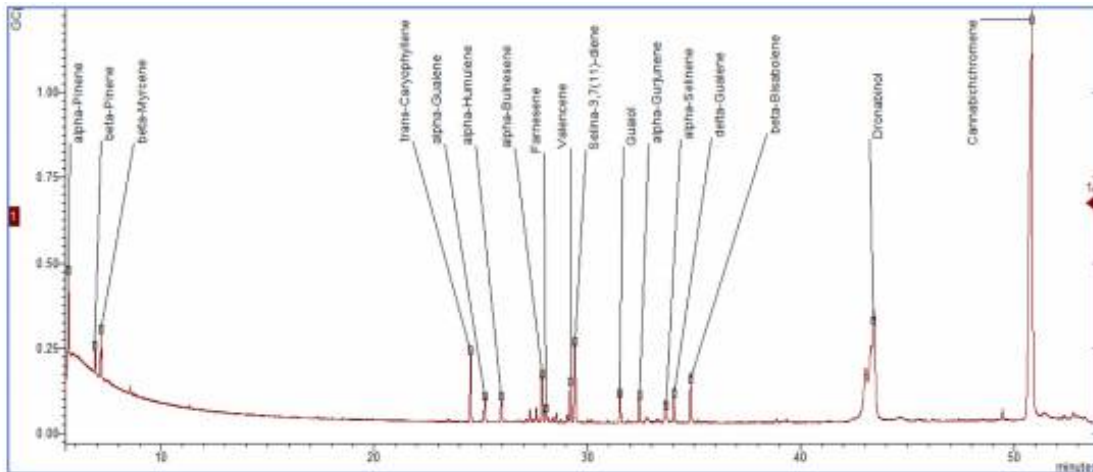


Figure 30 : Le chromatogramme en phase gazeuse équipé de spectrométrie de masse (GC-MS) des terpènes extraits du tissu floral de *Cannabis sativa* L [70]

1.5.2.2 La biosynthèse

La biosynthèse de ces métabolites secondaires terpènes commence avec l'isoprénoïde précurseurs commun de diphosphate (5C) par deux voies, celle du phosphate de méthylérythritol plastidial (MEP) et la voie du mévalonate cytosolique (MEV) . Ces voies régulent les différents substrats disponibles pour la synthèse des terpènes (TPS). Le MEP convertit le pyruvate et le glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P) en blocs de construction à 5 carbones, diphosphate d'isopentényle (IPP) et diméthylallyle diphosphate (DMAPP) dans les plastes. La voie MEV, quant à elle, modifie trois unités d'acétyl-CoA en IPP, qui est ensuite isomérisé en DMAPP par IPP isomérase dans le cytosol. IPP et les DMAPP sont condensés en diphosphates isoprénoïdes à chaîne plus longue qui incluent le diphosphate de géranyle (GPP) et le farnésyl diphosphate (FPP). Ces diphosphates isoprénoïdes linéaires sont des substrats

pour les synthèses monoterpéniques (mono-TPS) et les synthèses sesquiterpéniques (sesqui-TPS), respectivement, qui diversifie ces précurseurs par des modifications enzymatiques telles que l'hydroxylation, déshydrogénation, acylation et glycosylation dans les diverses gammes de mono- et sesquiterpènes (figure 31) . Le GPP est également un élément constitutif de la biosynthèse des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont synthétisé biologiquement à partir de structures diterpènes pour former des terpénoïdes phénoliques, qui représentent près d'un quart de tous les métabolites. Ainsi, la combinaison des terpènes fournit l'unique arômes à différentes souches. [70]

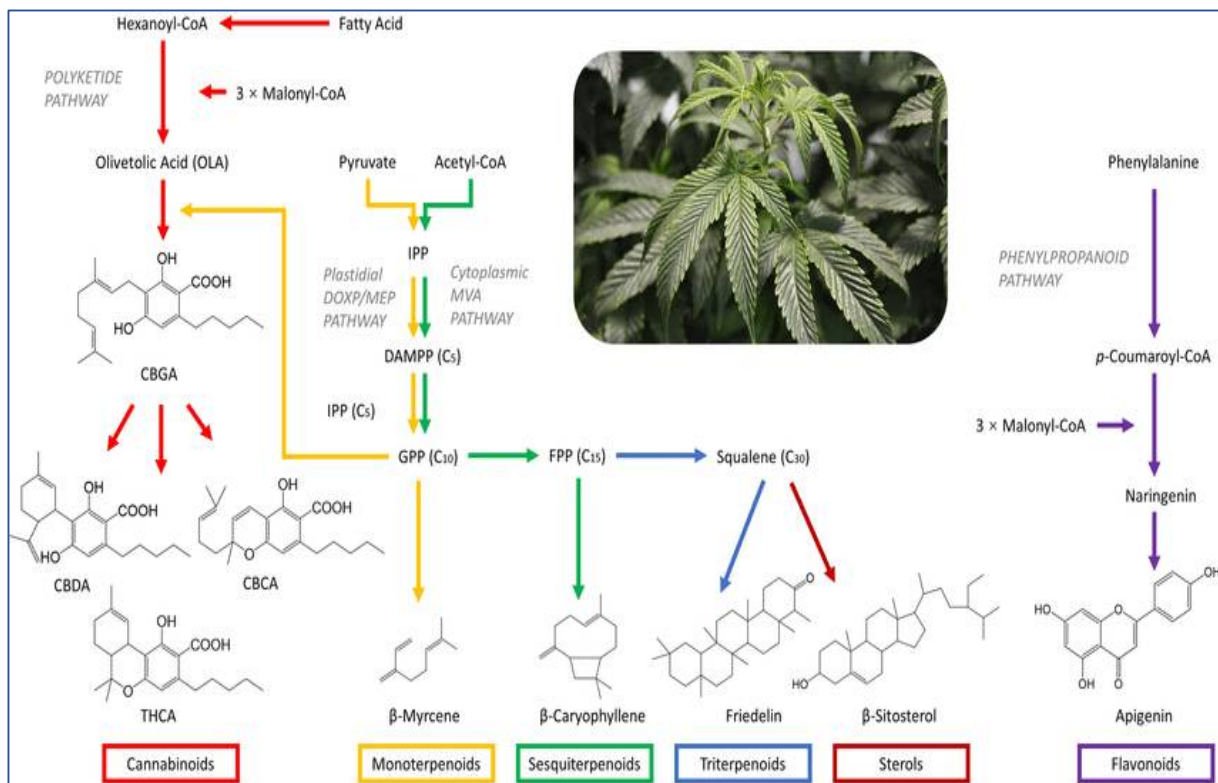


Figure 31 : Voies de biosynthèse des cannabinoïdes et des terpénoïdes [70]

1.5.2.3 Relation structure activité

Le limonène, myrcène, et le pinène sont les terpénoïdes les plus courants dans *C. Sativa* et sont très volatils. Ils sont répulsifs aux insectes et agissent comme anti-appétant pour les animaux au pâturage. Le mélange de différents terpénoïdes et acides phytocannabinoïde de *C. sativa* montrent une stratégie défensive mécano-chimique synergique contre de nombreux prédateurs.[68]

La production de terpénoïdes change avec les spécificités environnementales. En effet, comme observé pour les phytocannabinoïde, les terpénoïdes sont produites comme mécanisme de défense : la quantité de terpénoïdes augmente avec l'exposition à la lumière (condition stressante pour la plante) mais diminue avec la fertilité du sol. Les terpénoïdes sont des molécules lipophiles qui interagissent avec les membranes cellulaires des animaux au niveau cérébral et périphérique. En particulier, un test de l'odeur chez les souris exposées au terpénoïde pendant 1 h, a démontré des effets profonds sur le comportement des souris, suggérant un effet potentiel sur le cerveau. [68]

1.5.2.4 Les monoterpènes

L'alpha-pinène est un monoterpène bicyclique, il apparaît dans les conifères et d'autres plantes innombrables dans la nature, avec un rôle répulsif contre les insectes. Il a été démontré que le pinène avait des effets antibactériens anti-inflammatoires et bronchodilatateurs dans plusieurs modèles expérimentaux. De plus, ce monoterpénoïde semble être un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Cette caractéristique pourrait contrecarrer les déficits de mémoire à court terme induits par le D9-THC.[70] Le alpha-pinène et le beta-pinène inhibent l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cerveau. Par conséquent, il est prétendu aider la mémoire et minimiser le dysfonctionnement cognitif induit par l'intoxication au THC. La caractéristique odeur de pin possède une activité antiseptique. [70]

Le β -myrcène est connu pour avoir l'effet analgésique du THC et du CBD en stimulant la libération d'opioïdes endogènes via le mécanisme dépendant des récepteurs adrénergiques. Ainsi, si le niveau de myrcène est $> 0,5 \%$, il peut en résulter dans un effet « couch lock » ou « Incrusté au canapé », (termes familiers utilisés par les consommateurs de cannabis pour décrire un puissant effet sédatif causé par la ganja. Cet effet laisse souvent les gens dans un état de relaxation et de sédation extrême à tel point qu'ils ont littéralement l'impression d'être « incrusté » dans leur canapé) tandis que de faibles niveaux de myrcène ($< 0,5 \%$ de myrcène) peuvent produire une énergie plus élevée. Ce composé offre le parfum musqué ou houblonné avec les fonctions d'antioxydant et anticancérogènes.[70]

Le D-limonène, commun dans les citrons et autres essences d'agrumes, est un terpénoïde assez répandu dans la nature, mais peu étudié chez *C. sativa*. La structure moléculaire de ce terpénoïde montre un fort radical libre responsable des propriétés de piégeage. Ce monoterpène augmente le niveau de sérotonine et dopamine, induisant ainsi les effets anxiolytiques, anti-stress et sédatifs du CBD. Le parfum floral de linalol pourrait aider à soulager l'anxiété grâce à l'aromathérapie.

Le D-linalol est un alcool monoterpénoïde aux propriétés anxiolytiques et sédatives. Le linalol montre également une activité anesthésique locale avec des effets comparables à ceux de la procaine et du menthol. Le linalol a des activités anti-convulsivantes, anti-glutamatergiques et antinociceptives à haute doses chez la souris. [70]

1.5.2.4.1 Les sesquiterpènes

Le β -caryophyllène, un arôme d'épice (poivre), est le sesquiterpénoïde le plus répandu dans la plante du cannabis et extraits notamment après décarboxylation par la chaleur. C'est un agoniste du récepteur CB2 sans psycho activité. Il est également responsable des effets anti-inflammatoires du cannabis. Ce sesquiterpène est également connu pour ses propriétés gastro-protectrice, analgésique, anticancéreux,

antifongique, antibactérien, antidépresseur, anti-inflammatoire, antiprolifératif, antioxydant, anxiolytique et effets neuroprotecteurs. L'oxyde de caryophyllène avec l'odeur de mélisse possède des propriétés antifongiques et insecticides prouvées.[70]

L'influence du climat

La forme de la plante varie selon le climat et la variété. En fait, il pousse plus communément comme adventice persistante en bordure des champs cultivés sur les terres à haute teneur en azote. [71]

Après 8 à 12 jours, les graines de *C. sativa* germent et leur pelage se fend, s'ouvre et expose la racine et deux cotylédons embryonnaires circulaires. Au cours de sa croissance, la plante nécessite un niveau modéré d'humidité de l'environnement et du sol ainsi qu'une bonne intensité lumineuse. *C. sativa* pousse verticalement et produit continuellement de nouvelles feuilles, principalement en phase de pré floraison, avec la production de nouvelles branches et de nouveaux nœuds. Ces phases durent environ 6 à 22 semaines et nécessitent une faible luminosité.

Les teneurs en phytocannabinoïde de *C. sativa* sont influencées par des conditions environnementales extrêmes particulières d'humidité, de température, de radiations, nutriments du sol et les parasites. Les Phytocannabinoïdes et plusieurs terpènes, présents dans les feuilles et les fleurs de *C. sativa*, servent comme une barrière à la perte d'eau, comme observé par analogie avec les revêtements cireux de cactus et autres plantes succulentes. En effet, le D9-THC, le composant principal de la résine des trichomes, joue un rôle de fonction protectrice grâce à sa nature visqueuse et hydrophobe et sa faible volatilité.[66]

La faible humidité et le climat ensoleillé génèrent une plante riche en composants psychoactifs. Le pollen de *C. sativa* montre une augmentation de la teneur en phytocannabinoïde avec une diminution de l'humidité.[62]

La température a un rôle dans la détermination de la quantité de cannabinoïdes, mais uniquement par son association avec l'humidité ambiante. De plus, l'exposition de *C. sativa* au rayonnement ultraviolet (UV-B 280-315 nm) produit une grande quantité de D9-THC. En effet, le D9-THC est plus stable aux rayonnements UV-B par rapport à d'autres cannabinoïdes, qui peuvent être dégradés plus rapidement lors de l'exposition aux rayonnements UV-B.[62]

Les nutriments du sol influencent aussi la production de cannabinoïdes. En particulier, d'une part, il y'a une corrélation négative entre la teneur en K du sol et la concentration en D9-THC chez *C. sativa*, et d'autre part, l'interaction K-P, N et Ca y sont positivement corrélées. Le Mg et Fe quant à eux sont importants pour la production de phytocannabinoïde, car ils peuvent servir de cofacteurs pour les réactions enzymatiques. [62]

Pour terminer, les terpènes et les phytocannabinoïde peuvent bloquer d'autres sources de stress environnemental telles que les attaques de bactéries, de champignons et d'insectes, ou la concurrence avec la végétation environnante. Surtout la plante femelle *C. sativa* souvent réputées pour sa qualité aromatique et de nombreux terpènes produits (pinène, limonène, terpinéol et bornéol), sont connus pour ses propriétés insectifuges et peuvent aider à supprimer la croissance de la végétation environnante.[62]

1.6 Cannabis au Maroc

1.6.1 La culture du cannabis au Maroc

La modernisation accélérée des moyens de production de cannabis dans le Rif, et le développement de la monoculture de cannabis destinée en grande partie à l'exportation, se normalisent. La monoculture est une pratique agricole ou forestière dans laquelle une seule espèce est cultivée sur un grand espace, sans rotation des cultures et avec un usage intensif de produits chimiques. Dans le Rif où le relief est

très accidenté, cette monoculture concerne des petites surfaces de terres, parfois même parcellisées, consacrées à une seule et même culture de cannabis, alignée, standardisée. Cette monoculture a façonné le paysage du Rif actuel et a remplacé celui caractérisé par la pluri-culture.[59] [72]

Pendant les années 1980 et 1990, le degré d'exploitation des terres s'accroît, la culture de cannabis est introduite dans de nouveaux espaces de culture par mimétisme grâce à la diffusion des savoirs par les ouvriers agricoles (qui, de retour dans leurs villages, introduisent la culture à des moments de tolérance de la part des autorités) ou par les cultivateurs de l'espace historique de culture eux-mêmes. À partir des années 90, en manque de terre et en réaction à l'augmentation des contrôles forestiers, certains d'entre eux vont chercher d'autres surfaces cultivables, notamment dans la province de Taounate. En s'associant avec des producteurs locaux, ils louent des terres sur lesquelles ils expérimentent de nouveaux procédés de production (engrais et pesticides, tracteurs et système d'irrigation moderne), des moyens difficiles à employer dans les espaces traditionnels pour des raisons topologiques. Les nouveaux espaces de culture, surtout dans la province de Chefchaouen, vont pratiquer une monoculture sur de grandes vallées irriguées. La culture du cannabis passe ainsi de quelques dizaines d'hectares au cours des années 50, à plus d'une centaine de milliers d'hectares au début des années 2000, répartis sur les cinq provinces d'Al Hoceima, Chefchaouen, Taounate, Tétouan et Larache.[59]

Le système de monoculture de cannabis n'est pas le propre du Rif mais d'un système agraire développé depuis la période coloniale, celui de l'agriculture moderne, qui représente un ordre étatique relié à des systèmes hydrauliques (barrages), le développement des pesticides et des engrais. Le Rif serait ainsi la deuxième région utilisatrice d'engrais au Maroc alors qu'elle n'a pas de « vocation agricole » avérée. Les paysans ont adopté un système agraire similaire à celui que l'État a développé pour les cultures légales. L'agriculture au Maroc s'est ainsi inscrite tout le

long de cette période dans différents programmes qui ont favorisé sa mécanisation et la monoculture à outrance des cultures légales. Le modèle de développement agricole dit « agro-exportateur » qui a été adopté, a, comme partout où il a été mis en œuvre et en raison des mêmes causes, produit les mêmes effets : dépendance alimentaire, pauvreté rurale, destruction des ressources naturelles. Les Marocains dépendent aujourd'hui des marchés internationaux pour leur alimentation de base.[59] [72]

1.6.2 La production du Cannabis médical (exemple du sativex)

GW Pharmaceuticals a été créé en 1998 au Royaume-Uni. Elle a cultivé des millions de plantes de cannabis dans un environnement de serre sophistiqué pour assurer le contrôle des multiples facteurs qui ont un impact sur le développement de la plante de cannabis.[73]

L'uniformité de cette installation a permis de produire un cannabis conforme aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité de l'industrie pharmaceutique.

Même en contrôlant l'environnement de la plante, le milieu de croissance, la génétique et le traitement, il est essentiel de se rappeler que le produit de la plante de cannabis peut être très variable.

Une fois qu'elle est cultivée, le fabricant recueille et extrait les cannabinoïdes du matériau végétal.[73]

Il immerge des lots de ce dernier dans un liquide de dioxyde de carbone à une pression extrêmement élevée pour extraire les ingrédients dans le solvant. Ces composants sont ensuite séparés et purifiés.[73]

Pour fabriquer un produit pharmaceutique uniforme, le fabricant produit deux types de substances médicamenteuses en vrac (SDV). La première BDS (Tetranabinex®) est un extrait de plante de cannabis contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) comme principal cannabinoïde. Le second BDS (Nabidiolex®) est un extrait de plante de cannabis contenant du cannabidiol (CBD)

comme principal cannabinoïde. D'autres BDS peuvent être générés à partir d'extraits riches en autres cannabinoïdes (CBC, CBG, THC-V, CBD-V). Les divers BDS sont mélangés pour que le rapport THC/CBD soit constant dans chaque lot et chaque ml contient 27 mg de THC et 25 mg de CBD.

Chaque BDS contient également un mélange exclusif d'ingrédients non cannabinoïdes avec des extraits de plantes entières tels que les terpénoïdes, les stérols, les graisses acides, caroténoïdes et flavonoïdes.[73]

2. Le système cannabinoïde

2.1 Définition

Le système endocannabinoïde (SE) est un système complexe de signalisation cellulaire identifié au début des années 1990 suite à des études sur le phytocannabinoïde Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 THC). Ce système de signalisation cellulaire est largement répandu dans les tissus qui comprend des ligands endogènes, des récepteurs et des machines de biosynthèse et d'hydrolyse.[74] C'est un vaste réseau neuromodulateur impliqué dans le développement du système nerveux et joue un rôle majeur dans le réglage de nombreux processus cognitifs et physiologiques. [75] Il est donc impliqué dans de nombreuses activités physiologiques telles que le contrôle de la douleur, les fonctions motrices, la thermogénèse, cycle veille/sommeil, apprentissage et mémoire, plasticité synaptique, régulation émotionnelle (de l'humeur), réponse au stress, apport alimentaire, réponse inflammatoire, métabolisme des lipides et du glucose, fonction cardiaque, la gamétogénèse et la reproduction, entre autres. L'altération de l'activité du SE a été liée à plusieurs conditions pathologiques, des troubles comportementaux, neurologiques et métaboliques lié à l'infertilité et le cancer, soulignant la pertinence de la modulation pharmacologique de ce système pour la préservation de l'état de santé et le traitement des maladies.[74]

2.2 Les récepteurs cannabinoïdes

2.2.1 Les types de récepteurs

Deux types de récepteurs cannabinoïdes ont été caractérisés dont les structures moléculaires sont illustrées dans la figure ci-dessous : CB1, isolé en 1990 à partir d'un cerveau de rat et CB2 isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60. [76]

Les RCB1 et les RCB2 sont des récepteurs classiques à 7 domaines transmembranaires et couplés à une protéine G, en l'occurrence une protéine Gi. Ils présentent entre eux 44 % d'homologie (figure 32), ce qui est probablement à l'origine de la difficulté de stimuler l'un sans entraîner d'action sur l'autre type. [77]

Progressivement, divers laboratoires scientifiques ont identifié un certain nombre d'autres sous-types de récepteurs cannabinoïdes avec diverses fonctions de contrôle dans les tissus des vertébrés y compris les humains.[76]

- Les récepteurs CB2 sur les cellules immunitaires ainsi que dans le SNC (en particulier sur les cellules gliales activées cellules au cours des neuropathies).
- les « récepteurs couplés aux protéines G » orphelins : GPR55, GPR18, GPR119.
- Récepteurs TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8 (ion « Transient Receptor Potential » canaux) avec des effets similaires à ceux de la capsaïcine.
- Récepteurs PPAR (récepteurs nucléaires « Peroxisome Proliferator-Activated Receptors »)[78]

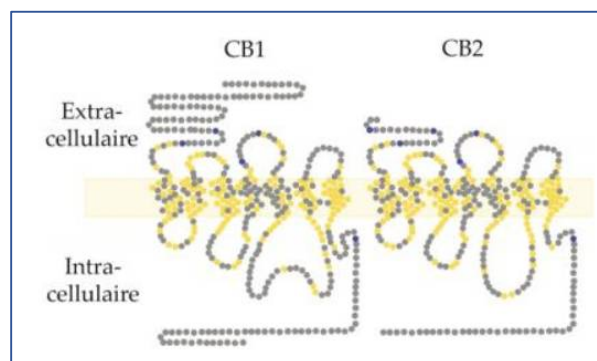


Figure 32 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 [79]

2.2.2 La distribution des récepteurs

La localisation des RCB1 est très centrale, au niveau du cerveau, essentiellement au niveau présynaptique (figure 33). On en retrouve une grande densité au niveau du cervelet où ils jouent un rôle dans la motricité, du lobe frontal avec un rôle dans la cognition, de l'hippocampe où ils interviennent dans la mémorisation et également sur les fibres et terminaisons nerveuses sensorielles où ils jouent un rôle dans la douleur. Dans les neurones adultes du système nerveux central (SNC), le récepteur CB1 est plus abondant sur certains neurones Gabaergiques. Cependant ils se trouvent sur un large éventail d'autres neurones, y compris glutamatergique, cholinergique, glycérique et sérotoninergique à travers le cerveau. [80]

Dans les neurones, les récepteurs CB1 sont particulièrement enrichi sur les terminaisons synaptiques, reflétant leur rôle majeur dans la modulation de la transmission synaptique ; cependant, ils sont également exprimés à des niveaux fonctionnellement importants sur les soma et dendrites neuronaux ainsi que sur certaines mitochondries.[81]

On peut noter qu'il y a peu de ces récepteurs au niveau du tronc cérébral et du bulbe, probablement en rapport avec la faible dépression respiratoire que l'on observe avec ces composés lors de surdosage. Les récepteurs CB1 sont principalement enrichis dans le système nerveux mais sont également présents dans divers organes, dont le foie, le tissu adipeux et la peau.[75]

Contrairement à CB1, le récepteur CB2 est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire, notamment au niveau des amygdales, bien que le messenger CB2 soit détectable dans d'autres tissus (figure 33). [76]

De par cette distribution, CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs. Le CB1 est l'un des récepteurs dont le taux d'expression est le plus élevé dans le SNC, mais quasiment absent du tronc cérébral, en accord avec l'absence de toxicité aiguë et de doses létales des dérivés du cannabis.[75]

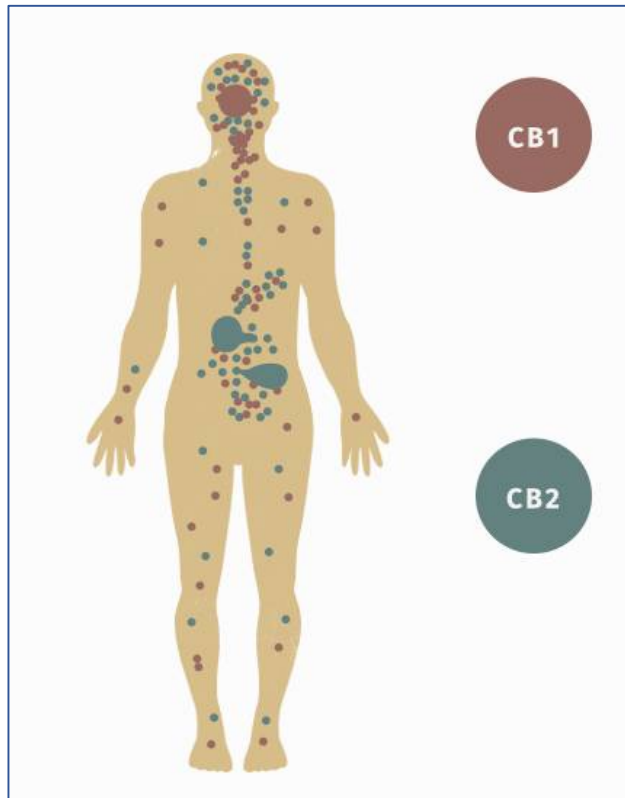


Figure 33 : localisation des récepteurs CB1 et CB2 [82]

2.2.3 La stimulation des récepteurs

Lors de la stimulation de ces récepteurs, on observe au niveau intracellulaire deux types d'action par l'activation de la protéine Gi dite inhibitrice.

Tout d'abord une activation de la voie des MAP kinases, qui conduit à la modulation de l'expression de certains gènes codant pour des protéines impliquées dans l'inflammation (IL-8, TNF). C'est la voie essentiellement impliquée par la stimulation des RCB2. [80]

Puis une inhibition de l'adénylate cyclase, à l'origine d'une diminution d'AMPc dans la cellule, d'une diminution d'activité de la protéine kinase A et de la stimulation de certains canaux ioniques comme les canaux potassiques, associée à une inhibition des canaux calciques, à l'origine d'une diminution du Ca^{2+} intracellulaire. Au niveau présynaptique, cette diminution de Ca^{2+} intracellulaire entraîne une diminution de la

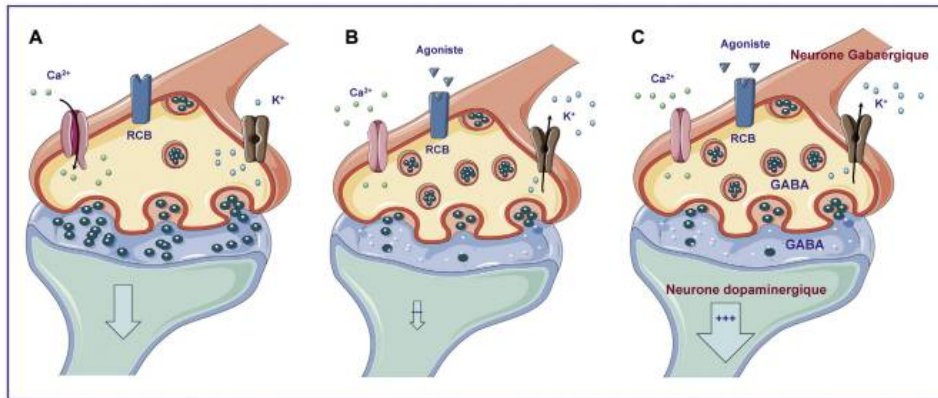


Figure 35 : : Effet de la stimulation des récepteurs cannabinoïdes 1 (RCB1) présynaptiques par le THC ou les cannabinoïdes de synthèse.

A. Synapse neuronale à l'état basal, sans stimulation des RCB1, avec libération physiologique de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique, entraînant une diminution de l'excitabilité générale des réseaux de neurones. C. Cas particulier du noyau accumbens, siège du système de récompense et de dépendance. La stimulation des RCB1 est à l'origine de la diminution de GABA, neurone inhibiteur des neurones dopaminergique, entraînant une augmentation de libération de dopamine en relation avec l'effet addictif de ces molécules.[80]

2.3 Les ligands

On peut différencier 3 types de ligands. (Figure 36)

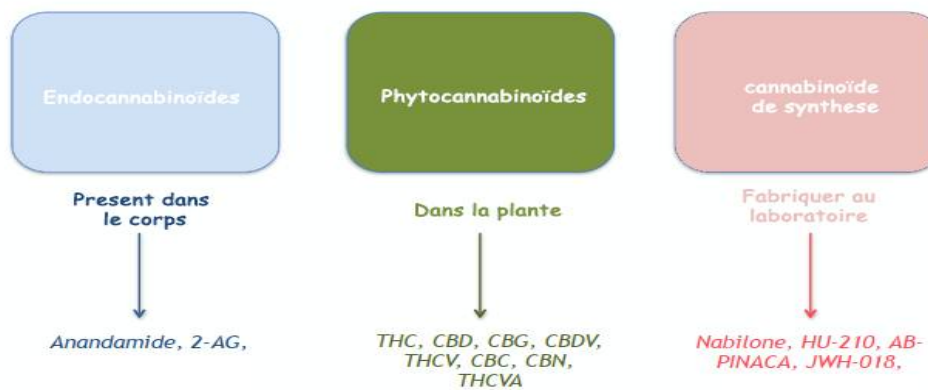


Figure 36 : différents types de cannabinoïdes [84]

2.3.1 Les ligands exogènes naturels

Il s'agit de tous les composés produits naturellement par la plante *Cannabis sativa* L. représentés par l'ensemble des cannabinoïdes identifiés dans la plante, soit plus de 60 composés à ce jour (dont le THC) [80]

2.3.2 Les ligands endogènes

Un métabolite de l'acide arachidonique, le N-arachidonyléthanolamide, a été mis en évidence pouvant activer le récepteur CB1, et nommé « anandamide » du mot sanskrit pour le « bonheur » et ceci a été suivi par l'identification d'un deuxième métabolite 2-arachidonoylglycérol (2-AG). L'identification de ligands endogènes et la disponibilité de nouveaux ligands avec une activité de récepteur cannabinoïde a conduit à des percées, élucidant un « système endocannabinoïde ».[76] L'anandamide, le premier à avoir été découvert, et le 2-AG, découvert un peu plus tard. Ces deux composés ont une structure très lipidique, provenant de l'acide arachidonique de la cellule pour l'anandamide et de la dégradation de phospholipides pour le 2-AG. Leur demi-vie est extrêmement courte, ils sont rapidement catabolisés par une fatty acid aminohydrolase (FAAH) après recapture dans le neurone.[85]

Malgré que l'anandamide et le 2-AG contiennent tous deux de l'acide arachidonique, leurs voies de synthèse et de dégradation *in vivo* sont presque complètement distincts et sont médiée par différentes enzymes. La plupart de l'anandamide semble être produit à partir de N-arachidonyl phosphatidyl éthanol (NAPE), tandis que le 2-AG est produit à partir de 2-phospholipides contenant de l'arachidonoyl, principalement contenant de l'arachidonoyl phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2)[85]

2.3.3 Les cannabinoïdes de synthèse

Parmi ces molécules, on distingue trois classes de familles chimiques : HU-210 et CP-55940, qui dérivent du Δ^9 -THC; WIN-55212-2, un aminoalkylindol ; SR141716A et SR144528, dérivés pyrazols, qui sont des antagonistes cannabinoïdes ou agonistes inverses.[76]

Ils sont caractérisés par une constante d'inhibition K_i , qui correspond à la concentration nécessaire pour déplacer 50 % de la liaison spécifique d'un ligand à son récepteur. Plus le K_i d'une molécule est faible, plus l'affinité de cette molécule pour sa cible est grande.[76]

2.4 Les voies de signalisation intracellulaires activées par le système cannabinoïde

Les récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G.[86]

L'association du ligand ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques) qui va à son tour moduler l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique. [77]

Les protéines G associées aux récepteurs cannabinoïdes sont de deux types, et ont ainsi des effets intracellulaires différents :

- G_i : inhibition de l'adénylate cyclase, des canaux potassiques, de la phospholipase C ou encore de la phospholipase A2
- G_0 : inhibition du courant calcique

Les endocannabinoïdes agissent principalement sur trois voies de signalisation intracellulaire :

- la modulation de l'adénylate cyclase,

- la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques,
- l'activation de la voie des protéines kinases, activées par des agents mitogènes (MAP kinases)

À travers ce couplage Gi/o, l'activation des récepteurs CB1 ou CB2 induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire [81]

3. La pharmacologie clinique

L'utilisation de cannabinoïdes exogènes pour la gestion de la maladie et des symptômes suscite un intérêt croissant des cliniciens et du public.

