

Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France »

Synthèse de la séance du 12 novembre 2018

Membres du Comité, présents :

Président :

Nicolas AUTHIER

Professionnels de santé :

Georges BROUSSE

Laure COPEL

Gilles EDAN

Béchir JARRAYA

Ivan KRAKOWSKI

Serge PERROT

Représentants des associations de patients :

Elodie BÉGUÉ

Pascal DOUEK

Annie LE PALEC

Catherine SEBIRE

Sciences humaines et Éthique médicale :

Sophie CROZIER

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Nathalie RICHARD, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO)

Secrétariat du Comité [ANSM - Direction des situations d'urgence, des affaires scientifiques et de la stratégie européenne - DSSE, Pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)] :

Corinne CHARDAVOINE

Patricia ESTRELLA

Marie-Lise MIGUERES

Émilie NENOFF

Intervenants externes :

Emilie BOUQUET, Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances – Addictovigilance (CEIP-A) de Poitiers (en visioconférence) pour l'évaluation des risques associés au cannabis - Données du réseau d'addictovigilance

Luc DE HARO, Centre Antipoison (CAP-TV) de Marseille pour l'évaluation des risques associés au cannabis - Données de toxicovigilance

Emilie JOUANJUS, Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances – Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse (en visioconférence) pour les données sur les effets cardiovasculaires associés à l'utilisation du cannabis

Personnes externes auditionnées :

Jean-Claude ALVAREZ, Académie nationale de pharmacie
Philippe ANDRIEUX, Principes Actifs
Bernard BASSET, Fédération Française d'Addictologie (FFA)
Patrick BAUDRU, Epilepsie France
Olivier BERTRAND, NORML France (National organisation for the reform of marijuana law)
Béchir BOUDERBALA, NORML France
Claude BRONNER, Collège de Médecine Générale (CMG)
Pascale COUSIN, Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP)
Patrick DAIMÉ, Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM)
Florence DELAMOYE, France Parkinson
Jean-Michel DELILE, Fédération Addiction (FA)
Marie FUZZATI, France Parkinson
Marie-Madeleine GILANTON, Alliance Maladies Rares (Association Apaiser S & C)
Jacques LECA, Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine (UFCM iCARE)
Fabienne LOPEZ, Principes Actifs
Ingrid METTON, Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine (UFCM iCARE)
Alain SERRIE, Académie nationale de médecine
Carine WOLF-THAL, Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP)

Participants de l'ANSM :

Alban COUDOUEL, Direction de la communication et de l'information (DIRCOM), Pôle Digital, médias et veille, responsable des réseaux sociaux (Community manager)

Participants externes : prestataires vidéo et rédaction de compte rendu

Adeline JOUAN, rédactrice (société Codexa)
François-Marie LELAY, technicien vidéo (société 3.0 Production)
Gérald LOBIDEL, technicien vidéo (société 3.0 Production)

Ordre du jour réalisé :

1	Audition des professionnels de santé	4
.1.1	Académie nationale de médecine.....	4
.1.2	Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM)	4
.1.3	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP)	6
.1.4	Académie nationale de pharmacie	8
.1.5	Collège de la Médecine Générale (CMG).....	10
.1.6	Fédération française d'addictologie (FFA).....	11
.1.7	Fédération addiction (FA).....	12
2	Audition des associations de patients	13
.2.1	Épilepsie France	13
.2.2	France Parkinson	15
.2.3	Alliance Maladies Rares.....	16
.2.4	Principes Actifs	17
.2.5	Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine (UFCM iCARE).....	18
3	NORML France (national organization for the reform of marijuana law)	20
4	Évaluation des risques associés au cannabis	22
.4.1	Données de toxicovigilance	22
.4.2	Données du réseau d'addictovigilance	23
.4.3	Données sur le risque cardiovasculaire associé à l'utilisation du cannabis	24
5	Temps de débat du Comité	25

Le quorum est atteint avec 8 membres présents, puis 11 avec l'arrivée de Georges Brousse, Gilles Edan et Ivan Krakowski durant le point 1.1, puis 12 avec l'arrivée d'Élodie BÉGUÉ durant le point 1.3. et 13 avec l'arrivée de Sophie CROZIER durant le point 1.5.

Le président ouvre la séance à 9 heures 52.

1 Audition des professionnels de santé

.1.1 Académie nationale de médecine

Le Professeur Alain SERRIE rejoint la séance au nom de l'Académie nationale de médecine.

Le docteur Patrick DAIMÉ rejoint la séance au nom de l'Ordre des médecins.

Alain SERRIE rappelle que la prévalence des douleurs chroniques varie en fonction de leur mécanisme physiopathologique. À ce titre, les douleurs rebelles, pour lesquelles les patients se trouvent en échec thérapeutique, sont les douleurs neuropathiques, qui concerneraient 6,9 % de la population.

Ces patients, qui consultent les structures de prise en charge de la douleur chronique, peuvent nécessiter une prise en charge complète et pluridisciplinaire, ou la mise en place de thérapeutiques spécifiques. Ils doivent faire l'objet d'une évaluation psychologique, voire psychiatrique, et d'une prise en charge globale.

La prise en charge des douleurs neuropathiques s'appuie sur les données disponibles, en respectant les recommandations des sociétés scientifiques. Elle concerne des patients auxquels l'ensemble de la pharmacologie disponible a été proposée, y compris l'hospitalisation pour la mise en place de perfusions de tricycliques, ou encore de nombreuses thérapies hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : perfusions de kétamine, stimulation magnétique transcrânienne, cryothérapie, acupuncture, auriculothérapie, etc.

Divers antidépresseurs tricycliques et ISRNA sont indiqués pour la prise en charge des douleurs neuropathiques. Ils offrent un taux de réponse d'environ 30 %. S'y ajoutent certains antiépileptiques et opiacés.

D'après les travaux de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), les données cliniques font état d'un intérêt réel, mais modeste du tétrahydrocannabinol (THC) dans le traitement des douleurs neuropathiques. En revanche, aucun intérêt n'est observé pour les autres douleurs chroniques, comme les douleurs ostéo-articulaires.

George BROUSSE rejoint la séance.

Une enquête nationale menée dans 28 centres regroupant 191 patients fait quant à elle apparaître, parmi les patients traités, une réduction de 30 % à 50 % de l'intensité de la douleur, et un soulagement du même ordre.

Une incertitude demeure cependant quant à la tolérance à long terme de ces traitements.

Gilles EDAN rejoint la séance.

Alain SERRIE recommande ainsi de limiter la prescription de cannabis médical aux centres spécialisés de la douleur ou de la sclérose en plaques (SEP). Les risques liés au cannabis s'avèrent en effet non négligeables au sein de populations fragilisées.

En pratique, l'initiation et le suivi seraient réservés aux structures spécialisées dans la douleur, afin de garantir une prise en charge optimale, pluridisciplinaire, incluant une analyse psychologique et psychiatrique et un dépistage des comportements addictifs. Les bonnes pratiques recommandées pour les opioïdes devraient également être suivies.

Il conviendrait par ailleurs de réaliser des enquêtes sous l'égide de l'ANSM et de la SFETD pour connaître la réalité des pratiques et du service médical rendu aux patients par l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Des études seront nécessaires pour évaluer le bénéfice du cannabis pour les patients en échec thérapeutique.

Enfin, l'autorisation du cannabis thérapeutique ne devra pas être interprétée comme un message d'incitation à l'usage de cannabis pour des populations fragilisées ou des adolescents.

Ivan KRAKOWSKI rejoint la séance.

.1.2 Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM)

Patrick DAIMÉ souligne que les positionnements parfois dogmatiques, le discours politique flou, les statuts discordants des produits et les enjeux financiers importants entretiennent, sur la question du

cannabis, des doutes, incertitudes et ambivalences, ainsi qu'un *statu quo* législatif depuis près de 50 ans. Ces éléments invitent à un large débat citoyen sur le statut du produit et imposent une démarche scientifique et professionnelle.

De nombreuses études font état des effets thérapeutiques du cannabis, de nature à légitimer l'introduction de dérivés du cannabis dans la pharmacopée. La toxicité, le potentiel addictif et le risque de mésusage du produit ne sauraient cependant être négligés. La multiplicité des composants du cannabis et la variabilité des teneurs imposent de mener des recherches pour assurer un usage thérapeutique d'efficacité démontrée et d'emploi sécurisé.

Le THC est responsable d'effets psychoactifs euphorisants, antalgiques, et joue un rôle dans la régulation immunitaire. Il bénéficie, associé au cannabidiol (CBD), d'une AMM pour le Sativex. Le CBD limiterait les effets psychoactifs du THC, ainsi que les crises d'épilepsie. L'Epidyolex fait ainsi l'objet d'une ATU pour les épilepsies résistantes. Le dronabinol (Marinol) ou THC de synthèse, fait également l'objet d'une ATU. Le ratio entre THC et CBD apparaît en outre déterminant dans la manifestation des effets.

Certains des principes énoncés dans le Code de déontologie médical s'avèrent particulièrement sensibles au regard de cette question :

- l'indépendance professionnelle : les actes professionnels doivent être déterminés uniquement par le jugement de la conscience du médecin et des références à ses connaissances scientifiques, dans le seul intérêt du patient ;
- la non-discrimination dans l'accès au soin : le médecin doit s'efforcer, par sa considération et son estime, de rétablir une égalité entre les patients, sans leur imposer ses opinions personnelles ;
- la liberté de prescription, dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises par la science, tout écart à la règle devant être justifié par des raisons objectives ;
- le cadre habituel des prescriptions ;
- l'information et le consentement du patient ;
- le soulagement des souffrances, en s'abstenant de toute obstination déraisonnable, et après une évaluation rigoureuse des risques et bénéfices escomptés ;
- le caractère personnel de l'exercice de la médecine.

Le statut actuel du cannabis ne doit pas interférer avec la réflexion quant à son usage thérapeutique. Ainsi, son caractère illicite ne saurait occulter ses effets thérapeutiques, mais ces derniers ne sauraient être utilisés pour légaliser ce produit sans débat sociétal. Un cadre légal de prescription doit garantir la sécurité des patients et la sérénité des prescripteurs. L'usage du cannabis doit par ailleurs répondre à toutes les obligations imposées au médicament.

Malgré le cadre légal actuel, les attentes sociétales, la réalité de la consommation de cette substance, et la publication d'études mettant en évidence des effets thérapeutiques, les prises de décisions doivent conserver un caractère strictement professionnel. Outre les évaluations habituelles, une attention particulière devra être portée au risque de mésusage et d'addiction.

Gilles EDAN estime qu'au-delà des centres antidouleur, les centres ressources et de compétences développés dans le cadre du plan Maladies neurodégénératives devraient également accéder à la prescription des produits, notamment pour la SEP, l'épilepsie, ou les maladies neurologiques invalidantes.

Alain SERRIE exprime son accord sur ce point, en mentionnant également les centres de recherche sur les maladies rares.

Laure COPEL relève qu'au-delà de la douleur, d'autres symptômes peuvent être soulagés par l'usage du cannabis thérapeutique, comme les nausées et vomissements. Elle demande donc si une extension de ces traitements aux patients en situation palliative pourrait être jugée comme pertinente.

Alain SERRIE confirme que les données ressortant des publications portent à la fois sur la douleur, la SEP, et les nausées et vomissements.

Béchir JARRAYA s'interroge sur la place du cannabis thérapeutique dans les céphalées chroniques, comme les algies vasculaires de la face.

Alain SERRIE y est, à titre personnel, opposé. Les céphalées quotidiennes par mésusage de triptans et d'opiacées nécessitent en effet des hospitalisations pour sevrage. S'agissant des algies vasculaires de la face, pour les patients en échec thérapeutique, de nombreux traitements disposant d'une AMM peuvent être proposés, jusqu'à la stimulation centrale de l'hypothalamus.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE s'enquiert des mesures qui pourraient être mises en place pour éviter la confusion au sein des médecins entre mise à disposition du cannabis thérapeutique et légalisation du cannabis récréatif, confusion qui pourrait interférer sur la décision de prescrire.

Patrick DAIMÉ explique que le cannabis thérapeutique devrait répondre à toutes les exigences s'imposant aux médicaments. Sa mise à disposition interférerait cependant, de fait, avec la consommation de cannabis récréatif. Peut-être conviendrait-il, d'ailleurs, dans un souci de clarté, de parler de cannabinoïdes plutôt que de cannabis thérapeutique.

Nicolas AUTHIER soulève la question d'un possible usage de préparations magistrales ou pharmaceutiques à base de cannabis.

