

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 décembre 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 :

Dominique MARTIN, Directeur général
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 :

Julie BOTTERO, Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS)
Barbara BROERS, Unité Dépendances, Hôpitaux universitaires de Genève – Suisse (en visioconférence)
Franck DURIF, Société Francophone des Mouvements Anormaux (SOFMA)
Alexis GOOSDEEL, Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) (en visioconférence)
Frédéric GUIRIMAND, Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP)
Winfried HAUSER, Professeur de médecine psychosomatique, Université technique de Munich – Allemagne (en visioconférence)
Nicolas JOVENIN, Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (en audioconférence)
Sylvain RHEIMS, Société Française de Neurologie (SFN) et Ligue Française contre l'Épilepsie (LFCE) (en visioconférence)
Catherine RITTER, Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) – Suisse
Éric THOUVENOT, Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP) (en visioconférence)

Participants de l'ANSM :

Luciano AMATO, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO), équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP), évaluateur contrôle de marché

Sophie CHOULIKA, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP), évaluateur pharmacovigilance

Carine CONDY, Direction NEURO, équipe produits neurologie, psychiatrie et médicaments de l'addiction à l'alcool (SYNAPS), évaluateur

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

Axelle DE FRANSSU, DIRCOM, Pôle communication institutionnelle et information des publics, chargée de communication

Roxane FORNACCIARI, Direction NEURO, équipe produits SYNAPS, évaluateur clinique efficacité

Participants externes : prestataires vidéo, de rédaction de compte rendu et d'interprétariat

Adeline JOUAN, rédactrice (société Codexa)

Alba GARCIA, technicienne vidéo (société 3.0 Production)

Thierry MARCOS, technicien vidéo (société 3.0 Production)

Aude MOUSSET, interprète (société Soltengroup)

Mattia VALTANCOLI, interprète (société Soltengroup)

Ordre du jour réalisé :

1 Données de la littérature en fonction des indications thérapeutiques (suite de la séance du 10 octobre 2018)	4
.1.1 Dans l'épilepsie.....	4
.1.2 Dans la Sclérose en plaques (SEP)	5
.1.3 Dans la maladie de Parkinson.....	7
.1.4 Dans les soins palliatifs	9
.1.5 Dans les soins de support en oncologie (suite de la séance du 10/10/18)	10
.1.6 Dans le VIH	12
.1.7 Dans les troubles psychiatriques	13
2 Données européennes : retours d'expérience du cannabis thérapeutique	14
.2.1 Suisse.....	14
.2.2 Allemagne.....	16
3 Rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) sur l'utilisation médicale du cannabis et des cannabinoïdes (« Medical use of cannabis and cannabinoids : questions and answers for policymaking »)	18
4 Débat et avis du Comité	19

Nathalie RICHARD indique que l'ANSM délivre, depuis une semaine, des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives pour la spécialité Epidyolex, qui fait actuellement l'objet d'une procédure d'autorisation européenne, dans les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut. Une vingtaine d'ATU ont ainsi été délivrées pour des enfants à partir de deux ans.

- 1 Données de la littérature en fonction des indications thérapeutiques (suite de la séance du 10 octobre 2018)

.1.1 Dans l'épilepsie

Le Professeur Sylvain Rheims intervient en visioconférence au nom de la Société Française de Neurologie (SFN) et de la Ligue Française contre l'Épilepsie (LFCE).

Sylvain RHEIMS souligne tout d'abord que les premières informations sur les effets du cannabis sur les patients souffrant d'épilepsie proviennent d'études menées sur l'utilisation récréative du cannabis par ces personnes. Les données restent cependant peu nombreuses et anciennes. Une étude cas-témoins menée à Harlem en 1992 ne trouvait aucun lien significatif entre les risques d'apparition d'une épilepsie et la consommation régulière de marijuana.

Des études ont ensuite porté sur l'évolution de l'épilepsie chez des patients déjà épileptiques et consommant du cannabis. Elles mettent en évidence un effet relativement neutre du produit, la majorité des patients ne rapportant aucun impact sur la fréquence de leurs crises. En revanche, si l'étude de Hamerle (2014) rapporte une aggravation de la fréquence des crises pour 11 % des sujets, l'étude de Gross et al (2004) met au contraire en évidence une amélioration de cette fréquence pour 54 % des patients.