Cependant, contrairement à la plupart des médicaments disponibles en clinique, peu d'informations sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de cannabinoïdes est disponible pour guider les prescripteurs, et des recherches sont nécessaires pour combler les principales lacunes dans les connaissances nécessaires à une prescription optimale de ces médicaments.[87]

3.1 La pharmacodynamie

Les interactions pharmacodynamiques peuvent se produire si certains des composants ont une influence identique ou au moins similaire sur les activités des récepteurs endocannabinoïdes.[87]

Les deux endocannabinoïdes principaux - l'Anandamide et le 2-AG - se lient avec 18 fois plus d'affinité sur les CB1 que sur les CB2.[78], [88]

Les phytocannabinoïde notamment Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 dans le système cannabinoïde endogène et exerce ses effets psychoactifs et modulateurs de la douleur via l'action agoniste au RCB1, le CBD a relativement peu d'affinité pour les sites orthostatique de ces récepteurs et peuvent inhiber la liaison du THC aux récepteurs CB1 via un autre mécanisme. Le CBD peut également se lier à d'autres récepteurs non cannabinoïdes.[87]

3.1.1 La pharmacodynamie du tétrahydrocannabinol

L'examen des mécanismes pharmacologiques du THC confirme sa liaison aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 avec une activité agoniste partielle. Le récepteur CB1 est présent à haute densité au niveau présynaptique des synapses neuronales, où sa stimulation active les canaux potassiques et au contraire inhibe les canaux calciques, ce qui se traduit par une inhibition de la libération des neurotransmetteurs.[67]Concernant ce mécanisme d'action évoqué, les endocannabinoïdes sont aussi appelés les "Messagers Synaptiques Rétrogrades". Même juste une action agoniste partielle du THC sur les récepteurs CB1 peut moduler un certain nombre de systèmes de neurotransmetteurs, ce qui peut être une source de ses effets psychoactifs et analgésiques. L'activation des récepteurs CB2 inhibe l'adénylyl cyclase et le THC en tant qu'agoniste partiel de ces récepteurs peut provoquer de tels effets. [78]

3.1.2 La Pharmacodynamie du cannabidiol

Le CBD influence le tonus du système endocannabinoïde ainsi que d'autres récepteurs en raison de ses activités pharmacologiques suivantes :

- Le CBD agit comme un modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1, ainsi il réduit l'efficacité de ses agonistes, par ex. d'anandamide endogène ou de THC (le CBD lui-même n'a pas d'effet psychoactif) ;
- Le CBD agit comme un antagoniste/agoniste inverse au niveau des récepteurs CB2 ;
- Le CBD est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes GPR18c ;
- Le CBD augmente les niveaux d'anandamide en raison de son influence inhibitrice sur la FAAH inactiver l'hydrolase ;

- Le CBD agit sur les récepteurs sérotoninergiques en tant qu'agoniste du sous-type 5HT1A, un agoniste du sous-type 5HT2A et un antagoniste non compétitif du sous-type 5HT3A ;
- Le CBD peut également activer les récepteurs de l'adénosine A1A ; récepteurs gabaergiques GABAA ; les récepteurs nucléaires PPAR γ ; canaux ioniques glycine ;
- Le CBD affiche une activité de type antagoniste envers les récepteurs opioïdes sigma (σ 1R) qui perturbe leur association régulatrice avec la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA. Le CBD peut agir comme un inhibiteur non sélectif des chaînes du sodium voltage-dépendant[78]. (figure 37)

Cannabinoïdes	Récepteurs cannabinoïdes		
	CB1	CB2	Autres
Anandamide	+++ Agoniste partiel	+	TRPV1...
2-AG	+++	++	—
Δ^9 -THC	++ Agoniste partiel	+	Oui
CBD	---	---	Sérotonine, TRPV1
CBN	Agoniste partiel		
CBG	Agoniste partiel		5-HT1A, α 2

Figure 37 : L'affinité des cannabinoïdes pour les récepteurs CB1, CB2 et les autres récepteurs [88]

D'après les données présentées ci-dessus, les ligands se fixant sur les récepteurs CB1 sont responsables d'effets agissant au niveau du SNC (figure 38) (variable selon la nature, le temps, la dose et la concentration), tels que :

- Des effets psychoactifs avec euphorie, dysphorie, anxiété, précipitation ou aggravation de la psychose, perception sensorielle augmentée, distorsion de l'espace et du temps, hallucination, perception erronée, somnolence, fragmentation de la pensée, obnubilation, trouble de la mémoire ;
- Des effets neuroprotecteurs. Une étude publiée en 2002 a démontré que la production

d'Anandamide et de 2-AG augmentait dans le cerveau suite à un traumatisme cérébral, et que la production de substances connues pour provoquer des dommages nerveux (facteur de nécrose tumorale alpha et dérivés réactifs de l'oxygène) était inhibée par leur présence ;

- Des effets sur la fonction motrice entraînant un manque de coordination, des faiblesses et une ataxie ;
- Des effets analgésiques ;
- Des effets antiémétiques, anti-nauséux ;
- Des effets sur l'appétit (qui est accru).

Les ligands se fixant sur les récepteurs CB2 (ces derniers étant majoritairement présents au niveau des cellules de l'immunité) sont responsables d'effets anti-inflammatoires, anti-oxydant et immunomodulateurs complexes. Les récepteurs CB1/CB2 sont aussi présents sur de nombreux systèmes du corps humain autres que le SNC ou le système immunitaire ; les cannabinoïdes peuvent donc agir ailleurs et avoir des effets au niveau :

- Du système cardiovasculaire où les cannabinoïdes peuvent entraîner une tachycardie et une vasodilatation ;
- Du système respiratoire avec des bronchodilatations ;
- De l'appareil oculaire à l'origine d'une baisse de la pression oculaire. Le tableau résume les effets pharmacologiques des cannabinoïdes sur les différents systèmes du corps humain.[88]

Tableau 2. Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes (Adapté de Guindon et Beaulieu, 2005 ¹).	
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> • Euphorie – ivresse cannabique • Perception sensorielle accrue • Perturbation dans les performances intellectuelle et psychomotrice • Désorientation temporo-spatiale • Troubles de l'idéation • Troubles de la mémoire • Anomalie de la thermorégulation • Troubles psychotiques • Analgésie • Propriétés antiémétiques • Stimulation de l'appétit • Propriétés anticonvulsivantes
Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tachycardie • Vasodilatation
Appareil respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchodilatation
Appareil oculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la pression intraoculaire
Autres systèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Effets sur le système immunitaire • Effets sur le système de reproduction • Phénomène de tolérance après usage prolongé

Figure 38 : Effets pharmacologiques des cannabinoïdes [88]

3.1.3 La modulation allostérique

Le THC et les endocannabinoïdes interagissent avec les récepteurs CB1 et CB2 à leur site orthostérique. Cependant, la grande taille des GPCR (récepteurs couplés à la protéine G) donne amplement d'opportunités pour les sites où d'autres molécules peuvent se lier et, dans des conditions favorables, moduler la fonction du récepteur. Bien que l'on ne sache pas grand-chose sur la modulation allostérique des récepteurs CB2, plusieurs modulateurs allostériques positifs et négatifs des récepteurs CB1 ont été décrits. Classiquement, les modulateurs allostériques peuvent affecter la cinétique de la liaison au ligand, l'efficacité de l'activation du récepteur, ou les deux. Une caractéristique importante des modulateurs allostériques est la « dépendance à la sonde ». Il s'agit de la façon dont un modulateur allostérique affecte la signalisation pour un

agoniste orthostérique spécifique. Par exemple, un modulateur allostérique peut altérer la signalisation du THC mais pas la signalisation des cannabinoïdes endogènes. Un modulateur allostérique négatif endogène important pour le récepteur CB1 est l'hormone stéroïde, prégnénolone. Certains chercheurs ont découvert que la prégnénolone diminue la signalisation du THC via les récepteurs CB1. Il n'a pas été établi si la prégnénolone module la signalisation du récepteur CB1 activée par les cannabinoïdes endogènes. Un deuxième modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1 est le CBD, qui atténue l'activation du récepteur CB1 par le THC et les cannabinoïdes endogènes dans de multiples essais in vitro. La modulation allostérique négative du récepteur CB1 par le CBD peut expliquer pourquoi certains, mais pas tous, études constatent que les souches de cannabis contenant du CBD (ou la Co-administration de CBD avec du THC) peut produire moins de psycho activité extrême et pourquoi la consommation fréquente de cannabis à forte teneur en CBD peut être moins nocif qu'une consommation similaire de cannabis à faible teneur en CBD[75]

3.2 La Pharmacocinétique

3.2.1 L'absorption

En fonction de la voie d'administration et la forme consommée, l'absorption sera différente.[87]

3.2.1.1 La voie inhalée = cannabis fumé ou vaporisé

C'est la forme de consommation du cannabis la plus utilisée. Il s'agit le plus souvent de la consommation fumée de joint mais il existe également une consommation sous forme de pipe à eau ou « bang », qui augmenterait l'absorption du THC par les poumons. Les consommateurs chroniques de cannabis ont une technique d'aspiration plus efficace que les consommateurs occasionnels, leur permettant d'augmenter la quantité de THC absorbée.[89]

La voie inhalée permet d'obtenir une action rapide. La Figure 39 montre que la biodisponibilité du cannabis inhalé varie de 2 à 56% selon les variabilités intra et interindividuelles. En effet, la façon de fumer va influencer sur la biodisponibilité (le nombre, la durée, l'espacement des inhalations) tout comme la composition du cannabis et la dose inhalée.[90]

Une étude réalisée en 1992 par Huestis et coll. en faisant fumer une cigarette de cannabis composé de 1,75 ou 3,55 % de THC (soit 16 mg ou 34 mg de THC) à des volontaires a révélé que des concentrations plasmatiques de respectivement 7,0 et 18,1 ng/mL de THC ont été atteintes, après la première inhalation. Puis, la concentration sanguine augmenta rapidement, pour atteindre un pic au bout de 9 minutes de 84,3 ng/mL pour la cigarette à faible teneur en THC, et de 162,2 ng/mL pour la cigarette à forte teneur en THC. Les concentrations sanguines sont donc dose-dépendantes.[79]

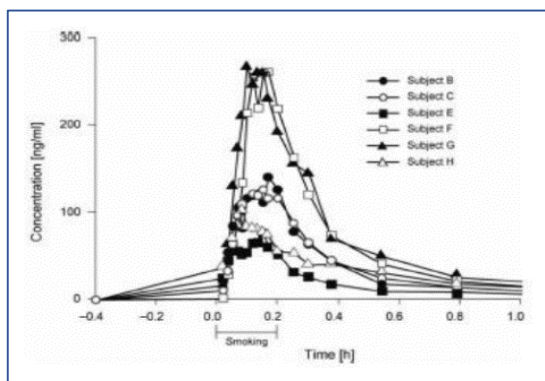


Figure 39 : Concentration en THC de 6 individus ayant consommé une cigarette composé de 3.55% de THC en fonction du temps [79]

Des travaux ont été effectués en 2007, afin de comparer les concentrations plasmatiques de THC, obtenus chez des patients utilisant le cannabis par voie fumée et par voie vaporisée. Les résultats montrent que les concentrations plasmatiques de THC obtenues sont équivalentes entre les deux voies. Ainsi, il semblerait que la voie vaporisée pour un même effet soit moins nocive. En effet, l'utilisation d'un vaporisateur permet de limiter l'ingestion de sous-produits toxiques tels que le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les goudrons, ...[79]

3.2.1.2 La voie orale

C'est la voie la plus étudiée puisque les formes pharmaceutiques du cannabis (THC synthétique commercialisé sous le nom de Dronabinol® par exemple) sont généralement des formes orales.[89]

Tandis que les effets apparaissent en quelques minutes pour la voie inhalée, pour la voie orale ils ne s'observent qu'au bout d'un temps plus long (en heures). Malgré tout, l'absorption du THC varie en fonction du véhicule utilisé pour « diluer » le cannabis (beurre, huile, brownies, biscuits, thés préparés à base de feuilles et de sommités fleuries).

L'étude de l'absorption du THC après ingestion d'un cookie composé de 20 mg de THC a montré un pic plasmatique entre 4,4 et 11 ng/mL atteint entre 1 et 5 heures. La biodisponibilité par voie orale estimée est de 6%.[79]

Après administration orale de THC, un effet de premier passage intensif intervient, conduisant à une métabolisation intestinale et hépatique importante du THC en 11-OH-THC. La biodisponibilité du THC est donc inférieure par voie orale à celle observée après administration par voie inhalée. Dans les premières minutes après absorption, les concentrations sanguines de THC et de 11OHTHC sont sensiblement similaires, puis la concentration en 11-OH-THC devient supérieure à celle du THC, ce qui caractérise la voie orale. La C_{max} de THC est obtenue après environ 60 à 120 minutes en moyenne, mais il existe d'importantes variations individuelles pouvant se traduire par des valeurs plus tardives, jusqu'à 4 à 6 heures après ingestion. Les C_{max} de THC n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes compte tenu de la faible biodisponibilité.[89]

Pour rappel, de façon à obtenir une dose équivalente de THC entre la voie orale et la voie inhalée, il faut multiplier la dose par voie orale par 2,5 par rapport à la dose par voie inhalée.[79]

3.2.1.3 La voie oro-muqueuse = voie sublinguale

Cette voie est intéressante, il existe un médicament (Sativex®) contenant du THC et du CBD (cannabidiol) dont l'administration se fait par voie oro-muqueuse.

La Figure 40 montre qu'après administration d'une dose de 10 mg de THC et de 10 mg de CBD par voie sublinguale, la concentration plasmatique maximale du THC est de 6,1 µg/L atteinte en 2,4h et de 3,0 µg/L en 2,8h pour le CBD. On note une amélioration de la biodisponibilité pour le THC par cette voie par rapport à la voie orale. Concernant le CBD, la biodisponibilité est équivalente entre les deux voies.[79]

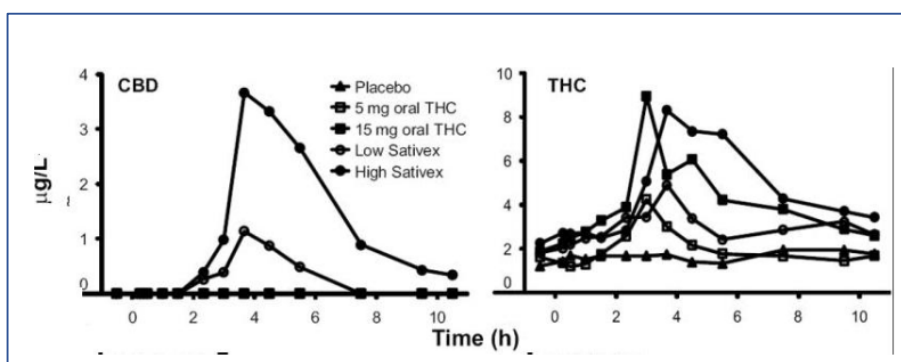


Figure 40 : Comparaison des concentrations plasmatiques de THC et CBD après administration de THC par voie orale (5 ou 15mg) ou de sativex par voie oro-muqueuse (5.0mg de THC et 5mg de CBD ou 16.2mg de THC et 15.0mg de CBD) [79]

3.2.1.4 La voie intra-veineuse :

Une étude a été effectuée en injectant par voie intraveineuse 2,5 ou 5 mg de THC. Après 10 minutes, les concentrations plasmatiques de THC étaient respectivement 82 +/- 87,4 et de 119,2 +/- 166,5 ng/mL. Les profils pharmacocinétiques entre les voies inhalées et intraveineuses sont similaires si l'on compare avec une cigarette composée de 16 à 34 mg de THC.

L'absorption du THC par voie inhalée et par voie intraveineuse sont très semblables avec un début rapide, une intensité maximale élevée et une durée brève.[79]

Concernant le cannabidiol, les concentrations plasmatiques sont de 37-61 ng/mL 1h après une injection intraveineuse de 20 mg de CBD (tandis qu'elle est de 3,0-17,8 ng/mL 1h après inhalation d'une cigarette contenant 19,2 mg de CBD)[79]

3.2.2 La distribution

Le THC possède une forte distribution dans les graisses où il va être stocké, et à un lent relargage depuis le tissu adipeux vers la circulation sanguine. Dans le secteur vasculaire, environ 90 % du THC est distribué dans le plasma et 10% dans les globules rouges. Dans le plasma, compte tenu de sa forte lipophilie, 95 à 99 % du THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines, avec une faible proportion liée à l'albumine. Compte tenu de la forte liaison protéique qui limite la biodisponibilité initiale, le volume de distribution précoce est relativement faible pour une substance lipophile, mais devient important à l'état d'équilibre, de l'ordre de 3000-4000 L[89]

La distribution du Δ^9 -THC se fait immédiatement après son absorption et, est fonction du temps. En raison de sa forte liposolubilité, le THC a un grand volume apparent de distribution (environ 10L/kg), il est ainsi rapidement distribué aux tissus richement vascularisés (par exemple poumon, cœur, cerveau, foie), avec une équilibration ultérieure dans les tissus moins vascularisés.[90]

La distribution peut être affectée par la taille, la composition corporelle et les états pathologiques influençant la perméabilité des barrières sanguines.

En cas d'utilisation chronique, les cannabinoïdes peuvent s'accumuler dans le tissu adipeux. Diffusion et redistribution ultérieures (par exemple dans le cadre d'une perte de poids) peut entraîner la persistance de l'activité cannabinoïde pendant plusieurs semaines après l'administration.[80]

Les volumes de distribution (Vd) du CBD et du THC sont élevés [respectivement, $Vd\beta \sim 32 \text{ l kg}^{-1}$ (calculé après administration intraveineuse) et $Vd_{ss} 3,4 \text{ l kg}^{-1}$ (calculé après administration par inhalation)]. Parmi toutes les drogues connues, le Δ^9 -THC est la seule à être stockée dans l'organisme (essentiellement au niveau des graisses corporelles), et à être libérée lentement dans le compartiment sanguin. [87]

3.2.3 Le métabolisme

Le métabolisme des cannabinoïdes est très complexe : on dénombre pour le THC plus de cent métabolites. La métabolisation du Δ^9 -THC se fait en majeure partie au niveau du foie et implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison (figure 41). [87]

Son métabolisme hépatique se fait principalement via l'isozymes du cytochrome P450 (CYP 450) CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le THC est majoritairement métabolisé en 11-hydroxy THC (11-OH-THC) et 11-carboxy-THC (11-COOH-THC), (figure 41) qui subit une glucuronidation et est ensuite excrété dans les selles et l'urine. Le métabolisme se produit également dans les tissus extra-hépatiques qui expriment le CYP450, y compris l'intestin grêle et le cerveau. Le métabolite 11-OH-THC aurait une activité psychoactive [43]. Surtout, le THC lipophile est capable de traverser le placenta et est excrété dans le lait maternel – augmentant préoccupation pour la toxicité pour le cerveau en développement. [87]

Le CBD est également métabolisé au niveau du foie, principalement par les isozymes CYP2C19 et CYP3A4 et en plus, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6 (figure 41). Après hydroxylation à 7-hydroxy cannabidiol (7-OH-CBD), il y a en outre un métabolisme hépatique et fécal ultérieur, et, dans une moindre mesure, urinaire, excrétion de ces métabolites. On sait peu de choses sur l'activité pharmacologique du métabolite du CBD chez l'homme. [87]

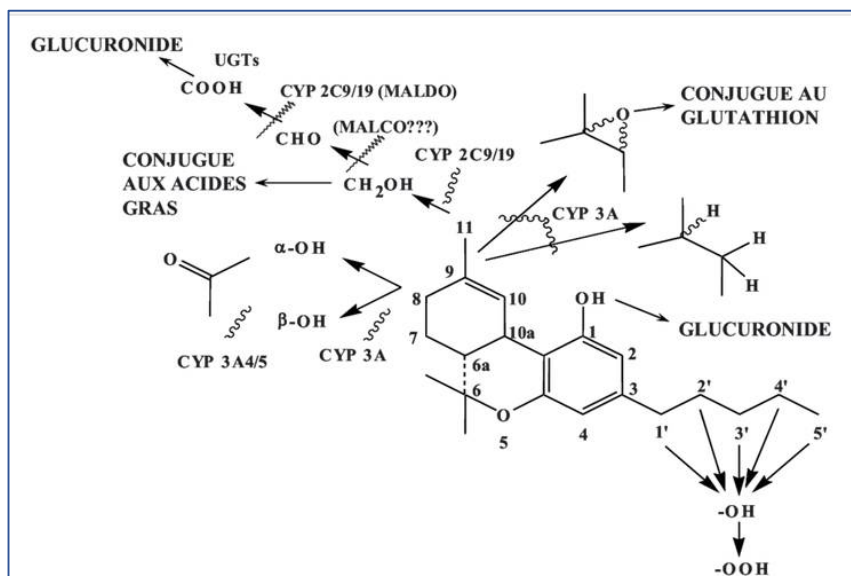


Figure 41 : Le métabolisme des cannabinoïdes [90] [91]

3.2.4 L'excrétion

Quel que soit la voie d'administration du THC, l'élimination est très lente et elle s'effectue par plusieurs voies sous forme de métabolites acides (figure 42). C'est la très lente redistribution du THC à partir de ses sites de stockage vers le sang qui retarde l'épuration plasmatique. La demi-vie d'élimination totale du THC plasmatique est difficile à calculer. Elle a été estimée suite à une administration orale ou intraveineuse et, est comprise pour le THC entre 25 et 36 heures et entre 12 et 36 heures pour son métabolite actif, le 11-OH-THC. L'élimination du THC et de ses métabolites se fait principalement par voie fécale (65 à 80%). L'important cycle entérohépatique et la forte liaison aux protéines plasmatiques des cannabinoïdes explique leur élimination par cette voie. Le THC est aussi éliminé par voie urinaire mais à un moindre degré (20 à 35%) à cause d'une importante réabsorption tubulaire au niveau rénale lié à sa grande lipophilie.[90]

La durée d'élimination du THC-COOH est longue au niveau urinaire, reflet de la persistance du THC dans l'organisme, et fonction des habitudes de consommation. Elle varie de quelques jours chez les consommateurs occasionnels à quelques semaines, rarement plus d'un mois, chez les consommateurs chroniques. Toutefois, dès lors que l'on pratique un dépistage urinaire, compte tenu du seuil de positivité utilisé par ces méthodes de dépistage (50 ng/mL), la durée de positivité de ces tests est de l'ordre de 2 à 3 semaines maximum.[89]

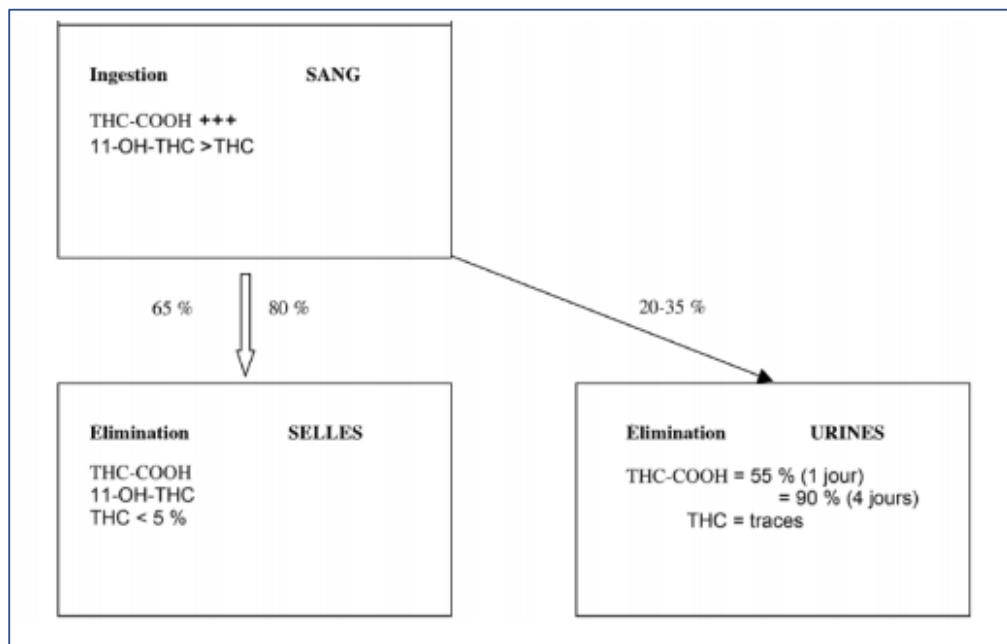


Figure 42 : Les principales voies d'élimination des cannabinoïdes et leurs concentrations respectives dans les différents milieux biologiques [88]

On peut donc retrouver des cannabinoïdes dans le sang, les selles et les urines, comme le montre le schéma ci-dessus (figure 42) . Le dosage sanguin est très spécifique et, est quantitatif. [90]Les cannabinoïdes peuvent être aussi retrouvés dans les cheveux (intérêt médico-légale) ou encore dans la salive.[87]

3.3 La tolérance, dépendance et sevrage

3.3.1 La tolérance

La tolérance est un phénomène retrouvé lors de l'administration chronique de certains médicaments à tropisme psychique. La tolérance peut être liée soit à une modification pharmacocinétique suite à une augmentation du métabolisme du médicament, soit à une modification pharmacodynamique suite à un changement dans la disponibilité des récepteurs. Pour le cannabis, la tolérance est faible mais elle existe et, est essentiellement d'origine pharmacodynamique. Deux mécanismes pharmacodynamiques indépendant mais étroitement liés sont à l'origine de cette tolérance : la désensibilisation des récepteurs d'une part et la baisse du nombre des récepteurs d'autre part (internalisation et/ou dégradation des récepteurs). Ce sont les récepteurs CB1 qui sont majoritairement concernés. La tolérance au cannabis se manifeste plus facilement et plus rapidement pour certains effets que pour d'autres : ainsi l'humeur, la pression intraoculaire, l'électroencéphalogramme (EEG), les performances psychomotrices, les nausées et le système cardiovasculaire sont les plus concernés. D'après plusieurs études cliniques, la tolérance au cannabis serait rapidement réversible. Si l'on prend l'exemple du Sativex® (un médicament à base de THC et de CBD extrait directement du cannabis et commercialisé dans plus de dix-sept pays européens); deux études cliniques ont révélé l'absence de tolérance pharmacologique suite à l'utilisation prolongée du médicament . La tolérance qui existe pour le cannabis reste faible et, est liée à la dose et à la fréquence d'utilisation.[90]

3.3.2 Addiction et dépendance

La pharmacodépendance, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage) ». [92]

L'usage du cannabis a fait l'objet de nombreux débats en raison de l'hypothèse qu'elle est associée à l'addiction et à la dépendance. [92]

La dépendance est définie comme les conséquences de l'utilisation à long terme de substances telles que les opioïdes et les benzodiazépines qui produisent généralement des effets gratifiants. Par conséquent, l'addiction et la dépendance peuvent être étroitement liés ; l'addiction à une substance particulière peut conduire finalement à la dépendance après avoir été exposé pendant une certaine période de temps. [93]

Selon le National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), la probabilité cumulative que la consommation de cannabis soit liée à un risque de dépendance à vie était de 9 % contre 67,5 % de nicotine, qui est la plus addictive et 22,7% pour l'alcool. Par conséquent, l'addiction et la dépendance au cannabis peut être considéré comme relativement plus faible que d'autres substances. Il a également été signalé que parmi les adultes, les hommes sont plus susceptibles de développer une dépendance que les femmes. Cependant, le pourcentage de consommation de cannabis chez les jeunes adultes peut augmenter jusqu'à 17% si l'initiation au cannabis se produit dans le début de l'adolescence, généralement vers l'âge de 11-15 ans. Donc jusqu'à présent, il n'y a pas de mesures standard de la quantité utilisée dans la plupart des pays. Selon les données du Ménage National Enquête sur l'abus des drogues (NHSDA), la prévalence de la dépendance diminuait fortement avec l'âge, tandis que l'ethnicité n'a montré aucune influence significative sur le risque de dépendance.[94]

Comme l'apparition précoce de la consommation de cannabis entraîne un risque accru de dépendance au cannabis, il est prévu que cette dépendance augmentera également le risque de consommation d'autres drogues illicites. C'est parce que pendant l'adolescence, le cerveau, y compris le système endocannabinoïde, se développe activement ; cela explique la vulnérabilité des adolescents aux effets indésirables tels que la toxicomanie et la dépendance. De plus, la pression des pairs, les comportements antisociaux et les mauvais résultats scolaires sont grandement

associés au risque de consommation précoce et régulière de cannabis, en particulier dans les pays développés et en cours de développement. Les facteurs prédisposant mentionnés ci-dessus sont considérés comme contribuant à l'incidence de l'addiction et de la dépendance au cannabis chez les adolescents.[92]

Comme prévu, un autre facteur important qui conduit à l'addiction et à la dépendance au cannabis est les effets du cannabis lui-même. Les données de l'étude française Susceptibility Addiction Gene Environment (SAGE) ont montré que ceux qui auraient subi des effets positifs après avoir été exposés au cannabis pour la première fois sont plus susceptibles de développer une dépendance entre 18 et 21 ans. D'autres facteurs qui contribuent à la dépendance au cannabis comprennent consommation, exposition antérieure à des drogues illicites, troubles émotionnels comme la dépression ou l'anxiété, les événements de la vie stressants et négatifs comprennent la violence physique, le faible soutien parental, les décès ou problèmes financiers. En bref, la dépendance au cannabis est associée aux effets du cannabis, ainsi que des facteurs personnels, sociaux et environnementaux, qui finissent par susciter des préoccupations sur les problèmes de santé concernant l'usage du cannabis à des fins médicales. [95]

Il existe donc une dépendance pour le cannabis mais reste faible par rapport aux autres drogues et est due principalement au Δ^9 -THC. Selon les critères du DSM-IV-TR (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), on estime que 9% des personnes qui prennent du cannabis au cours de leur vie deviennent dépendantes, contre 32% pour le tabac, 23% pour l'héroïne, 17% pour la cocaïne et 15% pour l'alcool (figure 43). La longue rémanence du THC dans l'organisme et sa décroissance en pente douce expliquent sa faible pharmacodépendance. [48]

Manifestations	Cannabis	Nicotine (tabac)	Alcool
Risques d'abus	++	+++	+++
Tolérance	+	++	+++
Dépendance psychologique	++	++++	++++
Dépendance physique	+	+++	++++
Sevrage	+	++++	++++
Risque de surdosage	+	+	++

Figure 43 : comparaison de la toxicité générale du cannabis avec celles d'autres psychotropes [88]

III. L'USAGE THERAPEUTIQUE DU CANNABIS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHRONIQUE

Avec la limitation des options thérapeutiques disponibles pour gérer la douleur chronique, les agents thérapeutiques à base de cannabis enrichissent les possibilités de prise en charge des affections douloureuses chroniques.[96]

Les potentiels thérapeutiques des cannabinoïdes ont reçu beaucoup d'attention ces derniers temps, en particulier après la découverte de cannabinoïdes endogènes primaires et des récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 (CB1 et CB2).[96]

Même s'il existe un besoin évident de poursuivre les recherches au sein du domaine, il y a eu de multiples avancées dans la science fondamentale et les réalisations cliniques utilisant le cannabis ou les cannabinoïdes pour le traitement de la douleur. Actuellement, et sur la base de preuves scientifiques, il existe un consensus scientifique sur les effets médicaux du cannabis pour le traitement de la douleur chronique.[96]

1. Le cannabis médical

1.1 Mécanismes de l'analgésie induite par les cannabinoïde

Le THC agit essentiellement sur le système endocannabinoïde (SEC) qui module diverses fonctions physiologiques (fonctions motrices, mémoire, motivation, énergie, douleur et émotion). Le système endocannabinoïde inclut les endocannabinoïdes (EC), dérivés d'acides gras polyinsaturés, plusieurs enzymes et protéines impliquées dans la biosynthèse, le transport et la bio-inactivation de ces EC, ainsi que les récepteurs CB1 (CB1R) et CB2 (CB2R) qui lient les EC.[98]

Les endocannabinoïdes, dont les principaux sont l'anandamide (AEA), agoniste partiel du récepteur CB1, et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), ligand des récepteurs CB1 et CB2, ne sont pas des neurotransmetteurs classiques : en effet, à la différence de

ces derniers, les EC ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques ; ils sont synthétisés et libérés à la demande en réponse à une stimulation, via l'hydrolyse de leurs précurseurs lipidiques membranaires. Libérés par le neurone postsynaptique, ils agissent de façon rétrograde en stimulant leurs récepteurs présynaptiques. Les fonctions des EC sont présumées neuro- et immunomodulatrices. Dans l'organisme, les EC sont hydrolysés très rapidement par des enzymes (trois sont connues à ce jour, dont la fatty acid amide hydrolase, FAAH) et ont une durée de vie extrêmement courte. Depuis quelques années, des inhibiteurs de la FAAH sont développés afin de bloquer le catabolisme rapide de l'AEA et prolonger sa durée d'action, offrant ainsi une nouvelle piste thérapeutique très prometteuse. Le clonage des gènes codant pour les récepteurs CB1 en 1990 et CB2 en 1993 a permis d'exploiter les propriétés thérapeutiques non psychotropes des cannabinoïdes. En effet, les effets psychotropes (euphorie, vertiges, anxiété, sédation, etc.), ainsi que la dépendance au THC et autres composés addictogènes (nicotine, alcool, cocaïne), ont été essentiellement attribués au CB1R, alors que de nombreuses propriétés médicinales, en particulier celles liées à la modulation du système immunitaire, sont probablement associées au CB2R. Le CB1R est abondamment exprimé dans le système nerveux central, et sa densité est particulièrement forte dans l'hippocampe, le cervelet et le striatum. Le CB2R est présent également dans le système nerveux central, mais il est principalement exprimé sur les cellules immunes activées (lymphocytes B et T, macrophages, monocytes, cellules natural killer [NK], etc.) à des concentrations bien plus élevées que le CB1R. La localisation du CB2R expliquerait donc ses fonctions : CB2R module la libération des cytokines et la migration des cellules immunitaires et diminue la présentation d'antigènes.[98], [99]