Patrick DAIMÉ confirme qu'une réflexion doit être menée sur ce sujet, qui pose également la question des plants, ces derniers étant de plus en plus riches en THC, au détriment du CBD.

Nathalie RICHARD précise que la réflexion du présent Comité porte sur le cannabis plante, et son utilisation dans des préparations, qui doit être traitée différemment d'une spécialité pharmaceutique.

Gilles EDAN demande si, dans des indications reconnues d'usage des cannabinoïdes, la dispensation de préparations magistrales en remplacement de produits tels que le Sativex paraîtrait envisageable.

Alain SERRIE craint qu'une telle autorisation favorise une tolérance à l'égard de l'utilisation du cannabis récréatif et donne lieu à des abus de prescription et d'utilisation. Or, il est fréquemment confronté à des syndromes douloureux chroniques créés par le mésusage d'opioïdes, avec des syndromes de sevrage fréquents.

Patrick DAIMÉ et Alain SERRIE quittent la séance.

.1.3 Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP)

Le Dr Carine WOLF-THAL, Présidente de l'Ordre des pharmaciens et le Dr Pascale COUSIN rejoignent la séance, au nom de l'Ordre des pharmaciens.

Carine WOLF-THAL explique que le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) estime que l'évaluation de la pertinence de l'usage du cannabis thérapeutique ne relève pas de son expertise, mais de celle des autorités compétentes. En revanche, il est habilité à se prononcer sur la place du pharmacien dans la mise à disposition de ce produit. Le pharmacien est en effet garant de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité des médicaments qu'il fabrique, distribue et dispense.

L'éventuelle mise à disposition de ces produits par le pharmacien nécessitera plusieurs prérequis, à savoir la démonstration de la pertinence des produits, une connaissance claire de leur nature et statut, et la définition de règles professionnelles claires et adaptées.

Le cannabis est un produit stupéfiant, ce qui implique de nombreuses règles, concernant la détention, les transcriptions ou enregistrements, les conditions de prescription, les conditions de dispensation, et la destruction des produits périmés ou retournés par le patient. Le CNOP recommanderait ainsi de se calquer sur la législation du stupéfiant pour l'ensemble du circuit.

En outre, la plante pourrait relever de deux statuts. La plante en vrac ou en sachet relèverait du statut de plante médicinale, tandis que la plante entrant dans une préparation pharmaceutique serait considérée comme une matière première à usage pharmaceutique.

Ainsi, la plante médicinale devra être inscrite à la pharmacopée, relever du monopole pharmaceutique, avec un approvisionnement auprès des distributeurs en gros de plantes médicinales, et une dispensation en officines ou en pharmacie à usage intérieur (PUI). Il est cependant, pour l'heure, interdit de prescrire et délivrer des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité ou une préparation. Ce statut semble donc peu adapté, en raison du fort risque de détournement d'usage.

Le CNOP privilégie donc la préparation pharmaceutique, qui dispose du statut de médicament. Cette préparation serait magistrale ou hospitalière, avec une possibilité de sous-traitance, une vigilance particulière devant s'exercer sur les modalités de transport. L'approvisionnement de la plante comme matière première à usage pharmaceutique serait limité aux établissements fabricants, importateurs et distributeurs autorisés par l'ANSM.

S'agissant du circuit de dispensation, elle précise que le cannabis médicinal devrait suivre le même circuit que tout autre médicament. La dispensation devra être conforme à la pharmacopée, ce qui suppose de disposer d'une monographie de la plante. Elle devra également suivre le régime des stupéfiants : restriction à certains spécialistes, renouvellement hospitalier, et durée maximale de 28 jours. La généralisation du dossier médical partagé (DMP) serait, à cet égard, très utile.

La Présidente conclut en soulignant la nécessité de définir des règles claires. Il convient notamment de définir les statuts juridiques des produits, de disposer de documents d'information à l'intention de tous les professionnels de santé, d'accompagner les pharmaciens, et de les associer aux réflexions qui seraient menées sur les modalités de mise à disposition du cannabis thérapeutique.

Catherine SEBIRE demande si le CNOP a réfléchi à un volet d'accompagnement thérapeutique des patients dans le cadre de ces prescriptions.

Carine WOLF-THAL confirme que le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française produit régulièrement des documents à l'intention des pharmaciens et des patients. Il pourrait donc être associé à cette démarche.

Laure COPEL souhaite obtenir des précisions sur le statut des préparations pharmaceutiques.

Carine WOLF-THAL explique que ces préparations ne sont pas des spécialités, c'est-à-dire un produit fabriqué par un industriel et devant disposer d'une AMM. Elles n'en demeurent pas moins des médicaments.

Nicolas AUTHIER s'enquiert d'éventuels retours d'expérience d'autres pays européens, comme l'Allemagne, qui s'est engagée dans un accès au cannabis thérapeutique dans les officines.

Carine WOLF-THAL interrogera le Groupement de la Pharmacie de l'Union européenne, et se rapprochera également de ses confrères américains.

Nicolas AUTHIER demande si l'accès au cannabis thérapeutique devrait, selon le CNOP, être limité aux PUI hospitalières, ou au contraire s'étendre à toutes les pharmacies.

Carine WOLF-THAL indique être favorable à l'accès le plus large possible, y compris en officine de ville. L'enjeu consiste à assurer les conditions de sécurité permettant d'éviter les mésusages.

Ivan KRAKOWSKI remarque que pour certains patients traités au long court, un renouvellement de prescription tous les 28 jours constituerait une contrainte très lourde.

Élodie BEGUE rejoint la séance.

Carine WOLF-THAL estime que ces patients, extrêmement douloureux et nécessitant un accompagnement important, consultent régulièrement un prescripteur. Or, ces traitements exigent souvent des ajustements assez fins. Elle n'est donc pas certaine qu'il soit possible de les ajuster sans avis du prescripteur. Le risque d'accoutumance nécessite d'ailleurs une surveillance étroite.

Gilles EDAN précise cependant que la réflexion ne se limite pas à la douleur. Dans la SEP, par exemple, le traitement est prescrit pour plusieurs mois, et un renouvellement mensuel n'est pas nécessaire.

Carine WOLF-THAL indique qu'il reviendra au législateur de déterminer dans quelle mesure le pharmacien serait autorisé à renouveler les prescriptions de médicaments stupéfiants.

Nathalie RICHARD confirme que le statut du cannabis comme produit stupéfiant ne sera pas remis en cause, d'autant que ce statut s'applique également au niveau international. La durée maximale de prescription de 28 jours sera donc certainement maintenue.

Laure COPEL remarque cependant que le fait d'imposer un renouvellement hospitalier tous les 28 jours s'avérerait problématique.

Carine WOLF-THAL en convient. La mention de « renouvellement hospitalier » dans sa présentation constitue une coquille.

Nathalie RICHARD précise par ailleurs qu'une réflexion est en cours à l'échelle européenne pour l'établissement d'une monographie du cannabis.

Georges BROUSSE souligne que, le cannabis étant déjà très facilement accessible, l'encadrement de la prescription permettrait plutôt de prévenir le mésusage par des patients développant des dépendances fortes que le risque de voir des personnes tenter de se procurer du cannabis en pharmacie.

Pascale COUSIN et Carine WOLF-THAL quittent la séance.

.1.4 Académie nationale de pharmacie

Le Professeur Jean-Claude ALVAREZ rejoint la séance, au nom de l'Académie de pharmacie.

Jean-Claude ALVAREZ rappelle que le cannabis et le chanvre ont été retirés de la pharmacopée française en 1953 pour cause de pharmacodépendance de ces produits. L'identification du THC date de 1964, tandis que la structure des récepteurs CB1 et CB2 a été isolée en 1990. L'anandamide, agoniste endogène, a été identifié en 1992. À compter de cette date, une activité intensive de l'industrie pharmaceutique s'est développée pour tenter d'influer sur ce nouveau système endocannabinoïde.

Des essais ont ainsi été menés pour de nombreuses indications, mais aucun agoniste n'a été commercialisé, à l'exception de la nabilone. Le rimonabant (un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes) a brièvement été commercialisé sous le nom d'Accomplia pour l'obésité chez l'homme, avant d'être retiré du marché en raison de ses effets secondaires. Un essai clinique mené à Rennes sur le BIA 10-2474, un inhibiteur de la FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) a quant à lui donné lieu à un décès et quatre hospitalisations avant d'être interrompu.

Les deux substances principalement utilisées en thérapeutique sont le THC de synthèse (gélules de nabilone et le dronabinol, qui dispose d'une ATU pour les douleurs résistantes, les affections inflammatoires du système nerveux, le syndrome de Gilles de la Tourette, et la stimulation de l'appétit) et le CBD. Ce dernier présenterait un intérêt comme adjuvant dans certaines épilepsies. Enfin, la combinaison de THC et de CBD est utilisée dans le Sativex, qui dispose d'une AMM pour la spasticité dans la SEP. Il l'a obtenue malgré un service médical rendu (SMR) faible et une amélioration du service médical rendu (ASMR) inexistante. Le médicament n'est d'ailleurs pas commercialisé en raison d'un prix jugé trop élevé par rapport à son intérêt.

Il estime que les études disponibles manquent de rigueur dans leur « *design* », et font état, au mieux, de résultats peu significatifs.

Les risques des cannabinoïdes résultent de l'ubiquité des récepteurs CB1, qui explique d'ailleurs la multiplicité d'indications dans lesquelles les cannabinoïdes sont proposés. Le bulletin des vigilances de l'ANSM de 2013 rappelle que ces molécules présentent des risques de tachycardie et palpitations, d'hypertension artérielle, de douleurs thoraciques, d'anxiété, d'irritabilité, de perte de connaissance, de nausées et vomissements, voire d'hypokaliémie. Leur consommation peut également entraîner une dépendance, une tolérance et des signes de sevrage à l'arrêt.

Nathalie RICHARD indique que ce bulletin ne portait pas sur les produits extraits du cannabis (qui sont le sujet de réflexion de ce CSST), mais uniquement sur les cannabinoïdes de synthèse (nouvelles molécules de synthèse qui font l'objet d'un usage récréatif et d'un trafic croissant).

Jean-Claude ALVAREZ ajoute qu'il s'agit tout de même de cannabinoïdes.

Par ailleurs, il ajoute que la France compte 1,6 million d'usagers réguliers de cannabis, 650 000 usagers quotidiens, et 55 000 personnes suivies en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

Le cannabis est une molécule très lipophile, ce qui entraîne une rémanence difficile à gérer. L'accumulation cérébrale entraîne quant à elle une perturbation de l'éveil, de l'attention et de la mémoire, ainsi que le déclenchement de troubles délirants et hallucinatoires, voire de schizophrénie.

Enfin, le lien entre consommation de cannabis et accidents de la route est bien établi. 90 % des tests positifs effectués sur la route concernent ainsi le cannabis, ce qui constitue une spécificité française. 7 % des conducteurs impliqués dans un accident mortel sont positifs au THC, cette proportion atteignant 17 % chez les moins de 25 ans. La consommation de cannabis multiplie par 1,8 la probabilité d'être responsable d'un accident mortel, ce facteur atteignant 14 en cas d'association avec l'alcool. Ces données représentent environ 200 décès annuels.

Il précise qu'aucune étude n'a jamais été menée en France pour évaluer l'efficacité du cannabis. L'étude Vigicann, qui porte sur l'effet du THC sur les temps de réaction et l'aptitude à conduire, montre une très forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique, malgré la standardisation très stricte du protocole. La pharmacocinétique apparaît en outre non linéaire, avec une biodisponibilité relative plus importante chez les consommateurs occasionnels. Cette variabilité pose la question de la façon dont la posologie pourra être déterminée. L'étude met également en avant une diminution de la vigilance plus forte et durable chez les consommateurs occasionnels. Aucune relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique n'a en outre été observée.

Son laboratoire a par ailleurs publié en 2018 une étude sur 33 décès d'origine cardiaque pour lesquels seul du THC avait été retrouvé lors de l'autopsie. Les sujets présentaient un âge médian de 37 ans, et 21 personnes venaient de consommer du THC juste avant l'incident cardiaque. Le nombre de cas augmente régulièrement depuis 2005, probablement en lien avec l'augmentation des teneurs en THC du cannabis.