À ce sujet, il souligne la nécessité de distinguer entre les effets du THC et du CBD, qui présentent des mécanismes d'action différents. Il ressort en effet des données expérimentales sur des modèles animaux que tous les cannabinoïdes revêtent un effet positif sur la fréquence des crises, avec toutefois un bémol important concernant le THC, dont l'effet pourrait, selon les modèles, être bénéfique à faible dose et néfaste à forte dose. Cette situation explique en grande partie pourquoi l'ensemble des données cliniques est centré sur le CBD purifié dans sa forme pharmaceutique (Epidyolex), dont l'efficacité sur la fréquence des crises a été démontrée.

Sur ce point, les effets à court terme sont comparables aux effets observés en ouvert, avec un taux de répondeurs restant stable sur le long terme, un profil de tolérance dose-dépendant, et des effets indésirables partiellement liés à la galénique des traitements.

Les données portant sur d'autres formes de cannabis et d'extraction du CBD ont fait l'objet d'une revue systématique récente. Une des premières études rétrospectives rapportées conclut que la grande majorité des patients se montrent très satisfaits de l'évolution de la fréquence des crises. Elle présente toutefois des faiblesses méthodologiques importantes. Une autre étude met en exergue la difficulté d'interprétation de ces données. Elle visait à interroger les parents de 75 enfants souffrant d'épilepsies graves et suivis dans un hôpital du Colorado. Le taux de répondants au traitement atteint environ 30 %, mais se limite à 22 % chez les patients originaires du Colorado, contre 47 % pour les patients étant venus d'un autre État pour suivre le traitement, ce qui témoigne du lien entre l'attente des parents et la réponse au traitement. Enfin, dans une étude de 2018, pour près de la moitié des patients, les auteurs de l'essai étaient incapables de savoir comment avait été extrait le cannabis et quelle était sa composition exacte, rendant difficile toute interprétation. Cette constatation porte d'autant à conséquence que l'analyse des huiles de CBD disponibles sur le marché révèle qu'elles contiennent en réalité des teneurs différentes des valeurs affichées.

Une publication récente ciblée sur l'épilepsie pédiatrique intégrant 4 essais randomisés et 19 études non randomisées conclut que l'efficacité du CBD est bien démontrée, mais qu'il est difficile de se prononcer pour les autres cannabinoïdes. Les essais n'ayant pas utilisé de CBD purifié sont peu nombreux et présentent des modalités d'extraction, des ratios CBD/THC et des modalités d'administration très variables, ce qui ne permet pas de conclure quant à leurs résultats. Néanmoins, la proportion des patients libres de crises après l'administration de ces produits ne fait pas apparaître de variation majeure par rapport à l'Epidyolex. Plus largement, pour les patients répondeurs, les résultats observés pour les études sans CBD rejoignent ceux des études avec CBD purifié.

Il souligne donc une forte convergence des données expérimentales et cliniques en faveur d'une efficacité du CBD purifié, dont l'efficacité est sans aucun doute démontrée dans des essais de phase III pour les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut. Son efficacité ne se limite d'ailleurs probablement pas à ces syndromes, même si les expérimentations se sont concentrées sur ces deux formes d'épilepsie pour des raisons historiques.

Sylvain RHEIMS poursuit. S'agissant des autres cannabinoïdes, les données ne permettent pas de se prononcer avec certitude. Leur efficacité est probablement proche de celle du CBD, sans garantie

toutefois que les modalités d'extraction n'exposent pas les patients à des problèmes d'efficacité et de tolérance, pour des raisons de gestion des ratios CBD/THC. Une préférence doit donc être accordée aux produits mieux contrôlés sur le plan pharmaceutique.

Gilles EDAN souhaite savoir si la mise à disposition du CBD justifierait le lancement d'un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) visant à préciser sa place et son efficacité, au-delà des indications actuellement retenues dans le cadre des ATU.