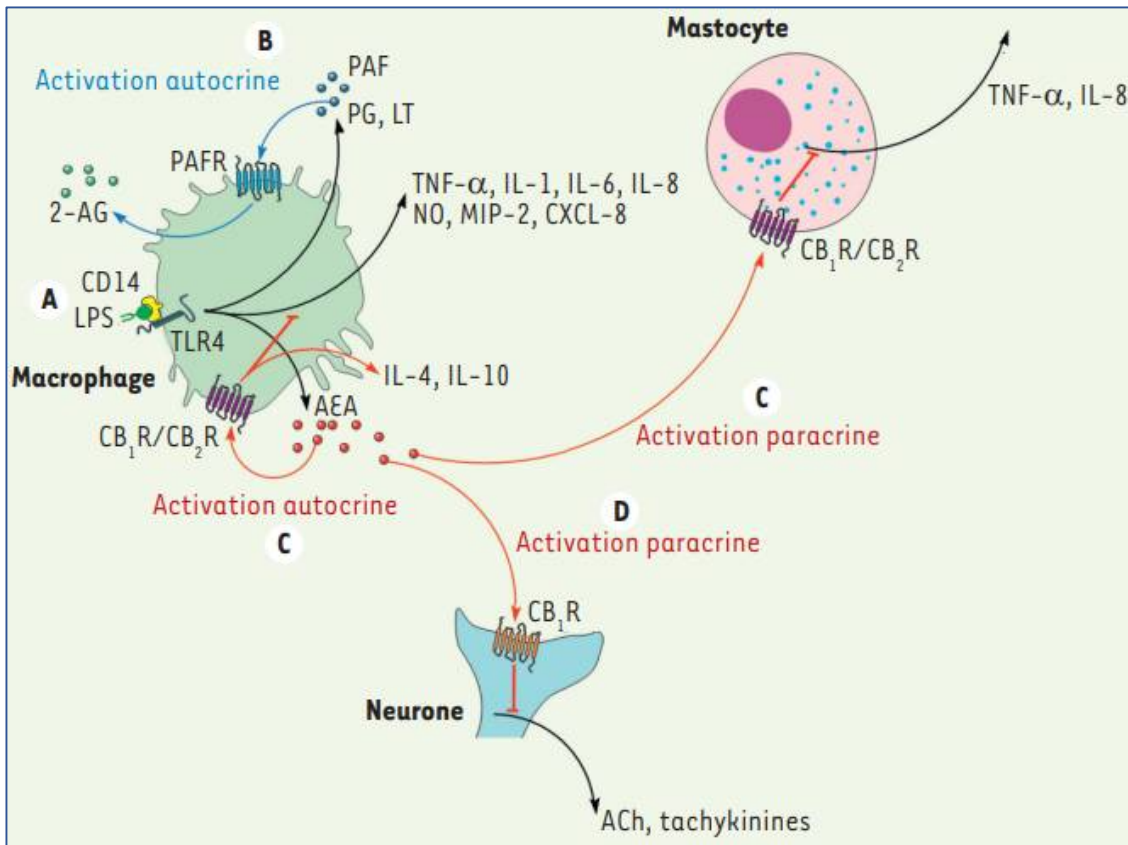


Figure 44 : Implication des récepteurs CB dans le contrôle de l'inflammation

- A. Dans les macrophages, les lipopolysaccharides (LPS), facteurs pathogènes, activent de nombreuses voies de signalisation via le complexe CD14/toll-like receptor 4 (TLR4). Les LPS induisent l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), de chémokines (MIP-2, CXCL-8), de monoxyde d'azote (NO), de médiateurs lipidiques (prostaglandines [PG], leukotriènes [LT], facteurs d'activation plaquettaire [PAF]), ainsi que la libération d'AEA.
- B. Les PAF activent de façon autocrine les récepteurs spécifiques (PAFR) des macrophages et stimulent la synthèse de 2-AG.
- C. L'AEA, médiateur autocrine sur les macrophages et paracrine sur les mastocytes, inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et chémokines via l'activation des CB1R et CB2R, diminuant l'infiltration des leucocytes et l'inflammation.
- D. L'activation paracrine des CB1R des neurones extrinsèques et intrinsèques inhibe la libération d'acétylcholine (ACh) et de tachykinines respectivement, inhibant ainsi la motilité intestinale [26]. 2-AG : 2-arachidonoylglycérol. [99]

1.2 Propriété thérapeutique

Des revues de la littérature comme celle effectuée par les Académies américaines des sciences, d'ingénierie et de médecine permettent d'associer un niveau de preuve à chaque effet suspecté. Il s'en dégage des effets positifs du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter les douleurs chroniques chez l'adulte, les nausées et les vomissements chez des sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse ou atteints du Sida, l'anorexie chez des patients en fin de vie, la spasticité musculaire douloureuse dans la sclérose en plaques ou encore des épilepsies rares. Ils apparaissent également potentiellement intéressants pour améliorer les symptômes associés à des affections psychiatriques : anxiété, troubles de stress post-traumatique et syndrome de Gilles de La Tourette. La consommation de cannabis aurait aussi une action anti-inflammatoire.[100]

Le rapport de « l'Institute of *Medicine* » (1999) fait autorité dans l'analyse des propriétés thérapeutiques du cannabis.

Celles-ci, pour l'essentiel concernent :

❖ Douleur chronique

- Le traitement de la douleur est la plus ancienne utilisation, multiséculaire, du cannabis à des fins médicales. Des études ont montré que cet effet est lié à l'action centrale des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 et éventuellement à leur action périphérique sur les récepteurs CB1 et CB2. Le cannabis et le dronabinol (Marinol™) ont tous deux des effets bénéfiques sur la douleur, mais l'action du dronabinol est plus prolongée et semble moins addictive.[96]

❖ Inflammation

- Les cannabinoïdes et en particulier le THC et le cannabidiol ont des propriétés anti-inflammatoires puissantes. Le cannabidiol semble particulièrement prometteur en raison de l'absence d'effets psychotropes.[13]
- Des modèles animaux démontrent que cette molécule est intéressante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des pathologies inflammatoires du tractus gastro-intestinal.[13]

❖ Sclérose en plaques

- Le nabiximol (SativexTM), un spray oral qui diffuse un mélange de THC et de cannabidiol, il paraît avoir une certaine efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques, des troubles du sommeil et surtout des troubles spastiques dans la sclérose en plaques (SEP). SativexTM est commercialisé au Royaume-Uni, au Canada et dans d'autres pays. Il est en cours d'essais de phase 3 aux États-Unis. Il est autorisé en France pour la SEP mais n'y a pas été commercialisé.[97]

❖ Les nausées et les vomissements

- Le traitement des nausées et des vomissements, en particulier ceux qui sont liés à la chimiothérapie du cancer, est l'une des principales utilisations médicales du THC et des autres cannabinoïdes. Les malades signalent que le cannabis est souvent plus efficace que le THC lui-même pour diminuer les nausées. Des médicaments cannabinoïdes sont autorisés aux États-Unis pour cette indication : le dronabinol (MarinolTM) et la nabilone (CesametTM). Paradoxalement, des vomissements répétitifs sont également déclarés lors de la consommation de cannabis.[97]

❖ Anorexie et déperissement liés au SIDA

- Divers rapports révèlent que le cannabis fumé ou ingéré accroît l'appétit avec prise de poids et engendre une amélioration de l'humeur et de la qualité de vie chez les patients souffrant du SIDA. Toutefois, cette approche est très discutable en ce qui concerne le virus de l'hépatite C, car le cannabis est à la fois un facteur de risque indépendant de fibrose et de stéatose hépatiques. [97]

1.2.1 Cannabinoïdes pharmaceutiques oraux

A ce jour, il on peut retrouver 4 spécialités pharmaceutiques orales de cannabinoïdes qui sont disponibles [73]:

- Le Sativex® (nabiximols)
- Le Marinol® (Dronabinol)
- Le Cesamet® (nabilone)
- Le Epidolex® (Cannabidiol)

1.3 Formes et spécialités pharmaceutiques existantes dans le monde

1.3.1 Nabiximols (Sativex®)

Nabiximols (Sativex®) est un cannabinoïde d'ordonnance approuvé dans 29 pays en dehors des États Unis. Le nabiximols rencontre toutes les normes d'efficacité, d'innocuité et de cohérence requises pour l'approbation de tout produit pharmaceutique. Contrairement aux cannabinoïdes sur ordonnance, nabiximols est formulé à partir d'extraits de plante de cannabis sativa versus un produit synthétique. Bien que ce médicament ait été systématiquement approuvé comme traitement d'appoint pour le soulagement symptomatique de la spasticité liée à la sclérose en plaques, certains pays l'ont approuvé en tant qu'adjuvant pour la gestion de la douleur neuropathique liée à la sclérose en plaques et de la douleur liée au cancer ne répondant pas au traitement aux opioïdes.[73]

1.3.1.1 Présentation galénique

Nabiximols est fourni en spray buccal. Chaque vaporisateur de 100 microlitres (figure45) contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. L'extrait contient 50% v/v éthanol. Il contient également des ingrédients non médicinaux notamment du propylène glycol et de la menthe poivrée huile.[73]



Figure 45 : Sativex solution pour pulvérisation buccale [65]

1.3.1.2 Dosage et administration

Le Nabiximols est destiné à l'usage buccal uniquement. Le spray doit être dirigé vers le bas de la langue ou vers l'intérieur des joues. Le site doit être varié, et le patient doit être avisé de ne pas diriger le spray vers le pharynx et de ne pas inhaler le spray. Il ne doit également pas être pulvérisé dans le nez.[101]

Le nabiximols est normalement dosé à l'aide d'une méthode d'auto-titrage. La mise en route du traitement et le titrage implique généralement :

Au jour 1 du traitement, les patients doivent prendre une pulvérisation le matin et une pulvérisation pendant l'après-midi/soir. Le matin la dose peut être prise à tout moment entre le réveil jusqu'à midi et la dose de l'après-midi peut être prise à tout moment entre 16 h et l'heure du coucher.

Les jours suivants, le patient peut augmenter progressivement le nombre total de pulvérisations, en une pulvérisation par jour, selon les besoins et la tolérance. Il devrait y avoir au moins un intervalle de 15 minutes entre les pulvérisations. Pendant le titrage initial, les pulvérisations doivent être uniformément réparties sur la journée.

Si des effets indésirables inacceptables tels que des étourdissements ou d'autres réactions au niveau du SNC se développent à tout moment, le dosage doit être suspendu jusqu'à ce qu'ils soient résolus. Certains patients peuvent être en mesure de poursuivre le traitement à la dose atteinte par augmentation de l'intervalle entre les doses ; autres peuvent nécessiter une réduction de leurs doses ultérieures. Les patients doivent ensuite retirer soigneusement à un schéma posologique toléré qui donne des résultats acceptables dans le soulagement des symptômes

La dose habituelle varie entre 4 et 8 pulvérisations quotidiennes. La majorité des patients ont besoin de 12 pulvérisations ou moins, et la posologie doit être ajustée au besoin et doit être tolérée. L'expérience est limitée avec des doses supérieures à 12 pulvérisations par jour. Certains patients peuvent nécessiter et tolérer un nombre plus élevé de pulvérisations.[73]

1.3.1.3 Indications

-Nabiximols a obtenu l'approbation réglementaire de 29 pays pour le traitement d'appoint de la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP).

La spasticité est fréquente chez les personnes atteintes de SEP. Plus de 85 % des personnes atteintes de SEP ont une certaine spasticité, 50 % ont au moins une spasticité légère et jusqu'à 17 % ont une spasticité sévère. Bien que des médicaments tels que le baclofène, la tizanidine, les benzodiazépines et la toxine botulique soient utilisés pour gérer la spasticité liée à la SEP, ils peuvent ne pas être efficaces ou sont limités en raison d'effets indésirables. Un certain nombre d'études ont exploré le rôle du nabiximols dans la réduction des effets liés à la spasticité lors de SEP. Ces études

ont rapporté une amélioration de la sévérité de la spasticité autodéclarée, et certains ont signalé une amélioration de la qualité/des perturbations du sommeil. Une étude observationnelle a rapporté que les personnes atteintes de spasticité liée à la SEP répondront normalement dans les 6 premières semaines de traitement. Ceci fournit des conseils lors du démarrage de ce traitement, car une mauvaise réponse à 6 semaines peut être un indicateur fort d'une mauvaise réponse du patient.[101]

-Il a été approuvé au Canada en 2005, ou il a également reçu une indication pour le traitement des douleurs neuropathiques dues à la SEP et traitement de fond d'appoint des douleurs cancéreuses persistantes modérées à sévères ne répondant pas à la dose la plus élevée de traitement par les opioïde fort.[101]

La douleur a été signalée dans jusqu'à 86 % des cas de personnes atteintes de SEP. Une étude a révélé que 61 % des personnes atteintes de SEP ont signalé une affection douloureuse avec une intensité sur une échelle visuelle analogique d'au moins 4/10. Les douleurs liées à la SEP comprennent les maux de tête (43 %), les douleurs neuropathiques dans les bras ou les jambes (26 %), maux de dos (20 %), spasmes douloureux (15 %), et névralgie du trijumeau (3,8 %). A noter que 68 % des personnes dans une étude ont déclaré être insatisfaites des soins reçus et que les cliniciens sous-estiment souvent le problème de la douleur. La plupart des douleurs ressenties par les personnes atteintes de la SEP est d'origine neuropathique. [101]

Deux études ont évalué le rôle du nabiximols dans la prise en charge de la douleur neuropathique liée à la SEP. Ces études ont démontré qu'il peut y avoir un rôle potentiel pour le nabiximols dans la prise en charge de la douleur neuropathique lié à la SEP mais également dans l'amélioration de la qualité/durée du sommeil.[73]

-Nabiximols a été utilisé hors AMM pour une variété de conditions. Des rapports de cas et des études ont évalué son rôle dans la douleur neuropathique, la douleur associée à la polyarthrite rhumatoïde, traitement de la dépendance au cannabis et réduction des tics.[73]

Plusieurs études ont évalué le nabiximols comme traitement d'appoint dans la prise en charge de la douleur liée au cancer. Dans l'ensemble, les résultats sont mitigés avec certaines études trouvant que l'ajout de nabiximols a conduit à d'importantes améliorations de l'intensité de la douleur, là où d'autres ont affirmé ne pas en avoir.[73]

- Le nabiximols a également été étudié pour la prise en charge de la douleur chronique. Les études actuelles ont évalué le nabiximols pour le traitement de la douleur neuropathique et la douleur associées à la polyarthrite rhumatoïde. Les études menées à ce jour démontrent que certaines personnes souffrant de douleur neuropathique chronique ou de la polyarthrite rhumatoïde peuvent bénéficier de l'utilisation de nabiximols.[73]

1.3.1.4 Contre-indication

La monographie canadienne du produit indique que le nabiximols est contre-indiqué chez :

- Patients présentant une allergie connue ou suspectée aux cannabinoïdes, propylène glycol, éthanol ou huile de menthe poivrée
- Patients atteints de maladies cardiovasculaires graves, comme les cardiopathies ischémiques, les arythmies, hypertension mal contrôlée ou sévère, insuffisance cardiaque
- Patients ayant des antécédents de schizophrénie ou autre trouble psychotique
- Enfants de moins de 18 ans
- Les femmes en âge de procréer qui ne sont pas sous contraceptif fiable ou les hommes ayant l'intention de fonder une famille
- Femmes enceintes ou allaitantes[102]

1.3.1.5 Les effets indésirables

- Réactions au niveau de la muqueuse buccale : douleur, gêne, picotements,
- dysgueusie ; (Cet effet indésirable est fréquent surtout en début de traitement)
- Sensations d'étourdissement, de fatigue surtout au début du traitement et durant la phase de titration ; (Quelques rares cas d'évanouissement et de perte de connaissance ont été notés)
- Plus rarement, il a été observé des troubles psychiatriques : hallucinations,
- changement de l'humeur, anxiété, voire l'apparition d'idées suicidaires ; (dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté)
- Risque de chutes par diminution de la force musculaire surtout si le patient prend d'autres myorelaxants associés comme les benzodiazépines ;
- Le risque de dépendance au Sativex® est nul et il n'y a pas de syndrome de sevrage après arrêt brutal du traitement.[102]

D'une manière générale, le médicament est bien toléré et les effets indésirables les plus fréquents sont des irritations de la muqueuse buccale, de la fatigue et des étourdissements disparaissant rapidement après quelques semaines de traitement[103]

1.3.1.6 Les interactions médicamenteuses

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, Sativex® n'est contre indiqué avec aucune autre molécule active mais il existe certaines associations déconseillées :

- Avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP450 : itraconazole, macrolides ;
- Avec les inducteurs enzymatiques du CYP450 : rifampicine, millepertuis ;
- Avec les médicaments sédatifs et myorelaxants : baclofène, benzodiazépines, hypnotiques ;
- Avec l'alcool[103]

1.3.1.7 Conservation, stabilité

Une fois ouvert et utilisé, le nabiximols doit être utilisé dans les 28 jours (flacon de 5,5 ml) ou 42 jours (flacon de 10 ml). Avant ouverture, le nabiximols doit être conservé debout au réfrigérateur (2–8 °C). Et une fois ouvert, le spray peut être conservé à température ambiante (15–25 °C)

1.3.2 Dronabinol (Marinol®)

Le dronabinol, l'ingrédient actif des gélules Marinol®, est du delta-9 tétrahydrocannabinol synthétique (delta-9-THC).

Il s'agit d'un cannabinoïde désigné chimiquement comme (6aR-trans) - 6a,7,8,10a-tétrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6H-dibenzo [b, d] pyran-1-ol (figure 46) .[73]

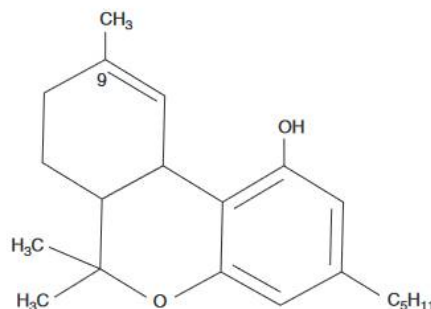


Figure 46 : CH₂₁H₃₀O₂ (poids moléculaire = 314.47) [73]

1.3.2.1 Présentation galénique

Marinol (Solvay Pharmaceuticals, Belgique) est une capsule molle orale disponible en dosage de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg (figure 47). Le dronabinol est insoluble dans l'eau et est formulé dans l'huile de sésame.[73]



Figure 47 : Marinol capsule 5mg [65]

1.3.2.2 Dosage et administration

Chez l'adulte les posologies varient de 2,5 à 20 mg/jour.

Comme l'innocuité et l'efficacité de MARINOL n'ont pas été établies chez les adolescents ou les enfants âgés de moins de 18 ans, MARINOL ne devrait pas être utilisé chez les adolescents ou les enfants [104]

1.3.2.3 Indications :

Le dronabinol est approuvé par la FDA pour traiter :

- Douleurs neuropathiques
- Anorexie liée au SIDA
- Nausées et vomissements sévères causés par une chimiothérapie

Bien que le dronabinol ne soit pas approuvé par la FDA pour le traitement de la douleur, il y a peu de rapports suggérant un rôle potentiel. Cooper et al. ont mené une étude randomisée, étude contrôlée par placebo, en double aveugle comparant l'ampleur et la durée de l'effet analgésique de la marijuana fumée et du dronabinol à l'aide d'un modèle expérimental de douleur validé. Les deux la marijuana et le dronabinol diminuent l'intensité de la douleur, avec du dronabinol qui procurant un soulagement de douleur plus durable tout en ayant moins de potentiel d'abus.[105]

Un certain nombre d'autres études ont montré que certains effets analgésiques dans la douleur chronique par rapport au placebo, mais des preuves supplémentaires sont nécessaires.[105]

Le dronabinol peut fournir une analgésie supplémentaire pour les patients prenant des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse. Un autre essai croisé randomisé en double aveugle contre placebo a montré que le dronabinol a un effet analgésique modeste mais cliniquement pertinent sur la douleur centrale chez les patients atteints de sclérose en plaques. [73]

1.3.2. 4 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à un excipient [104]

1.3.2.5 Effets indésirables

Plusieurs études n'ont montré aucun problème majeur de sécurité et une bonne tolérance au dronabinol. Cependant, en raison de ses effets psychotropes et de l'abus potentiel de drogues, son utilisation thérapeutique est controversée.[105]

Les troubles liés à l'utilisation de substances sont en fait rares et observés uniquement en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Les effets indésirables les plus courants sont les maux de tête, vertiges, fatigue, myalgie et faiblesse musculaire. Les effets secondaires dépendent de la dose et provoquent rarement l'arrêt du traitement. La prudence est de mise chez les personnes âgées car elles sont plus sensibles aux effets secondaires sédatifs du SNC. [73]

1.3.2.6 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses les plus courantes sont résumées dans la figure ci-dessous. (Figure 48)

Médicament	Effet clinique
<ul style="list-style-type: none"> - Opioïdes - Barbituriques - Benzodiazépines - Éthanol - Lithium - Antihistaminiques - Myorelaxant - Autres dépresseurs du SNC 	Addition des effets sédatifs et dépression du SNC
<ul style="list-style-type: none"> - Amphétamines - Cocaïne - Autres agents sympathomimétiques 	Addition d'hypertension artérielle, tachycardie, peut être cardiotoxicité
<ul style="list-style-type: none"> - Atropine - Scopolamine - Antihistaminiques - Autres agents anticholinergiques 	Addition tachycardie, somnolence
<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptyline - Amoxapine - Désipramine - Autre tricyclique antidépresseurs 	Addition de la Tachycardie, hypertension, somnolence
<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxétine - Disulfirame 	Réaction hypomaniaque
<ul style="list-style-type: none"> - Barbituriques - Antipyrine 	Diminution de la clairance de ces médicaments en raison de l'inhibition compétitive du métabolisme
<ul style="list-style-type: none"> - Théophylline 	Augmente le métabolisme d la Théophylline (effet similaire à celui rapporté en fumant marijuana)

Figure 48 : Interactions médicamenteuses du dronabinol [73]

1.3.2.7 Conservation et stabilité

Conservation entre +8 et +15°C ou au réfrigérateur[104]

1.3.3 Nabilone (Cesamet)

Le nabilone est un cannabinoïde synthétique dont la structure imite le Δ^9 -THC (figure 49) . Initialement développé par Eli Lilly and Company, il a reçu l'approbation de la FDA en 1985 mais a été retirée avant la commercialisation.[73]

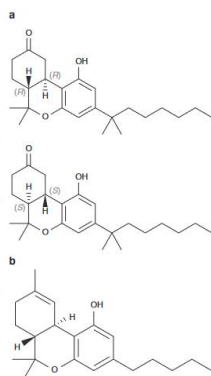


Figure 49 : Comparaison des structures chimiques du nabilone [106]

Valéant Pharmaceutique a ensuite acquis le produit, obtenu l'approbation de la FDA, et l'a commercialisé sous le nom de Cesamet. Il a été approuvé par la FDA pour le traitement de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Alors que des études antérieures sur le nabilone ont montré une promesse par rapport aux antiémétiques plus anciens tels que prochlorpérazine, l'avènement des antagonistes de la sérotonine et leur efficacité supérieure a supplanté ces anciens antiémétiques. Néanmoins, Cesamet reste une option de rupture CINV résistant aux traitements conventionnels. En raison de son rôle dans la modulation du système endocannabinoïde, des essais cliniques ont étudié l'utilisation du nabilone comme analgésique. Cependant, les résultats ne sont pas concluants et son utilisation pour le contrôle de la douleur n'est pas actuellement approuvée par la FDA ni largement recommandée.[73]

1.3.3.1 Présentation galénique

Le CESAMET® se présente sous forme de capsules dont la composition en nabilone est de 0,25mg, 0,5mg et 1 mg (figure 50) .[65]



Figure 50 : Cesamet (nabilone capsules) 1mg

1.3.3.2 Dosage et administration

La dose habituelle de nabilone est de 1 ou 2 mg deux fois par jour. On recommande d'administrer la première dose la veille du début de la chimiothérapie. La deuxième dose est généralement administrée 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Au besoin, l'administration de nabilone peut continuer jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose de l'agent anticancéreux. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg en doses fractionnées. [106]

Les capsules contenant du nabilone et ne doivent être administrées que par la voie orale.[106]

1.3.3.3 Indication

Le CESAMET® est indiqué chez l'adulte en cas de nausées et vomissements chimio-induites chez les patients en cours de cure de chimiothérapie ne répondant pas aux traitements classiques de première ligne.[65]

1.3.3.4 Contre-indications

Le nabilone est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à la marijuana ou à d'autres cannabinoïdes ainsi que chez celles qui ont des antécédents de réactions psychotiques.[106]

1.3.3.5 Effets indésirables

L'organisation des effets indésirables est par fréquence décroissante de survenue. Ils ont été listés par le fabricant sans préciser le degré d'imputabilité du CESAMET* vis-à-vis de ces symptômes.[65]

1.3.3.6 Interactions médicamenteuses

Le nabilone ne doit pas être administré en concomitance avec de l'alcool, les sédatifs, les hypnotiques ou d'autres substances psycho mimétiques.[106]

1.3.3.7 Conservation et stabilité

Pour la conservation des gélules de CESAMET* se fait à 25 °C (tolérable de 15 à 30°C)[65]

1.3.4 Cannabidiol (Epidiolex)

Greenwich Biosciences, une filiale de GW Pharmaceuticals, a commencé à développer un CBD liquide de qualité pharmaceutique dérivé de plantes qui a été utilisé dans un programme d'accès étendu (EAP) pour traiter les TRE. Ce PAE inclus trois études fondamentales sur l'homme qui ont finalement conduit à une approbation de la FDA en 2018 de ce CBD liquide sous le nom Epidiolex et en 2019 sous le nom Epidyolex en Europe.[73]

1.3.4.1 Présentation galénique

Epidiolex est fourni sous forme de 100 ml d'une huile incolore, aromatisée à la fraise en flacon de 100 mg/ml et comprend une seringue calibrée pour le dosage (figure 51). Le titrage hebdomadaire est recommandé pour atteindre la dose minimum efficace et surveiller tout effet indésirable. [73]



Figure 51 : L'épidiolex est une solution orale 100mg par mL[65]

1.3.4.2 Dosage et administration

Le dosage initial d'Epidiolex commence à 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) pour la première semaine. La titration peut continuer à 5 mg/kg/jour hebdomadaire (2,5 mg/kg BID) jusqu'à une dose maximale de 20 mg/kg/jour (10 mg/kg BID). Tandis que la dose d'entretien recommandée est de 10 mg/kg/jour, 20 mg/kg/jour ont produit une plus grande réduction de la fréquence des crises, bien qu'avec une augmentation des effets indésirables. Alors que la population pédiatrique est le principal consommateur d'Epidiolex, l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients de moins de 2 ans. [57]

1.3.4.3 Indication

EPIDIOLEX est indiqué pour traiter l'épilepsie, une maladie qui se traduit par des convulsions. [77]

1.3.4.4 Contre-indications

Allergie à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.[107]

1.3.4.5 Les effets indésirables

Les effets secondaires les plus courants du CBD comprennent des effets gastro-intestinaux tels que diarrhée, douleur anale, diminution de l'appétit/perde de poids et augmentation des LFT.[107]

Effet indésirable sur le système nerveux central : les effets comprennent la somnolence et la fatigue. L'incidence de la somnolence et de la fatigue était liée à la dose, avec une incidence plus élevée chez les patients subissant une sédation avec 20 mg/kg/jour que à 10 mg/kg/jour. Les patients recevant du clobazam en plus du cannabidiol a entraîné une incidence significativement plus élevée de somnolence et fatigue que les patients utilisant uniquement cannabidiol.[107]

Alors que le cannabidiol est dérivé de la plante cannabis sativa, il semble manquer d'effets euphorisants de l'autre cannabinoïde neuroactif, le Δ^9 -THC. Afin de tester s'il en était de même pour Epidiolex, une étude a été menée avec des doses thérapeutiques et même supra thérapeutiques d'Epidiolex chez les polytoxicomanes récréatifs. Après approbation par la FDA en 2018, la DEA a classé Epidiolex comme substance réglementée de l'annexe V.[73]

1.4 Prise en charge sociale de ses traitements

Aucun de ces médicaments n'est actuellement couvert par le secteur public à l'exception des assurances santé privées dans quelques pays et ils demeurent inaccessibles à la majeure partie des patients qui en ont besoin. Le prix très élevé de ces nouveaux traitements pousse assurément les patients les plus précaires à cultiver eux-mêmes le chanvre, pour récolter le phytocannabinoïde qui les traite, tout en limitant le risque de saisie de leurs médicaments. C'est l'une des principales raisons pour lesquelles s'est développé un circuit de commercialisation d'origine citoyenne, en parallèle du circuit classique de distribution des produits pharmaceutiques, parfois autorisé dans certains états (Canada par exemple). Face à la lente évolution des représentations et des pratiques sur le cannabis, ces patients se sont organisés en associations dans de multiples pays afin d'obtenir des dérivés du chanvre (fleur, résine, huile) à moindre coût. On peut mentionner par exemple les compassions clubs au Canada, les dispensaires aux Etats-Unis (Buyers Club), l'association " Patienzi Impatienzi " en Italie ou " Principes Actifs " en France. Ces associations ont aussi pour objectif de développer la recherche sur les phytocannabinoïdes, d'un point de vue botanique plutôt que pharmaceutique, afin de pouvoir créer par hybridation (voire par génie génétique) des espèces de chanvre adaptées aux besoins des patients. Ces organisations participent à la dynamisation de ces recherches, souvent jugées non rentables par l'industrie pharmaceutique. [108]

1.5 Effets négatifs sur la santé

Les problèmes de santé associés à la consommation de cannabis sont dus aux effets psychoactifs du THC et à la désorganisation du fonctionnement du système endocannabinoïde, en particulièrement durant les phases de développement du cerveau, et dépendent de la dose consommée et de la voie de consommation.

Les effets négatifs reconnus scientifiquement de la consommation de cannabis dans un contexte non médical sont les suivants : [100]

- La prise de cannabis est liée à un type de cancer des testicules,
- Des accidents cardiovasculaires
- Des bronchites chroniques
- Des décès d'enfants par intoxication
- Des complications pendant la grossesse
- Un faible poids des nouveau-nés à la naissance.
- La conduite sous l'influence du cannabis est aussi dangereuse car la vigilance est réduite pendant de nombreuses heures.

Si les effets psychotropes du CBD sont moins importants que ceux du THC, la molécule bloque une enzyme hépatique qui dégrade les médicaments, ce qui peut engendrer des interactions médicamenteuses.[100]

Tout cela est accompagné d'altérations cognitives et psychomotrices qui sont susceptibles d'être à l'origine d'accidents. Bien que réelles, ces atteintes sont souvent discrètes et difficilement perceptibles par l'utilisateur.

Toujours dans le contexte d'un usage ponctuel et en fonction des vulnérabilités individuelles, en fonction de la dose ou de la teneur en THC, par exemple, une intoxication aiguë peut provoquer des malaises vagues et/ou présenter des effets psychiatriques transitoires : crises de panique, dysthymie, "paranoïa" avec idées de référence, psychose cannabique aiguë... [97]

1.6 Risques du cannabis médical

La consommation de cannabis provoquée à court terme des problèmes au niveau de l'apprentissage, la mémoire, l'attention, le jugement et la coordination.