Il rappelle qu'il existe un arsenal thérapeutique suffisant pour chacune des indications envisagées, et avec une plus grande spécificité pharmacologique. Il s'interroge donc sur l'intérêt d'ajouter une substance supplémentaire sans prendre en compte le rapport bénéfice/risque et alors que les études cliniques restent insuffisantes pour démontrer un effet réel des cannabinoïdes. Enfin, l'utilisation du cannabis comme produit thérapeutique transmettrait un message très fort d'innocuité vis-à-vis des jeunes consommateurs.

Gilles EDAN signale que, dans l'essai mené à Rennes, les lésions observées chez les patients ne correspondaient pas aux récepteurs CB1 et CB2. Les effets constatés n'ont pas été attribués aux mécanismes endocannabinoïdes, mais considérés comme un autre effet hors « *target* », non clairement identifié.

Jean-Claude ALVAREZ relève néanmoins que ces essais influaient sur le système endocannabinoïde en inhibant la FAAH.

Serge PERROT s'interroge sur la variabilité dans les concentrations en THC des plantes, et sur les interactions potentielles entre le cannabis et les autres médicaments.

Jean-Claude ALVAREZ indique que l'analyse de plantes en laboratoire met en évidence une nette augmentation des teneurs en THC, qui s'élevaient à 5 ou 10 % et atteignent désormais 15 à 20 %, voire 29 % pour un échantillon analysé récemment.

Nicolas AUTHIER remarque que, dans le cadre thérapeutique, ces teneurs seraient maîtrisées.

Jean-Claude ALVAREZ explique que, s'agissant des interactions médicamenteuses, les études manquent.

Nathalie RICHARD précise que des études portent actuellement sur l'Epidyolex, qui se trouve en cours d'autorisation à l'échelle européenne. Elles ont permis de mettre en évidence des interactions avec certains anticonvulsivants.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE a le sentiment, au vu des données présentées, que le niveau de preuve du lien direct et causal entre les décès et la consommation de cannabis reste faible. Au vu des risques présentés par Jean-Claude ALVAREZ, elle s'interroge par ailleurs sur le fait que de nombreux pays décident de mettre à disposition le cannabis thérapeutique, sans prise en compte de ce risque.

Jean-Claude ALVAREZ remarque que le nombre de décès cardiaques associés uniquement à une concentration élevée de THC chez des sujets jeunes augmente, ce qui suggère l'existence d'un lien entre cannabis et événements cardiaques. Le lien entre la consommation de cannabis et les accidents de la route est quant à lui clairement démontré.

S'agissant de la mise à disposition du cannabis dans les autres pays, il relève qu'au Canada, aucune étude d'efficacité du cannabis médical n'a été publiée depuis son autorisation en 2001. L'usage récréatif du cannabis y a pourtant été autorisé. Il s'interroge donc sur une éventuelle volonté, dans ces pays, de légaliser l'usage du cannabis afin de lutter contre le marché parallèle, à l'instar des TSO, dont la mise à disposition a permis de lutter contre le trafic d'héroïne. Or, les données disponibles semblent plutôt pointer l'inefficacité de cette méthode.

Nathalie RICHARD indique ne pas comprendre le rapport entre la mise à disposition du cannabis thérapeutique et les médicaments de substitution aux opiacés, tels que l'évoque Jean-Claude Alvarez.

Ivan KRAKOWSKI remarque que les observations portant sur la pharmacocinétique des cannabinoïdes s'appliquent également aux opioïdes, et ne paraissent donc pas surprenantes. Il ajoute que, dans les pays concernés, le cannabis fait l'objet de recommandations visant à prévenir les risques, mais dont l'application concrète reste très mauvaise.

Jean-Claude ALVAREZ confirme que, pour cette raison, il ne lui paraît pas pertinent d'ajouter à l'arsenal thérapeutique une molécule dont l'efficacité n'a pas été démontrée, et dont la pharmacodynamique présente des variabilités interindividuelles très fortes.

Gilles EDAN souhaite savoir en quoi les études concluant à l'efficacité du Sativex dans la SEP, qui ont amené les agences à lui accorder une AMM, ne peuvent pas être considérées comme scientifiquement valables.

Jean-Claude ALVAREZ explique que ce médicament a fait l'objet d'études positives, mais également d'études concluant à des effets particulièrement limités. La Haute autorité de santé (HAS) a d'ailleurs conclu à un SMR faible pour ce produit. À tout le moins, des études devraient être menées pour démontrer son éventuel impact sur la qualité de vie.

Nicolas AUTHIER indique que le CSST pourrait cibler les patients pour lesquels les produits conventionnels sont inefficaces ou mal tolérés. Le cannabis interviendrait ainsi en dernière intention.

Jean-Claude ALVAREZ ne s'y oppose nullement, dès lors qu'un SMR est démontré pour le patient, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque, comme pour tout médicament.

Nathalie RICHARD observe, s'agissant du Sativex, que l'ANSM avait bien accordé l'AMM sur la base d'un dossier, en évaluant son rapport bénéfice/risque qui était donc positif.

Georges BROUSSE demande si le cannabis thérapeutique pourrait être indiqué dans l'aide au sevrage des patients dépendants au cannabis, voire en substitution.

Jean-Claude ALVAREZ confirme que l'utilisation de THC/CBD s'avérerait moins toxique que celle de cannabis fumé.

Georges BROUSSE estime par ailleurs que les messages actuellement diffusés à propos de l'alcool incitent davantage les jeunes à la consommation de cannabis que ne le ferait le cannabis thérapeutique.

Jean-Claude ALVAREZ quitte la séance.

.1.5 Collège de la Médecine Générale (CMG)

Le docteur Claude BRONNER rejoint la séance, au nom du Collège de la médecine générale.

Claude BRONNER souligne que la comparaison entre alcool et cannabis montre que les produits sont tous deux psychotropes, avec une mortalité et une morbidité plus importantes pour l'alcool, des statuts légaux et commerciaux très différents, et des effets thérapeutiques plus prononcés pour le cannabis. Or, pour les médecins généralistes, indépendamment de la substance concernée, l'enjeu réside dans la réduction des risques. Le fait qu'un de ces deux produits reste illégal le rend difficile à aborder en consultation.

Ainsi, dans le cadre d'un questionnaire de thèse, anonyme, 66 % des médecins interrogés se sont déclarés insuffisamment informés pour accompagner un patient consommant du tabac et du cannabis. 60 % d'entre eux refusent d'indiquer s'ils fumaient ou non du cannabis, ce qui dénote une réticence forte qui n'existe pas pour le tabac. Enfin, 17,4 % des médecins fumeurs en cours de sevrage indiquaient consommer occasionnellement du cannabis, démontrant ainsi une utilisation thérapeutique à des fins d'arrêt du tabac.

L'utilisation du cannabis plante à visée thérapeutique revêt des risques, notamment lorsque le cannabis est fumé. Or, la communication des médecins généralistes sur une consommation autre que fumée placerait ces derniers dans l'illégalité, ce qui rend difficile la transmission de pratiques de réduction des risques. La jurisprudence fluctuante concernant les patients cultivateurs et consommateurs de cannabis reflète la difficulté à statuer sur ces cas.

Du fait de ce contexte, les médecins généralistes adoptent une approche différente selon qu'ils pratiquent ou non l'addictologie. Ils ne s'enquêtent d'ailleurs d'un éventuel usage thérapeutique que s'ils sont sensibilisés sur ce sujet.

Sophie CROZIER rejoint la séance.

Claude BRONNER ajoute que les différents effets thérapeutiques du cannabis permettent d'envisager des usages, relativement marginaux, pour les patients résistant aux traitements habituels, par exemple contre l'épilepsie. Une solution équilibrée semble avoir été adoptée en Suisse, qui, sans libéraliser totalement l'usage du cannabis, l'autorise à titre exceptionnel, sans en limiter la prescription à certaines spécialités. Néanmoins, pour un produit cultivable individuellement par le patient, les prix pratiqués restent extrêmement élevés.

Le CMG propose donc d'impliquer davantage les médecins généralistes en les sollicitant pour un retour quant à l'utilisation du cannabis thérapeutique par leurs patients, afin de disposer d'une meilleure visibilité sur la consommation actuelle. Il convient également de réaliser des études précises sur ce produit. Enfin, il estime que cette éventuelle mise à disposition n'est pas totalement dissociable d'un débat sur la place du cannabis, y compris récréatif, dans la société française.

Laure COPEL demande si la limitation de la prescription initiale à des spécialistes ne permettrait pas de protéger les médecins généralistes de pressions potentiellement exercées par des patients hors cadre thérapeutique prouvé.

Claude BRONNER estime que l'accès des patients aux soins nécessite qu'ils puissent consulter leur médecin généraliste, d'autant que les centres spécialisés ne sont pas toujours aisément accessibles. Définir des limites à la prescription elle-même permettrait de gérer les éventuelles pressions.

Gilles EDAN observe pourtant que les réponses au questionnaire mettent en évidence un besoin d'éducation des médecins sur l'usage du cannabis thérapeutique. Il pourrait donc paraître pertinent, dans un premier temps, de limiter la première prescription à des centres de consultation pluridisciplinaires.

Claude BRONNER juge qu'il s'agirait là d'une solution de facilité. Un médecin généraliste estimant avoir besoin de l'avis d'un centre spécialisé peut y faire appel. En revanche, dans de nombreuses situations, les centres ne sont pas en mesure de répondre aux besoins. En revanche, un suivi sérieux des médecins prescripteurs semble effectivement s'imposer, à l'instar de la Suisse où la prescription de cannabis thérapeutique s'accompagne de la rédaction d'un dossier spécifique. Les médecins généralistes ne souhaitant pas s'engager dans cette voie seront naturellement incités à orienter leurs patients vers un centre spécialisé.

Béchir JARRAYA relève que l'efficacité thérapeutique du cannabis ne paraît pas si évidente que semble l'affirmer le tableau comparatif entre alcool et cannabis. Un numéro spécial du *British Journal of Clinical Pharmacology* paru récemment fait ainsi état d'une efficacité extrêmement modeste.

Claude BRONNER estime au contraire que la littérature internationale sur ce sujet semble relativement claire, notamment pour d'autres indications que la douleur. Par ailleurs, une différence considérable peut exister entre les résultats d'études et la réalité de terrain. De nombreux traitements apportent en effet un bénéfice incontestable à une partie des patients, même s'ils ne sont pas efficaces pour la totalité d'entre eux.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souligne l'intérêt de cumuler les différentes approches, en appuyant la prise de décision sur des études d'efficacité randomisées, mais également sur des études de qualité de vie.

Claude BRONNER abonde en ce sens. Il insiste d'ailleurs sur le caractère central de la réduction des risques.

Georges BROUSSE relève que le transfert d'addiction vers le cannabis s'avère fréquent, chez des patients fumeurs ou alcoolodépendants, d'où l'importance de bien évoquer ces éléments avec les patients.

Claude BRONNER le rejoint sur ce point. Il souligne à cet égard que les risques de morbidité liés au cannabis sont inférieurs à ceux d'une très forte consommation d'alcool. Le même constat peut s'appliquer aux troubles du sommeil pour certains somnifères. Or, l'absence de publications sur le sujet ne permet pas aux médecins d'être en mesure d'apporter des réponses claires.

Claude BRONNER quitte la séance.

.1.6 Fédération française d'addictologie (FFA)

Le docteur Bernard BASSET rejoint la séance au nom de la fédération française d'addictologie.

Bernard BASSET souligne la nécessité d'inscrire la réflexion dans le champ de la thérapeutique, c'est-à-dire d'un protocole de soins et d'administration de médicaments. Les conditions générales d'utilisation devront faire l'objet de données scientifiques, au-delà des simples constats de soulagements individuels, qui comportent une bonne partie d'effet placebo. La reconnaissance du cannabis comme traitement doit ainsi passer par les mêmes protocoles de recherche que les médicaments.

Or, le cannabis présente de grandes variabilités, liées à la composition du produit, la manière dont il est fumé, et les produits de coupe qui peuvent être introduits par les dealers, ce qui complique l'analyse de l'efficacité du produit. La voie fumée implique également des risques d'irritation et d'association au tabac.

Il souligne également que l'illégalité du produit ne permet pas toujours à la France de participer aux recherches internationales. La thématique du cannabis thérapeutique interfère en outre avec des préoccupations économiques. La Creuse s'est ainsi positionnée sur le cannabis thérapeutique, qu'elle considère comme un investissement d'avenir sans connaître précisément les traitements qu'elle pourrait être amenée à produire.

Le cannabis apparaît actuellement moins dangereux pour la santé que le tabac ou l'alcool, la seule mortalité relevée concernant la sécurité routière. Des effets sur les fonctions cognitives, les performances scolaires, l'attention, voire des épisodes psychotiques, y sont cependant associés.