Sylvain RHEIMS est effectivement persuadé de la nécessité d'envisager des indications plus larges que les seuls syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut. Aucune donnée ne suggère en effet que l'efficacité du CBD se limite à ces deux syndromes. Il se trouve simplement que les familles de patients ayant commencé à extraire du CBD aux États-Unis étaient des parents d'enfants présentant un syndrome de Dravet. Les premières études rétrospectives ont donc porté sur ces populations, mais tous les patients souffrant d'une épilepsie focale pharmacorésistante et sujets à des crises très fréquentes pourraient probablement bénéficier d'un traitement par CBD.

Nicolas AUTHIER s'enquiert de la pertinence qu'il y aurait à mettre à disposition d'autres spécialités à base de cannabis, compte tenu de l'existence de l'Epidyolex.

Sylvain RHEIMS répond que cet intérêt dépendra en partie de l'avenir de l'Epidyolex. Si ce dernier reste limité aux indications actuelles, un intérêt existerait pour les autres patients, à condition de contrôler précisément la qualité des médicaments prescrits en termes de doses et de ratios CBD/THC. Si la spécialité Epidyolex voit ses indications étendues à toutes les épilepsies réfractaires, l'intérêt de la mise à disposition d'autres produits serait plus limité. Il rappelle que les patients s'efforcent de se procurer eux-mêmes ces traitements, en acquérant des produits à l'étranger. Il lui semblerait donc préférable de contrôler cette consommation.

Nathalie RICHARD constate que les études suggèrent que les produits contenant des taux élevés de THC sont susceptibles de déclencher des crises d'épilepsie, ce qui rendrait problématique la mise à disposition de la plante de cannabis.

Sylvain RHEIMS explique que les données sur ce point varient d'un modèle à l'autre et ne permettent pas de se positionner avec certitude. Le risque d'un ratio THC/CBD élevé doit être évoqué, mais aucune donnée chez l'homme ne le démontre formellement.

Gilles EDAN souhaite savoir si un accès facilité au CBD purifié serait considéré par les épiléptologues comme un élément stimulant pour mener des études académiques dans ce champ.

Sylvain RHEIMS le lui confirme. Un tiers des patients sont pharmacorésistants, et les épiléptologues sont très demandeurs de données permettant d'évaluer le bénéfice apporté par le CBD. Dans la mesure où le médicament est commercialisé par un industriel, il n'est pas certain que le format d'études strictement académiques soit à privilégier en première intention, mais la communauté se montrera attentive et proactive à ce que des études soient correctement menées pour évaluer l'efficacité de l'Epidyolex.

Sylvain RHEIMS quitte la séance.

.1.2 Dans la Sclérose en plaques (SEP)

Le Professeur Éric THOUVENOT intervient en visioconférence au nom de la Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP).

Éric THOUVENOT rappelle que la SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central, l'atteinte médullaire étant la principale responsable de la spasticité des membres inférieurs et des douleurs neuropathiques. Les traitements disponibles sont peu efficaces et présentent de nombreux effets secondaires, d'autant qu'ils sont fréquemment associés.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de certaines spécialités, contenant notamment du THC et du CBD. Au-delà, la plante de cannabis contient plus de 450 composants, dont au moins 70 cannabinoïdes, qui agissent sur les récepteurs CB1 et CB2. En France, la spécialité Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et le Marinol est disponible sous forme d'ATU nominative. Il a pu constater son efficacité prolongée quand il l'a prescrit.

L'étude de Markova et al (2018) randomisée contre placebo, portant sur 106 patients, a mis en évidence un bien meilleur positionnement sur les échelles de spasticité au sein du groupe traité par cannabis.

Éric THOUVENOT poursuit. La revue du *Journal of the American Medical Association* (JAMA) de 2015 sur l'utilisation des cannabinoïdes dans la douleur et le VIH révèle une efficacité importante de la plante cannabis, du dronabinol et des nabiximols, indépendamment de la voie d'administration retenue. S'agissant plus spécifiquement des douleurs et de la spasticité dans la SEP, la méta-analyse met en

évidence un niveau de preuve modéré de l'intérêt du traitement pour les douleurs chroniques neuropathiques et pour la spasticité. Le niveau de preuve pour l'absence d'effets psychologiques et antidépresseurs est faible. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé, même si les effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes placebo. Seules deux études ont évalué la plante cannabis, dans d'autres indications. Elles ont conclu à une absence de différence d'efficacité entre la plante et les composants purifiés.