Tandis que l'utilisation à long terme est quand a-t-elle associée à un risque élevé de maladies psychiatrique et de toxicomanie et à de pires effets pendant la grossesse. Il y a d'autres effets secondaires éventuel , notamment des nausées et vomissements, , des étourdissements, une confusion, des hallucinations, une désorientation et une sédation [109]

Malgré le fait que le cannabis médical n'entraînera pas de décès par surdose, il serait potentiellement capable de provoqué des préjudices et des incapacités a de nombreuses personnes.[110]

1.7 Cannabis et opioïdes

La pharmacie est progressivement passée des préparations botaniques au développement de traitements pharmaceutiques sécurisés et fiables pour de nombreuses pathologies. Un certain succès dans le soulagement et la réduction de la douleur a été accompli avec les analgésiques, c'est-à-dire les opioïdes et les opiacés. Néanmoins, les taux actuels de dépendance sont alarmants et les décès causés par l'abus et le détournement des opioïdes, ainsi que leur efficacité modeste ou minime pour la douleur chronique, ont révélé à la communauté biomédicale que des alternatives thérapeutiques plus sûres sont requises.[111]

Les procédures et normes médicales et pharmaceutiques actuels ont permis la progression de la plante de cannabis vers des extraits de cannabinoïdes de qualité pharmaceutique. Toutefois, les patients qui souffrent de douleurs chroniques ont recours à la plante de cannabis comme médicament, une méthode plus archaïque, pour soulager leur maladie. Cela se comprend, car les choix de traitements pharmaceutiques efficaces contre la douleur chronique sont limités, alors que le cannabis est de plus en plus accessible grâce à sa légalisation à des fins médicales et récréatives. [96]

En ce qui concerne la prise en charge de la douleur, de nombreuses études ont démontré l'intérêt de l'utilisation combinée du cannabis et des opioïdes. Aux États-Unis Plus de 35% des personnes utilisent le cannabis à des fins médicales comme substitut aux opioïdes ou aux narcotiques pour le traitement de la douleur et, dans une moindre mesure, des anxiolytiques et des antidépresseurs. De plus, le cannabis inhalé semble avoir une action analgésique majorée en association avec les opioïdes, chez les patients atteints de douleurs chronique permettant ainsi de diminuer les doses d'opioïdes, et donc les effets indésirables associés. [112]

Une autre étude a prouvé que l'utilisation journalière de cannabis (6-14% Δ9-THC, 0,2-3,8% CBD) durant une période de 6 mois pouvait conduire à une réduction importante de l'intensité douloureuse, et 44% des patients consommant des opioïdes ont arrêté leur consommation d'opioïdes avec l'utilisation simultanée de cannabis. [113] Il est important de noter que cette diminution de la consommation d'opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques grâce à la consommation de cannabis a été constatée dans d'autres études. [114], [115]

En effet, aux États-Unis, où la dépendance et la mortalité dues à la surconsommation d'opioïdes est un fléau causant des milliers de décès chaque année (33 000 en 2015), une baisse de cette mortalité a été constatée dans les États où le cannabis médical a été légalisé. Dans ce contexte, une diminution notable des hospitalisations liées au surdose et une réduction de la consommation d'analgésiques sur ordonnance ont également été constatées.[116]

Cet éventail de preuves laisse donc conclure que l'utilisation simultanée de cannabis et d'opioïdes peut conduire à une réduction des dosages de cannabis et d'opioïdes pour le soulagement de la douleur.[116]

Le cannabis thérapeutique peut donc contribuer à réduire la consommation d'opioïdes chez les personnes souffrant de douleurs chroniques, compte tenu du fait que les opioïdes sont associés à des méfaits tels que l'overdose et la mort, qui dépendent de la dose.[116]

2. Etats des lieux réglementaires

2.1 Statut du cannabis dans le monde

La légalisation du cannabis au niveau mondiale schématisé dans la figure ci-dessous (figure 52) est régie par deux conventions internationales : la convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la convention contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes datant de 1988. Ces conventions imposent d'incriminer directement la production, le trafic, la cession et la détention des stupéfiants mais laisse une marge de manœuvre aux états membres concernant la réglementation de l'usage du cannabis.[117]

- La convention unique sur les stupéfiants fait mention dans ses articles
 - L'article 22 interdit la culture du cannabis dans, le but de protéger la santé publique et d'empêcher le trafic illicite du stupéfiant. Il faut noter qu'une dérogation a été faite pour la sauvegarde de petites quantités nécessaires pour les recherches scientifiques du gouvernement concerné.
 - L'article 28 concerne le contrôle de la culture et expose le régime de contrôle auquel est soumis toute partie autorisée à cultiver la plante.
 - La convention de 1961 interdit également l'abus des feuilles ou le trafic illicite de celles-ci, mais elle ne s'applique pas à la culture de la plante de cannabis, exclusivement à des fins industrielles (fibres et graines)[118]



Figure 52 : Carte du monde montrant le statut juridique de la marijuana médicale [119]

La consommation de cannabis à des fins médicales ou récréatives a été interdite depuis des décennies.

Ces derniers temps, sur la base de ses avantages potentiels plus de pays ont décidé de légaliser l'utilisation de produits du cannabis, y compris la marijuana.

D'un point de vue mondial, le Canada et certains États des États-Unis d'Amérique ont légalisé la marijuana médicale, considérant que certains pays n'autorisent que les drogues dérivées du cannabis. L'Amérique du Nord semble être la première région à légaliser l'usage médical du cannabis ; les décisions de le faire ont été sur la base de référendums initiés par les citoyens dans 30 États et dans le District de Columbia, avec la légalisation de la marijuana étant considéré dans plus d'états pour un usage médical et récréatif. Cette carte du monde fait une distinction claire sur le statut juridique de la marijuana à travers le monde, où le rouge signifie « illégal », le jaune signifie « décriminaliser » et le vert signifie « Légal ». Bien que la marijuana reste principalement illégale dans le monde, la tendance évolue vers une acceptation

croissante de marijuana médicale en tant que substance légale. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent se tenir au courant dès l'évolution de l'état de la marijuana médicale et de ses applications afin qu'ils puissent connaître le moment le plus possible pour permettre à leurs patients d'initier le traitement de manière appropriée. [119]

Une transition de la restriction au grand public de la marijuana à sa légalisation nécessite une modification de la loi, et ses implications économiques doivent être prises en compte. La légalisation de la marijuana peut à son tour inciter les sociétés pharmaceutiques à rechercher un produit à base de cannabis efficace bénéficiant ainsi aux patients qui ont besoin de marijuana médicale d'urgence là où d'autres options thérapeutiques pour la gestion de la douleur ont échoué. Cela peut également susciter l'intérêt d'autres pays à considérer les bienfaits thérapeutiques du cannabis, et avancer vers la légalisation de la marijuana médicale.[119]

2.2 Statut du cannabis au Maroc

Depuis 2008 Le Maroc débat d'une éventuelle légalisation du cannabis et l'appel d'un collectif pour la légalisation du *kif* à usage pharmaceutique dirigé par Chakib El

Khayari, ancien président de l'association des droits de l'Homme du Rif et président d'un collectif pour l'usage médicinal du cannabis. La question de la légalisation du cannabis dans le Rif fait depuis l'objet de rivalités entre le Parti Authenticité et Modernité (PAM) au fort ancrage dans la région de Bab Berred. le Parti de l'Istiqlal, quant à lui davantage présent dans la région de Ketama, ainsi qu'entre diverses associations locales plus ou moins ouvertes ou fermées communautairement et territorialement, à l'instar de la Confédération des associations de Sanhaja du Rif, créée en 2014 par Abdellatif Adebibe, qui défend par exemple la cause des Sanhaja. [120]

En 2009, le PAM propose de débattre de l'avenir de la culture du cannabis dans le pays

En 2013 fut le dépôt par le parti de l'Istiqlal d'un projet de loi sur la légalisation au parlement, les propositions de légalisation au Maroc n'ont concerné que le cannabis thérapeutique (et, aussi, l'utilisation de la fibre de cannabis dans la confection et le bâtiment). Rares, finalement, sont ceux qui appellent à une légalisation complète du cannabis, donc aussi récréative.

En 2019, le Conseil de la région de Tanger-Tétouan-Al Hoceïma promet une étude autour de « l'exploitation des propriétés du cannabis en matière thérapeutique et pharmacologique » [121]

Le lundi 23 août 2021 le conseil de gouvernement se réuni à nouveau sous la présidence du chef du gouvernement Saad Eddine Otmani, et a adopté le projet de décret no 2.21.642 portants application des articles 32 et 35 de la loi n 13.21 relative à l'usage licite du cannabis.

Le 14 juillet 2021 (hija 1442) à Fès est promulguée et sera publiée au Bulletin officiel, à la suite du présent dahir, la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis, telle qu'adoptée par la Chambre des représentants et la Chambre des conseillers. (Annexe 1)

Après l'adoption de la loi précitée et sa publication au bulletin officiel légalisant les différentes activités liées au cannabis, l'Agence nationale de régulation des activités liées au cannabis a été mise sur pied conformément à cette loi notamment son article 31.[122]

2.3 Statut du cannabis dans les autres pays

Tandis que beaucoup de pays, ont autorisé des médicaments à base de composés du cannabis, un nombre plus restreint a mis en place un accès réglementé au cannabis à des fins médicales [100]

2.3.2 Au canada

En juillet 2001, le gouvernement de Santé Canada a mis en œuvre le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMM). Ce règlement détermine dans quelles circonstances et de quelle façon l'accès à la marijuana (cannabis séché ou fumé) à des fins médicales est autorisé. Ce règlement a été modifié à de nombreuses reprises : une première fois en 2013 (Règlement sur la marijuana à des fins médicales ou RMFM) pour faciliter le processus administratif et donc l'accès au cannabis séché ; et une seconde fois en 2016 (Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales ou RACM) où les patients sont dorénavant autorisés à produire une quantité limitée de cannabis pour leur propre usage médical ou à désigner quelqu'un pour le faire à leur place.[124]

2.3.3 En Europe

En Europe, la situation est très complexe, car chaque pays possède ses propres lois sur les drogues, et donc sur le cannabis. En conséquence, tous les pays européens, à l'exception des Pays-Bas et de l'Espagne, ont adopté une politique prohibitionniste interdisant non seulement l'usage, mais aussi l'importation et la culture du cannabis. Malgré cette interdiction, certains pays ont autorisé son usage médical, effectivement une grande partie des pays européens autorisent l'utilisation de médicaments à base de cannabinoïdes comme le Sativex®, qui est désormais disponible dans plus de 17 pays européens. D'autres pays européens autorisent également l'utilisation de cannabis séché dans un contexte thérapeutique. Ce dernier est disponible en pharmacie (ville ou hôpital) et est soumis à une prescription médicale, comme un médicament ordinaire.[125]

3. Les dispositions réglementaires spécifiques aux stupéfiants

Dès 1925, le droit international identifie le cannabis en tant que stupéfiant.

Stupéfiant : Toute substance naturelle ou synthétique figurant dans les tableaux I et II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, faite à New York le 30 mars 1961, telle qu'amendée par le protocole établi à Genève le 25 mars 1972 ;

La commercialisation, l'exportation et l'importation des médicaments et des produits pharmaceutiques non médicamenteux contenant des composants du cannabis sont soumises aux dispositions de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) ainsi qu'aux dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, à moins qu'elles ne soient contraires à celles de la loi n° 17-04 précitée.

L'article 32 , du Dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922), précise que l'acquisition des substances figurant dans le tableau B requiert un bon de commande, daté, signé par l'acheteur, mentionnant son nom, sa profession, son adresse et indiquant en toute lettre la quantité de substance demandée, mais ne mentionne pas le carnet à souche [126]

L'article 31, du Dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922), stipule que ces substances doivent être conservées dans des armoires verrouillées à clé contenant uniquement des substances des tableaux A et B, et toute quantité trouvée en dehors des dites armoires sera saisie.[126]

L'article 31, du Dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922), renvoyant à l'article 4 du même Dahir, précise qu'ils ont le même étiquetage que ceux du tableau A : étiquette rouge-orange avec la mention "poison" sur une bande de même couleur. Il ne donne aucun détail pour les spécialités pharmaceutiques..[126]

La prescription de stupéfiants doit être établie sur un feuillet extrait d'un carnet à souche ou d'un livret ou ordonnance. Conformément à l'article 34 du Dahir de 1922 et à l'Arrêté du ministre de la santé du 14 janvier 1957, l'ordonnance doit comporter : le nom, l'adresse et la signature du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de l'ordonnance, le mode d'emploi et la posologie du médicament indiqués en entier. Il est à noter que les feuilles du carnet à souche sont de couleurs différentes, selon que :

Le prescripteur travaille dans un établissement public, en rose, ou dans un établissement privé en couleur verte.[126]

La règle des sept jours de l'article 34 contraint les prescripteurs et les pharmaciens à la respecter. L'article 33 interdit le renouvellement d'une ordonnance prescrivant des substances de Tableau B. Le Maroc n'a pas encore adopté la possibilité d'étendre la période de prescription à 14, et 28 jours, cette durée restreinte de 7 jours pose une contrainte à la prescription des analgésiques majeurs produits morphiniques classés comme stupéfiants, pour le traitement des douleurs intenses postopératoires ou des douleurs liées au cancer.[126]

Au Maroc, après la délivrance de l'ordonnance, le pharmacien est tenu de la transcrire sur l'ordonnancier tel que prévu dans l'article 19. L'ordonnance est alors revêtue des éléments mentionnés au 5ème alinéa de l'article (date, numéro de série de l'ordonnance, numéro du formulaire de prescription, cachet de la pharmacie), et il doit la préserver pendant trois ans pour toute réquisition des autorités de contrôle. Il doit également remettre au client une copie avec les mêmes mentions. L'enregistrement du nom et de l'adresse du propriétaire de l'ordonnance s'il ne s'agit pas du patient, et la vérification de son identité par le pharmacien ne sont pas explicitement précisés dans le Dahir. [126]



Partie 4



I. PRESENTATION DE L'ENQUETE

En avril 2008, le Maroc débat d'une éventuelle légalisation du cannabis, suite à cela le 14 juillet 2013 est promulguée et publiée au Bulletin officiel la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis. En prévision du passage de la prohibition et de la criminalisation à la légalisation et à la réglementation, il faut faire en sorte que les professionnels de la santé notamment médecins et pharmaciens soient prêts à répondre aux besoins des patients souffrant de douleurs chronique et auxquels on pourra prescrire des médicaments à base de cannabis.

Les médecins étant responsable de la prescription du cannabis et des pharmaciens qui eux seront chargés d'assurer sa dispensation il était donc important de connaître l'avis de ses professionnels de la santé vis-à-vis de la légalisation et l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutique. Dans ce but nous avons réalisé un questionnaire anonyme qui a été mis en ligne sur les réseaux sociaux. Vous trouverez ce formulaire au niveau de l'annexe 2 dont l'objectif est d'évaluer la perception des professionnels de santé de cette légalisation du cannabis et de son utilisation médicale au Maroc.

II. METHODES ET DEROULEMENT DE L'ENQUETE

Période et lieu d'étude

Afin d'obtenir des réponses au questionnaire il a été envoyé exclusivement aux pharmaciens et médecins et partagée via les réseaux sociaux notamment sur les plateformes en ligne WhatsApp et Facebook dans des groupes contenant uniquement ces professionnels de la santé.

Afin de récolter le maximum d'informations, j'ai mis à disposition ce questionnaire pendant une période de 49 jours

La forme et le fond

Les pharmaciens et médecins n'ont pas forcément beaucoup de temps à consacrer à ce type d'enquête, il fallait donc que le questionnaire soit facile et rapide à remplir. Pour cela, les questions ont été limitées à 22 et étaient toutes des questions fermées.

Grâce au partage à l'aide des réseaux sociaux, le formulaire a été rempli 100 fois.

Pour commencer, des rubriques simples de type socio-économique ont été abordées (le sexe, la spécialité, le secteur d'exercice).

III. RESULTATS DE L'ENQUETE

La présente section résume les visions et perspectives des répondants concernant la légalisation et la réglementation du cannabis à des fins médicales au Maroc. 100 questionnaires ont été remplis par des professionnels de la santé durant la période d'étude dont les réponses ont été traités par EXCEL et présentés sous forme de graphe.

Question 1 : sexe

La plupart des réponses ont été données par des femmes, leur participation était de **57,6%** contre **42,4%** pour les hommes avec un ratio femme / homme de 1.32 (figure 54)

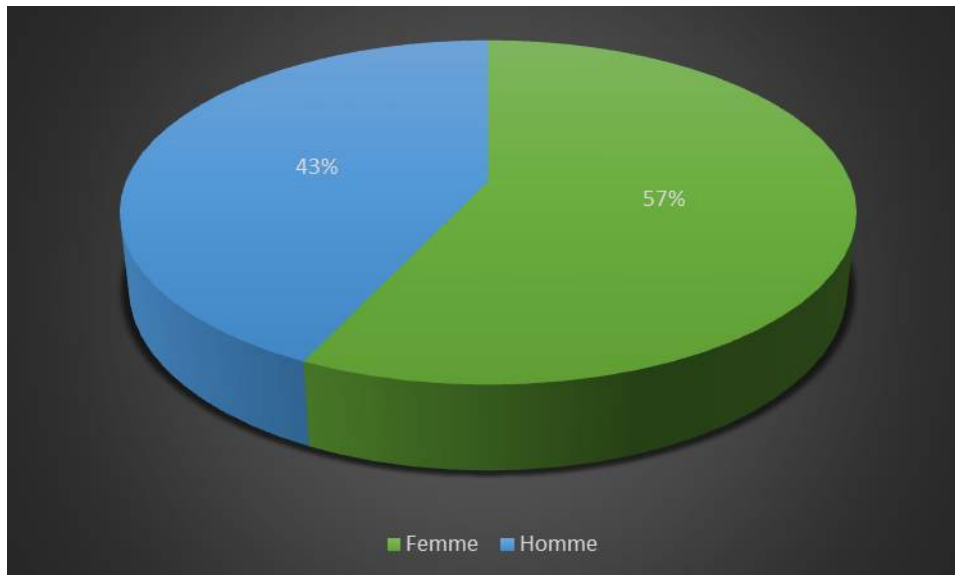


Figure 54 : Graphique représentant la répartition des répondants selon le sexe

Question 2 : profession

Les pharmaciens ont répondu majoritairement au questionnaire, leur participation était de **55.6%** contre **44.4%** pour les médecins (Figure 55)

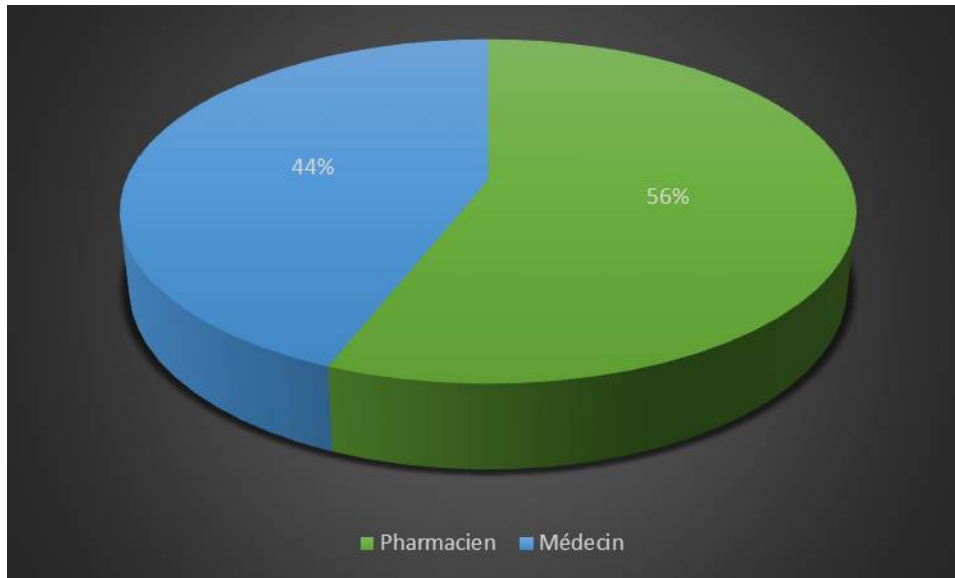


Figure 55 : Graphique représentant la répartition des répondants selon la branche

Question 3 : spécialisation

Il y'a eu une grande diversité concernant la spécialité ; plusieurs spécialités ont été énumérés La majorité des personnes ayant rempli le formulaire sont des pharmaciens d'officine avec **45.5%** suivie par la médecine générale avec **17.2%**.

(Figure 56)

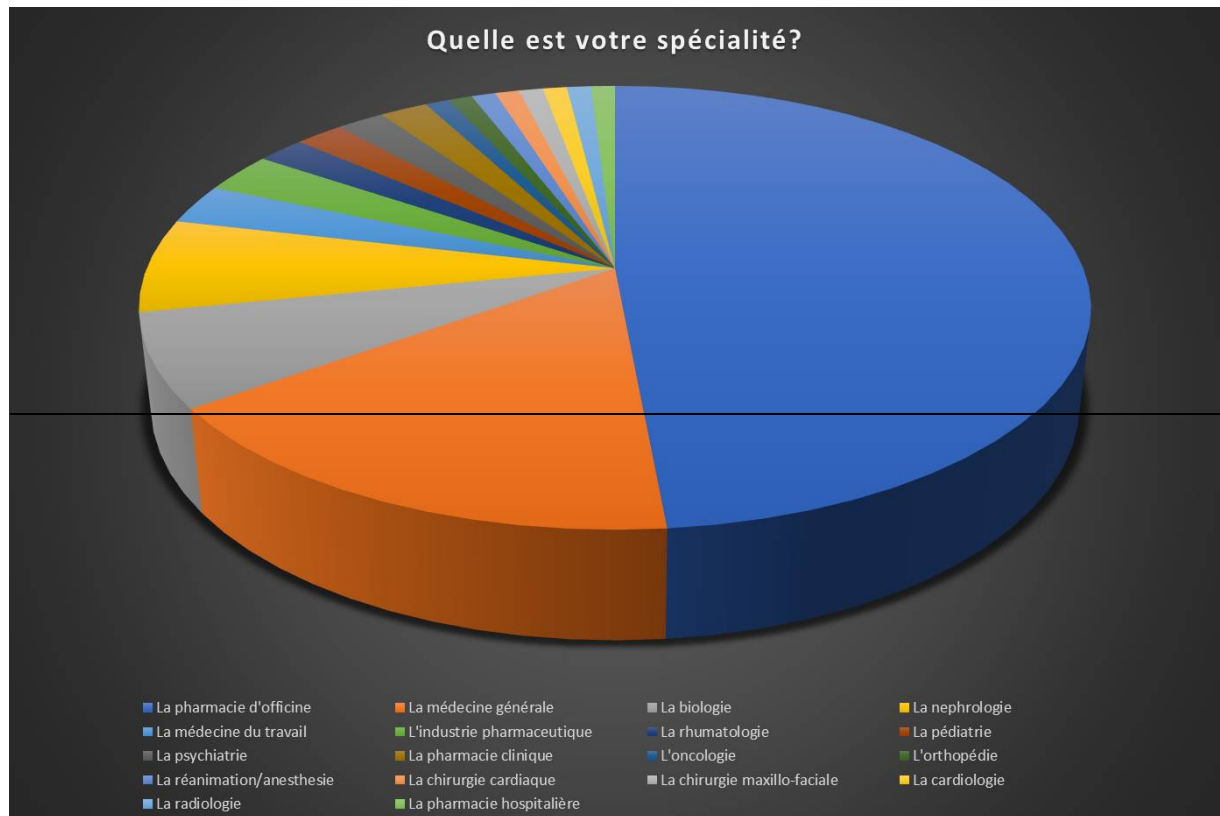


Figure 56 : Graphique représentant la répartition des répondants selon la spécialité

Question 4 : secteur de travail

Les personnes exerçant dans le secteur privé était majoritaire avec **77%** contre seulement **23%** pour le secteur public. Ce rapport semble logique par rapport aux proportions de personnes exerçant dans les secteurs privée et publique parmi mes contacts auxquels le questionnaire a été envoyé. (Figure 57)

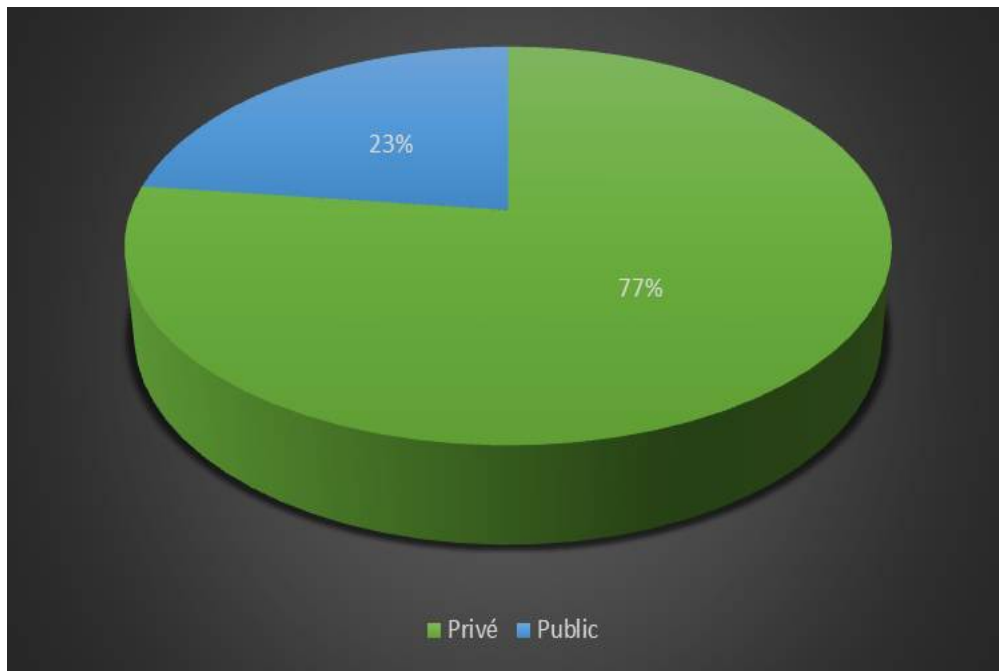


Figure 57 : Graphique représentant la répartition des répondants selon le secteur de travail

Question 5 : connaissance sur la réglementation

Comme le montre le graphe ci-dessous presque la totalité de ses participants (**96%**) ont déjà entendu parler du projet de loi pour la légalisation du cannabis contre seulement **4%** qui n'étaient pas au courant. (Figure 58)

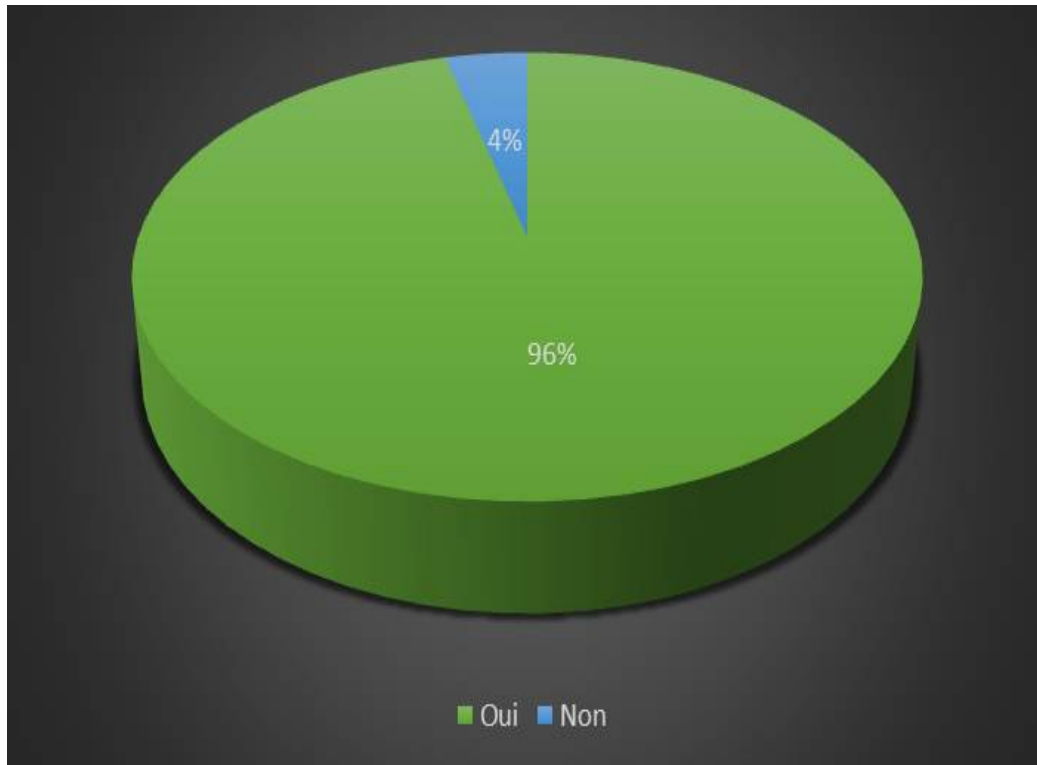


Figure 58 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Avez-vous entendu parler du projet de loi pour la légalisation du cannabis à des fins médicales et thérapeutiques au Maroc ? »

Question 6 : avis sur la légalisation du cannabis

77.8% des participants ont répondu pour la légalisation du cannabis contre 22.2% des personnes qui étaient contre. (Figure 59)

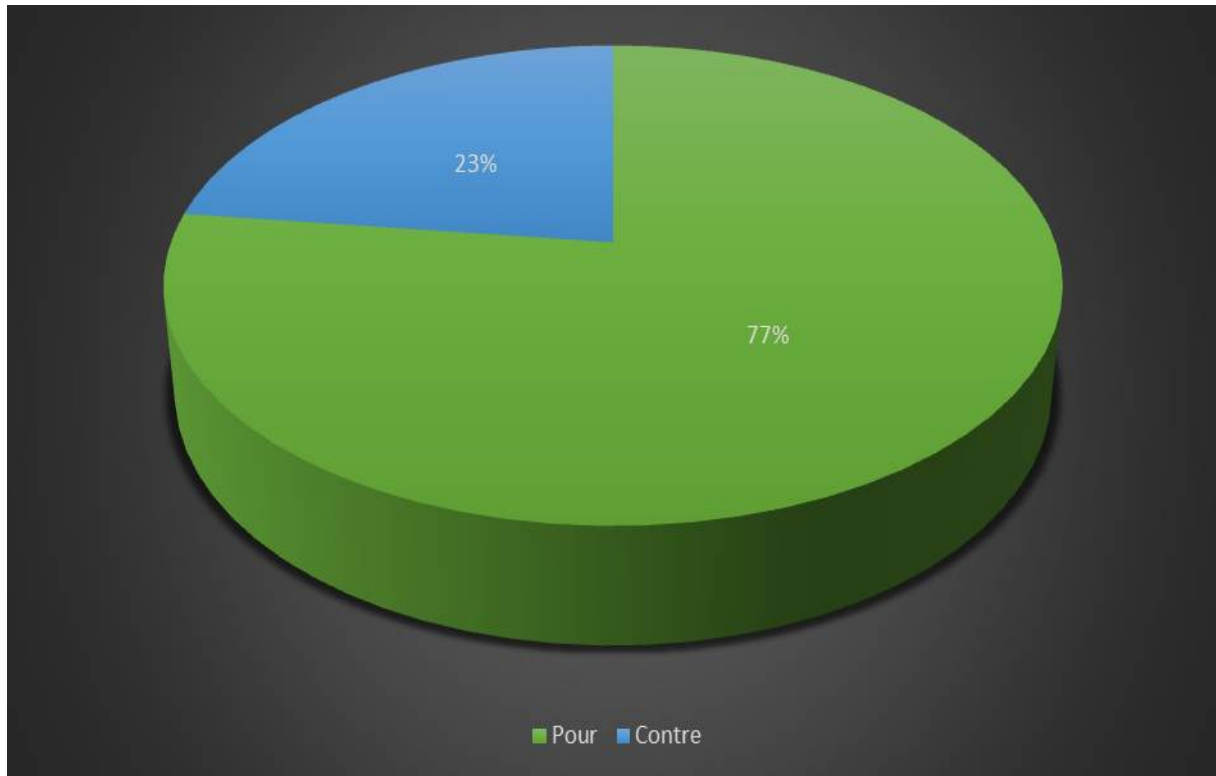


Figure 59 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Êtes-vous pour ou contre la prescription et/ou la dispensation du cannabis à usage thérapeutique ? »

Question 7 : la prescription du cannabis

70% des participants ont estimé que la prescription des produits à base de cannabis devait être réservée aux médecins spécialistes des maladies concernées et qui exercent dans des centres de référence alors que 19% des participants ont quand a eu estimé que tous les médecins quel que soit leur spécialité devaient avoir le droit de prescrire les produits à base de cannabis. (Figure 60)

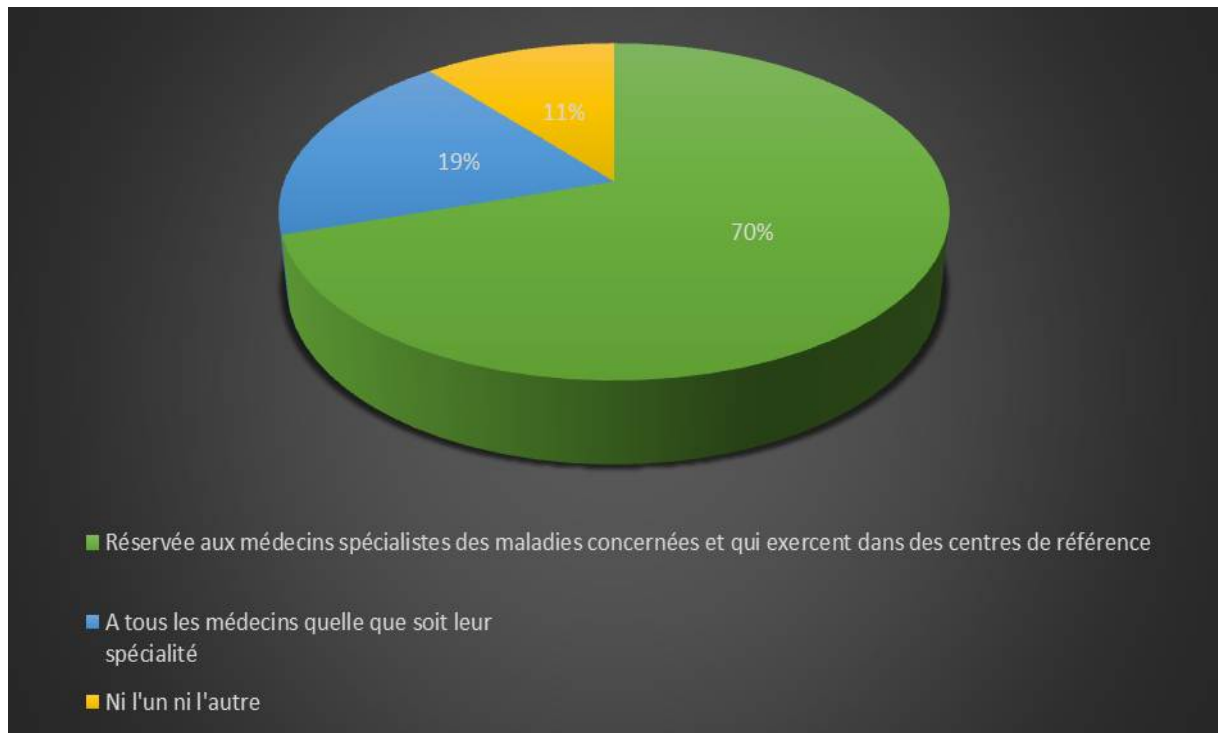


Figure 60 : Graphique représentant les réponses des répondants sur la prescription des produits à base de cannabis

Question 8 : malades auxquels le cannabis devrait être prescrit

La majeure partie des médecins et pharmaciens (**70%**) pensent que le cannabis devrait être prescrit aux patients dont les douleurs ne cèdent pas avec les antalgiques traditionnels tandis que **38%** entaient pour la prescription du cannabis a tout patient souffrant de douleur chronique.