L'examen des possibles bénéfices pour la santé de ces traitements doit être mené sans tabou, de façon strictement scientifique. Il doit s'extraire du débat sur le statut légal du cannabis, même si la FFA est favorable à la légalisation du cannabis récréatif.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite savoir si cet avis reflète un consensus au sein de la FFA.

Bernard BASSET le lui confirme.

Laure COPEL requiert l'avis de Bernard BASSET quant au message paradoxal que pourrait constituer la mise à disposition d'un cannabis thérapeutique, qui apparaîtrait bon pour la santé.

Bernard BASSET confirme qu'il convient d'éviter que les éventuels effets positifs du cannabis dans des médicaments standardisés soient perçus comme suggérant que le cannabis, y compris fumé, serait bon pour la santé. Ce risque de dérive se pose cependant pour tous les psychotropes. Le débat devra être mené avec rigueur, en s'appuyant sur les progrès de la connaissance scientifique et en les communiquant clairement. Il reste cependant difficile de parler de cannabis thérapeutique, ce produit faisant l'objet de variations extrêmement importantes et n'étant pas totalement défini quant à sa composition.

Si un passage du cannabis dans le secteur commercial était décidé, un encadrement des publicités s'avérerait absolument nécessaire. Une filière économique se constituerait nécessairement autour de ce produit, et son encadrement requerrait un réel courage politique.

Gilles EDAN souligne cependant que les consommateurs français de cannabis sont déjà informés de son usage thérapeutique dans certains pays, et donc de ses potentiels effets positifs. Il reviendra donc aux professionnels de santé de communiquer efficacement sur ces aspects.

Bernard BASSET observe d'ailleurs que, dans certains pays, les praticiens n'avaient pas toujours connaissance des indications et effets concernés par le cannabis thérapeutique.

Nathalie RICHARD confirme qu'au Canada, aucune indication particulière n'avait initialement été définie, ce qui avait dissuadé les médecins de prescrire du cannabis.

Nicolas AUTHIER perçoit une contradiction entre le souhait de la FFA que le cannabis réponde aux mêmes exigences scientifiques que les médicaments et sa position en faveur de sa légalisation globale.

Bernard BASSET effectue une distinction claire entre la commercialisation d'un médicament, et le débat sociétal autour du cannabis, qui n'est pas seulement sanitaire, mais porte également sur la sécurité publique, et la gestion des effets de la consommation très étendue de cannabis.

Nicolas AUTHIER s'interroge sur les éventuels risques d'addiction qui pourraient résulter de l'exposition de personnes naïves au cannabis.

Bernard BASSET estime qu'au vu du grand nombre de personnes consommant du cannabis, l'utilisation purement thérapeutique ne concernera qu'une fraction restreinte de la population. Le risque d'entrer dans une consommation addictive lui semble donc marginal.

Bernard BASSET quitte la séance.

.1.7 Fédération addiction (FA)

Le docteur Jean-Michel DELILE, Président de la Fédération addiction rejoint la séance, au nom de la fédération addiction.

Jean-Michel DELILE rappelle que l'Association nationale des intervenants en toxicomanie (ANIT) avait pris position dès 1994 sur la dépénalisation du cannabis, tout signalant l'émergence d'usages problématiques dès la fin des années 1990. Elle avait d'ailleurs rédigé un rapport particulier sur l'émergence de la demande de soins liée aux problèmes de cannabis en 2003, et s'était étonnée de la relative mansuétude de l'INSERM sur les impacts psychiatriques négatifs du cannabis. Ces remarques ont donné lieu à une mise au point de l'INSERM dès 2004. La *Fédération Addiction* a ensuite été particulièrement impliquée dans la première campagne contre le cannabis en France, et dans le développement des consultations Jeunes consommateurs.

Elle a travaillé à une revue internationale des problèmes de cannabis. L'expérience américaine, notamment, fait l'objet d'un suivi particulièrement étroit. S'agissant du cannabis thérapeutique, la *Fédération Addiction* a fait part de son opinion favorable lors de la demande d'AMM du Sativex.

La revue de la littérature montre que les médicaments contenant des cannabinoïdes s'appliquent à des indications peu discutées (anorexie, nausées rebelles, douleurs chroniques cancéreuses, certaines formes d'épilepsie, troubles spastiques). Au vu des effets indésirables liés à la combustion, les études amènent à privilégier les voies d'administration plus sûres et des produits plus purs.

L'analyse s'avère plus compliquée pour le cannabis naturel, pour des raisons liées aux voies d'administration variables et aux teneurs imprécises, qui rendent la sécurité d'emploi plus instable. Les

indications sont d'ailleurs généralement centrées sur des traitements de dernier recours. Le rapport bénéfice/risque doit ainsi être évalué indication par indication, et même au cas par cas. La *Fédération Addiction* est donc davantage favorable à une médicalisation du cannabis, c'est-à-dire à une démarche scientifique fondée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Les risques de mésusage et de détournement devront également être anticipés.

L'expérience américaine montre que les indications les plus ciblées, comme le syndrome de Dravet ou les vomissements sous chimiothérapie, ne posent guère de problèmes de sécurité d'emploi. En revanche, les États ayant étendu les indications à des syndromes peu délimités, comme les douleurs chroniques non cancéreuses, les troubles du sommeil, ou l'anxiété, font face à un risque d'usages problématiques plus élevé.

D'autre part, la revue récente du *JAMA Psychiatry* montre que les effets antalgiques du cannabis restent limités, la perception de la douleur étant davantage influencée par le caractère euphorisant du produit.

La mise à disposition du cannabis thérapeutique supposerait de créer un nouveau système de prescription et de dispensation, qui nécessiterait *a minima* des systèmes de registres des professionnels impliqués voire des patients. La question de l'approvisionnement et de la distribution se posera également. Dans le New Hampshire, par exemple, où le cannabis est autorisé dans 21 indications sans précision sur les teneurs en THC ni contrôle qualité, une augmentation sensible des déstabilisations chez des patients présentant des troubles psychiques a été observée.

L'enjeu est donc à la fois médical, sociétal et éthique. À ce titre, il convient de distinguer l'analyse du cannabis médicinal du débat plus général sur le cannabis récréatif.

L'avis de la *Fédération Addiction* consiste ainsi à développer et améliorer l'accès aux médicaments à base de cannabinoïdes, dans le cadre d'indications précises, après les études bénéfice/risque habituelles, et avec un suivi attentif d'addictovigilance et de pharmacovigilance. Les formes non fumées de cannabis médical ne génèrent pas d'opposition dans les douleurs sévères, les troubles spastiques et les cachexies. En revanche, le rapport bénéfice/risque semble controversé dans les troubles anxieux ou le stress post-traumatique et clairement défavorable pour les troubles dépressifs, bipolaires et psychotiques. Par ailleurs, les effets indésirables contre-indiquent la prescription pour les jeunes.

La *Fédération Addiction* recommande également de promouvoir la recherche, en médecine comme en psychiatrie, y compris dans des troubles de l'usage de cannabis.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE relève que des questionnements se sont fait jour, au Canada, en réponse aux effets de marketing et de commercialisation accrue observés dans certains États. Une volonté forte de profiter de la légalisation du cannabis récréatif pour mieux encadrer le cannabis médical s'y manifeste donc.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE relaie les inquiétudes exprimées par certains intervenants quant aux conséquences, pour les jeunes, d'une autorisation du cannabis thérapeutique qui pourrait être perçue comme une tolérance à l'égard du cannabis récréatif.

Jean-Michel DELILE confirme qu'une des raisons du développement massif des usages de cannabis en France réside dans des représentations totalement clivées et idéologiques sur le cannabis, entre véritable panacée et fléau total. Il importe donc de progresser vers des représentations fondées sur une réalité, en expliquant, sans s'opposer par principe au cannabis qu'il ne présente aucun bénéfice dans certaines situations. Une communication intelligente permettrait d'échapper à la critique de certains jeunes dénonçant une position d'adultes opposés à la recherche de plaisir et de distraction.

Georges BROUSSE souhaite obtenir des précisions sur le circuit de prescription privilégié par la *Fédération Addiction*.

Jean-Michel DELILE explique que des recherches sur l'utilisation de médicaments contenant des cannabinoïdes dans l'aide au sevrage sont en cours. Si leurs résultats s'avéraient probants, il conviendrait que les CSAPA soient impliqués dans ce nouveau développement.

La séance est suspendue de 13h02 à 13h34.

2 Audition des associations de patients

.2.1 Épilepsie France

Patrick BAUDRU rejoint la séance, au nom de l'association Epilepsie France.

Patrick BAUDRU explique que, depuis plusieurs années, des vidéos présentant les effets de cannabinoïdes et notamment du CBD chez certains enfants épileptiques circulent sur Internet et suscitent interrogations et intérêt parmi les patients.

L'épilepsie touche directement 1 % de la population, soit plus de 600 000 personnes en France. Elle se rencontre en plus forte proportion chez l'enfant et peut résulter de causes extrêmement variées. Plusieurs dizaines de traitements sont actuellement disponibles pour interrompre les crises. Ils restent cependant symptomatiques, et environ 30 % des patients n'y répondent pas ou ne les supportent pas.

L'utilisation du cannabis dans l'épilepsie fait l'effet d'études nombreuses, bien que de qualités variables. Il souligne la nécessité de renforcer cet axe, le manque de données formelles compliquant la réponse aux patients comme aux médecins. Les résultats des recherches se révèlent en effet très variables, ne serait-ce que parce que les cannabinoïdes regroupent plusieurs dizaines de molécules. Il souligne que le THC dispose déjà d'une ATU nominative dans le syndrome d'Unverricht-Lundborg.

Les discussions actuelles se concentrent cependant largement sur le CBD. Si les sites Internet commercialisant ces produits pratiquent un marketing très efficace, des médecins témoignent également sur des cas. Les retours quant à un usage en première intention du CBD restent en revanche excessivement parcellaires.

Les patients tentés par ces produits sont motivés par l'échec des stratégies préconisées, une défiance croissante envers les laboratoires, la stratégie marketing des firmes commercialisant ces produits, et les témoignages de réussite. Les effets secondaires des médicaments antiépileptiques sont en outre très nombreux.

Les freins à l'utilisation du CBD résident dans l'incertitude légale quant au traitement, qui peut être confisqué par les douanes alors qu'il s'avère onéreux, dans l'assimilation du traitement à une drogue, et dans les nouveaux effets secondaires et risques d'interactions qu'il induit. Les effets à long terme posent également question. Les praticiens font d'ailleurs preuve d'une certaine frilosité quant à l'utilisation de ces produits, tout comme certains parents.

Le traitement de l'épilepsie implique un traitement stable et quotidien, avec des effets indésirables clairement mesurables et quantifiables dans le temps. Les formes galéniques retenues devront donc être stables, mesurables et quantifiables, tant en quantité qu'en qualité. Par ailleurs, l'usage des cannabinoïdes ne présentera pas le même intérêt en fonction du type d'épilepsie concerné et de la population touchée. Or, les données ressortant des études restent actuellement trop générales.

L'incidence potentielle des modes de fabrication, de conservation et d'administration devra également être prise en compte, tout comme celui des formes galéniques.

L'évaluation du traitement ne devra pas reposer non plus uniquement sur le nombre de crises. Passer de 20 crises tonico-cloniques à 600 crises atoniques par an, par exemple, ne constitue pas nécessairement une évolution négative. La communication sur ces différents éléments devra être extrêmement claire, ce qui n'est pas le cas actuellement.

La notion « d'épilepsie sévère » fait elle aussi l'objet de questionnements. Le vécu du patient ne dépend pas uniquement du critère de sévérité tel qu'il est défini actuellement, et l'absence de sévérité ne devra pas constituer un frein pour accéder au traitement, dès lors que ce dernier acquiert le statut de médicament.

Les potentiels effets de long terme ne doivent pas non plus être considérés comme un frein, au vu des effets indésirables des antiépileptiques actuels. Le cannabis thérapeutique semble convenir à certains patients, la difficulté résidant dans la difficulté d'accès et les éventuels mésusages, en raison de l'absence d'informations fiables.

Gilles EDAN relève que l'ensemble des points soulevés sur la complexité de la prescription du cannabis thérapeutique dans l'épilepsie, couplée aux conditions devant être réunies pour en faire un réel médicament, suggèrent que la décision n'est pas mûre. L'épilepsie exigeant un traitement particulièrement stable, l'introduction de changements non maîtrisés constitue un motif d'inquiétude. Du fait de ces incertitudes, il s'enquiert du résultat des échanges d'Epilepsie France avec les épiléptologues sur le CBD.