La revue Cochrane de 2018 visant à établir l'efficacité et la sécurité du cannabis dans les douleurs neuropathiques chroniques de l'adulte a quant à elle pris en compte 16 études, regroupant 1 750 patients. Les principaux résultats suggèrent que le cannabis permet une augmentation du nombre de patients rapportant une diminution des douleurs de plus de 50 %. La preuve d'efficacité de l'impression globale du patient reste en revanche médiocre. Les arrêts de traitement sont plus nombreux dans les bras traités, mais aucune augmentation des effets indésirables graves n'a été démontrée par rapport au placebo. Les résultats secondaires mettent en évidence une augmentation du nombre de patients rapportant une diminution de 30 % de la douleur chronique et une augmentation transitoire des effets secondaires sur le système nerveux ainsi que des effets psychiatriques. L'efficacité de la plante reste incertaine au vu du faible nombre d'études réalisées, et aucune différence de tolérance par rapport aux cannabinoïdes de synthèse n'est apparue.

La pratique montre qu'en Israël, les mélanges prescrits contiennent en moyenne 12 % de THC. Au Canada, la plante est disponible et fournie par des herboristes, avec différentes concentrations possibles.

Ce contexte montre l'absence de données claires concernant la plante cannabis, et donc la nécessité de réaliser des études complémentaires. La mise en place de ces études supposera de définir une quantité de THC et de CBD fixe, de régler la question du placebo, de standardiser la délivrance, d'utiliser des échelles validées, et de fixer des objectifs clairs en termes de diminution de la douleur et d'échelles de spasticité. Un grand nombre de patients et une durée longue d'exposition seront nécessaires, alors que certaines spécialités médicales efficaces possèdent déjà une AMM. Elles pourraient donc représenter une perte de temps précieuse pour les patients.

Enfin, une étude a démontré l'efficacité des cannabinoïdes sur l'expression de cytokines inflammatoires des lymphocytes périphériques circulants, suggérant des effets potentiels sur l'activité de la SEP. Il note toutefois que les études britanniques CUPID et MUSEC n'ont pas montré d'efficacité des cannabinoïdes sur l'inflammation progressive ni la progression du handicap. L'étude MUSEC a en revanche montré une amélioration de la douleur musculaire et une amélioration du sommeil chez les patients. Des études à un stade plus précoce de la maladie pourraient donc montrer un intérêt pour les patients.

Si aucune donnée ne suggère un manque d'efficacité de la plante cannabis par rapport aux spécialités pharmaceutiques disponibles, ces spécialités sont disponibles dans plusieurs pays. Il ne semble pas exister de nécessité de mettre à disposition la plante plutôt que ces spécialités standardisées, mais cette ouverture pourrait présenter un intérêt pour les patients réticents à utiliser ces médicaments.

Gilles EDAN demande si le fait de permettre aux médecins et aux pharmaciens de prescrire ces produits purifiés permettrait de stimuler la recherche académique autour de l'usage de ces produits dans la SEP.

Éric THOUVENOT confirme que le fait de disposer de davantage de données, y compris observationnelles, permettrait d'enrichir les pratiques. Ces données se caractériseraient cependant par un très mauvais niveau de preuve. La mise à disposition de spécialités à base de cannabis pourrait donc présenter un intérêt par les patients, mais ne permettrait pas d'évaluer les résultats de manière fiable. L'urgence consiste donc plutôt à mettre à disposition les médicaments ayant montré leur efficacité. Si des études étaient menées, il conviendrait en tous les cas qu'elles comparent la plante à ces spécialités de référence.

Serge PERROT s'étonne que certaines indications soient présentées comme indiscutables, alors qu'elles se caractérisent par un niveau de preuve faible, comme la spasticité, qui n'a jamais fait l'objet d'une méta-analyse, contrairement par exemple à la douleur neuropathique.