En ce qui concerne l'âge **35%** des participants ont estimé que le cannabis devrait être réserve aux patients majeurs uniquement et seulement **9%** sont ceux qui estimait qu'il devait être prescrit à tout Age. (Figure 61)

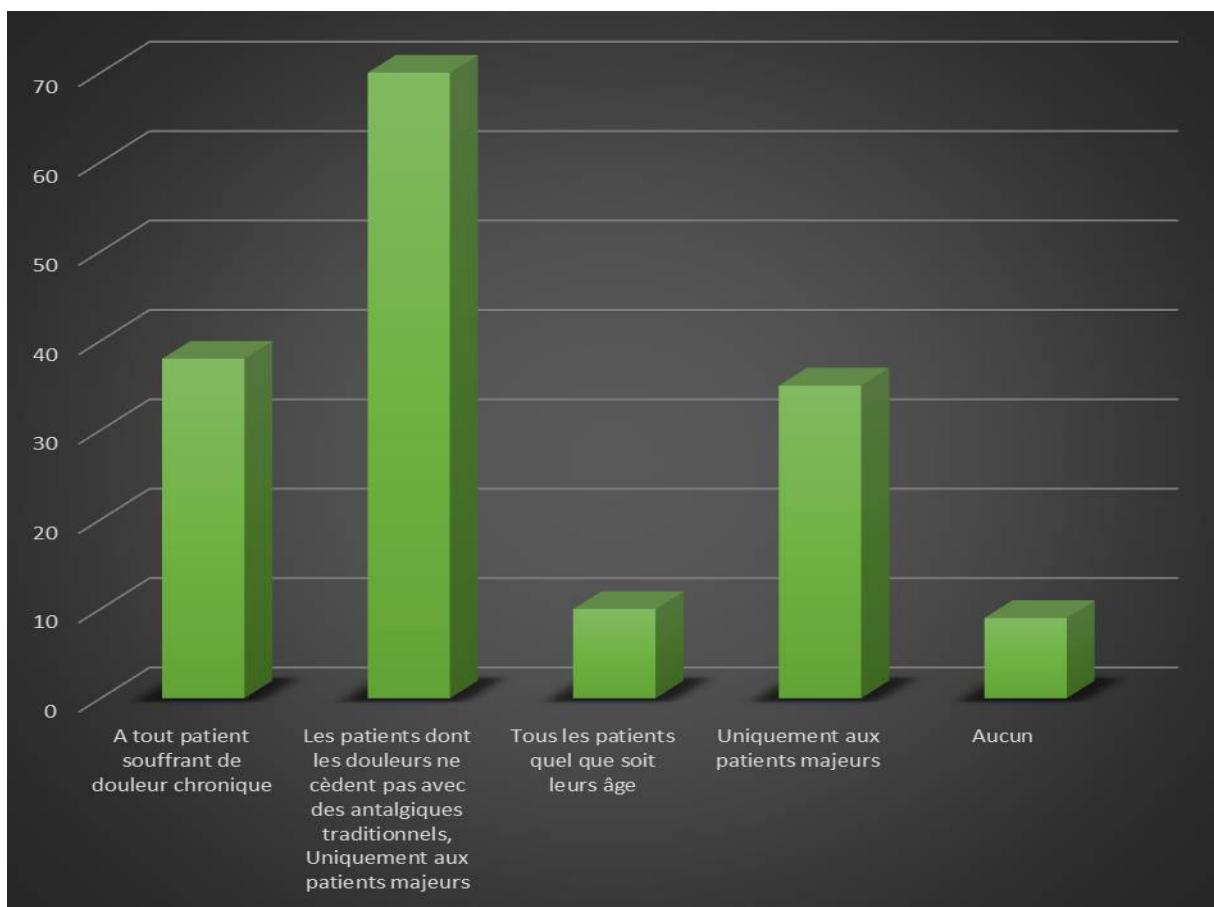


Figure 61 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Selon vous À quels malades le cannabis pourrait-il être prescrit ? »

Question 9 : milieu dans lequel le cannabis devrait être administré

44.4% des médecins et pharmaciens estiment que le cannabis devrait être utilisé dans les deux milieux ambulatoire et hospitalier, 41.1% quant à eux sont pour l'utilisation du cannabis en milieu hospitalier uniquement et finalement 9.1% pensent que le cannabis devrait être utilisé seulement en milieu ambulatoire. (Figure 62)

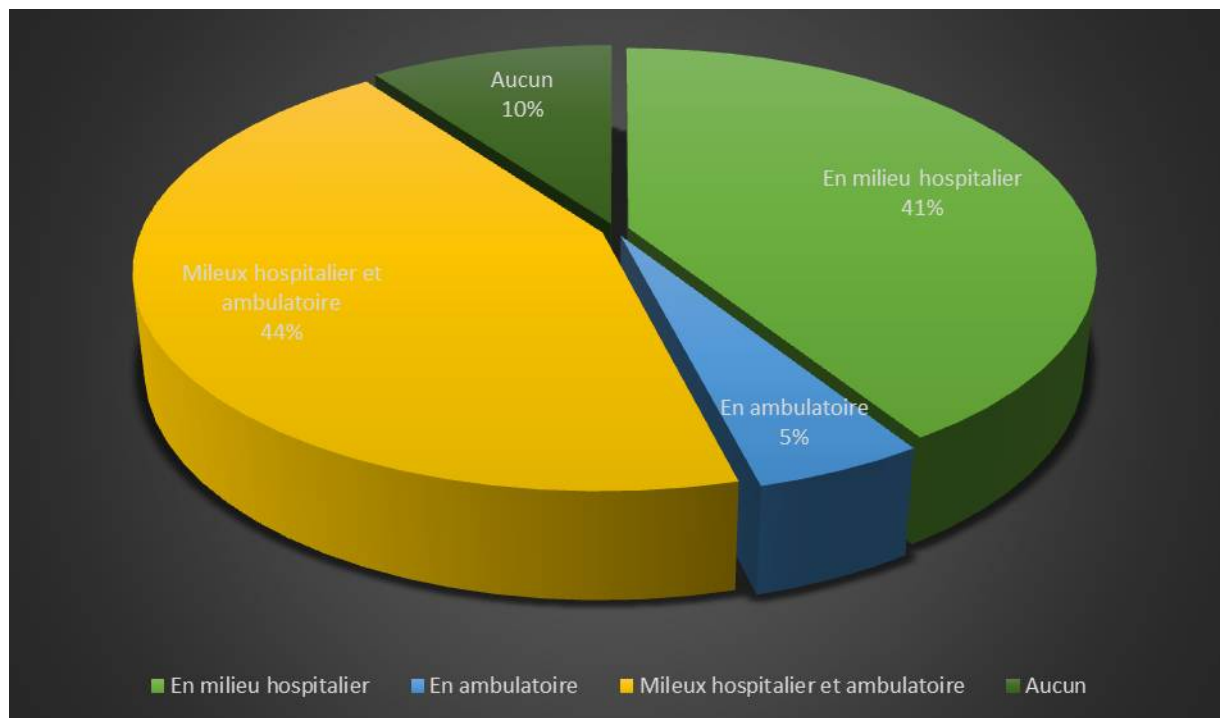


Figure 62 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur lieu d'administration du cannabis médical

Question 10 : efficacité anti douleur du cannabis

La majeure partie des participants soit **83%** pensent que le cannabis est un antidouleur efficace, contrairement à cela **17%** trouvent que le cannabis ne peut pas être un antalgique efficace contre la douleur. (Figure 63)

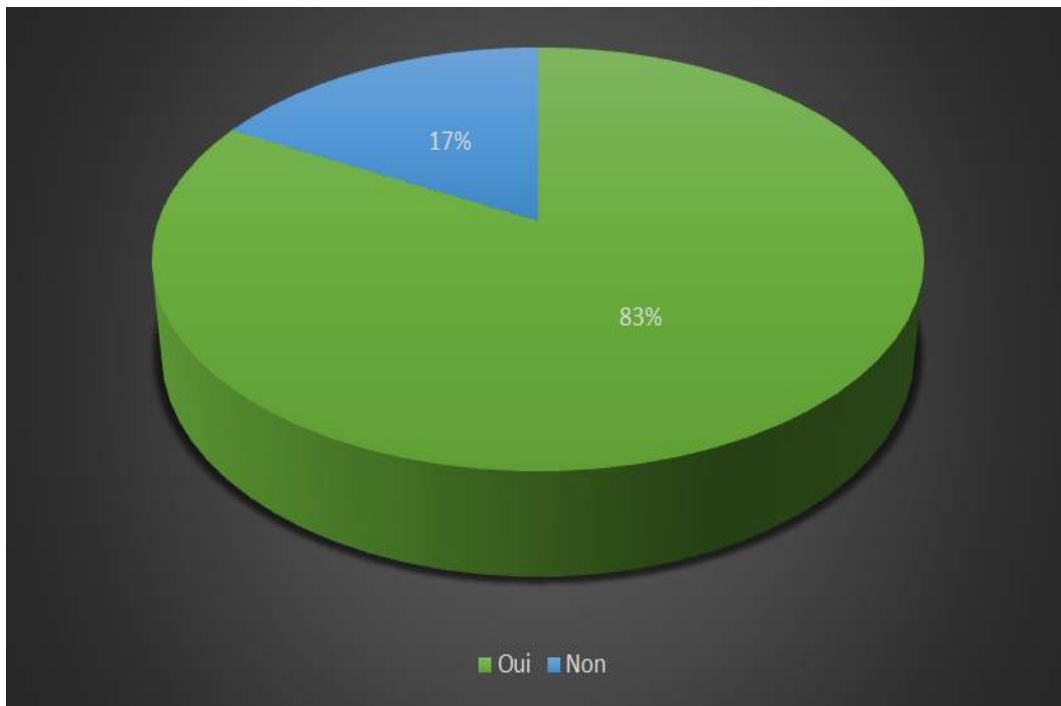


Figure 63 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur l'efficacité du cannabis autant qu'antalgique

Question 11 : effet du cannabis sur la santé des marocains

Selon les professionnels de la sante ayant remplis ce formulaire **47%** estiment que la légalisation du cannabis aurait principalement des effets positifs sur la santé des marocains contrairement à cela **19%** pense qu'il aura des effets négatifs sur la santé des marocains **34%** quant à eux croyait que les effets seraient neutres ou ne savait pas quels seraient les effets. (*Figure 64*)

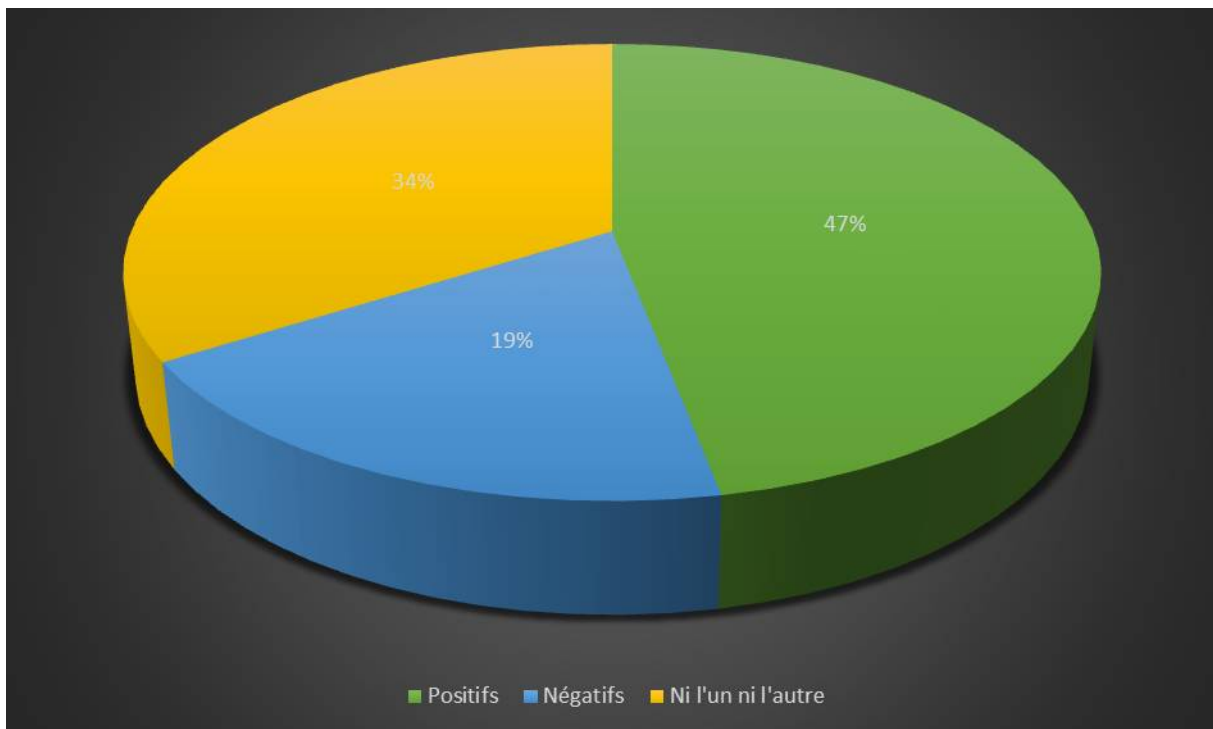


Figure 64 : Graphique représentant la perception des répondants concernant les effets de la légalisation du cannabis sur la santé des marocains

Question 12 : effet du cannabis sur le plan social

Les répondants étaient presque également partagés. Approximativement le tiers (33%) estimait que la légalisation et la réglementation du cannabis au Maroc auraient principalement un effet positif sur la santé des marocain, plus du tiers (34 %) des répondants pensait au contraire que cela aurait principalement des effets négatifs sur la santé des marocains, alors que le dernier tiers (33 %) croyait que les effets seraient neutres ou ne savait pas quels seraient les effets. (Figure 65)

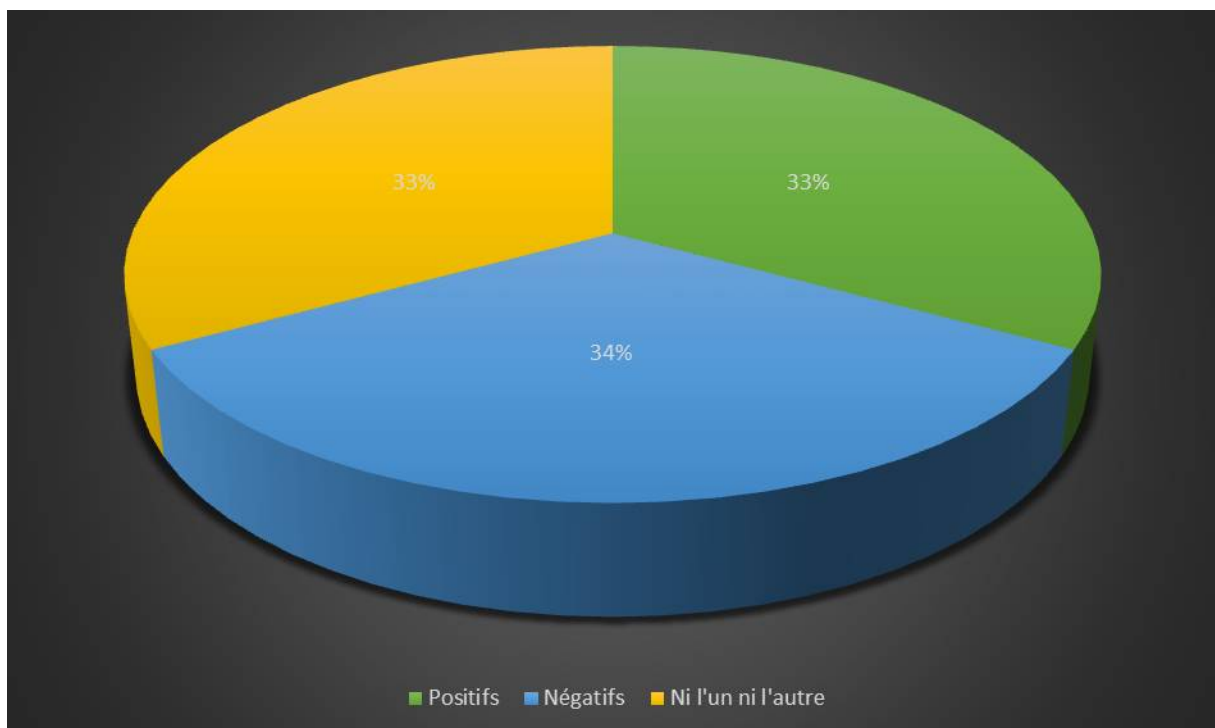


Figure 65 : Perceptions des répondants concernant les effets de la légalisation du cannabis sur le plan social pour les marocains

Question 13 : impact de la légalisation du cannabis sur sa consommation

Plus de la moitié des répondants soit **56.6 %** estiment que la consommation du cannabis au Maroc augmentera dans l'ensemble de la population après la légalisation, tandis que **38.4 %** pensent que cela n'engendrerait aucun changement pour les marocains et qu'elle demeurera la même et un peu moins d'un répondant sur dix notamment **5.1%** croient qu'elles étaient neutres ou ne savait pas quelles seraient les conséquences. (Figure 66)

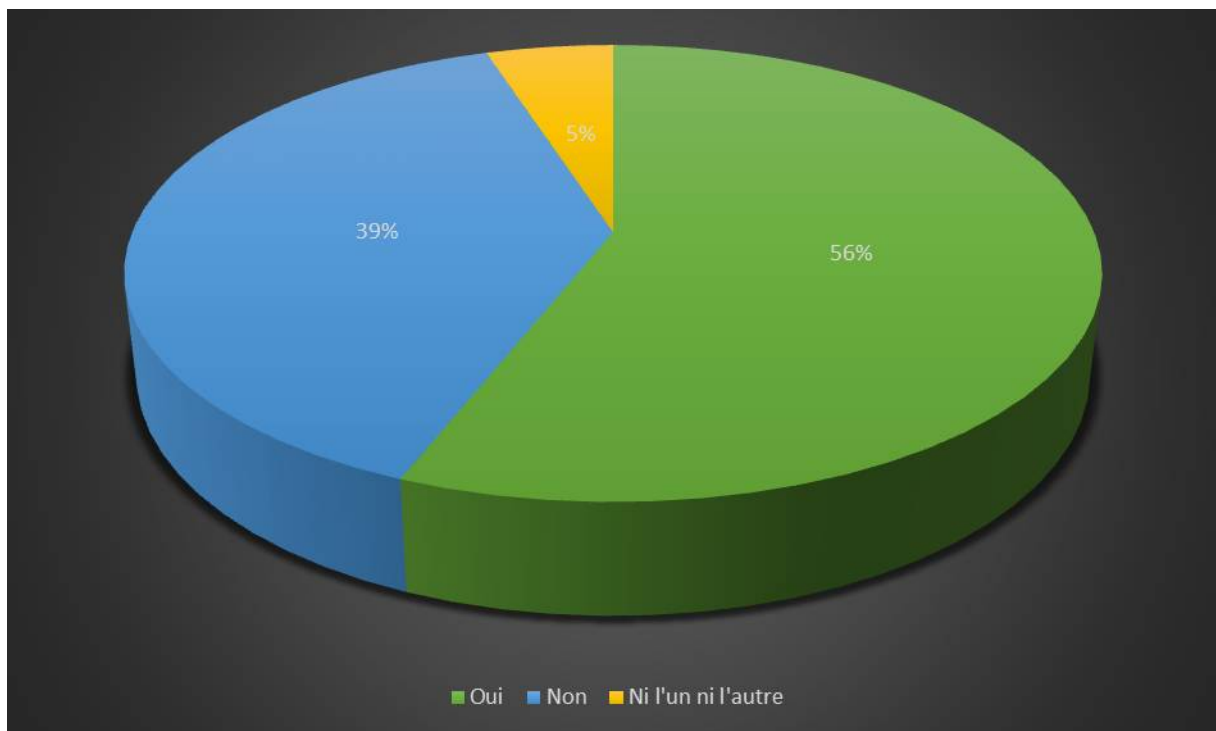


Figure 66 : Graphique représentant la répartition des réponses concernant une éventuelle augmentation de la consommation de cannabis chez les marocains après la légalisation

Question 14 : impact de la légalisation du cannabis sur sa consommation chez les mineurs

Un peu moins de la moitié des répondants (**48%**) estiment que la consommation de cannabis chez les jeunes marocains qui n'ont pas atteint l'âge légal pour consommer **augmenterait** après la légalisation, tandis que **41 %** pensent que la consommation **resterait inchangée**, et **11 %** ont indiqué qu'ils étaient neutres ou ne savaient pas. (Figure 67)

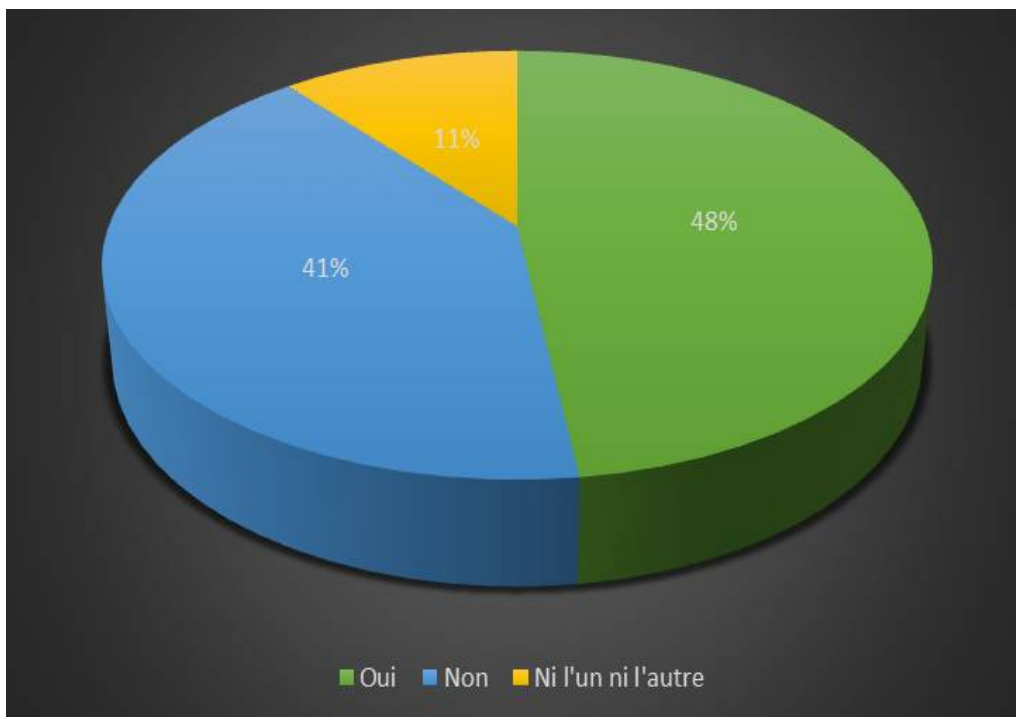


Figure 67 : Graphique représentant les réponses concernant une éventuelle augmentation de la consommation de cannabis après la légalisation chez les jeunes marocains qui n'ont pas atteint l'âge légal pour consommer

Question 15 : l'aise avec laquelle les médecins et pharmaciens discutent de la consommation de cannabis avec leurs patients

La majorité des répondants soit **71 %** se disaient d'accord avec l'énoncé selon lequel ils se sentent à l'aise de discuter avec leurs clients ou patients de consommation de cannabis, alors que (**18%**) des répondants ont indiqué qu'ils sont en désaccord. **11%** quand a eu n'ont donné aucune réponse. (Figure 68)

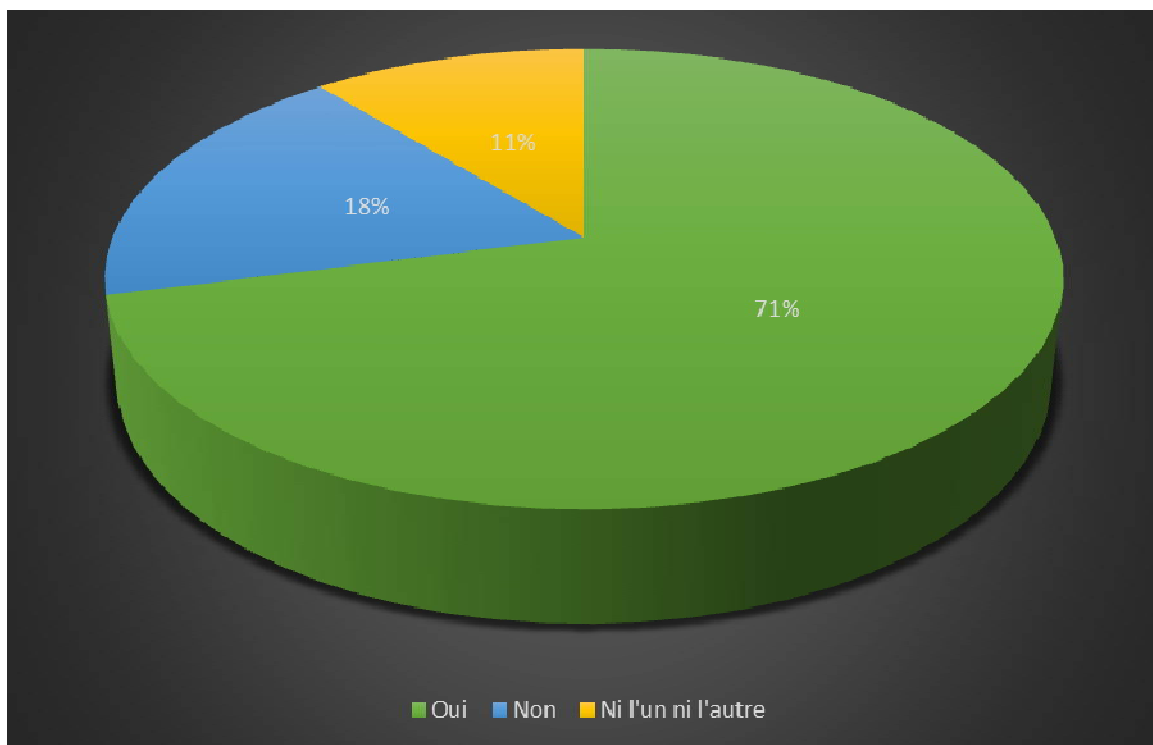


Figure 68 : Graphique représentant l'aise avec laquelle les répondants discutent de la consommation de cannabis avec leurs patients

Question 16 : la forme galénique sous laquelle le cannabis médical devrait être administré

Plus de la moitié des répondant (**57%**) estiment que le cannabis devrait être administré aux patients sous forme de gélule, en second position viens l'huile à mettre sous la langue avec **33%**. (**Figure 69**)

Dans l'ensemble, les répondants ont classé les formes galéniques sous lequel le cannabis médical devrait être administré aux patients dans l'ordre décroissant suivant : Gélule, Huile à mettre sous la langue, Infusion, Séché pour inhalation puis Fumé.