Patrick BAUDRU répond que les épiléptologues n'expriment pas de réticence vis-à-vis du produit, à condition d'obtenir des précisions sur les situations ils peuvent le prescrire, en quelle ligne, etc. Dès lors que certains patients répondent favorablement au CBD ou souhaitent d'essayer ce traitement, les médecins jugeraient en effet préférable de pouvoir les accompagner.

Gilles EDAN remarque cependant que quelques témoignages favorables ne font pas une démonstration d'effet thérapeutique. La difficulté de prises de décisions concernant l'épilepsie provient en effet du fait que cette pathologie n'est pas clairement définie.

Patrick BAUDRU explique que la volonté de disposer de preuves scientifiques formelles se confronte à la réalité des patients. Au vu des témoignages, il semble difficile d'exiger des patients qu'ils attendent

encore plusieurs années avant d'essayer ces traitements, qui sont d'ailleurs principalement utilisés pour les formes d'épilepsie présentant les comorbidités les plus élevées. Des études scientifiques doivent être menées, mais, les produits à base de CBD étant déjà disponibles, le législateur peut difficilement prétendre qu'ils ne seront pas utilisés. Si l'incertitude quant à leur statut perdure, les patients ou leur famille continueront à réaliser leurs propres expérimentations.

Annie LE PALEC souhaite savoir, au vu de la variété d'étiologies qui caractérisent l'épilepsie, si les observations formulées portent sur des symptômes en particulier.

L'épilepsie correspond à une surexcitation neuronale dont les impacts sur la vie du patient sont extrêmement variables, d'où l'impossibilité d'y apporter une réponse uniforme. Les cannabinoïdes peuvent d'ailleurs présenter un intérêt pour les déclencheurs de l'épilepsie, comme le stress ou l'anxiété.

Elle note néanmoins qu'il paraît délicat de considérer un médicament comme efficace sur la seule base de quelques témoignages.

Patrick BAUDRU remarque que ce constat vaut pour tous les médicaments antiépileptiques. La Dépakine, par exemple, était initialement un solvant.

Nathalie RICHARD demande si l'attribution d'une AMM à l'Epidyolex répondrait à certaines des attentes.

Patrick BAUDRU le lui confirme, tout en s'étonnant que ce médicament contienne de l'éthanol alors qu'il s'adresse à une population pédiatrique.

Patrick BAUDRU quitte la séance.

.2.2 France Parkinson

Florence DELAMOYE et Marie FUZZATI rejoignent la séance au nom de l'association France Parkinson.

Florence DELAMOYE rappelle que la recherche sur la maladie de Parkinson est importante, et que les patients ressentent bien la préoccupation forte existant pour les aspects moteurs de la maladie. Pourtant, d'importants progrès doivent encore être réalisés, notamment s'agissant de certains aspects de la pathologie, pour lesquels les patients ne disposent pas des réponses nécessaires à une vie quotidienne correcte, comme la période des fluctuations, ou les aspects non moteurs.

D'après l'enquête réalisée en 2016 auprès de 2 000 répondants, 86 % des malades souffrent de douleurs quotidiennes et seuls 37 % estiment être pris en charge pour ces dernières. S'y ajoutent des troubles du sommeil. Sur ces aspects, l'association France Parkinson souhaite ouvrir le champ de la recherche à l'utilisation du cannabis thérapeutique.

Marie FUZZATI confirme que de nombreux patients lui font part de ce manque de prise en charge de certains symptômes et décident de tenter le recours au cannabis thérapeutique. Pour cette raison, il importe d'exclure la dimension morale du cannabis du cadre de réflexion.

France Parkinson est favorable à la mise en place d'études scientifiques, dans un cadre contrôlé. Si les études mettent en évidence une efficacité du cannabis thérapeutique, cette possibilité devra être offerte aux patients. S'il apparaît que le cannabis n'est pas recommandé pour la maladie de Parkinson, il importera de justifier ce constat aux patients de façon extrêmement précise, sans quoi ils continueront de le consommer en automédication. Les études pourraient également mettre en évidence un effet variable d'un patient à un autre, auquel cas la population de patients concernés devra être définie précisément.

France Parkinson souhaite donc appuyer la recherche, qu'elle finance notamment par le biais d'appels d'offres pouvant attendre 400 000 euros de subvention. Dans ce cadre, l'association a reçu, en 2018, un projet se proposant d'étudier l'effet du cannabis thérapeutique vaporisé. Son examen est en cours.

Béchir JARRAYA salue le positionnement de l'association France Parkinson, qui montre qu'une association de patients peut, au-delà de l'aspect passionnel, se montrer exigeante quant aux démonstrations de l'utilité d'un traitement pour ses patients.

Nicolas AUTHIER souhaite obtenir des précisions sur les signes non moteurs de la pathologie, et notamment sur la prise en charge de la douleur.

Florence DELAMOYE explique que la douleur et les troubles du sommeil font partie des aspects pour lesquels les malades ont le sentiment de ne pas bénéficier d'une prise en charge. Selon la prise en charge et la fréquentation ou non d'un centre-expert Parkinson, la réponse au traitement de cette pathologie s'avère plus ou moins difficile, ce qui pose d'ailleurs la question de l'égal accès aux soins. Au-delà, les expressions des symptômes sont extrêmement hétérogènes, d'un individu à l'autre, mais également en fonction de l'évolution de la maladie.

Serge PERROT précise qu'au-delà des centres-experts, les centres de la douleur, qui accueillent trop peu de patients Parkinson, pourraient faire valoir leur expertise dans l'évaluation et la prise en charge de ces douleurs.

Bécher JARRAYA ajoute que la thématique du lien entre douleur et Parkinson fait l'objet de réflexions de plus en plus poussées, à tel point qu'une échelle spécifique de douleur pour les patients parkinsoniens est en cours d'élaboration. Il témoigne du fait que, dans sa pratique, la première gêne exprimée par les patients atteints de la maladie de Parkinson est la douleur.

Marie FUZZATI confirme que cet aspect tient beaucoup à cœur de l'association, qui finance d'ailleurs un projet d'établissement d'une échelle de douleur.

Pascal DOUEK demande si les malades font spontanément part à l'association de leur recours au cannabis, et si des quantifications sont possibles.

Marie FUZZATI confirme que les patients déclarent spontanément leur usage. Ils se montrent en revanche relativement peu précis quant à leur consommation précise.

Georges BROUSSE demande si une observation plus complète du lien entre Parkinson et addiction sera incluse dans l'étude mentionnée par l'association.

Marie FUZZATI confirme que cet aspect sera pris en compte. La difficulté de l'étude réside d'ailleurs dans le choix des patients inclus et la nécessité de s'assurer qu'ils ne développeront pas une addiction dans le cadre de l'étude.

Florence DELAMOYE et Marie FUZZATI quittent la séance.

.2.3 Alliance Maladies Rares

Marie-Madeleine GILANTON, Présidente de l'association Apaiser S&C, rejoint la séance au nom de l'association Alliance maladies rares.

Marie-Madeleine GILANTON précise que sa présentation vise à illustrer la réalité de l'usage du cannabis par les patients atteints de maladies rares, sans jugement de valeur. Elle représente des associations de patients souffrant de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, de neuropathies périphériques, de syndromes cérébelleux, de syringomyélie, de malformation de Chiari, ou de paraplégies spastiques héréditaires. Ces maladies concernent 60 000 à 80 000 adultes.

Les symptômes concernés sont sévères et constants. Ils atteignent très péjorativement la qualité de vie des patients et sont peu soulagés par les thérapeutiques disponibles. Ils se manifestent principalement au-delà de 40 ans, la population augmentant dans la population âgée. Ils se manifestent par des douleurs neuropathiques sévères d'origine centrale ou périphériques, des spasticités sévères et invalidantes, et des dysfonctionnements sévères du système gastro-intestinal.

Les traitements proposés, pour les douleurs neuropathiques, incluent les antidépresseurs tricycliques, IRSNA, des antiépileptiques, des opiacés, voire des cures de kétamine. Seul un patient sur six à huit répond favorablement à ces traitements, qui présentent des effets secondaires importants et des observances médiocres, voire délétères, et peuvent entraîner une dépendance aux morphiniques dont le tramadol. Les traitements non médicamenteux, de plus en plus utilisés, incluent l'hypnose, la neurostimulation électrique transcutanée, la stimulation magnétique transcrânienne, l'acupuncture, les neurostimulations médullaires, la toxine botulique, les patchs de lidocaïne ou les médecines complémentaires.

Pour les spasticités, les traitements médicamenteux disponibles sont les myorelaxants, avec une dépendance forte, et la toxine botulique. La kinésithérapie présente des contraintes importantes de lieu et n'apporte que des résultats momentanés.

L'usage du cannabis par les patients constitue toujours un dernier recours. Il concerne généralement des patients non-fumeurs et non usagers de drogues dans un but récréatif. Ces personnes étant souvent âgées, elles sollicitent fréquemment leurs enfants ou petits-enfants, ce qui peut leur poser un problème éthique. La fourniture peut également intervenir par Internet, ou par le biais de plantations personnelles.

D'après les patients, le cannabis fleur et la teneur en THC revêtent une grande importance dans l'efficacité du produit. Le soulagement constaté dans la douleur est notable, mais les dosages s'avèrent aléatoires et des recettes personnelles doivent être développées par les malades ne souhaitant pas fumer le cannabis. Les patients se montrent fidèles à cet usage qui reste modéré, sans augmentation de dose. En revanche, ils arrêtent généralement certains de leurs traitements, et notamment le tramadol. Les résultats sur la spasticité semblent également très forts, malgré le caractère aléatoire des dosages, et permettent une diminution substantielle des autres médicaments.

En l'absence de contrôle d'efficacité, les effets psychotropes secondaires sont souvent dus à un surdosage, lié au tâtonnement des patients. Se posent également les questions du fournisseur ou de la légalité, et de l'introduction du tabac. Le risque de mésusage et de dépendance semble en revanche bien moindre que pour les opiacés.

Elle préconise donc :

- De permettre les études avec des doses de THC supérieures à 1 % ;
- D'envisager des études prenant en compte la spécificité des maladies rares et son incidence sur la taille des cohortes et les confier aux centres de référence maladie rare et aux structures en charge des douleurs chroniques ;
- D'étudier les formes galéniques non inhalées ;
- De réserver la première prescription aux centres de référence, aux neurologues ou aux centres de la douleur, en prévoyant le remboursement de ces traitements.

Elle précise qu'indépendamment de la décision qui sera prise, les malades continueront à utiliser le cannabis, de façon croissante. Le véritable enjeu consiste donc à permettre leur accompagnement par les professionnels de santé, afin d'éviter au maximum les dérives et l'encouragement donné à une industrie illégale.

Serge PERROT observe que le Marinol dispose d'une ATU nominative pour les douleurs neuropathiques centrales.

Marie-Madeleine GILANTON répond qu'un seul des patients membres de son association, sur 400, a pu en bénéficier. Elle ajoute que les consultations en centre de la douleur requièrent un délai de huit à dix mois d'attente.

Serge PERROT remarque que le fait que le Marinol ne soit visiblement pas proposé par les centres de la douleur met en évidence la nécessité de communiquer sur ce point.

Marie-Madeleine GILANTON ajoute que, depuis quelques années, la parole portant sur l'utilisation du cannabis s'est fortement libérée parmi les patients.

Nicolas AUTHIER s'enquiert d'éventuels retours négatifs.

Marie-Madeleine GILANTON indique que ces retours portent principalement sur l'utilisation de la feuille, qui s'avère moins efficace que la fleur. L'efficacité est considérée comme atteinte lorsque la douleur diminue rapidement tout en conservant une vigilance satisfaisante.

Marie-Madeleine GILANTON quitte la séance.

.2.4 Principes Actifs

Fabienne LOPEZ, Présidente de l'association Principes Actifs et Philippe ANDRIEUX rejoignent la séance au nom de l'association.

Fabienne LOPEZ explique que l'association *Principes Actifs* organise des ateliers de réduction des risques, y compris dans des structures d'addictologie, ce qui lui permet de toucher des personnes substituées faisant usage de cannabis. L'association a également participé aux Journées nationales de la Fédération Addiction, et a rédigé des brochures sur la vaporisation.