Éric THOUVENOT explique que la revue Cochrane pour la douleur neuropathique intervient environ 20 ans après les premiers essais. La méta-analyse n'est donc pas une preuve absolument nécessaire pour mettre à disposition un médicament dont l'utilité a été démontrée dans plusieurs études concordantes. L'expérience montre que ces médicaments ne sont pas efficaces chez tous les patients ni toujours bien tolérés, mais présentent une grande efficacité pour certains patients se trouvant en échec de traitement et pour lesquels ils constituent une alternative indispensable.

Nicolas AUTHIER comprend que la priorité résiderait dans l'accès aux médicaments existants, notamment le Sativex. Un usage du cannabis plante devrait quant à lui faire l'objet d'une standardisation maximale, afin d'en évaluer les effets.

Éric THOUVENOT ajoute qu'il conviendrait de tenir un registre des patients pour permettre aux centres-experts de mener des études observationnelles de suivi et de recueillir les données de façon prospective.

Nathalie RICHARD rappelle que le Sativex possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, mais n'est pas commercialisé. L'Epidyolex fait l'objet d'une procédure d'AMM européenne et d'ATU nominatives en France. Enfin, le Marinol est disponible sous ATU dans les douleurs neuropathiques centrales et périphériques.

Éric THOUVENOT souligne que cette ATU est difficile à obtenir. Les spécialistes de la SEP sont régulièrement renvoyés vers les algologues pour formuler leurs demandes, ce qui peut s'avérer frustrant, d'autant que même les algologues éprouvent des difficultés à être intégrés dans la procédure. Éric THOUVENOT insiste donc sur l'urgence à améliorer l'accès à ces substances.

Pascal DOUEK croit comprendre qu'en cas de mise à disposition du cannabis thérapeutique, l'idéal serait de s'approcher des teneurs de THC et CBD du Sativex.

Éric THOUVENOT explique qu'il s'agit là d'une intuition. Plusieurs études montrant l'efficacité de ces doses, il paraît préférable, au moins dans un premier temps, de viser ces doses et de standardiser les produits administrés pour en comprendre les effets.

Gilles EDAN rappelle que la France est organisée, pour la SEP, autour de centres-experts, qui mènent des interventions pluridisciplinaires dans toutes les régions. Une de leurs missions pourrait consister à apporter des données médicales de haute qualité sur cet usage.

Éric THOUVENOT quitte la séance.

.1.3 Dans la maladie de Parkinson

Le Professeur Franck DURIF rejoint la séance, au nom de la Société Francophone des Mouvements Anormaux (SOFMA).

Franck DURIF souligne que les études relatives à l'utilisation du cannabis dans la maladie de Parkinson restent limitées, et de qualité relativement médiocre.

Depuis un an, la vidéo présentant un patient parkinsonien américain ayant interrompu tout traitement médicamenteux après avoir pris du Sativex et constaté une disparition de ses tremblements, a relancé la question de l'intérêt du cannabis dans la maladie de Parkinson.

Le récepteur CB1 est en effet exprimé dans le système nerveux central et notamment dans les structures impliquées dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson (hippocampe, cervelet, pallidum, striatum et substance noire), en réduisant la libération des neurotransmetteurs. Le cannabis contient en outre du THC et des endocannabinoïdes présentant une affinité avec les récepteurs CB1 et CB2.

Sur des modèles animaux, une étude de 2002 montre l'effet dose-dépendant de la nabilone, un agoniste des récepteurs CB1, sur les mouvements anormaux involontaires de sujets traités au long cours. Une autre étude, réalisée en 2005, a cependant montré un effet identique chez des sujets traités par un antagoniste des récepteurs CB1. Ainsi, sur un même modèle animal, des résultats complètement inverses sont obtenus en manipulant les récepteurs CB1.

Les images médicales montrent elles aussi que l'expression des récepteurs CB1 évolue, au cours de la maladie, de façon différente en fonction de l'endroit observé (substance noire ou cervelet).