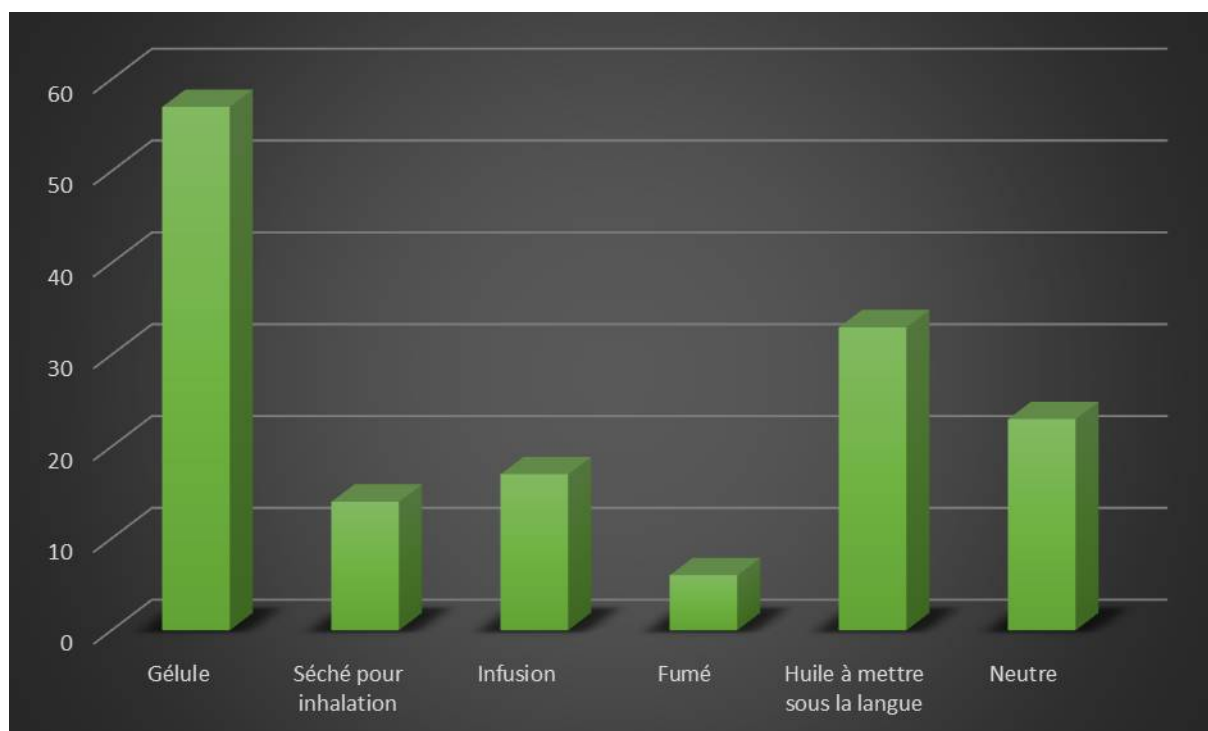


Figure 69 : Graphique représentant la distribution des réponses des répondants concernant la forme galénique sous laquelle le cannabis médical devrait être administré

Question 17 : formation reçue sur le cannabis

Le pourcentage des personnes qui affirment n'ayant jamais reçu de formation sur le cannabis était assez élevé notamment **73%** contre presque le quart (**27%**) qui eux avaient déjà bénéficiés d'une formation sur le cannabis. (Figure 70)

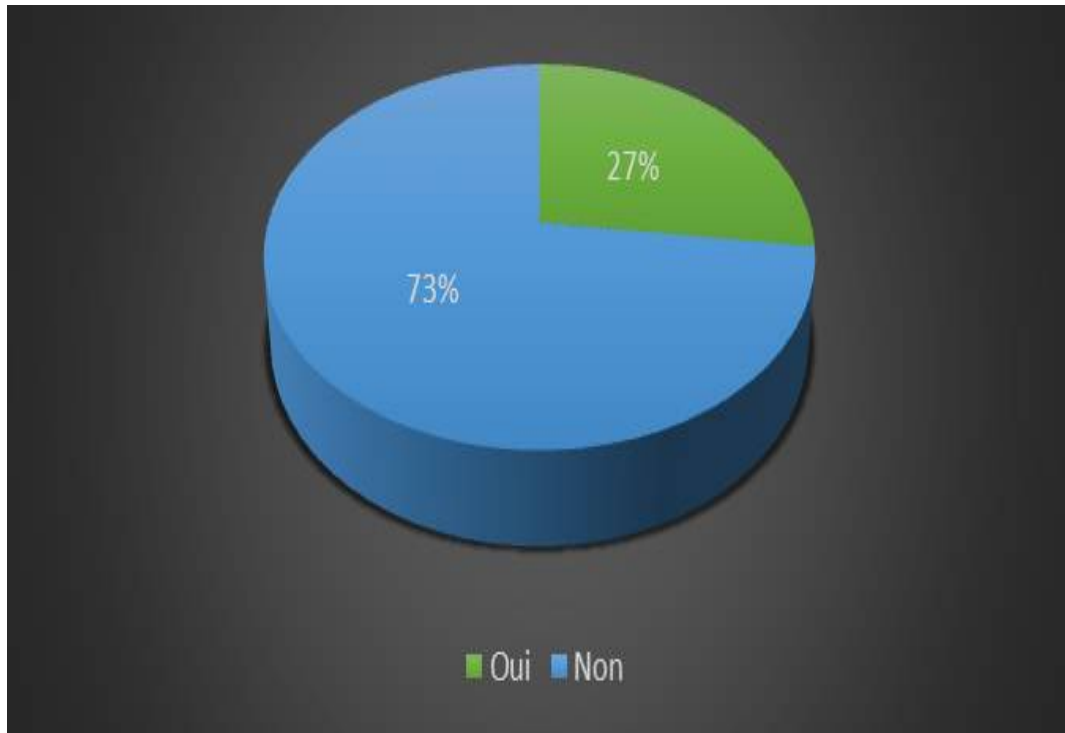


Figure 70 : Graphique représentant la distribution des modalités de réponse à la question « Avez-vous déjà reçu une formation sur le cannabis ? »

Question 18 : les connaissances sur le cannabis

La principale connaissance sur le cannabis, classée première par plus de la **moitié** des répondants (**62%**), est « les effets indésirables ». La seconde connaissance dont **54%** des répondants ont classé deuxième est le mécanisme d'action suivis par les indications avec **52%**. (Figure 71)

Dans l'ensemble, les répondants ont classé leurs connaissances sur le cannabis dans l'ordre décroissant suivant : Effets indésirables, Mécanisme d'action, Indications, Contre-indications puis les Interactions médicamenteuses

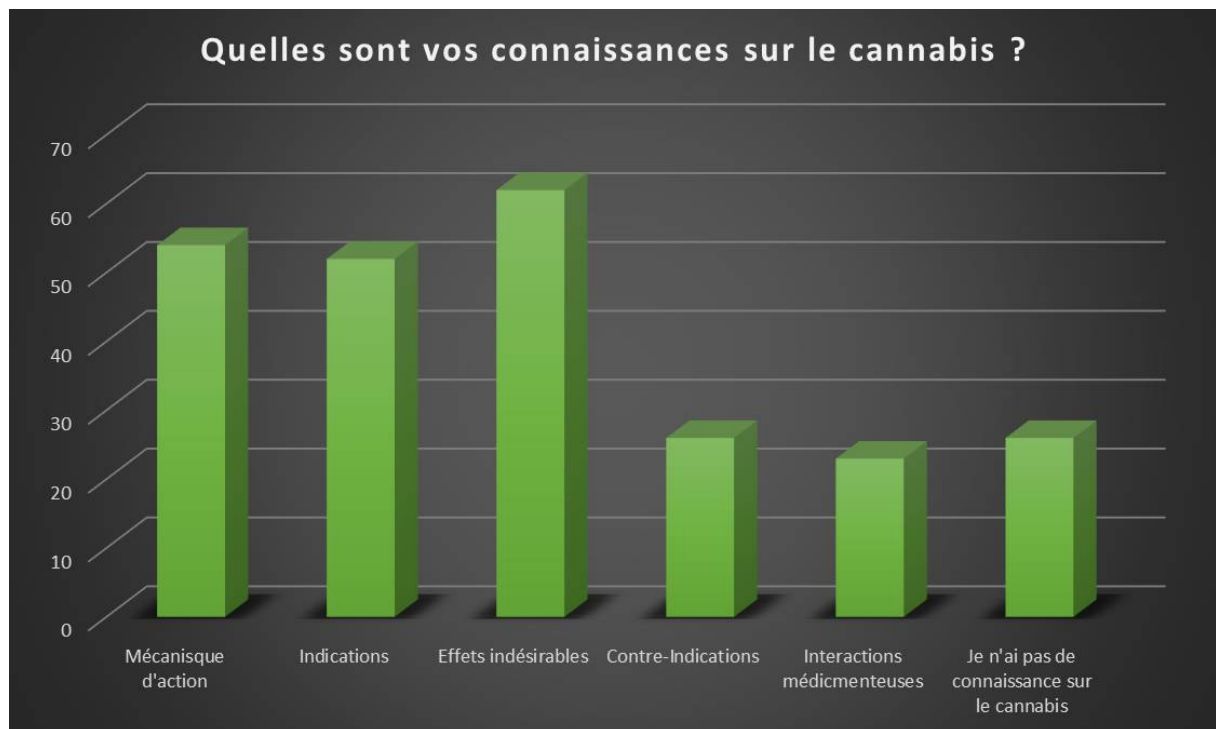


Figure 71 : Graphique représentant les connaissances des répondants sur le cannabis

Question 19 : la possibilité d'avoir un usage détourné avec un médicament à base de cannabis

La majorité des répondants soit **92%** craignent qu'ils puissent y avoir un usage détourné de médicaments à base de cannabis suite à sa légalisation, seulement 8% des participants n'avaient pas de sentiment d'insécurité concernant cette commercialisation. (Figure 72)

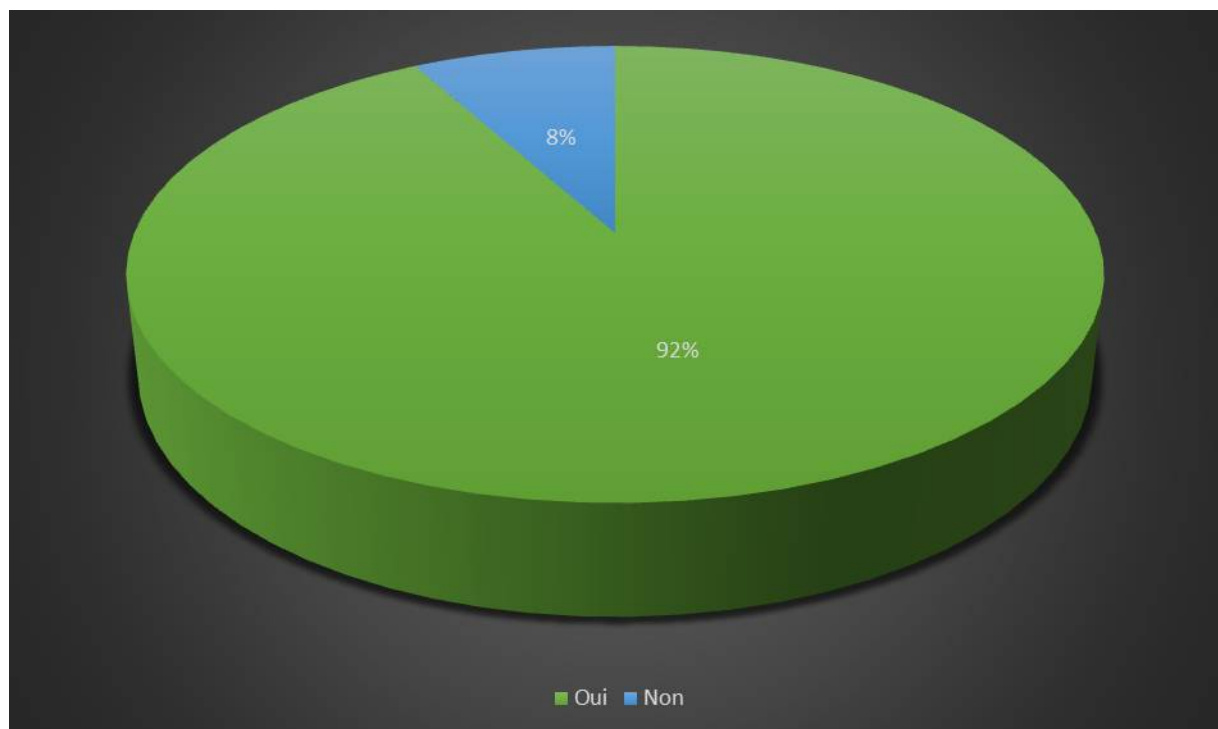


Figure 72 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur la possibilité d'avoir un usage détourné avec un médicament à base de cannabis

Question 20 : les craintes sur la mise en évidence des bienfaits du cannabis et la consommation de cette substance

Il apparait que pour **78%** des participants, une augmentation de la consommation du cannabis pourrait survenir suite à la communication des bienfaits qu'il pourrait avoir sur la santé des marocains contrairement à ça **15%** des répondants estimaient que cela ne pourrait pas accroître la consommation du cannabis tandis que **7%** ont indiqué qu'ils étaient neutres ou ne savaient pas. (Figure 73)

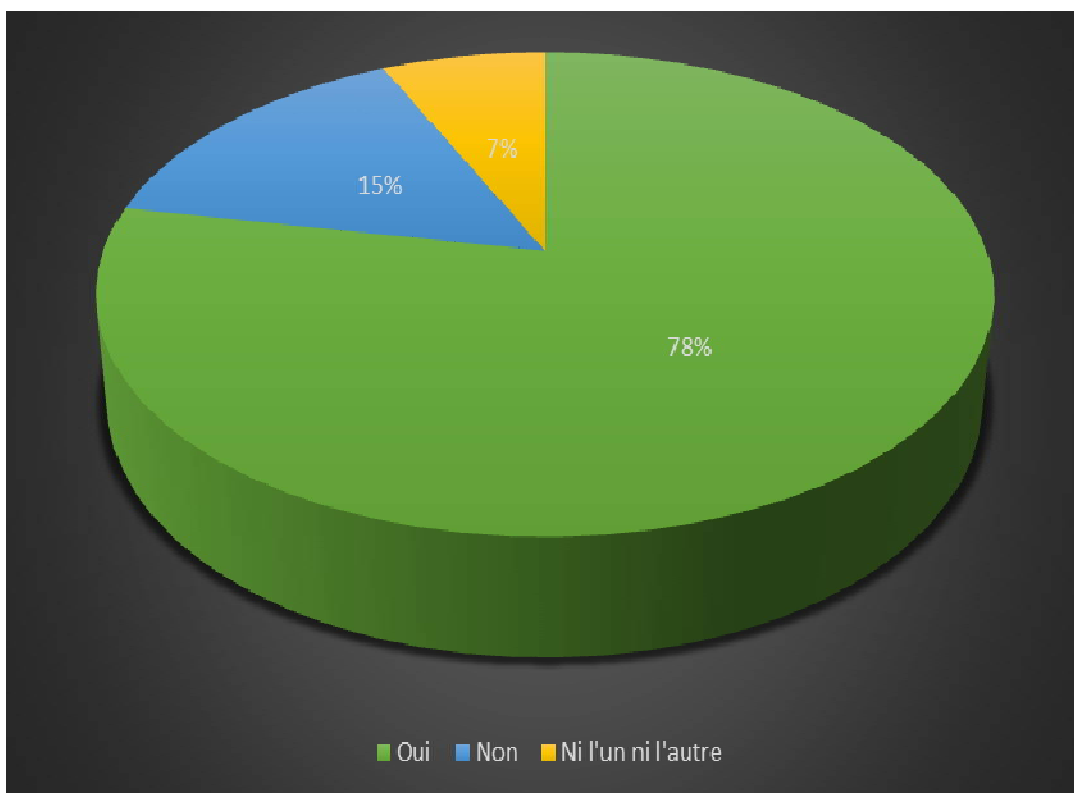


Figure 73 : Graphique représentant les craintes des répondants sur la mise en évidence des bienfaits du cannabis et la consommation de cette substance

Question 21 : Impact de la légalisation du cannabis sur la qualité et quantité de contrôle de l'état de la plante consommés

Le droit de production, détention, consommation et vente du cannabis de façon légale et contrôler par l'état permettrait de se procurer pour **63%** des répondants une meilleure qualité de plante, **31%** quant à eux estimaient que la légalisation du cannabis n'aurait aucun impact sur la qualité et quantité de la plante consommés, **6%** ont indiqué qu'ils étaient neutres ou ne savaient pas. (Figure 74)

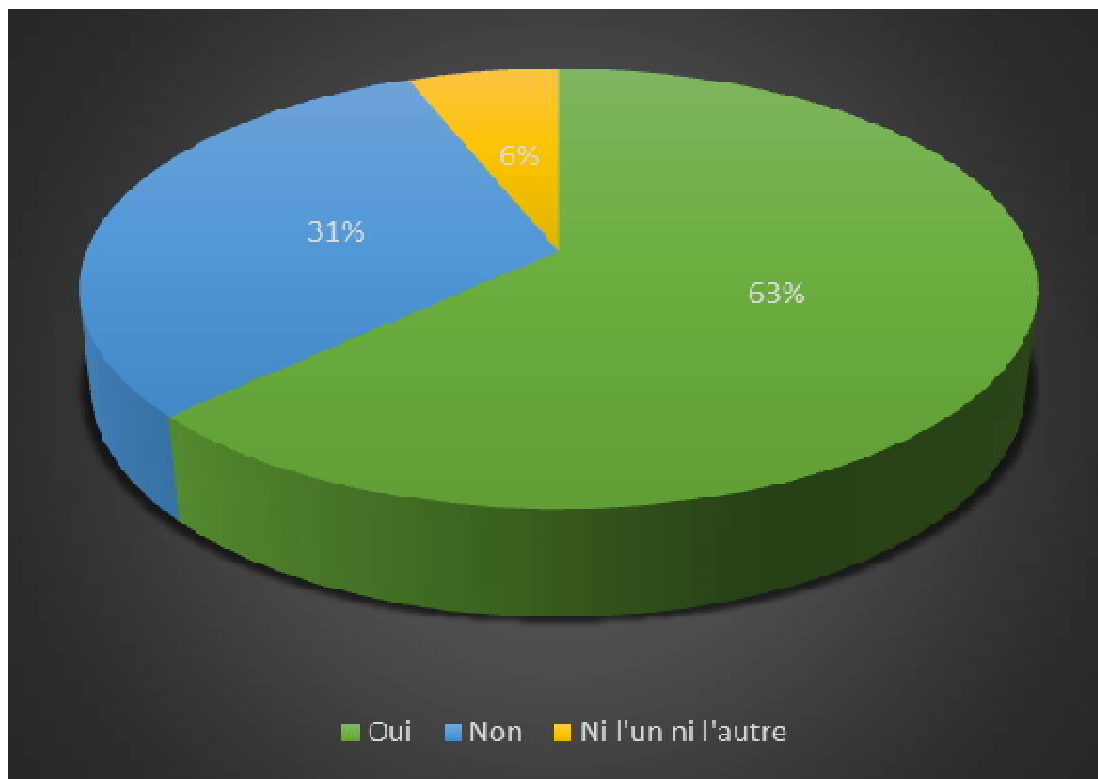


Figure 74 : Graphique représentant la distribution des opinions des répondants sur l'impact de la légalisation du cannabis sur la qualité et quantité de contrôle de l'état de la plante consommés

Question 22 : la dépendance du cannabis

Selon **68%** des personnes ayant répondu, la consommation pour la première fois du cannabis dans une visée thérapeutique pourrait être la cause de l'entrée à la dépendance alors que **32%** des répondants estiment que la prise de médicament à base de cannabis pour la 1ere fois n'entraînerait pas de dépendance. (Figure 75)

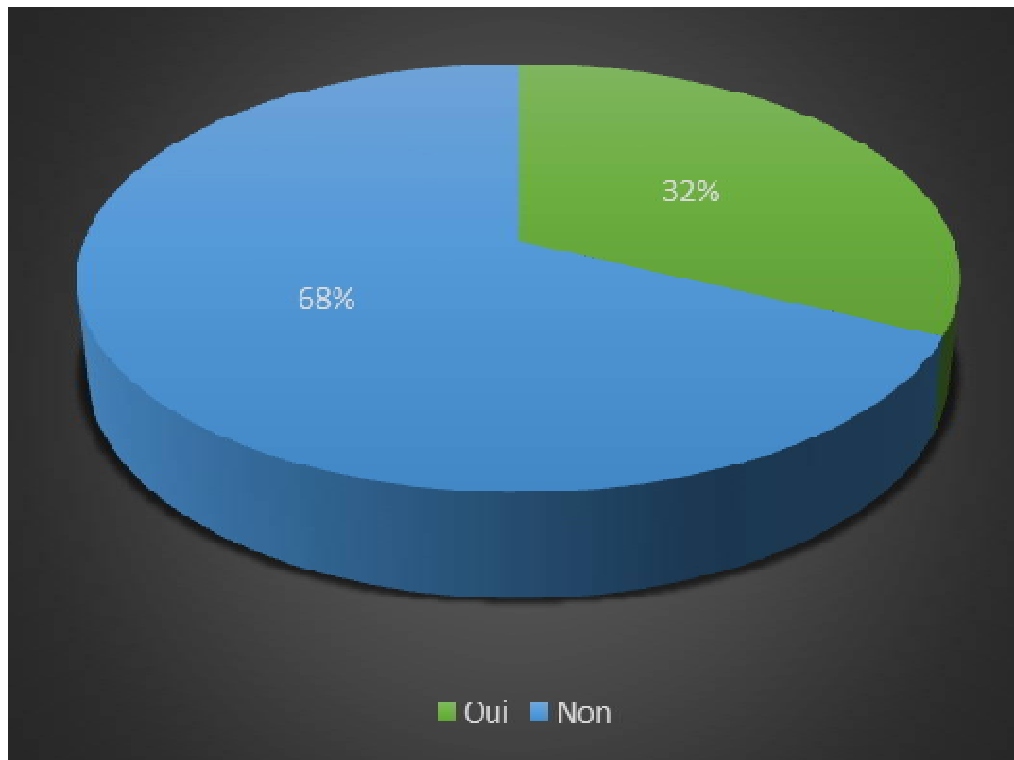


Figure 75 : Graphique représentant l'opinion des répondants sur si la consommation pour la 1ère fois du cannabis à des fins thérapeutiques pourrait être une entrée à la dépendance

IV. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ENQUETE

Cette enquête réalisée auprès des médecins et pharmaciens avait pour principale objectif de connaître leurs avis et perceptions au sujet de la légalisation du cannabis à des fins thérapeutiques mais également leurs attitudes et connaissances envers ce nouveau médicament afin d'identifier plus efficacement les obstacles qui pourrait s'opposer à sa prescription et dispensation.

Il s'est avéré que presque la totalité des répondants étaient déjà au courant du projet de loi pour la légalisation du cannabis et parmi ses répondants 77% étaient pour la légalisation du cannabis et son usage autant que médicaments ce qui est un nombre assez important et qui témoigne de l'intérêt que porte ses professionnels de la santé à cette nouvelle thérapeutique.

Presque les trois quarts des participants soit 70% étaient d'accord sur le fait que la prescription du cannabis devrait être réservée uniquement aux médecins spécialistes des maladies concernés et qui exercent dans des centres de référence, il est important de rappeler que le cannabis est un stupéfiant et qu'il est classé selon la Convention de 1961 sur les stupéfiants dans le tableau I qui concerne les abus et les effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne [72]. L'AMM peut réserver à certaines spécialistes toute prescription d'un médicament ou seulement sa prescription initiale et c'est le cas du sativex dont la notice comporte la phrase suivante « Seul un médecin spécialiste peut vous prescrire un traitement par SATIVEX. Ce spécialiste vous examinera régulièrement pour vérifier si vous devez continuer le traitement » Il est donc clair que la prescription du cannabis sera donc réservée aux médecins spécialistes. Environ 80% de ces personnes qui pensent que la prescription du cannabis devrait être réservé aux médecins spécialistes uniquement sont aussi d'accord sur le fait que le cannabis devrait être administré aux patients en milieu hospitalier, ils estiment donc que le cannabis est un médicament qui nécessite une surveillance particulière au sein d'un centre spécialisé pouvant assurer une bonne qualité et sécurité d'administration mais aussi de limiter le risque d'abus, d'interaction médicamenteuse et erreurs de surdosage .

À la question sur les répercussions de la légalisation du cannabis, 47 % ont répondu qu'elle aurait un effet positif sur la *santé* des marocains tandis que seulement 33 % des répondants ont indiqué qu'elle aurait des effets *sociaux* positifs pour les marocains. Cela pourrait indiquer que malgré les avantages nets potentiels sur le plan de la santé de la population marocaine, les avantages sociaux d'éliminer la criminalisation perçue par bon nombre d'entre eux, sont éclipsés par des inquiétudes sur l'état de la sécurité individuelle. **Aux États-Unis dans le *Rapport La Guardia (1944)*** Commandé en 1938 par le maire de New York, après que le gouvernement américain a imposé la Marihuana Tax Act en 1937, ce rapport, réalisé par 31 médecins, psychiatres, pharmacologues psychologues et sociologues de l'Académie de Médecine de New York a conclu que la marijuana ne change pas la personnalité de l'individu et que les personnes qui ont fumé de la marijuana pendant des années ne montrent aucun signe de dégradation mentale ou physique qui pourrait être attribuable à la drogue. il affirme également que Fumer de la marijuana peut être arrêté subitement sans aucune détresse mentale ou physique comparable à celle du sevrage de la morphine. [127]

Il n'est pas surprenant de constater que les personnes ayant répondu que la légalisation du cannabis aurait des effets négatifs sur la santé et sur le plan social croyaient dans une très grande proportion que la consommation de cannabis augmenterait. En effet, plus de 95 % des répondants qui estimaient que la légalisation aurait des effets négatifs sur la santé et sur le plan social pour les marocains pensaient que la consommation de cannabis dans la population générale et chez les jeunes qui n'ont pas atteint l'âge légal pour consommer augmenterait.

Bien que ces conclusions fournissent des informations sur les tendances possibles de la consommation de cannabis au Maroc après la légalisation, il est utile de tenir compte des limites des sondages sur une substance auparavant illégale, c'est-à-dire que les gens seraient plus aptes à déclarer leur consommation dans un contexte légal.

Globalement, 71 % des répondants affirmaient qu'ils étaient à l'aise d'aborder la consommation de cannabis et d'en discuter de manière générale avec leurs patients ou clients. Le nombre de répondants se disant à l'aise de discuter de certaines méthodes de consommation de cannabis étaient d'accord à 90% que le cannabis devrait être administré aux patients sous forme de gélule qui est la forme galénique la plus courante pour l'administration des médicaments et en deuxième position on trouve l'huile à mettre sous la langue.

Il n'a pas été étonnant de relever que la majorité des répondants ont indiqué qu'ils possédaient un faible niveau de connaissances sur le cannabis thérapeutique, effectivement 73% ont déclaré ne jamais avoir reçu de formation sur le sujet, parmi ces 73%, 26% d'entre eux affirment ne pas avoir de connaissances relatives à la pharmacologie du cannabis. Les autres personnes déclarent quand a eu connaitre en premiers lieu les effets indésirables et en second lieu le mécanisme d'action, malgré que les connaissances des répondants sur les indications du cannabis ne vient qu'en 3 - ème position, la majorité d'entre eux soit 83% sont convaincu que le cannabis est un anti douleur efficace et qu'il pourrait être un antalgique pour le traitement de la douleur chronique. Dans ce même sens 70% des répondants ont estimé que le cannabis devrait être réservé aux patients dont les douleurs ne cèdent pas avec des antalgiques traditionnels et donc être un traitement de derniers recours.

Le niveau de connaissances des médecins et pharmaciens est un enjeu important, car ils seront perçus comme une source fiable et objective de renseignements pour leurs patients, et toute lacune de connaissance privera ces derniers d'information nécessaire permettant une meilleure observance auprès de leurs patients. Il est donc très important que les médecins et pharmaciens reçoivent la formation et l'éducation nécessaire pour répondre aux besoins des patients d'une manière qui est appropriée et adaptée à la culture et axée sur la réduction des préjudices. Ces approches semblent avoir le potentiel de diminuer les effets négatifs associés à la légalisation et d'être utiles afin de sensibiliser les marocains à la réduction des risques de la consommation de cannabis.

Les trois quarts des participants soit 78% craignent que la mise en évidence des bienfaits du cannabis ait pour conséquence l'augmentation de la consommation de cette substance, malgré les inquiétudes et les craintes la majorité de ceux qui en avaient étaient quand même pour la légalisation du cannabis et donc sa commercialisation sous forme de médicament. Il semblerait donc que les bienfaits du cannabis l'emportent au dépit de l'augmentation de sa consommation qui elle semble ne pas constituer un obstacle assez puissant qui pourrait freiner la légalisation et commercialisation du cannabis à des fins thérapeutiques. Dans ce même sens l'*Institut de médecine* Composé de 11 experts américains choisis par la Maison blanche a produit un rapport intitulé Marijuana and Medicine - Assessing the Science Base -qui déclare : qu'il existe une large préoccupation sociale suivant laquelle l'autorisation de l'usage médical de la marijuana peut entraîner une augmentation de son utilisation dans la population générale. À ce stade, il n'y a aucune donnée convaincante pour supporter cette préoccupation. Les données existantes suggèrent que l'usage médical de la marijuana ne représenterait pas un problème s'il était aussi étroitement réglementé que celui d'autres médicaments présentant un risque d'abus. Il n'y a aucune évidence concluante que les effets pharmacologiques de la marijuana aient un lien de causalité avec l'abus subséquent d'autres drogues illicites. La marijuana n'est pas une substance complètement bénigne. C'est une drogue puissante avec une variété d'effets. Cependant, à l'exception des méfaits associés à l'action de fumer, les effets adverses de l'usage de la marijuana sont comparables aux effets tolérés pour d'autres médicaments.[127]

Beaucoup de répondants pensent que la légalisation du cannabis pourrait générer un usage détourné, ce qui confirme la crainte et le désagrément de certaines personnes avec sa légalisation et le sentiment d'insécurité face à sa commercialisation. La crainte d'une dérive vers un usage illégal ou l'on pourrait également craindre plus d'expérimentation du cannabis récréatif, une augmentation de l'automédication avec le cannabis, ou encore l'usage thérapeutique de la drogue pour une indication autre que celle prévue par l'autorisation de mise sur le marché.

Selon 63% des participants la légalisation du cannabis permettrait un meilleur contrôle de l'Etat sur la qualité et quantité des plantes consommés, ce qui limiterait les effets nocifs observés lors de la consommation des mélanges de cannabis avec des microbilles de verre ou d'autres substances dont la présence aurait pour seul but de faire croître le poids du cannabis afin que les contrebandiers le vendent plus cher et en tirent plus de profit au détriment de la santé du consommateur. Contrairement au cannabis médical qui quant à lui devra suivre les normes et les bonnes pratiques de production, fabrication, distribution ...etc., et sera soumis à des contrôles qualitatifs et quantitatifs afin d'assurer la qualité, sécurité et efficacité du médicament.

En prenant l'exemple de la Canada, La production, l'étiquetage et la distribution du cannabis médical suit le Guide des bonnes pratiques de production (BPP) du cannabis de Santé Canada, ce qui inspire une certaine confiance en leur qualité. [128]



Conclusion de l'enquête



Globalement, les résultats de cette enquête soulignent la divergence des points de vue sur la légalisation et la consommation de cannabis au sein des répondants.

Ceux qui pensent que le cannabis a des effets négatifs sur la santé et la société sont plus enclins à dire que la consommation va augmenter et qu'ils étaient moins à l'aise pour discuter de la consommation de cannabis avec les patients ou clients. Ce malaise à l'égard des discussions autour du cannabis aurait un effet négatif sur les réactions des patients à sa consommation au Maroc, en effet les attitudes et comportements des professionnels de la santé peuvent influencer les avis de leurs patients en créant un manque de confiance.

Par conséquent, les attitudes négatives des patients concernant le cannabis risquent de nuire aux conversations qu'ils tiendront à propos de ce dernier et donc d'avoir des répercussions négatives sur la vie des consommateurs, contribuant ainsi à de mauvaises issues en santé et en bien-être.

Remarquablement, une majeure partie des répondants a identifié des lacunes concernant les connaissances sur la pharmacologie du cannabis et indiqué n'avoir jamais reçus de formation sur le sujet. Il serait donc très utile de mettre en place des formations au profit des professionnels de la santé à la suite de la légalisation et commercialisation de médicaments à base de cannabis afin de permettre une meilleure maîtrise de cette nouvelle molécule par les professionnels de la santé ce qui leurs permettrait de mettre à disposition des patients toutes les informations entre bienfaits et risques.

Malgré les nombreux garde-fous imposés par l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de cannabis en matière d'indications et de conditions de prescription il est très important de mettre en garde contre les risques de détournement d'usage. En effet, si le cannabis sous forme de médicament ne devrait pas intéresser les fumeurs de joints, on peut craindre la multiplication de prescriptions hors AMM à divers usages comme sevrer les toxicomanes ou toutes indications largement plébiscitées dans l'opinion mais dont il convient de rappeler qu'elles ne sont pas étayées par des études cliniques indiscutables.



Conclusion



La douleur chronique est un phénomène subjectif et individuel, une douleur persistante qui compromet le bien être des patients qui en souffrent ainsi que leurs qualités de vie. Ces dernières années, le cannabis a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs pour ses propriétés analgésiques, il est présent dans un nombre croissant de pays et constitue une alternative thérapeutique efficace pour de nombreux patients. Malgré le potentiel thérapeutique de cette plante le fait que le cannabis soit considéré comme une drogue à cause de ses propriétés psychoactives implique que les médicaments à base de cannabinoïdes nécessitent une vigilance accrue, nous devons donc autant que pharmaciens être vigilants lors de la délivrance de médicament dérivant de cannabinoïdes.

Au terme de ce travail, nous avons pu détailler les types de douleurs, leur physiologie et les outils de leur évaluation, nous avons par la suite discuté du cannabis, ses composants et du système endocannabinoïde dont la découverte était une étape clé pour de nombreuses recherches et essais autour du cannabis thérapeutique. Nous avons également présenté les spécialités de médicaments qui sont dérivés de cannabinoïdes commercialisées au niveau international et finalement nous nous sommes intéressés au statut juridique de la plante aux vertus thérapeutiques à travers le monde mais surtout au Maroc où elle a fait dernièrement un sujet de nombreux débats.

Le questionnaire a pu montrer que malgré les craintes et les inquiétudes des médecins et pharmaciens, ces professionnels de la santé n'étaient pas fermés à l'idée d'introduire le cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique. Mais il faut tout de même prévoir des formations au profit de ses spécialistes afin qu'ils puissent offrir aux patients une bonne éducation thérapeutique et leur communiquer tous les renseignements nécessaires sur le cannabis médical entre bénéfices et risques.



Résumés



RÉSUMÉ

TITRE : Place du cannabis thérapeutique dans le traitement de la douleur chronique

Auteur : DEBBARH IBRIZ Asmaa

Les mots clés employés pour les recherches sont cannabis sativa - *marijuana* - cannabis médical - *douleur chronique* –système endocannabinoïde humain- réglementation du cannabis

La douleur représente un véritable enjeu de la santé publique, avec la limitation des options thérapeutiques disponibles pour gérer la douleur chronique, les agents thérapeutiques à base de cannabis viennent enrichir la palette des produits thérapeutiques disponibles et donc les possibilités de prise en charge des affections douloureuses chroniques. En effet cette plante aux nombreuses vertus a eu des résultats prometteurs quand a la gestion de cet excès de nociception et a ainsi été légaliser dans de nombreux pays, c'est dans ce sens que le Maroc à son tour envisagé sa réglementation.

En prévision du passage de la prohibition du cannabis à sa légalisation et réglementation il était important de connaitre l'avis des professionnels de la santé notamment Les médecins qui seront responsable de sa prescription et des pharmaciens qui eux serons chargé d'assure sa dispensation. Dans ce but nous avons réalisé un questionnaire à travers lequel on put constater que malgré les craintes et inquiétudes des professionnels que la sante, ils n'étaient pas fermés à l'idée d'introduire le cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique. Mais il faut tout de même prévoir des formations au profit de ses spécialistes afin qu'ils puissent offrir aux patients une bonne éducation thérapeutique.

ABSTRACT

TITLE: Place of therapeutic cannabis in the treatment of chronic pain

Author : DEBBARH IBRIZ Asmaa

Keywords : cannabis sativa - marijuana - medical cannabis - chronic pain - human endocannabinoid system - cannabis regulation

Pain represents a real public health issue, with the limitation of therapeutic options available to manage chronic pain, cannabis-based therapeutic agents come to enrich the palette of available therapeutic products and therefore the possibility of management of chronic pain conditions. Indeed, this plant with many virtues has had promising results when it comes to the management of this excess of nociception and has been legalized in many countries, in this way Morocco in his turn considered its regulation.

In anticipation of the passage from the prohibition of cannabis to its legalization and regulation it was important to know the opinion of health professionals including doctors who will be responsible for its prescription and pharmacists who will be responsible for ensuring its dispensation. In this purpose we realized a questionnaire through which we could notice that despite of the fears and worries of the health professionals they were not closed to the idea of introducing the medical cannabis in the therapeutic arsenal. However, it is necessary to provide training for the benefit of these specialists so that they can offer patients a good therapeutic education.