Elle a recueilli des témoignages d'usagers sur leur usage du cannabis, en leur demandant de renseigner une fiche précisant les symptômes dont ils souffrent et les traitements prescrits, avant et après utilisation du cannabis. Les pathologies concernées incluent la myopathie, la fibromyalgie, l'accompagnement au sevrage, les cancers, le VIH, les migraines chroniques, ou la SEP. L'association a ainsi acquis une expertise sur l'usage de cannabis, les formes, les effets des différentes variétés, ou encore les voies d'administration alternatives à la fumée ou à la vaporisation, sur la base d'expériences empiriques.

Nicolas AUTHIER s'enquiert de ratios THC/CBD particulièrement efficaces.

Philippe ANDRIEUX explique que, pour les patients possédant une expérience avec le cannabis, une répartition équitable entre THC et CBD semble plus efficace, tandis que, pour les patients naïfs, l'efficacité est maximale lorsque le produit contient deux fois plus de CBD que de THC. Les effets thérapeutiques du THC s'accompagnent en effet d'une ivresse, que le CBD bride. Il précise cependant que l'efficacité varie d'une personne à l'autre et que le défi consiste donc à identifier le meilleur dosage pour chaque patient.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si les personnes dont les témoignages ont été recueillis ont entamé des discussions avec leur médecin sur la prescription.

Fabienne LOPEZ confirme que tous les membres de l'association ont tenté une discussion avec leur médecin. Le dialogue n'a cependant pu s'établir que dans environ la moitié des cas. De nombreux médecins refusent par exemple de prescrire du Sativex, au motif qu'il s'agit d'une drogue.

Bécher JARRAYA a le sentiment que certains des patients s'étant adressés à l'association ne se sont pas vu proposer toutes les thérapeutiques existantes et remboursés par la Sécurité sociale.

Nathalie RICHARD jugerait intéressant de disposer d'une synthèse des indications pour lesquelles les patients se traitent avec du cannabis, en détaillant le type de cannabis concerné, la proportion entre CBD et THC, et le mode d'administration.

Georges BROUSSE remarque que la plupart des patients qu'il prend en charge consomment davantage de THC que de CBD. Il demande donc si les adhérents de *Principes Actifs* cultivent leur propre cannabis.

Philippe ANDRIEUX confirme que l'autoculture permet aux patients de trouver la variété adaptée, et garantit la qualité et l'homogénéité du traitement, dès lors que le bon phénotype a été trouvé. Le ratio qu'il évoquait fluctue ainsi en fonction de la variété de la plante, même à taux de cannabinoïdes égal. Pour cette raison, les formes galéniques retenues doivent inclure toutes les composantes de la plante.

Gilles EDAN demande si l'autoculture représente un effort financier important.

Fabienne LOPEZ répond par la négative. Le coût du cannabis cultivé individuellement s'élève à environ deux euros le gramme.

Georges BROUSSE demande si certaines voies d'administration ressortent comme plus efficaces que d'autres.

Philippe ANDRIEUX explique que la voie fumée ou vaporisée entraîne un effet très rapide, mais passager. Au vu des risques associés, elle n'est pas préconisée. La voie ingérée a des effets beaucoup plus durables.

Fabienne LOPEZ ajoute que la pommade s'avère également très efficace contre les crampes.

Nicolas AUTHIER souhaite savoir si l'association prône davantage une culture personnelle du cannabis, ou si elle estime que des formes plus standardisées permettraient un accès plus large.

Fabienne LOPEZ répond que *Principes Actifs* prône ces deux solutions. Tous les patients ne souhaitent en effet pas jardiner et certains préféreraient obtenir leur traitement en pharmacie, à condition qu'il soit disponible sous sa forme naturelle. Le jardinage peut cependant présenter un effet antidépresseur et apporter un bénéfice psychologique aux patients devenant acteurs de leur prise en charge.

Elle souligne que, depuis 20 ans, des patients utilisent le cannabis à des fins thérapeutiques, sans pouvoir toujours en parler à leur médecin. Indépendamment des adaptations législatives, ces patients sont appelés à devenir de plus en plus nombreux. Elle souhaite donc que la France accompagne ce mouvement, qui ne s'interrompra pas, notamment du fait des évolutions intervenant dans les pays voisins.

Par ailleurs que, depuis le décret de 2013, les patients ne disposent d'aucune visibilité sur les études menées et leurs résultats.

Nathalie RICHARD explique que la demande d'AMM d'Epidyolex est en cours d'évaluation au niveau européen, ce qui explique que les résultats de l'étude n'aient pas été publiés.

Philippe ANDRIEUX et Fabienne LOPEZ quittent la séance.

.2.5 Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine (UFCM iCARE)

Jacques LECA et Maître Ingrid METTON rejoignent la séance au nom de l'Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine (UFCM iCARE).

Ingrid METTON rappelle que l'UFCM a pour mission d'informer et de prévenir les risques, par le biais notamment d'un colloque annuel. Elle oriente les patients, forme les professionnels de santé, lutte contre les stigmatisations, et accompagne et défend les malades.

Jacques LECA explique que le système endocannabinoïde est composé de plusieurs récepteurs endogènes (CB1, CB2, GPR55), et de molécules endogènes. Il entre en interaction avec d'autres systèmes physiologiques. La dégradation des endocannabinoïdes contribue également aux

mécanismes d'inflammation. Les récepteurs de ce système sont ubiquitaires, et pourraient constituer, à l'avenir, un outil thérapeutique non négligeable.

Les cannabinoïdes font l'objet d'un intérêt croissant. Ainsi, selon *l'International Association for Cannabinoids in Medicine*, plus de 40 pathologies pourraient être soulagées, voire traitées grâce au cannabis. Entre 2000 et 2017, le nombre de publications sur les usages médicaux du cannabis a d'ailleurs été multiplié par neuf. En France, 3,7 millions de personnes pourraient en bénéficier pour traiter leur diabète. Les patients souffrant d'épilepsie sont au nombre de 600 000, et le nombre de nouveaux cas de cancers s'élève à 400 000 par an. Environ 160 000 patients sont par ailleurs traités pour un Parkinson, 153 000 vivent avec le VIH, et 100 000 souffrent de SEP.

Comme l'OMS le signale, les cannabinoïdes sont associés à des effets secondaires psychoactifs et physiques, ainsi qu'à des effets secondaires de long terme sur les mécanismes de tolérance et de dépendance. Ils agissent sur les facultés intellectuelles, notamment des jeunes, et sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Il précise que les extraits de la plante s'avèrent plus efficaces que les composants isolés, et que les interactions entre les 600 espèces chimiques qui la composent mériteraient de faire l'objet d'études. La littérature scientifique sur les cannabinoïdes en médecine est recensée dans le bulletin bimensuel de l'IACM, la base de données internationale Pubmed, ou les livres du docteur Franjo Grotenhermen.

Ingrid METTON ajoute que le cadre juridique actuel prévoit des peines pouvant atteindre un an de prison pour l'usage de cannabis et dix ans pour la détention et la production. Les personnes qu'elle représente sont arrêtées et gardées à vue par des personnes non formées avant d'être jugées comme des délinquants, dans le cadre d'un procès public. Ces expériences engendrent des niveaux élevés de stress et d'angoisse, incompatibles avec les pathologies lourdes dont elles sont atteintes.

Elle cite ainsi le cas de Bertrand, atteint du VIH et présentant une intolérance aux antirétroviraux, qui a été interpellé, gardé à vue pendant 26 heures, et condamné en première instance, son état de nécessité n'ayant pas été reconnu. De la même façon, Béatrice, tétraplégique depuis l'âge de 20 ans, et à laquelle le cannabis a permis de retrouver ses capacités et de devenir chercheuse à l'INSERM, a également été placée en garde à vue et jugée. Enfin, Jean-Jacques, atteint du VIH, représente l'unique cas en France pour lequel les magistrats ont reconnu l'état de nécessité.

L'urgence est donc réelle. Les malades qui souffrent et savent que le cannabis peut les soulager se mettent en effet en danger, tout comme les médecins qui leur viennent en aide. L'*UFCM* recommande donc une évolution rapide afin de protéger les patients :

- une liste de pathologies pour lesquelles les malades utilisant du cannabis ne pourront pas être poursuivis pourrait être rédigée ;
- une carte d'usager pourrait être remise aux personnes concernées ;
- le cannabis pourrait être considéré comme un dispositif médical, ne disposant pas du statut de médicament mais pouvant être mis à disposition de façon encadrée.

Elle relaie ensuite les témoignages de plusieurs malades faisant usage du cannabis à des fins thérapeutiques.

Jacques LECA conclut en expliquant que l'*UFCM* souhaite mettre à disposition du CSST le maximum de littérature, voire participer de nouveau à des auditions en permettant à des patients de témoigner plus longuement. L'*UFCM* a par ailleurs développé un réseau international de professionnels œuvrant sur ce sujet, et pourra mettre les membres du CSST en contact avec ces personnes. Elle souhaite également participer à l'élaboration d'un programme de formation des professionnels de santé sur l'utilisation du cannabis en médecine, et être associée à la mise en place des dispositifs nécessaires à l'adaptation de la loi pour protéger les patients.

Ivan KRAKOWSKI remarque qu'aucune étude scientifique, dans la littérature, ne démontre l'efficacité du cannabis dans le traitement de l'épilepsie et des métastases.

Jacques LECA répond que, s'agissant des épilepsies, il faisait référence au CBD, dont les effets font l'objet de nombreux témoignages et de recherches menées aux États-Unis et au Canada. Concernant les métastases, les travaux de Cristina Sanchez démontrent, sur modèle animal, les interactions des cannabinoïdes sur les mécanismes de migration. Des effets sur la qualité de vie sont également constatés en clinique. Le livre *Cannabis contre cancer* recense de nombreux témoignages et références.

Ingrid METTON ajoute que, depuis 2013, des autorisations de mise sur le marché peuvent être délivrées pour des médicaments contenant des cannabinoïdes, ce qui revient à reconnaître l'efficacité de ces substances. Les personnes les utilisant sont en revanche toujours poursuivies, ce qui paraît pour le moins inadapté.

Béchir JARRAYA se désolé que l'on puisse baser une politique de santé sur des témoignages ou études non contrôlées, en les présentant comme des preuves scientifiques.

Jacques LECA assure que les témoignages relatifs aux effets du CBD sur les crises épileptiques pédiatriques sont saisissants. Il maintient par ailleurs que de nombreux papiers montrent une amélioration des symptômes des personnes utilisant des cannabinoïdes. Cette réalité, référencée, doit être prise en compte.

Gilles EDAN explique que les règles de démonstration d'un effet thérapeutique doivent s'appliquer avec la même rigueur pour tous les produits. Dès lors que la démonstration de l'effet d'un cannabinoïde est apportée, les agences de santé étudient les dossiers et prennent une décision, comme elles l'ont fait pour le Sativex. Le monde de l'épilepsie est cependant extrêmement complexe et les témoignages individuels ne constituent pas une preuve scientifique.

S'agissant du cadre juridique, il confirme la nécessité de mener un débat sociétal autour de la légalisation. Le CSST a cependant vocation à se prononcer sur des bases scientifiques.

Jacques LECA reconnaît que la recherche sur ces sujets reste très jeune et l'*UFCM* souhaite la promouvoir. Des données scientifiques sont cependant disponibles à l'étranger sur l'efficacité du cannabis, y compris *versus* placebo ou *versus* thérapeutiques conventionnelles. La France accuse un retard certain dans ce domaine. Une des difficultés provient du fait que la plante, qui est extrêmement complexe, s'avère parfois plus efficace qu'une molécule isolée.

Nicolas AUTHIER s'enquiert de la voie d'administration qui serait privilégiée par l'association.

Jacques LECA explique que les voies d'administration pertinentes dépendent des symptômes traités. L'application topique d'extrait semble par exemple particulièrement efficace pour le psoriasis. La voie fumée apparaît en revanche à proscrire.

Nicolas AUTHIER demande si les usagers devraient disposer de l'accès le plus large possible au cannabis, incluant l'autoculture, ou si l'association serait plutôt favorable à un accès plus standardisé, par le biais de préparations magistrales disponibles en pharmacie.

Jacques LECA estimerait pertinent, en attendant que le système d'approvisionnement français soit défini, d'autoriser les patients à s'approvisionner eux-mêmes, avant de standardiser la production.

Nicolas AUTHIER souhaiterait disposer d'un retour de terrain synthétique sur la diversité des indications, les types de produits concernés, et les voies d'administration.

Ingrid METTON signale que la Cour d'appel d'Aix-en-Provence a récemment saisi la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) afin de s'assurer de la conformité du droit français avec le droit européen concernant le CBD.

Jacques LECA et Ingrid METTON quittent la séance.

3 NORML France (national organization for the reform of marijuana law)

Le Docteur Olivier BERTRAND et Béchir BOUDERBALA rejoignent la séance, au nom de l'association NORML France.

Béchir BOUDERBALA explique que l'association *NORML France* réunit un millier d'adhérents et se positionne sur le cannabis de manière globale. Les patients représentent un tiers de ses membres. Il souligne la pluralité des systèmes d'ouverture du cannabis médical à travers le monde, avec 58 Etats et 1,7 milliard de citoyens, et la nécessité de penser un système français spécifique, fondé sur la raison et la science.

Dans ce cadre, il apparaît nécessaire de faire évoluer la focale pour appréhender la réalité. S'agissant par exemple des indications antalgiques, au-delà des effets relativement faibles relevés par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), adopter une vision fondée sur les méthodologies mixtes, les études observationnelles et les savoirs expérientiels permet de constater des effets frappants. Il songe par exemple à la co-administration de cannabis et d'oxycodone. Les données mettent également en avant une diminution de la prescription des opioïdes dans les pays ayant légalisé le cannabis médical, ainsi qu'une réduction du nombre d'overdoses et d'hospitalisation liées aux opioïdes.

Si une expérimentation peut s'avérer nécessaire dans un premier temps, il convient donc bien de progresser et d'adopter une démarche scientifique intégrant les savoirs expérientiels.

Olivier BERTRAND explique que le système endocannabinoïde s'exprime à la surface de toutes les cellules, les récepteurs CB2 étant notamment très présents dans le tissu immunitaire. Ce système joue donc un rôle important dans la régulation des processus physiologiques et physiopathologiques, et mériterait de devenir un objet de recherche à part entière. Les phytocannabinoïdes, qui miment l'action des endocannabinoïdes, pourraient représenter une formidable classe thérapeutique à l'avenir.

Il rappelle en outre qu'aucune dose létale n'existe pour le cannabis, grâce aux mécanismes d'autorégulation qui interviennent dans le cerveau en cas de surdose massive de THC, et à l'absence de récepteurs CB1 au niveau du centre respiratoire du tronc cérébral. Son pouvoir addictif ou ses effets psychoactifs sont inférieurs à ceux des benzodiazépines ou des opiacés. Afin d'augmenter la tolérance au traitement, il suffit donc d'augmenter progressivement la posologie, comme pour les opiacés.

Plusieurs études expérimentales montrent par ailleurs que les produits complets présentent une efficacité supérieure à celle des formes isolées.

Le risque de dérive du marché médical vers le marché récréatif ne se pose quant à lui qu'en l'absence de marché régulé. Il reste toutefois limité, le cannabis étant davantage substitutif qu'additif et entraînant un effet d'épargne en opiacés, anxiolytiques ou corticoïdes. Les États américains ayant légalisé le cannabis ont également observé une baisse de la mortalité routière, du fait d'une baisse de la consommation d'alcool. La mise à disposition du produit permettrait ainsi de générer des économies importantes pour les systèmes de santé, et de supprimer de nombreuses iatrogénies induites par la prise de médicaments.

Les réponses aux questionnaires soumis aux adhérents de *NORML* suggèrent que le cannabis est consommé pour soulager, en moyenne 2,3 symptômes. Les pathologies les plus concernées sont les maladies neurologiques, psychiatriques, auto-immunes ou inflammatoires. Les symptômes soulagés sont les troubles du sommeil, de l'humeur, et les douleurs chroniques, neuropathiques ou inflammatoires.

Georges BROUSSE relève que certaines données montrent, dans les modèles animaux, que le cannabis présente des risques sur la connectique neuronale, notamment chez les jeunes animaux. Il demande si, dans l'hypothèse du développement du cannabis thérapeutique, une limite d'âge devrait être fixée.

Olivier BERTRAND confirme que l'usage du cannabis chez les adolescents perturbe l'élagage synaptique. Les endocannabinoïdes sont cependant des molécules neuroprotectrices, qui présentent un pouvoir antioxydant incontestable. Les perturbations induites chez les adolescents se révèlent donc beaucoup moins graves que la destruction des neurones liée à la prise massive d'éthanol. Il juge parfaitement envisageable la prescription de produits faiblement dosés en THC aux jeunes patients.

Bécher BOUDERBALA ajoute que les préparations magistrales isolant certaines molécules pourraient constituer un mode d'administration plus sûr pour les enfants. Plus généralement, *NORML* préconise de favoriser l'ingestion et la vaporisation et de prohiber la version fumée. Il conviendra donc d'accompagner les médecins et les patients pour qu'ils disposent d'une réelle connaissance des meilleures modalités de consommation et établissent une relation patients/médecins permettant une co-construction du traitement.

Nicolas AUTHIER s'enquiert des modalités d'accès à ces produits privilégiées par *NORML*. La mention d'une expérimentation suggère que cet accès pourrait être accordé progressivement.

Bécher BOUDERBALA relève que l'évolution brutale et non préparée des législations provoque généralement des désordres et des inégalités. Il convient donc effectivement de procéder progressivement, mais rapidement. En premier lieu, un usage compassionnel de dernier recours, rendant le cannabis disponible pour tous les patients en échec thérapeutique, pourrait être accordé, de façon inconditionnelle, sous la forme d'une ATU. Dans un second temps, un format plus large pourrait être adopté, en passant par une expérimentation. Il rappelle en effet que les conventions internationales imposent la mise en place d'une structure d'État gérant la production, la transformation et la distribution du produit, ce qui demandera quelques années, pendant lesquelles l'autoculture pourrait être autorisée, dans l'attente d'une disponibilité du produit en pharmacie.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande quel serait le modèle de mise à disposition du cannabis thérapeutique le plus adapté à la France.

Bécher BOUDERBALA estime que cette réflexion doit être menée en co-construction avec les parties prenantes. La législation colombienne apparaît extrêmement pertinente, et le système suisse d'autorisations élargies présente un intérêt, tout comme l'expérience allemande et celle des Pays-Bas, où une entreprise produit les variétés et les standardise.

Bécher JARRAYA s'enquiert de l'avis de *NORML* sur le cannabis transgénique.

Olivier BERTRAND relève que de nombreuses recherches sont menées en Israël et en Colombie pour définir la génétique la plus pertinente pour chaque indication, même si elles restent tâtonnantes. Si le séquençage du génome semble à terme inévitable, les hybridations semblent suffisantes pour définir les génotypes les plus efficaces en fonction des indications considérées.

Olivier BERTRAND et Béchir BOUDERBALA quittent la séance.

4 Évaluation des risques associés au cannabis

Émilie BOUQUET du Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances – Addictovigilance (CEIP-A) de Poitiers et Émilie JOUANJUS du CEIP-A de Toulouse, interviennent en visioconférence.

Luc DE HARO rejoint la séance, au nom des Centres antipoison (CAP-tv).

.4.1 Données de toxicovigilance

Luc DE HARO explique que, s'agissant du cannabis, les unités de réponse téléphonique à l'urgence des centres antipoison (CAP-tv) sont confrontées à deux problèmes : l'ingestion accidentelle chez le tout petit enfant, et l'usage volontaire.

Les accidents pédiatriques constituent un phénomène relativement récent. Une alerte a été lancée en 2009 par le CAP de Marseille sur le nombre croissant d'ingestions de résine, et leur impact neurologique.

Gilles EDAN demande si, comparativement aux médicaments, le nombre de cas observés s'avère particulièrement élevé.

Luc DE HARO répond que les ingestions pédiatriques de médicaments représentent plusieurs dizaines de cas par jour, tandis que le cannabis est signalé dans quelques cas par an.

En 2010, le congrès de Toxicologie clinique et des CAP francophones a mis en évidence une forte augmentation du nombre de cas en 2009. Les ingestions concernaient, dans 81 % des cas, de la résine de cannabis. 83 enfants sur 134 ont présenté des signes, dont cinq cas de dépression respiratoire, deux convulsions et deux comas, sans nécessiter de transfert en réanimation.

En 2017, une publication parue associant le CHU de Toulouse et le CAP de Bordeaux lançait une alerte concernant des enfants âgés de dix mois à deux ans et demi. Les chiffres du réseau des urgences pédiatriques montrent qu'entre 2010 et 2014, le nombre de cas a augmenté dans toutes les régions françaises, et que le nombre de cas d'enfants admis en réanimation augmente parallèlement à la concentration en THC des échantillons saisis par les douanes.

À la suite de cette alerte, l'ANSM a saisi l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour obtenir des données nationales. Un rapport national est en cours de rédaction. D'après ses données préliminaires, le nombre de cas, qui s'élevait à 64 en 2010, atteignait 205 en 2017, avec un nombre de comas grandissant, ainsi qu'un nombre de prises en charge hospitalières et de réanimations croissant.

S'agissant ensuite de la consommation chez les adultes ou adolescents, le cannabis est cité dans 4 084 dossiers sur 8 années d'études. Les appels reçus concernent des contextes d'addiction (53 % des cas), de tentative de suicide (29 %), ou de défaut de perception du risque (2 %). Les femmes, qui restent minoritaires dans toutes les catégories, sont légèrement surreprésentées dans les tentatives de suicide.

56 % des cas présentent une gravité faible ou nulle, les gravités fortes représentant 12 % des cas. Pour les 1 080 dossiers impliquant uniquement le cannabis, la proportion de gravité forte tombe à 4 %. Au total, 268 décès ont été comptabilisés, dont 17 impliquant uniquement le cannabis. Ces cas incluent treize contextes d'addiction et quatre accidents du travail. Une imputabilité indirecte a été établie dans 14 cas.

Il conclut sur le fait que le cannabis se révèle de plus en plus présent et banalisé, mais génère peu ou pas de problème de toxicité directe. Il s'agit d'un toxique souvent associé, probablement cofacteur de gravité.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si une plus grande communication autour des ingestions pédiatriques accidentelles pourrait entraîner une hausse des signalements des parents.

Luc DE HARO a le sentiment inverse. En réalité, le produit semble s'être banalisé au point de ne plus être considéré comme toxique, d'où une certaine négligence. La plus forte concentration en THC des produits disponibles favorise en outre probablement la gravité des intoxications, et donc leur visibilité.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE s'enquiert des mesures d'information qui pourraient être mises en place pour prévenir ces cas.

Luc DE HARO explique que, dans le cas de la méthadone, le fait de demander aux prescripteurs de rappeler à leurs patients que leur traitement n'était pas un produit anodin et nécessitait un appel immédiat des secours en cas d'ingestion accidentelle a permis de réduire drastiquement le nombre d'intoxications. Pour le cannabis, il conviendrait de communiquer à l'ensemble de la population que la résine présente un danger pour le petit enfant.

Gilles EDAN demande si les pédiatres sont informés de cet état de fait.

Luc DE HARO le confirme. Peut-être cette information est-elle en revanche moins connue des médecins généralistes.

Luc DE HARO quitte la séance.

.4.2 Données du réseau d'addictovigilance

Émilie BOUQUET précise que les données proviennent des outils pharmaco-épidémiologiques des 13 CEIP-A et des notifications sur la période 2012-2017. Les cas analysés impliquaient le cannabis seul ou en association avec l'alcool ou le tabac. 2 217 cas notifiés ont été retenus pour l'enquête. Durant la période d'étude, le nombre de notifications impliquant le cannabis seul et/ou associé au tabac a triplé, alors que le nombre total de notifications a doublé. Les cas concernent principalement les hommes, âgés en moyenne de 30 ans, l'exposition au cannabis était majoritairement chronique, en association avec le tabac dans 46 % des cas ou avec l'alcool chronique dans 29 % des cas. Plus d'un patient sur 5 rapportait une utilisation auto-thérapeutique à visée essentiellement anxiolytique/sédative (83%) et hypnotique (19%).

Les principales complications constatées sont d'ordre :

- psychiatrique (51,6 %) : dépendance/demande de sevrage, troubles psychotiques, syndromes de sevrage, agressivité, agressivité/impulsivité/violence, troubles anxieux et troubles dépressifs ;
- neurologique (15,6 %) : troubles de la conscience, mnésiques, de la mémoire et de la concentration, accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires, vasospasmes artériels cérébraux, convulsions, épilepsies ;
- gastro-intestinal (7,8 %) : nausées, vomissements, syndrome d'hyperémèse cannabique, douleurs abdominales, pancréatites ;
- cardiaque (7,7 %) : tachycardies/palpitations, infarctus, douleurs thoraciques, malaises avec palpitations.