ملخص

العنوان مكان القنب العلاجي في علاج الآلام المزمنة

الكاتب: ذباغ إبريز أسماء

الكلمات الدالة: الماريجوانا - القنب الطبي - الألم المزمن - نظام أوندوكانبنويدي البشري - تنظيم القنب

يمثل الألم مشكلة صحية عامة حقيقية، مع تقييد الخيارات العلاجية المتاحة لإدارة الألم المزمن، تعمل العوامل العلاجية القائمة على القنب على إثراء مجموعة المنتجات العلاجية المتاحة وبالتالي إمكانيات علاج الحالات المؤلمة. في الواقع، كان لهذا النبات الذي يحتوي على العديد من الفضائل نتائج واعدة عند إدارة هذا الفائض من الأذى وبالتالي تم تقنينه في العديد من البلدان وبهذا المعنى، فإن المغرب بدوره أخذ في الاعتبار تنظيمه.

تحسبا للانتقال من حظر القنب إلى إضفاء السرعة عليه وتنظيمه، كان من المهم معرفة رأي المهنيين الصحيين، ولا سيما الأطباء الذين سيكونون مسؤولين عن وصفه والصيادلة الذين سيكونون مسؤولين عن ضمان صرفه. لهذا الغرض، أجرينا استبيانا يمكننا من خلاله أن نرى أنه على الرغم من مخاوف ومخاوف المهنيين الصحيين، لم يكونوا منغلقين على فكرة إدخال الحشيش الطبي في الرسالة العلاجية. لكن لا يزال من الضروري توفير التدريب لفائدة المتخصصين حتى يتمكنوا من تقديم تعليم علاجي جيد للمرضى.

Extraits du bulletin officiel relatif à l'usage du cannabis



1172

BULLETIN OFFICIEL

N° 7010 – 25 hija 1442 (5-8-2021)

Dahir n° 1-21-59 du 3 hija 1442 (14 juillet 2021) portant promulgation de la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis.

LOUANGE A DIEU SEUL !

(Grand Sceau de Sa Majesté Mohammed VI)

Que l'on sache par les présentes - puisse Dieu en élever et en fortifier la teneur !

Que Notre Majesté Chérifienne,

Vu la Constitution, notamment ses articles 42 et 50,

A DÉCIDÉ CE QUI SUIT :

Est promulguée et sera publiée au *Bulletin officiel*, à la suite du présent dahir, la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis, telle qu'adoptée par la Chambre des représentants et la Chambre des conseillers.

Fait à Fès, le 3 hija 1442 (14 juillet 2021).

Pour contreséing :

Le Chef du gouvernement,

SAAD DINE EL OTMANI.

*

* *

**Loi n° 13-21
relative aux usages licites du cannabis**

Chapitre premier

Dispositions générales

Article premier

Nonobstant les dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses, tel qu'il a été modifié et complété, du dahir du 20 chaabane 1373 (24 avril 1954) portant prohibition du chanvre à kif, tel qu'il a été modifié et complété et du dahir portant loi n° 1-73-282 du 28 rebia II 1394 (21 mai 1974) relatif à la répression de la toxicomanie et la prévention des toxicomanes et modifiant le dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses ainsi que le dahir du 20 chaabane 1373 (24 avril 1954) portant prohibition du chanvre à kif, tels qu'ils ont été complétés ou modifiés, et sous réserve des engagements internationaux du Royaume du Maroc, peuvent être autorisés dans les conditions et selon les règles prévues par la présente loi, la culture, la production, la transformation, la fabrication, la commercialisation, le transport, l'exportation du cannabis et de ses produits et l'importation et l'importation de ses semences et de ses plants, l'importation de ses produits ainsi que la création et l'exploitation de ses pépinières.

Article 2

Au sens de la présente loi, on entend par :

- cannabis ;
- la plante du cannabis qui désigne toute plante du genre cannabis ;
- les sommités florifères ou fructifères de la plante du cannabis à l'exclusion des graines et des feuilles non accompagnées des sommités, dont la résine n'a pas été extraite et ce, quelle que soit leur appellation ;
- la résine du cannabis : la résine séparée, brute ou purifiée, extraite de la plante de cannabis ;
- stupéfiant : toute substance naturelle ou synthétique figurant dans les tableaux I et II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, faite à New York le 30 mars 1961, telle qu'amendée par le protocole établi à Genève le 25 mars 1972 ;
- fin industrielle : toute fin liée à des activités industrielles, notamment les industries alimentaires et cosmétiques, autres que les industries médicales et pharmaceutiques visée par toute activité prévue par la présente loi portant le cannabis et ses produits, y compris sa culture et sa production.

Article 3

Nul ne peut exercer l'une des activités suivantes qu'après obtention d'une autorisation délivrée par l'Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis, créée en vertu du Chapitre VII de la présente loi, désignée ci-après par « l'Agence » :

- la culture et la production du cannabis ;
- la création et l'exploitation de pépinières de cannabis ;
- l'exportation des semences et des plants du cannabis ;
- l'importation des semences et des plants du cannabis ;
- la transformation et la fabrication du cannabis ;
- le transport du cannabis et de ses produits ;
- la commercialisation du cannabis et de ses produits ;
- l'exportation du cannabis et de ses produits ;
- l'importation des produits du cannabis.

Chapitre II

Culture et production du cannabis

Article 4

L'autorisation de culture et de production du cannabis ainsi que l'autorisation de création et d'exploitation de ses pépinières ne sont octroyées que dans les périmètres relevant du ressort des provinces dont la liste est fixée par décret.

Article 5

L'autorisation de culture et de production du cannabis n'est octroyée que dans la limite des quantités nécessaires pour répondre aux besoins des activités de fabrication de produits à des fins médicales, pharmaceutiques et industrielles.

Article 6

L'autorisation de culture et de production des variétés du cannabis dont la teneur en substance psychoactive de tétrahydrocannabinol (THC) dépasse le taux fixé par voie réglementaire, ne peut être accordée que pour les industries médicales et pharmaceutiques.

Article 7

L'obtention de l'autorisation de culture et de production du cannabis, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait aux conditions suivantes :

- être de nationalité marocaine ;
- avoir atteint l'âge de la majorité légale ;
- résider dans l'un des douars relevant de l'une des provinces visées à l'article 4 ci-dessus ;
- adhérer à l'une des coopératives spécialement créées à cet effet conformément à la loi n° 112-12 relative aux coopératives promulguée par le dahir n° 1-14-189 du 27 moharrem 1436 (21 novembre 2014), telle qu'elle a été modifiée ;
- être propriétaire de la parcelle de terrain nécessaire à cette fin, ou avoir l'accord de son propriétaire pour y cultiver le cannabis, ou disposer d'un certificat délivré par l'autorité administrative locale attestant qu'il exploite ladite parcelle.

Article 8

Les cultivateurs et les producteurs autorisés doivent :

- respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées ;
- utiliser les semences et les plants certifiés par l'Agence conformément aux conditions et modalités fixées par voie réglementaire ;
- livrer l'intégralité de la récolte aux coopératives visées à l'article 7 ci-dessus en contrepartie du prix fixé dans le contrat de vente prévu à l'article 10 ci-dessous.

Le cahier des charges doit comprendre notamment :

- les normes à respecter pour la culture et la production du cannabis ;
- les règles relatives la rotation culturale y compris le nombre permis de cycles agricoles ;
- Les normes techniques relatives à l'usage des engrais et des pesticides, sous réserve des textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Article 9

Lorsque les cultivateurs et les producteurs sont dans l'impossibilité de livrer les récoltes du cannabis, en tout ou en partie, en raison de dommage ou de perte résultant d'un cas de force majeure ou d'un cas fortuit, ils doivent en faire la déclaration à l'Agence dans un délai de sept (7) jours à compter de la date de leur survenance, en vue de permettre à l'Agence de mener les investigations et le contrôle nécessaires pour s'en assurer.

Les modalités de la déclaration sont fixées par voie réglementaire.

Article 10

Les coopératives doivent conclure avec les sociétés ou les autres personnes morales autorisées à procéder à la fabrication, à la transformation ou à l'exportation du cannabis et de ses produits, un contrat de vente en vertu duquel lesdites coopératives s'engagent à livrer aux organismes précités les récoltes qui leur sont fournies par les cultivateurs et les producteurs.

La livraison est effectuée en présence d'une commission réunie sur convocation de l'Agence, composée de représentants de l'Agence, des autorités administratives locales et des services de sécurité compétents. Un procès-verbal est établi à cet effet par les représentants de l'Agence où sont consignées l'identité des parties, la date et le lieu de la livraison, la quantité livrée, l'identité du transporteur et la destination de la récolte. Le procès-verbal est signé par les membres de ladite commission.

La commission procède à la destruction immédiate de tout excédent de production qui dépasse les quantités objet du contrat conclu entre les coopératives et les organismes susmentionnés.

Les modèles du contrat de vente et des procès-verbaux de livraison et de destruction sont fixés par voie réglementaire.

Article 11

L'Agence peut livrer les récoltes du cannabis directement aux sociétés ou aux autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation, à la fabrication ou à l'exportation du cannabis et de ses produits, conformément aux modalités fixées au deuxième alinéa de l'article 10 ci-dessus, lorsqu'elle constate, notamment à travers le régime de contrôle prévu au chapitre VIII de la présente loi, que les conditions de livraison directe et sécurisée des récoltes par les coopératives aux organismes précités ne sont pas remplies.

Chapitre III

Création et exploitation des pépinières de cannabis et exportation et importation de ses semences et de ses plants

Article 12

L'obtention de l'autorisation de création et d'exploitation de pépinières de cannabis, de l'autorisation d'exportation ou de l'autorisation d'importation de ses semences et de ses plants est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait aux conditions prévues aux premier et deuxième tirets de l'article 7 ci-dessus, ainsi

qu'à celles prévues par les textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs à la production et à la commercialisation des semences et des plants.

Article 13

Les titulaires des autorisations de création et d'exploitation de pépinières de cannabis, des autorisations d'exportation et des autorisations d'importation de ses semences et de ses plants doivent :

- respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées, comportant notamment les normes à respecter pour effectuer lesdites opérations ainsi que les règles de stockage des semences et des plants du cannabis, conformément aux normes en vigueur ;
- utiliser ou importer les semences et les plants certifiés par l'Agence conformément à l'article 8 ci-dessus ;
- disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour stocker les semences et les plants du cannabis.

Il est interdit aux titulaires des autorisations de création et d'exploitation de pépinières de cannabis ou des autorisations d'importation des semences et des plants de cannabis de vendre lesdits semences et plants à des personnes non autorisées à procéder à la culture et à la production du cannabis.

La destruction d'une quelconque partie des semences et plants du cannabis, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Chapitre IV

Transformation, fabrication et transport du cannabis et de ses produits

Article 14

L'obtention de l'autorisation de transformation et de fabrication du cannabis ou de l'autorisation de transport du cannabis et de ses produits, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait les conditions suivantes :

- être constitué sous la forme d'une société ou d'une autre personne morale régies par le droit marocain ;
- disposer des moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour exercer ses activités ;
- avoir obtenu les autorisations nécessaires pour exercer les activités réglementées en vertu de la législation en vigueur.

En outre, le demandeur de l'autorisation de transformation et de fabrication du cannabis doit s'engager à signer le contrat de vente prévu à l'article 10 ci-dessus.

Article 15

Les sociétés et les autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation et à la fabrication doivent disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour stocker les récoltes du cannabis qu'elles achètent auprès des coopératives.

La destruction d'une quelconque partie de ces récoltes, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Article 16

Les sociétés et les autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation et à la fabrication ou au transport du cannabis et de ses produits sont tenues de respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées.

Outre les règles et les conditions prévues par la législation en vigueur, le cahier des charges doit comprendre notamment :

- les règles de transformation, de fabrication, de conditionnement et de stockage du cannabis selon les normes en vigueur ;
- les normes à respecter pour le transport du cannabis et de ses produits ;
- les intrants pouvant être utilisés dans le processus de transformation et de fabrication ;
- les normes techniques et celles relatives au contrôle de la qualité et de l'efficacité des produits ;
- les conditions et les règles à observer pour la préservation de l'environnement conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- le mode de conditionnement du produit et de préservation de sa qualité ;
- les procédures à suivre pour garantir la traçabilité des quantités de cannabis reçues et de celles qui ont fait l'objet de transformation et de fabrication.

Article 17

A l'exception des produits médicamenteux et pharmaceutiques, est interdite la fabrication de produits dont la teneur en tétrahydrocannabinol (THC) dépasse le taux fixé par voie réglementaire.

Article 18

Les produits du cannabis, quelle que soit leur destination, doivent être transportés dans des emballages ou des conteneurs fermés de manière à empêcher toute substitution ou mélange de leur contenu avec d'autres produits. Ils doivent être étiquetés conformément aux dispositions du chapitre VIII de la présente loi.

Chapitre V*Commercialisation et exportation du cannabis et de ses produits ainsi que l'importation de ses produits***Article 19**

Il ne peut être procédé à la commercialisation et à l'exportation du cannabis et de ses produits, ayant déjà été transformés, fabriqués et importés, qu'à des fins médicales, pharmaceutiques ou industrielles.

Article 20

La commercialisation, l'exportation et l'importation des médicaments et des produits pharmaceutiques non médicamenteux contenant des composants du cannabis sont soumises aux dispositions de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) ainsi qu'aux dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, à moins qu'elles ne soient contraires à celles de la loi n° 17-04 précitée.

Article 21

Par dérogation aux dispositions de l'article 25 et des alinéas 1, 2 et 3 de l'article 26 du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, la commercialisation et l'exportation du cannabis et de ses produits, y compris les produits contenant des composants du cannabis ainsi que l'importation desdits produits, à des fins industrielles, sont soumises à une autorisation délivrée par l'Agence.

Outre les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en la matière, l'obtention de l'autorisation de commercialisation, de l'autorisation d'exportation ou de l'autorisation d'importation, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur remplit les conditions suivantes :

- être constitué sous la forme d'une société ou d'une autre personne morale régie par le droit marocain ;
- disposer des moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour exercer ses activités ;
- avoir obtenu les autorisations nécessaires pour exercer les activités réglementées en vertu de la législation en vigueur.

Article 22

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour le stockage du cannabis, de ses plantes ou de ses produits.

La destruction d'une quelconque partie de ces produits, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Article 23

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence, en coordination avec les autorités gouvernementales concernées.

Outre les règles et les conditions prévues par la législation en vigueur, le cahier des charges doit comprendre, notamment :

- les règles de stockage du cannabis, de ses plantes et de ses produits conformément aux normes en vigueur ;
- les normes à respecter pour le transport desdits produits, le cas échéant ;
- les normes techniques et celles relatives au contrôle de la qualité et de l'efficacité desdits produits ;
- les règles et les conditions à respecter en vue de la protection de l'environnement, conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- le mode de conditionnement du produit et de préservation de sa qualité.

Chapitre VI*Octroi des autorisations, leur durée de validité et les cas de leur refus et de leur retrait***Article 24**

Sous réserve de la législation relative à la simplification des procédures et des formalités administratives, l'Agence examine le dossier de la demande d'autorisation et invite, le cas échéant, l'intéressé à lui fournir, dans un délai qu'elle fixe et qui ne peut être inférieur à (10) jours, tout document ou information supplémentaire qu'elle juge utile pour statuer sur ladite demande.

Nonobstant toute disposition législative contraire, l'Agence est tenue de statuer sur ladite demande et notifier sa décision au demandeur de l'autorisation par écrit, par tout moyen prouvant la réception et ce, dans un délai de (60) jours à compter de la date de réception du dossier complet de la demande. La décision de refus doit être motivée.

L'absence de réponse de la part de l'Agence dans le délai précité, n'est pas réputée être une autorisation. Dans ce cas, l'Agence est tenue de communiquer sa décision, par écrit, immédiatement au demandeur de l'autorisation en indiquant les motifs l'ayant empêchée de la lui notifier dans le délai précité.

Article 25

Les autorisations prévues à l'article 3 ci-dessus sont délivrées par l'Agence aux personnes remplissant les conditions prévues aux articles 7, 12, 14 et 21 ci-dessus, selon chaque cas.

Les modalités de délivrance desdites autorisations sont fixées par voie réglementaire.

Article 26

La demande de l'autorisation peut être refusée notamment dans les cas suivants :

- si le dossier de la demande comprend des documents falsifiés ou de fausses informations ;

- si l'octroi de l'autorisation est susceptible d'entraîner des risques imminents pour la santé, l'environnement et la sécurité publique, notamment le risque de l'usage du cannabis dans une activité illicite ;
- lorsqu'il est établi que le demandeur de l'autorisation n'a pas respecté, de manière répétée, les conditions prévues par la présente loi en ce qui concerne les autorisations qui lui ont été octroyées précédemment par l'Agence.

Article 27

La durée de validité de chaque autorisation est fixée à 10 ans renouvelable.

La demande de renouvellement de l'autorisation est soumise aux mêmes conditions que celles requises pour l'octroi de l'autorisation objet de la demande de renouvellement.

Article 28

Toute modification affectant les conditions sur la base desquelles ont été octroyées les autorisations prévues par la présente loi, doit être notifiée à l'Agence et ce, dans un délai de (30) jours à compter de la date de la survenance de ladite modification.

Article 29

Il est interdit de céder, de prêter, de louer, de transférer ou de renoncer aux autorisations visées à l'article 3 ci-dessus au profit des tiers.

Toutefois, en cas de décès du cultivateur ou du producteur titulaire de l'autorisation ou de changement substantiel de sa condition juridique avant l'achèvement de l'opération ou de l'activité objet de l'autorisation, l'Agence peut, à titre exceptionnel, accorder au mandataire des ayants droits du titulaire de l'autorisation ou à toute personne ayant un intérêt direct et avéré, sur sa demande, une autorisation temporaire dont la validité expire une fois la récolte livrée aux coopératives.

Article 30

Le retrait de l'autorisation a lieu dans les cas suivants :

1. à la demande de l'intéressé ;
 2. à l'initiative de l'Agence :
- en cas de décès du titulaire de l'autorisation ou de changement substantiel de sa condition juridique, sous réserve des dispositions du deuxième alinéa de l'article 29 ci-dessus ;
 - si le titulaire de l'autorisation ne remplit plus les conditions sur la base desquelles l'autorisation a été octroyée ;
 - si le titulaire n'a pas commencé l'exercice de l'activité objet de l'autorisation à l'expiration du délai fixé à cet effet dans le cahier des charges ;
 - en cas de suspension de l'activité objet de l'autorisation, sans motif valable, durant une période continue dépassant deux ans ;

- en cas de non respect des dispositions de la présente loi ou des autres législations relatives à l'utilisation des stupéfiants, ou en cas de manquement à l'une des obligations prévues par la présente loi ou par le cahier des charges ;
- lorsque l'intéressé se trouve dans l'un des cas d'incompatibilité prévus à l'article 36 ci-dessous.

L'autorisation ne peut être retirée par l'Agence, dans les cas prévus au paragraphe 2 du premier alinéa ci-dessus, qu'après avoir mis en demeure l'intéressé par écrit, par tout moyen prouvant la réception, aux fins de présenter ses observations dans un délai de (30) jours à compter de la réception de la mise en demeure.

La notification de la décision de retrait de l'autorisation à l'intéressé emporte l'interdiction de pratiquer l'activité ou l'opération objet de l'autorisation. L'Agence prend toutes les mesures nécessaires pour achever ladite opération ou activité.

Chapitre VII

Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis

Section première. – Création, dénomination et objet

Article 31

Il est créé sous la dénomination « Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis », un établissement public doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

Le siège principal de l'Agence est situé à Rabat. Des annexes régionales et provinciales de l'Agence peuvent être créées par décision de son conseil d'administration.

Article 32

L'Agence est soumise à la tutelle de l'Etat, laquelle a pour objet de faire respecter, par les organes compétents de l'Agence, les dispositions de la présente loi, en particulier celles relatives aux missions qui lui sont imparties et, de manière générale, de veiller à l'application de la législation et de la réglementation concernant les établissements publics.

L'Agence est également soumise au contrôle financier de l'Etat applicable aux entreprises publiques et autres organismes conformément à la législation en vigueur.

Article 33

Sous réserve des attributions dévolues aux autorités gouvernementales, aux établissements publics et aux autres organismes concernés, en vertu des textes législatifs et réglementaires en vigueur, l'Agence assure la mise en œuvre de la stratégie de l'Etat dans le domaine de la culture, de la production, de la fabrication, de la transformation, de la commercialisation, de l'exportation du cannabis et de l'importation de ses produits à des fins médicales, pharmaceutiques et industrielles.

A cet effet, l'Agence est chargée des missions suivantes:

- octroyer, renouveler et retirer les autorisations conformément aux dispositions de la présente loi ;
- veiller à l'application des dispositions de la présente loi en coordination avec les autorités publiques compétentes ;

- assurer la tenue de l'état des stocks du cannabis et fournir à l'Organisme international compétent les évaluations et informations demandées en application des engagements internationaux du Royaume du Maroc, et ce, après concertation avec les différentes autorités gouvernementales compétentes ;
- contrôler les parcelles cultivées, les unités de fabrication et de transformation du cannabis ainsi que les entrepôts de stockage pour s'assurer du respect des dispositions de la présente loi ;
- donner son avis sur les projets de textes législatifs et réglementaires relatifs à son domaine de compétence, qui lui sont soumis par le gouvernement ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées afin d'accompagner et d'encadrer les prestations de conseil au secteur public et aux professionnels concernés par les filières de production, en matière des techniques et de gestion des exploitations, de production, de valorisation et de commercialisation du cannabis, notamment par la recherche de marchés nationaux et internationaux ;
- contribuer à la protection du produit national en coordination avec les départements gouvernementaux et les institutions concernées ;
- coopérer, en vertu de conventions, avec les centres de recherche et les organismes publics et privés, nationaux et internationaux œuvrant dans le domaine du cannabis, notamment pour la certification des semences et plants ;
- élaborer les cahiers de charges et les guides de bonnes pratiques ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées afin d'encadrer les cultivateurs et les producteurs en matière du conseil concernant la lutte contre les maladies des plantes ;
- assurer le suivi sur le terrain de toutes les opérations portant sur le cannabis ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les organismes concernés afin d'encourager la femme rurale, sur la base de l'approche genre, à exercer les activités régies par la présente loi ;
- établir des données statistiques sur la culture, la production, la fabrication et la transformation du cannabis et les soumettre aux autorités gouvernementales compétentes ;
- proposer les actions et les mesures visant à mettre fin aux usages illicites du cannabis, et à sensibiliser aux risques économiques, sociaux, sanitaires et environnementaux qu'ils entraînent ;
- contribuer au développement des cultures alternatives et des activités non agricoles au profit de la population des provinces concernées en vue de mettre fin aux cultures illicites du cannabis ;
- mener, en collaboration avec les centres de recherche et les organismes publics et privés concernés, des études et des recherches relatives au cannabis et publier les travaux de recherche appliqués ;

- contribuer à faire connaître les efforts du Royaume dans le domaine des usages licites du cannabis et de ses dérivés et à renforcer la coopération bilatérale, régionale et internationale dans ce domaine ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées en vue d'encadrer et d'encourager l'organisation professionnelle de la filière du cannabis ;
- élaborer un rapport annuel sur les activités de l'Agence.

Section II. – **Organes d'administration et de gestion**

Article 34

L'Agence est administrée par un conseil d'administration et gérée par un directeur général.

Article 35

Le conseil d'administration de l'Agence se compose, outre son président, de représentants de l'Etat, des établissements et des organismes concernés par le domaine d'intervention de l'Agence et dont la liste est fixée par voie réglementaire.

Le président du conseil peut inviter aux réunions du conseil, à titre consultatif, toute personne physique ou morale des secteurs public ou privé, dont la présence lui paraît utile.

Article 36

La qualité de membre au conseil d'administration de l'Agence, d'employé à l'Agence, de fonctionnaire ou d'employé détaché auprès d'elle ou mis à sa disposition est incompatible avec l'exercice des opérations et des activités soumises au régime d'autorisation. Elle est également incompatible avec la qualité d'associé, d'actionnaire ou de membre dans l'un des organismes demandeurs d'autorisation, conformément à la présente loi.

Article 37

Le conseil d'administration dispose de tous les pouvoirs et attributions nécessaires à l'administration de l'Agence. A cet effet, il exerce, notamment, les attributions suivantes :

- élabore la stratégie de l'Agence dans le cadre des orientations fixées par le gouvernement ;
- arrête le programme d'action de l'Agence ;
- approuve l'organigramme de l'Agence qui fixe ses structures centrales et déconcentrées et leurs attributions ;
- approuve le statut particulier du personnel de l'Agence qui fixe les conditions de recrutement, le régime des rémunérations et des indemnités ainsi que le parcours professionnel du personnel ;
- établit le règlement fixant les règles et les modes de passation des marchés de l'Agence conformément aux règles et principes prévus par les textes réglementaires en vigueur ;
- arrête les conditions d'émission des emprunts et de recours aux autres formes de crédits et de financement ;
- fixe les prix des prestations de services fournis par l'Agence aux tiers ;

- arrête le budget annuel et les états prévisionnels pluriannuels ;
- approuve les comptes et décide de l'affectation des résultats ;
- approuve le rapport annuel établi par le directeur général de l'Agence ;
- décide de l'acquisition, de la cession ou de la location des biens immeubles au profit de l'Agence conformément aux règlements en vigueur ;
- décide de l'acceptation des dons et legs et des subventions de tout organisme de droit privé octroyés à l'Agence, à condition de ne pas affecter les décisions de l'Agence.

Le conseil d'administration peut donner délégation au directeur général de l'Agence pour le règlement d'affaires déterminées.

Article 38

Le conseil d'administration se réunit sur convocation de son président, à l'initiative de celui-ci ou sur demande du tiers de ses membres, au moins deux fois par an :

- avant le 30 juin pour approuver les états de synthèse de l'exercice clos ;
- avant le 30 novembre pour examiner et arrêter le budget et le programme prévisionnel de l'exercice suivant.

Le conseil d'administration peut également se réunir, aussi souvent que les besoins l'exigent, selon les mêmes modalités prévues au premier alinéa ci-dessus.

Le conseil d'administration ne délibère valablement qu'en présence des deux tiers de ses membres.

Si ce quorum n'est pas atteint, lors de la première réunion, une seconde réunion est convoquée dans les quinze (15) jours suivants. Dans ce cas, le conseil délibère sans condition de quorum.

Le conseil prend ses décisions à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

Article 39

Sous réserve des dispositions de l'article 41 ci-dessous, le conseil d'administration peut créer tout comité parmi ses membres dont il fixe la composition, les missions et les modalités de fonctionnement.

Article 40

Le directeur général de l'Agence est nommé conformément aux textes législatifs relatifs à la nomination aux fonctions supérieures. Il dispose de tous les pouvoirs et attributions nécessaires à la gestion de l'Agence. A cet effet, il :

- exécute les décisions du conseil d'administration et règle les affaires qui lui sont déléguées par ledit conseil ;
- procède à l'octroi, au renouvellement et au retrait de toutes les autorisations et de tous les documents relatifs au domaine de compétence de l'Agence ;
- assure la gestion des services de l'Agence et la coordination de leurs activités ;

- conclut les conventions visées à l'article 33 de la présente loi ;
- représente l'Agence vis-à-vis de tous les organismes publics et privés et de tout tiers et fait tous les actes conservatoires ;
- représente l'Agence en justice et peut intenter toute action judiciaire ayant pour objet la défense des intérêts de l'Agence et en informe le conseil d'administration ;
- présente un rapport annuel sur les activités de l'Agence au conseil d'administration ;
- assiste, à titre consultatif, aux réunions du conseil d'administration ou de tout autre comité qui en émane.

Le directeur général peut déléguer, sous sa responsabilité, partie de ses pouvoirs et attributions au personnel ou aux fonctionnaires qui occupent des postes de responsabilité au sein de l'Agence.

Article 41

Par dérogation aux dispositions du paragraphe 2 du premier alinéa de l'article 40 ci-dessus, les autorisations sont accordées, renouvelées ou retirées par un comité créé à cet effet par le conseil d'administration de l'Agence dont il fixe la composition et les modalités de fonctionnement, si le demandeur ou le titulaire de l'autorisation est un conjoint, descendant ou parent jusqu'au quatrième degré de l'un des membres du conseil, d'un employé de l'Agence ou d'un fonctionnaire ou employé détaché auprès d'elle ou mis à sa disposition.

Ne peuvent assister aux réunions dudit comité les membres du conseil d'administration de l'Agence, les employés et les fonctionnaires ou employés détachés auprès d'elle ou mis à sa disposition qui ont un lien de parenté, tel que déterminé ci-dessus, avec le demandeur de l'autorisation ou la personne concernée par son renouvellement ou son retrait.

Section III. – Du budget de l'Agence

Article 42

Le budget de l'Agence comprend :

1) – *En recettes* :

- les produits des activités et des services rendus par l'Agence ;
- les subventions de l'Etat, des collectivités territoriales et de tout organisme de droit public ou privé ;
- les taxes parafiscales instituées à son profit ;
- les avances remboursables provenant du Trésor ou des collectivités territoriales ;
- les produits des emprunts autorisés conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- les dons et legs ;
- les ressources diverses.

2) – *En dépenses* :

- les dépenses d'investissement ;
- les dépenses de fonctionnement ;
- le remboursement des avances et emprunts autorisés ;
- toute autre dépense en rapport avec les activités de l'Agence.

Section IV. – **Personnel de l'Agence**

Article 43

Les ressources humaines de l'Agence se composent :

- d'employés recrutés conformément aux conditions fixées dans le statut de son personnel ;
- de fonctionnaires ou d'employés détachés auprès d'elle ou mis à sa disposition.

Chapitre VIII*Régime de contrôle*Section première. – **Traçabilité du cannabis et tenue des registres**

Article 44

L'Agence doit assurer le suivi de la traçabilité du cannabis durant toutes les étapes de la filière de sa production, de sa transformation, de sa fabrication, de sa commercialisation et de son exportation et de l'importation de ses produits, notamment afin de s'assurer qu'il ne soit pas utilisé dans une activité illicite et que le cannabis produit illicitement ne soit pas utilisé dans des activités licites.

Article 45

L'Agence doit tenir les registres suivants :

- le registre des autorisations ;
- un registre concernant les différentes activités et opérations en rapport avec le cannabis ;
- le registre des stocks du cannabis.

Les titulaires des autorisations doivent tenir des registres dans lesquels doivent être consignés, notamment, les activités autorisées, la date de leur réalisation, les quantités du cannabis, de ses semences, de ses plants et de ses produits fixés par l'Agence.

Lesdits registres doivent être conservés pendant une durée de dix (10) ans et présentés lors de chaque contrôle.

Sont fixés par voie réglementaire le modèle desdits registres et les modalités de leur tenue.

Section II. – **Étiquetage et emballage des produits du cannabis**

Article 46

Tout produit du cannabis destiné à des fins médicales, pharmaceutiques ou industrielles doit comporter dans son étiquetage les mentions suivantes :

- le numéro de la ou des autorisations ;
- le nom et la quantité de la matière utilisée ;
- le nom de l'expéditeur et du destinataire.

Lesdites mentions doivent être apparentes de manière claire, facilement lisibles et indélébiles. Elles doivent être opposées sur le produit et sur son emballage, selon le cas, sans préjudice de toute autre mention prévue par les textes législatifs en vigueur en matière d'étiquetage et de présentation des substances vénéneuses et stupéfiantes et, le cas échéant, en vertu de toutes autres dispositions particulières applicables au produit concerné.

Article 47

La mention "produit de cannabis" ou du logo afférent fixé par voie réglementaire sont apposés sur tout produit obtenu conformément aux dispositions de la présente loi.

Article 48

Pour la désignation ou la publicité d'un produit, il est interdit d'utiliser la mention ou le logo visés à l'article 47 ci-dessus, si ledit produit n'a pas été obtenu conformément aux dispositions de la présente loi.

Chapitre IX*Recherche et constatation des infractions, sanctions et dispositions finales*

Article 49

Outre les officiers de police judiciaire, les agents des douanes et les agents des eaux et forêts, la recherche et la constatation des infractions aux dispositions de la présente loi sont effectuées par les agents de l'Agence commissionnés par elle à cet effet et assermentés conformément à la législation en vigueur.

L'agent ayant constaté l'infraction en dresse procès-verbal dont il transmet l'original, sans délai, au ministère public compétent et une copie à l'Agence.

L'agent ayant constaté l'infraction peut procéder à la saisie des plantes dont la culture, la production, la fabrication, la transformation, l'utilisation, la détention ou la commercialisation constitue une infraction en vertu des dispositions de la présente loi, et des objets et choses qui ont servi ou devaient servir à l'infraction et des sommes d'argent qui en proviennent, ainsi que des documents nécessaires à la preuve des infractions.

L'agent qui a procédé à la saisie en dresse un procès-verbal détaillé dont il transmet l'original, sans délai, au ministère public compétent et une copie à l'Agence.

Les procès-verbaux dressés par les agents de l'Agence, en matière de constatation des infractions aux dispositions de la présente loi, font foi jusqu'à preuve du contraire par tous moyens de preuve.