Après prise en compte de la répartition du nombre de cas par tranches d'âge, les complications psychiatriques concernent toutes les tranches d'âge et une augmentation du nombre de cas de dépendance et de demandes de sevrage avec l'âge est observée. Dans près de la moitié des cas, les patients présentaient des antécédents psychiatriques, et les demandes de sevrage portaient le plus souvent sur le cannabis seul.

Après prise en compte de la répartition du nombre de cas par tranches d'âge, les complications neurologiques touchent principalement les âges extrêmes. Un focus sur les AVC/AIT et vasospasmes artériels cérébraux montre une augmentation avec l'âge et touchent principalement des consommateurs chroniques.

Après prise en compte de la répartition du nombre de cas par tranches d'âge, les complications gastro-intestinales concernent surtout les moins de 25 ans. Les syndromes d'hyperémèse cannabique survenaient majoritairement chez des consommateurs chroniques de cannabis et la prise concomitante d'alcool était peu fréquente.

Après prise en compte de la répartition du nombre de cas par tranches d'âge, les complications cardiaques augmentent avec l'âge, notamment les infarctus du myocarde, qui concernent avant tout des consommateurs chroniques de cannabis.

131 décès directs ont été comptabilisés dans l'enquête DRAMES, dont 62 avec le cannabis seul, ainsi que 136 décès indirects, dont 73 avec le cannabis seul. 61 autres décès impliquant uniquement le cannabis non inclus dans l'enquête DRAMES ont été rapportés entre 2013 et 2016. Les notifications spontanées rapportent 16 décès supplémentaires sur la période 2012-2017.

L'enquête d'addictovigilance met donc en évidence la multitude des complications rapportées, une problématique de dépendance qui semble s'accroître, et une augmentation du nombre de décès avec le cannabis seul.

Gilles EDAN s'interroge sur l'imputabilité de ces décès. Il demande notamment si des données sont disponibles sur le nombre de décès inexpliqués dans la population générale, et sur le pourcentage de décès considérés comme non imputables au cannabis alors que les personnes consommaient ce produit.

Nathalie RICHARD précise que l'enquête DRAMES s'appuie sur les concentrations sériques et sanguines mesurées par les toxicologues-analystes, auxquelles s'ajoute une expertise médico-légale. Les décès directs recensés renvoient aux cas pour lesquels des signes de toxicité cardiaque ont été observés, sans autre facteur de risque. Plus largement, les données concernant la proportion de consommateurs de cannabis parmi les décès inexpliqués ne sont pas disponibles.

.4.3 Données sur le risque cardiovasculaire associé à l'utilisation du cannabis

Emilie JOUANJUS explique que cette synthèse s'appuie sur une analyse exhaustive de la littérature scientifique, actualisée en septembre 2018.

La transmission cannabinoïdrique fait intervenir différentes cibles, dont les récepteurs CB1 et CB2, qui sont exprimés, entre autres par le cœur et les vaisseaux. L'hypothèse dominante pour expliquer les complications cardiovasculaires est celle du déclenchement d'un vasospasme. Sous certaines conditions expérimentales, une vasoconstriction est en effet observée, notamment lorsque les dérivés cannabinoïdes sont utilisés à forte dose, ou dans des modèles animaux de pathologie cardiovasculaire. Des expériences réalisées *in vivo* chez le rat ont mis en évidence des effets de tachycardie, d'hypertension artérielle ou d'effets vasoconstricteurs. Chez l'homme, la consommation de cannabis déclenche une excitation sympathique, médiée par l'activation des récepteurs CB1, conduisant à une vasoconstriction et une tachycardie, qui peuvent être à l'origine d'une ischémie, avec de possibles répercussions cardiaques ou cérébrales.

Un travail collaboratif du réseau d'addictovigilance publié en 2014 a mis en évidence des complications cardiaques, cérébrales et périphériques, survenant chez des sujets de moins de 35 ans. À la même période, une revue de la littérature avait décrit des cas d'événements cardiovasculaires graves. Ce travail a encouragé les professionnels de santé à concevoir le cannabis comme cause possible de complications cardiovasculaires chez des patients jeunes, ce qui explique possiblement l'augmentation du nombre de cas rapportés.

Les pathologies rapportées dans la littérature scientifique correspondent principalement à des syndromes coronariens aigus, survenant principalement chez des hommes, à un âge moyen inférieur à 30 ans. L'étude de *Mittleman et al* (2001) montre un risque augmenté d'un facteur 4,8 d'infarctus en cas de consommation de cannabis dans l'heure précédant les premiers symptômes. L'étude de *Desai et al* (2017) a quant à elle observé une association significative mais modeste (de 3 %) entre exposition au cannabis et infarctus du myocarde. Enfin, l'étude de *De Flippis et al* (2018) montre des décès plus fréquents parmi les consommateurs de cannabis.

Les pathologies cérébro-vasculaires correspondent principalement à des AVC ischémiques, survenant davantage chez les hommes, âgés en moyenne de moins de 35 ans. L'étude de *Hemacandra et al* (2016) met en évidence une association significative entre consommation de cannabis et survenue d'AVC ischémique, même une fois pris en compte les facteurs de confusion comme le tabagisme. Cette significativité ressort également de l'étude *Rumalla et al* (2016).

D'après les données de pharmacovigilance internationales, les troubles cardiovasculaires associés à l'utilisation de cannabis ou de dérivés cannabinoïdes à des fins thérapeutiques, représentent 6 % des effets indésirables rapportés. Les données des essais cliniques ne mettent pas en évidence de signal d'effets indésirables cardiovasculaires. Ces essais incluent cependant un faible nombre de participants. Le nombre de sorties d'essai pour effets indésirables s'avère en outre beaucoup plus élevé dans les bras cannabinoïdes que dans les bras placebo.

Ces données attestent donc d'un risque cardiovasculaire accru chez les consommateurs de cannabis, pour les AVC et les syndromes coronariens aigus. Le niveau de preuve reste insuffisant concernant les autres pathologies cardiovasculaires. Le jeune âge des sujets concernés et l'absence d'antécédents peuvent être considérés comme des facteurs aggravants.

Ces risques de complications doivent être pris en compte dans l'évaluation de la pertinence de la mise à disposition du cannabis thérapeutique, et impliquent de mettre en place tous les moyens pour maintenir la vigilance des professionnels de santé quant à ces effets. Pour ce faire, il convient de poursuivre la recherche sur la sécurité d'emploi, et de former les professionnels de santé impliqués.

Georges BROUSSE s'enquiert de données sur les relations doses/effets, ainsi que sur la modalité d'administration.

Emilie JOUANJUS confirme que la majorité des cas rapportés concerne des gros consommateurs, utilisant quotidiennement du cannabis. La modalité d'utilisation la plus représentée est la voie fumée, qui est traditionnellement associée à des respirations prolongées et blocages de respiration.

Gilles EDAN souhaite savoir s'il existe une relation entre l'incidence des accidents vasculaires et la prévalence de la consommation de cannabis, auquel cas la France devrait présenter un nombre très élevé de complications imputables au cannabis.

Emilie JOUANJUS indique que les cas rapportés proviennent le plus souvent des États-Unis. Entre 2016 et 2018, aucun cas français n'a été publié. En revanche, plusieurs séries de cas français ont été publiées pendant les périodes précédentes.

Gilles EDAN quitte la séance.

Ivan KRAKOWSKI s'interroge sur les hypothèses qui pourraient expliquer ces complications chez les hommes jeunes.

Emilie JOUANJUS explique que les cas décrits font état de consommations massives précédant la survenue de l'événement, avec par exemple la circulation d'échantillons plus concentrés. Au-delà, une des hypothèses réside dans l'existence d'un terrain de vulnérabilité infraclinique.

Nicolas AUTHIER remarque que cette constatation pose la question d'éventuelles contre-indications à la prescription de cannabis thérapeutique.

Nathalie RICHARD ajoute qu'elle peut également interroger sur la concentration en THC du cannabis qui serait mis à disposition.

Emilie BOUQUET et Emilie JOUANJUS quittent la visioconférence.

Sophie CROZIER quitte la séance.

La séance est suspendue de 18h18 à 18h34.

5 Temps de débat du Comité

Nathalie RICHARD explique que la réponse que le CSST apportera le 12 décembre à la question de la pertinence du cannabis thérapeutique pourra mentionner les indications éventuelles, les populations concernées ou encore le format expérimental ou non. En revanche, la faisabilité, c'est-à-dire le mode d'administration, le circuit de production et de dispensation précis, l'encadrement réglementaire ou législatif, etc., aura vocation à être traitée ultérieurement par le Comité.

Elle annonce par ailleurs qu'une table ronde sur le cannabis thérapeutique se tiendra le 5 décembre à l'Assemblée nationale.

Laure COPEL constate que les différentes interventions suggèrent une pertinence du cannabis thérapeutique dans certaines situations, à condition d'encadrer et d'évaluer cette mise à disposition, par le biais de cohortes ou d'approches plus individualisées. Les effets indésirables cardiovasculaires rapportés ainsi que le message paradoxal qui pourrait être transmis à la population jeune justifieront par ailleurs de porter une attention particulière à l'accompagnement du message du Comité.

Ivan KRAKOWSKI a également noté la notion d'usage compassionnel du cannabis, qui pourrait être élargi à d'autres populations, même s'il doit faire l'objet d'un encadrement.

Laure COPEL confirme que, même en situation palliative ou compassionnelle, il sera nécessaire d'encadrer et d'évaluer l'éventuel usage du cannabis thérapeutique, en fixant par exemple ces objectifs de qualité de vie clairs.

Catherine SEBIRE observe que le suivi présentera en effet un caractère essentiel, pour les patients comme pour les professionnels de santé.

Pascal DOUEK confirme qu'il importera d'encadrer l'accès, qu'il s'agisse des populations éligibles, de la prescription, de la production ou à la distribution. Cet accès pourrait intervenir par étapes, en commençant par exemple par une expérimentation avant de l'élargir progressivement. La communication constituera un enjeu essentiel.

Nathalie RICHARD précise que la mise à disposition du cannabis thérapeutique supposera des évolutions réglementaires voire législatives, indépendamment de l'option retenue.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE remarque que, malgré le manque d'études, les données relatives à la qualité de vie semblent nombreuses. Les dernières présentations soulèvent également la question des éventuelles contre-indications qu'il conviendrait de prendre en compte pour se situer dans un rapport coût/bénéfice de la prescription.

Béchir JARRAYA souhaite savoir si le CSST sera appelé à formuler des propositions en faveur d'un accès facilité aux spécialités avec AMM à base de CBD ou d'une accélération de la mise à disposition du Sativex, par exemple. En l'absence de données comparatives d'efficacité entre le cannabis et les spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes, il pourrait en effet s'avérer préférable de privilégier une spécialité avec AMM plutôt qu'une préparation magistrale.

Serge PERROT relève que les témoignages de *France Parkinson* et d'*Alliance Maladies Rares* montrent que certaines des solutions actuellement disponibles en France ne sont pas explorées, telles que l'utilisation du Marinol. Les recommandations du CSST pourraient donc réorienter les patients concernés vers ces traitements existants. Il conviendra également d'y inclure des préconisations de recherche.

Georges BROUSSE estime lui aussi nécessaire d'affirmer la nécessité de faire de la recherche et de favoriser l'accès aux traitements dans les centres de soins. Le Comité devra également se positionner sur une hiérarchisation des différents produits.

Ivan KRAKOWSKI rejoint le souci de placer l'accent sur l'accès aux centres de soins et sur les solutions déjà existantes.

Nicolas AUTHIER soulève quant à lui la question de l'équité de l'accès au cannabis, et donc de sa prise en charge par l'Assurance maladie et les mutuelles. Le CSST n'ayant pas vocation à promouvoir une substance qui ne serait accessible qu'aux patients en mesure de la payer, il devrait explicitement insister pour que l'Assurance et les mutuelles s'emparent de la question.

Laure COPEL ajoute que les indications qui reviennent concernent des affections de longue durée et donc prises en charge.

Par ailleurs, elle souhaiterait disposer, pour une séance ultérieure, de davantage d'éléments sur les effets neuropsychologiques ou cognitifs à long terme.

Le Président clôt la séance à 19h10.

Le Président
Nicolas AUTHIER

La Secrétaire de séance
Nathalie RICHARD