Les objets saisis sont mis à la disposition du ministère public.

Les agents peuvent, en cas de besoin, requérir le concours de la force publique conformément à la législation en vigueur.

Lesdits agents exercent également le contrôle sur les documents et sur place pour s'assurer du respect des dispositions de la présente loi et des textes pris pour son application par les titulaires des autorisations et rédigent un rapport concernant les opérations de contrôle qu'ils transmettent à l'Agence.

L'Agence peut mobiliser tous les moyens techniques disponibles, à l'échelle nationale ou internationale, pour la détection à distance des infractions.

Article 50

Sont applicables les sanctions et les mesures de sûreté prévues au dahir portant loi n° 1-73-282 du 28 rabii II 1394 (21 mai 1974) précité, dans le cas de culture, de production, de transformation, de fabrication, de transport, de commercialisation, d'exportation du cannabis ou de ses produits, semences ou plants ou leur importation sans disposer d'une autorisation valable délivrée par l'Agence.

Article 51

Sans préjudice de sanctions pénales plus graves, est puni d'un emprisonnement de trois (3) mois à deux ans et d'une amende de 5000 à 100.000 dirhams quiconque :

- procède à la culture du cannabis en dehors des périmètres visés à l'article 4 ci-dessus ou en dépassant les superficies objet de l'autorisation ;
- fournit des données et des informations mensongères qui ont donné lieu à l'octroi de l'autorisation ;
- continue, sciemment, d'être dans l'un des cas d'incompatibilité prévus à l'article 36 de la présente loi ;
- n'a pas remis la totalité de la récolte aux coopératives visées à l'article 7 de la présente loi ;
- n'a pas fait la déclaration du dommage ou de la perte subis par sa récolte du cannabis dans le délai prévu à l'article 9 de la présente loi ;
- a procédé à la destruction des récoltes du cannabis, de ses semences, de ses plants ou de ses produits sans tenir compte des dispositions de la présente loi.

En outre, le tribunal ordonne la confiscation des plantes cultivées en dehors des périmètres et superficies autorisés, des récoltes non livrées aux coopératives ainsi que des sommes d'argent qui en proviennent, le cas échéant.

Article 52

Est puni d'un emprisonnement de six (6) mois à un an et d'une amende de 10.000 à 20.000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement, quiconque empêche les agents visés à l'article 49 d'exercer leurs missions telles que fixées dans la présente loi ou entrave ledit exercice.

Article 53

Sans préjudice de sanctions pénales plus graves, est passible d'une amende de 20.000 à 100.000 dirhams toute personne physique ou morale qui ne dispose pas d'entrepôts sécurisés et surveillés pour le stockage des récoltes du cannabis, de ses semences, de ses plants ou de ses produits conformément aux dispositions des articles 13, 15 et 22 de la présente loi.

Article 54

Sans préjudice des sanctions prévues par la loi n° 13-83 relative à la répression des fraudes sur les marchandises et la loi n° 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle, est passible d'une amende de 5000 à 50.000 dirhams quiconque :

- utilise des semences ou des plants non certifiés par l'Agence ;
- ne tient pas les registres prévus au 2^{ème} alinéa de l'article 45 ci-dessus ;
- ne procède pas à l'étiquetage et à l'emballage des produits du cannabis conformément aux articles 46 et 47 de la présente loi ;
- enfreint l'interdiction prévue aux articles 13 (2^{ème} alinéa), 17 ou 48 de la présente loi.

Article 55

En cas de récidive, les sanctions prévues aux articles 50 à 54 ci-dessus sont portées au double.

Est en état de récidive quiconque, ayant fait précédemment l'objet d'une condamnation par jugement ayant acquis la force de la chose jugée pour l'une des infractions prévues par la présente loi, a commis une infraction similaire moins de cinq ans après l'expiration de la peine prononcée contre lui ou de sa prescription.

Article 56

La présente loi entre en vigueur à compter de la date de sa publication au « Bulletin officiel ». Toutefois, les dispositions nécessitant l'édiction de textes réglementaires pour leur application n'entrent en vigueur qu'après la publication desdits textes au *Bulletin officiel*.

Le texte en langue arabe a été publié dans l'édition générale du « Bulletin officiel » n° 7006 du 11 hija 1442 (22 juillet 2021).

ORGANISATION ET PERSONNEL DES ADMINISTRATIONS PUBLIQUES

TEXTES COMMUNS

Dahir n° 1-21-87 du 15 hija 1442 (26 juillet 2021) portant promulgation de la loi n° 39-21 complétant le dahir n° 1-58-008 du 4 chaabane 1377 (24 février 1958) portant statut général de la fonction publique.

LOUANGE A DIEU SEUL !

(Grand Sceau de Sa Majesté Mohammed VI)

Que l'on sache par les présentes - puisse Dieu en élever et en fortifier la teneur !

Que Notre Majesté Chérifienne,

Vu la Constitution, notamment ses articles 42 et 50,

A DÉCIDÉ CE QUI SUIT :

Est promulguée et sera publiée au *Bulletin officiel*, à la suite du présent dahir, loi n° 39-21 complétant le dahir n° 1-58-008 du 4 chaabane 1377 (24 février 1958) portant statut général de la fonction publique, telle qu'adoptée par la Chambre des représentants et la Chambre des conseillers.

Fait à Fès, le 15 hija 1442 (26 juillet 2021).

Pour contresceing :

Le Chef du gouvernement,

SAAD DINE EL OTMANI.

*

* *

Loi n° 39-21

**complétant le dahir n° 1-58-008
du 4 chaabane 1377 (24 février 1958)
portant statut général de la fonction publique**

Les dispositions du premier alinéa de l'article 4 du dahir n° 1-58-008 du 4 chaabane 1377 (24 février 1958) portant statut général de la fonction publique, tel qu'il a été modifié et complété, sont complétées comme suit :

« *Article 4 (premier alinéa).* – Le présent statut régit « Toutefois, il ne s'applique pas aux magistrats « ni aux militaires des Forces armées royales ni aux « professionnels de la santé ni aux corps des administrateurs « du ministère de l'intérieur. »

Le texte en langue arabe a été publié dans l'édition générale du « Bulletin officiel » n° 7007 du 15 hija 1442 (26 juillet 2021).

Le questionnaire



1. Sexe :

- Homme
- Femme

2. Êtes-vous :

- Médecin
- Pharmacien

3. Quelle est votre spécialité ?

Médecins

- L'oncologie.
- La réanimation /anesthésie.
- L'orthopédie.
- La rhumatologie.
- La neurologie.
- La chirurgie.
 - La chirurgie cardiaque.
 - La chirurgie esthétique, plastique et reconstructive.
 - La chirurgie générale.
 - La chirurgie maxillo-faciale.
 - La chirurgie pédiatrique.
 - La chirurgie thoracique.
 - La chirurgie vasculaire.
 - La neurochirurgie.
- La gériatrie.
- L'Oto-rhino-laryngologie.

- La néphrologie.
- L'urologie.
- La gynécologie/ obstétrique.
- La gastro-entérologie.
- La pneumologie.
- La médecine interne
- La dermatologie.
- L'endocrinologie.
- L'hématologie.
- La cardiologie
- La médecine du travail.
- La médecine générale.
- La néonatalogie.
- La pédiatrie.
- L'allergologie ou l'immunologie
- L'ophtalmologie.
- La psychiatrie.
- La radiologie.
- La biologie

Pharmaciens

- Pharmaciens d'officine
- Pharmaciens biologiste
- Pharmaciens cliniciens
- Pharmaciens hospitaliers
- Industrie pharmaceutique

4. Dans quel secteur travaillez-vous ?

- Secteur privé

○ Secteur publique

5. Avez-vous entendu parler du projet de loi pour la légalisation du cannabis à des fins médicales et thérapeutiques au Maroc ?

○ Oui

○ Non

6. Êtes-vous pour ou contre la prescription et/ou la dispensation du cannabis à usage thérapeutique ?

○ Pour

○ Contre

7. Selon vous la prescription de produits à base de cannabis doit être

○ Réservée aux médecins spécialistes des maladies concernées et qui exercent dans des centres de référence

○ A tous les médecins quelle que soit leur spécialité

8. Selon vous À quels malades le cannabis pourrait-il être prescrit ?

○ A tout patient souffrant de douleur chronique

○ Les patients dont les douleurs ne cèdent pas avec des antalgiques traditionnels

○ Tous les patients quel que soit leur âge

○ Uniquement aux patients majeurs

9. Selon vous le cannabis doit être utiliser

○ En milieu hospitalier

○ En ambulatoire

○ Les deux

10. Pensez-vous que le cannabis est un anti douleur efficace ?

○ Oui

- Non

11. Selon vous, la légalisation du cannabis aura-t-elle principalement des effets positifs ou négatifs sur la santé des marocains ?

- Positifs
- Négatifs
- Ni l'un ni l'autre/Je ne sais pas

12. Selon vous, la légalisation du cannabis aura-t-elle des effets positifs ou négatifs sur le plan social pour les marocains (p. ex., justice, activité criminelle) ?

- Positifs
- Négatifs
- Ni l'un ni l'autre/Je ne sais pas

13. Selon vous, la consommation de cannabis chez les marocains augmentera-t-elle après la légalisation ?

- Oui, je crois qu'elle augmentera
- Non, je crois qu'elle demeurera la même
- Ni l'un ni l'autre/Je ne sais pas

14. Selon vous, assistera-t-on à une augmentation de la consommation de cannabis chez les jeunes marocains qui n'ont pas atteint l'âge légal ?

- Oui, je crois qu'elle augmentera
- Non, je crois qu'elle demeurera la même
- Ni l'un ni l'autre/Je ne sais pas

15. Pensez-vous être à l'aise de discuter de la consommation de cannabis avec vos patients/clients ?

- oui, je le serais
- Non, je ne le serais pas
- Je ne sais pas

16. Selon vous sous quelle forme le cannabis doit être administré aux patients ?

- Gélule

- séché pour inhalation
- Infusion
- Fumé
- Huile à mettre sous la langue

17.. Avez-vous déjà reçu une formation sur le cannabis ?

- Oui
- Non

18. Quelles sont vos connaissances sur le cannabis ?

- Mécanisme d'action
- Indications
- Effets indésirables
- Contre-indications
- Interactions médicamenteuses
- Je n'ai pas de connaissance sur le cannabis

19. Pensez-vous qu'il puissent y avoir un usage détourné avec un médicament à base de cannabis ?

- Oui
- Non

20. Craigniez-vous que la mise en évidence des bienfaits du cannabis pourrait accroître la consommation de cette substance ?

- Oui
- Non

21. Selon vous la légalisation du cannabis permettrait un meilleur contrôle de l'Etat sur la qualité et quantité des plantes consommés ?

- Oui
- Non

22. Pensez-vous que la consommation pour la 1ère fois du cannabis à des fins thérapeutiques est une entrée dans la dépendance ?

- Oui
- Non



Bibliographies



- [1] S. N. Raja *et al.*, « The revised International Association for the Study of Pain

definition of pain: concepts, challenges, and compromises », *Pain*, vol. 161, n° 9, p. 1976-1982, sept. 2020, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

- [2] « Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice ».
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019660/> (consulté le 21 mai 2021).
- [3] consulter le « <https://www.utpjournals.press/doi/epdf/10.3138/ptc-2020-0124-gef> ».
- [4] consulter le « <https://www.interclud-occitanie.fr/actualites-et-reglementation/actualites-douleur/eid/2414/liasp-propose-une-nouvelle-definition-de-la-douleur> ».
- [5] consulter le « https://www.cairn.info/revue-infokara-2021-2-page-66.htm?ref=doi#xd_co_f=MmVINTkyYmMtNTQ4ZS00MGVklWI2ZmUtOWVjYTNhZjIxODA4~ »,
- [6] I. Urits *et al.*, « Utilization of Magnesium for the Treatment of Chronic Pain », *Anesthesiol. Pain Med.*, vol. 11, n° 1, févr. 2021, doi: 10.5812/aapm.112348.
- [7] J. Scholz *et al.*, « The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain », *Pain*, vol. 160, n° 1, p. 53-59, janv. 2019, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- [8] D. Broucker, « La douleur globale / totale », p. 9.
- [9] S. Meyer, « The IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) », p. 36.

- [10] P. Vergne-Salle et P. Bertin, « Douleur chronique et neuroinflammation », *Rev. Rhum.*, vol. 88, n° 6, p. 417-423, déc. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2021.02.025.
- [11] S. Perrot *et al.*, « The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain », *Pain*, vol. 160, n° 1, p. 77-82, janv. 2019, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001389.
- [12] « Salazar MF. Cortical plasticity related to chronic pain in a continuous interaction of neuronal and mental processes, http://www.cogcrit.umn.edu/docs/FernandezSalazar_v8.shtml (accessed 17 August 2020). ».
- [13] P. Bertin et P. Vergne-Salle, « Douleur et inflammation », *Rev. Rhum.*, vol. 86, p. A25-A29, nov. 2019, doi: 10.1016/S1169-8330(19)30354-0.
- [14] D. Sène, « Neuropathie des petites fibres : mise au point diagnostique, étiologique et thérapeutique », *Rev. Rhum.*, vol. 85, n° 5, p. 441-447, oct. 2018, doi: 10.1016/j.rhum.2017.10.019.
- [15] « Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348: f7656. ».
- [16] A. Morier, A. Lallemand, et P. Romeu, « Pratique de la rééducation sensitive des douleurs neuropathiques », *Douleurs Éval. - Diagn. - Trait.*, vol. 20, n° 4, p. 175-182, sept. 2019, doi: 10.1016/j.douler.2019.07.009.
- [17] O. Renard, S. Corbin, Y. Drouet, C. Lasset, et G. Chvetzoff, « Cannabis et prise en charge antalgique : quelles conséquences sur la prescription d'opioïdes forts ? Étude observationnelle au centre Léon-Bérard d'une population de patients atteints d'un cancer du poumon », *Douleur Analgésie*, vol. 32, n° 2, p. 82-86, juin 2019, doi: 10.3166/dea-2019-0059.

- [18] « Szasz T. Pain and Pleasure: A Study of Bodily Feelings. Syracuse University Press, 1988. ».
- [19] C. Perruchoud, É. Albrecht, V. Moret, É. Andrieux-Chastonay, C. Berna, et S. Bloc, *Manuel pratique d'algologie: prise en charge de la douleur chronique*. 2017.
- [20] D. L. Ellison, « Physiology of Pain », *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, vol. 29, n° 4, p. 397-406, déc. 2017, doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.001.
- [21] « Physiologie de la douleur recap-ide.blogspot.com/2014/11/la-douleur-physiologie.html ».
- [22] A. Lev, « Distance runners in a dys-appearance state – Reconceptualizing the perception of pain and suffering in times of bodily distress », *Qual. Res. Sport Exerc. Health*, vol. 13, n° 3, p. 473-487, mai 2021, doi: 10.1080/2159676X.2020.1734647.
- [23] « <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-021-06285-4> ».
- [24] L. Stéphanie, « Stimulations vibratoires transcutanées : applications en rééducation de la main », p. 59.
- [25] consulter le « [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470255/Physiology, Nociceptive Pathways](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470255/Physiology,NociceptivePathways) ».
- [26] W. Zieglgänsberger, « Substance P and pain chronicity », *Cell Tissue Res.*, vol. 375, n° 1, p. 227-241, janv. 2019, doi: 10.1007/s00441-018-2922-y.
- [27] J. Calop, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 2012. Consulté le: 31 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10890552>
- [28] P. R. Monsef, « Présentée et soutenue publiquement le 31/05/2018, devant le jury composé de », p. 127.

- [29] J. Kasouati et R. Abouqal, « L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ L'ADULTE- OBJECTIFS ET OUTILS THE EVALUATION OF PAIN IN THE ADULT - OBJECTIVES AND TOOLS », *Mise Au Point*, vol. 21, p. 7, 2017.
- [30] « Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. Handbook of pain assessment. New York: The Guilford Press; 1992. p. 135-51. ANAES. ».
- [31] « Services des recommandations et références professionnelles. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Février 1999 ».
- [32] « Melzack R. The McGill Pain Questionnaire : major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99. Boureau F, Luu M, Doubrère JF, Gay C. Élaboration d'un questionnaire d'autoévaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le Mc Gill Pain Questionnaire de Melzack. *Thérapie* 1984; 39: 119-29. ».
- [33] « Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361- 70. Guelfi JD. ».
- [34] « Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I et al. (2003). A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HITTM). *Qual Life Res* 12:953–961. ».
- [35] « Stewart WF, Lipton RB, White J, Dowson A, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53: 988-94 ».
- [36] P. Coudert et E. Decrozant, « Les médicaments de la douleur », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 603, p. 31-35, févr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2020.12.012.

- [37] G. W. Przybyła, K. A. Szychowski, et J. Gmiński, « Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action », *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 48, n° 1, p. 3-19, janv. 2021, doi: 10.1111/1440-1681.13392.
- [38] « What dose of paracetamol for older people? », *Drug Ther. Bull.*, vol. 56, n° 6, p. 69-72, juin 2018, doi: 10.1136/dtb.2018.6.0636.
- [39] consulter le « <http://www.ofma.fr/douleur-paracetamol-pharmacovigilance-pharmacologie/image-pharmacologie-paracetamol/> ».
- [40] J. C. McCrae, E. E. Morrison, I. M. MacIntyre, J. W. Dear, et D. J. Webb, « Long-term adverse effects of paracetamol - a review: Long-term adverse effects of paracetamol », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, n° 10, p. 2218-2230, oct. 2018, doi: 10.1111/bcp.13656.
- [41] A. Majjad, Z. Benyahya, H. Toufik, A. E. Maghraoui, et L. Achemlal, « L'adhérence aux règles de bon usage des anti-inflammatoires non-stéroïdiens : enquête auprès des médecins marocains. », p. 6.
- [42] « anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). Quelles différences d'efficacité, quels effets indésirables, quels critères de sélection ».
- [43] S. Bindu, S. Mazumder, et U. Bandyopadhyay, « Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 180, p. 114147, oct. 2020, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- [44] A. Serrie, C. Delorme, M.-L. Navez, et F. Aubrun, *Médecine de la douleur pour le praticien*. 2020.
- [45] consulter le « https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/actualite_sur_lhepatotoxicite_des_anti_inflammatoires_non_steroidiens_311407/article.phtml?tab=images ».

- [46] « <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information> ».
- [47] V. Chidambaran, S. Sadhasivam, et M. Mahmoud, « Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management », *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 30, n° 3, p. 349-356, juin 2017, doi: 10.1097/ACO.0000000000000455.
- [48] « Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012 Feb;6(1):11-6. ».
- [49] « oore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1046-51. ».
- [50] « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ansmDate d'approbation: 10/2020 ».
- [51] S. Nakhaee, C. Hoyte, R. C. Dart, M. Askari, R. J. Lamarine, et O. Mehrpour, « A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment », *Forensic Toxicol.*, vol. 39, n° 2, p. 293-310, juill. 2021, doi: 10.1007/s11419-020-00569-0.
- [52] H. Harkouk, L. Ichou, A. Kassoul, et D. Fletcher, « Le tramadol : un ami ou un ennemi ? », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 22, n° 3, p. 164-167, juin 2018, doi: 10.1016/j.pratan.2018.04.001.
- [53] « <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140757.htm>"RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT" ».
- [54] P. M. Abdelaziz, « PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR : », p. 163.

- [55] B. Calvino, « La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur », *Douleurs Éval. - Diagn. - Trait.*, vol. 20, n° 2, p. 63-77, avr. 2019, doi: 10.1016/j.douler.2019.02.005.
- [56] « Tubaro E, Borelli G, Croce C, et al. Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656–666 ».
- [57] H. Bouchenaki, M. Bégou, L. Magy, R. Hajj, et C. Demiot, « Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques », *Therapies*, vol. 74, n° 6, p. 633-643, déc. 2019, doi: 10.1016/j.therap.2019.04.003.
- [58] F. Pellati, V. Borgonetti, V. Brighenti, M. Biagi, S. Benvenuti, et L. Corsi, « *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer », *BioMed Res. Int.*, vol. 2018, p. 1-15, déc. 2018, doi: 10.1155/2018/1691428.
- [59] K. Afsahi, « La construction socio-économique du cannabis au Maroc », *Tempo Soc.*, vol. 29, n° 2, p. 16, 2017.
- [60] E. Osterberger, U. Lohwasser, D. Jovanovic, J. Ruzicka, et J. Novak, « The origin of the genus *Cannabis* », *Genet. Resour. Crop Evol.*, déc. 2021, doi: 10.1007/s10722-021-01309-y.
- [61] S. Pisanti et M. Bifulco, « Medical *Cannabis* : A plurimillennial history of an evergreen », *J. Cell. Physiol.*, vol. 234, n° 6, p. 8342-8351, juin 2019, doi: 10.1002/jcp.27725.
- [62] S. A. Bonini *et al.*, « *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history », *J. Ethnopharmacol.*, vol. 227, p. 300-315, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
- [63] C. Gokhale et R. Bhardwaj, « Brief study of *Cannabis sativa*: A Review », vol. 5, n° 0972, p. 8, 2018.

- [64] The Angiosperm Phylogeny Group, « An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV », *Bot. J. Linn. Soc.*, vol. 181, n° 1, p. 1-20, mai 2016, doi: 10.1111/boj.12385.
- [65] P. M. M. Fofana, « Présentée et soutenue publiquement le 22/05/2021 devant la Faculté de Pharmacie », p. 83.
- [66] A. S. Monthony, S. R. Page, M. Hesami, et A. M. P. Jones, « The Past, Present and Future of Cannabis sativa Tissue Culture », p. 28, 2021.
- [67] P. Alves, C. Amaral, N. Teixeira, et G. Correia-da-Silva, « Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol », *Pharmacol. Res.*, vol. 157, p. 104822, juill. 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104822.
- [68] T. Gülck et B. L. Møller, « Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis », *Trends Plant Sci.*, vol. 25, n° 10, p. 985-1004, oct. 2020, doi: 10.1016/j.tplants.2020.05.005.
- [69] J. A. Hartsel, J. Eades, B. Hickory, et A. Makriyannis, « Cannabis sativa and Hemp », in *Nutraceuticals*, Elsevier, 2016, p. 735-754. doi: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X.
- [70] S. R. Sommano, C. Chittasupho, W. Ruksiriwanich, et P. Jantrawut, « The Cannabis Terpenes », *Molecules*, vol. 25, n° 24, p. 5792, déc. 2020, doi: 10.3390/molecules25245792.
- [71] « La Botanique de la Marijuana », p. 78.
- [72] K. Afsahi, « Rif–Californie : la violence environnementale à l'ère des nouveaux marchés du cannabis », *Int. Dev. Policy Rev. Int. Polit. Dév.*, n° 12, Art. n° 12, sept. 2020, doi: 10.4000/poldev.3888.

- [73] S. N. Narouze, Éd., *Cannabinoids and Pain*. Cham: Springer International Publishing, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-69186-8.
- [74] Meccariello *et al.*, « The Epigenetics of the Endocannabinoid System », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 3, p. 1113, févr. 2020, doi: 10.3390/ijms21031113.
- [75] H.-C. Lu et K. Mackie, « Review of the Endocannabinoid System », *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, vol. 6, n° 6, p. 607-615, juin 2021, doi: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
- [76] A. C. Howlett et M. E. Abood, « CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology », in *Advances in Pharmacology*, vol. 80, Elsevier, 2017, p. 169-206. doi: 10.1016/bs.apha.2017.03.007.
- [77] G. Navarro *et al.*, « Pharmacological data of cannabidiol- and cannabigerol-type phytocannabinoids acting on cannabinoid CB1, CB2 and CB1/CB2 heteromer receptors », *Pharmacol. Res.*, vol. 159, p. 104940, sept. 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104940.
- [78] A. Sulcova*, « Pharmacodynamics of cannabinoids », *Arch. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 3, n° 1, p. 011-018, mai 2019, doi: 10.29328/journal.apps.1001013.
- [79] M. A. Pineau, « Cannabinoïdes en thérapeutique : état des lieux, et étude clinique des modalités de consommation du cannabis chez des patients douloureux pendant 12 mois », p. 123.
- [80] J.-C. Alvarez, E. Pape, S. Grassin-Delyle, et A. Knapp, « Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 27, n° 1, p. 23-32, mars 2015, doi: 10.1016/j.toxac.2014.09.054.
- [81] S. Zou et U. Kumar, « Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 3, p. 833, mars 2018, doi: 10.3390/ijms19030833.

- [82] « <https://hokaran.com/blogs/media/le-systeme-endocannabinoide-effets-cannabis> ».
- [83] P. Castel *et al.*, « Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l’heure du débat sur sa dépénalisation en France », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 48, n° 4, p. 384-392, avr. 2020, doi: 10.1016/j.gofs.2020.01.024.
- [84] « Cannabinoïdes et douleur: what else? Dr LOUIS Frédéric Anesthésie-Algologie Conseils nutritionnels en douleur CHC-Ste Elisabeth ».
- [85] H.-C. Lu et K. Mackie, « An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System », *Biol. Psychiatry*, vol. 79, n° 7, p. 516-525, avr. 2016, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
- [86] S. Lauwagie, « Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors », *P Harmacologie*, vol. 20, p. 11, 2006.
- [87] C. J. Lucas, P. Galettis, et J. Schneider, « The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, n° 11, p. 2477-2482, nov. 2018, doi: 10.1111/bcp.13710.
- [88] C. Sorin, « Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale? », p. 121, 2017.
- [89] J. C. Alvarez, « Cannabis : quels examens biologiques en milieu hospitalier ? », *Presse Médicale Form.*, vol. 1, n° 3, p. 278-284, sept. 2020, doi: 10.1016/j.lpmfor.2020.05.022.
- [90] M. R. Amin et D. W. Ali, « Pharmacology of Medical Cannabis », in *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, vol. 1162, A. N. Bukiya, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 151-165. doi: 10.1007/978-3-030-21737-2_8.

- [91] consulter le « https://www.researchgate.net/figure/Metabolisme-du-THC-chez-letre-humain-Adapte-de-la-reference-56_fig3_224817893 ».
- [92] Organisation mondiale de la Santé, *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance : quarante et unième rapport*. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2021. Consulté le: 27 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344328>
- [93] « 5 MÉCANISMES PHARMACOLOGIQUES DE LA DÉPENDANCE ET DE LA TOLÉRANCE AU TABAC From the book La tabacologie Farzam Ghaemmaghami p197 ».
- [94] N. Jayakumar, M. Chaiton, R. Goodwin, R. Schwartz, S. O'Connor, et P. Kaufman, « Co-use and Mixing Tobacco With Cannabis Among Ontario Adults », *Nicotine Tob. Res.*, vol. 23, n° 1, p. 171-178, janv. 2021, doi: 10.1093/ntr/ntz238.
- [95] Canada et Santé Canada, *Le cannabis cr??e-t-il une d??pendance?.* 2018. Consulté le: 27 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/weekly_acquisitions_list-ef/2018/18-51/publications.gc.ca/collections/collection_2018/sc-hc/H14-264-3-2018-fra.pdf
- [96] E. A. Romero-Sandoval, A. L. Kolano, et P. A. Alvarado-Vázquez, « Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain », *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 19, n° 11, p. 67, nov. 2017, doi: 10.1007/s11926-017-0693-1.
- [97] J.-M. Delile et J.-P. Couteron, « Cannabis et santé », *Prat. En Santé Ment.*, vol. 63année, n° 2, p. 9, 2017, doi: 10.3917/psm.172.0009.
- [98] A. Benyamina et L. Blecha, « Cannabis et analgésie », *Douleur Analgésie*, vol. 25, n° 2, p. 78-82, juin 2012, doi: 10.1007/s11724-012-0294-8.

- [99] N. Leleu-Chavain, C. Biot, P. Chavatte, et R. Millet, « Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB₂: Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 5, p. 523-528, mai 2013, doi: 10.1051/medsci/2013295016.
- [100] A.-P. Trouvin et S. Perrot, « Cannabis : enjeux et risques en médecine de la douleur », *Douleur Analgésie*, vol. 32, juin 2019, doi: 10.3166/dea-2019-0062.
- [101] « A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain J Pain Res. 2020; 13: 399–410. Published online 2020 Feb 14. doi: 10.2147/JPR.S240011 ».
- [102] « MONOGRAPHIE DE PRODUIT SATIVEX 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol (de Tetranabinex® – extrait de Cannabis sativa L.) et 25 mg/mL de cannabidiol (de Nabidiolex® – extrait de Cannabis sativa L.) Vaporisateur buccal Analgésique cannabinoïde 30 mars 2012 ».
- [103] R. T. Abboud et H. D. Sanders, « Effect of Oral Administration of Delta-9-Tetrahydrocannabinol on Airway Mechanics in Normal and Asthmatic Subjects », *Chest*, vol. 70, n° 4, p. 480-485, oct. 1976, doi: 10.1378/chest.70.4.480.
- [104] « FICHE CONSEIL Professionnel marinol dronabinol », mai 2018.
- [105] « MONOGRAPHIE DE PRODUIT NMARINOL® dronabinol (delta-9-tétrahydrocannabinol; Δ9-THC) Capsules de 2,5 mg et 5 mg Antiémétique Le 1 janvier 2011 ».
- [106] « MONOGRAPHIE DE PRODUIT TEVA-NABILONE Nabilone Capsules de 0,5 mg et 1 mg Antiémétique », avr. 2012.
- [107] « RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Epidyolex 100 mg/mL, solution buvable <http://www.ema.europa.eu> ».

- [108] O. Bertrand, « présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de médecine générale par », p. 272.
- [109] Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, Board on Population Health and Public Health Practice, Health and Medicine Division, et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2017, p. 24625. doi: 10.17226/24625.
- [110] « Réglementer l'industrie du cannabis et les cliniques de cannabis médical : Une nécessité », p. 6.
- [111] E. A. Romero-Sandoval, J. E. Fincham, A. L. Kolano, B. N. Sharpe, et P. A. Alvarado-Vázquez, « Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations », *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 38, n° 6, p. 651-662, juin 2018, doi: 10.1002/phar.2115.
- [112] D. I. Abrams, P. Couey, S. B. Shade, M. E. Kelly, et N. L. Benowitz, « Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 90, n° 6, p. 844-851, déc. 2011, doi: 10.1038/clpt.2011.188.
- [113] « <https://profiles.wustl.edu/en/publications/the-effect-of-medicinal-cannabis-on-pain-and-quality-of-life-outc> ».
- [114] K. F. Boehnke, E. Litinas, et D. J. Clauw, « Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain », *J. Pain*, vol. 17, n° 6, p. 739-744, juin 2016, doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.002.

- [115] S. S. Stith, J. M. Vigil, I. M. Adams, et A. P. Reeve, « Effects of Legal Access to Cannabis on Scheduled II–V Drug Prescriptions », *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 19, n° 1, p. 59-64.e1, janv. 2018, doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.017.
- [116] J. W. Busse et J. MacKillop, « Medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: Summary of a Rapid Recommendation », *J. Mil. Veteran Fam. Health*, p. e20210056, sept. 2021, doi: 10.3138/jmvfh-2021-0056.
- [117] « Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues », p. 132.
- [118] « Convention unique sur les stupéfiants de 1961 ».
- [119] M. K. Maharajan *et al.*, « Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? », *J. Anesth.*, vol. 34, n° 1, p. 95-103, févr. 2020, doi: 10.1007/s00540-019-02680-y.
- [120] K. Afsahi, « La construction socio-économique du cannabis au Maroc », *Tempo Soc.*, vol. 29, n° 2, p. 16, 2017.
- [121] P.-A. Chouvy, « Le kif, l'avenir du Rif ? Variété de pays, terroir, labellisation, atouts d'une future légalisation », *Belgeo*, n° 1, janv. 2020, doi: 10.4000/belgeo.41353.
- [122] « <https://www.cg.gov.ma/fr/solr-search/content?keys=cannabis> ».
- [123] I. Obradovic, « La légalisation du cannabis aux États-Unis », p. 32.
- [124] « MICHKA, Le cannabis médical, du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse, Mama éditions. 2013. ».
- [125] « le quotidien du pharmacien, “Le cannabis médical autorisé en Allemagne,” 3320, 26-Jan-2017. ».
- [126] « Dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses(1) ».

- [127] M. Ben Amar¹, « Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts », *Drogue Santé Société*, vol. 2, n° 2, juill. 2004, doi: 10.7202/008535ar.
- [128] R. J. Huntsman *et al.*, « Améliorer la réglementation du cannabis médical au Canada pour mieux servir les patients pédiatriques », *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 193, n° 48, p. E1864-E1867, déc. 2021, doi: 10.1503/cmaj.202169-f.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 40

سنة : 2022

مكان القنب العلاجي في علاج الألام المزمنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة أسماء ذباغ إبريز

المزودة في 02 غشت 1997 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الماريجوانا؛ القنب الطبي؛ الألم المزمن؛ نظام أوندوكانينويدي البشري؛
تنظيم القنب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية
مشرف	السيدة مينة أيت القاضي أستاذة في علم السموم
عضو	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضو	السيد رشيد التجاري أستاذ في الأدوية والعقاقير