Moins de 200 patients atteints de la maladie de Parkinson ont été traités par du cannabis ou ses dérivés. L'étude ouverte de Venderova, qui porte sur 84 patients, a démontré une amélioration des symptômes pour 30 % des patients ayant fumé du cannabis. Les autres études rapportent également une amélioration chez les patients fumant du cannabis, dans un délai rapide. Quatre études randomisées contre placebo ont été menées :

- une étude parue dans *Neurology* en 2001, randomisée en double aveugle croisé, portait sur sept patients parkinsoniens, et a mis en avant une diminution des dyskinésies après l'administration d'un agoniste des récepteurs CB1, avec une différence considérée comme significative. L'effet sur le syndrome parkinsonien lui-même n'est en revanche pas significatif ;
- l'étude de Carroll et al (2004) portant sur 19 patients, randomisée en cross-over, ne fait en revanche pas apparaître d'effet des cannabinoïdes sur les mouvements anormaux involontaires. Elle rapporte en outre des effets secondaires relatifs à une modulation psychologique, avec quelques accès de confusion et de somnolence ;

- l'étude de Mesnage et al (2004) a recherché l'effet d'un antagoniste des récepteurs CB1 sur les syndromes parkinsoniens et les mouvements anormaux involontaires de quatre patients, sans mettre en avant d'effet significatif ;
- l'étude de Chagas et al (2014) incluant 25 patients et randomisée en double aveugle en groupes parallèles a évalué l'effet des cannabinoïdes sur la sévérité du syndrome parkinsonien et des dyskinésies et n'a mis en évidence aucune différence. Le seul effet observé consiste en une amélioration de la qualité de vie, qui paraît dose-dépendante.

La National Academy of Science, Engineering and Medicine a d'ailleurs conclu en 2017 qu'il n'existait aucune preuve de l'intérêt du cannabis dans le traitement du syndrome parkinsonien, d'une diminution des mouvements anormaux involontaires, ni d'un ralentissement de l'évolution de la maladie. Une étude récente suggérant une amélioration de la qualité de vie, il paraîtrait en revanche pertinent de mettre en place des études supplémentaires.

Béchir JARRAYA relève que l'association France Parkinson s'était montrée prête à soutenir des recherches, notamment concernant les symptômes non moteurs de la maladie. Il requiert l'avis de Franck DURIF sur ce point.

Franck DURIF confirme que disposer de davantage de données présenterait un intérêt certain. S'agissant des symptômes moteurs, un rationnel scientifique suggère que la manipulation des récepteurs cannabinoïdes serait pertinente, au vu de leur localisation.

Pour ce qui est des symptômes non moteurs, la prise en charge de la douleur dans la maladie de Parkinson reste très mauvaise. Au vu de l'efficacité des cannabinoïdes dans la douleur neuropathique, tester son efficacité dans la douleur centrale neuropathique du patient parkinsonien semblerait effectivement pertinent. Au-delà, le champ d'études potentiel est extrêmement large au vu de la dimension psychocomportementale de la maladie de Parkinson, ne serait-ce qu'en raison de l'effet anxiolytique du cannabis.

Gilles EDAN demande si une mise à disposition des cannabinoïdes à visée thérapeutique faciliterait la réalisation d'études académiques sur le sujet, notamment par les réseaux F-CRIN et E-CRIN.

Franck DURIF confirme que l'organisation de la recherche sur la maladie de Parkinson en France est relativement exemplaire, et que la mise à disposition de la molécule permettrait de la tester par des études académiques. Il serait donc tout à fait intéressant de disposer des molécules pour lancer des programmes de recherche.

Nicolas AUTHIER note que la maladie de Parkinson n'est pas forcément la maladie pour laquelle le cannabis présenterait le plus grand intérêt, mais que des préparations pharmaceutiques à base de cannabis pourraient diminuer la souffrance physique et peut-être améliorer la qualité de vie des patients. Il demande si Franck DURIF recommanderait un usage médical du cannabis à certains patients parkinsoniens.

Franck DURIF estime qu'une telle utilisation serait prématurée, au vu du faible nombre d'études permettant d'établir le rapport bénéfice/risque du produit. La maladie de Parkinson présentant une large dimension cognitive et comportementale, il importe, avant d'administrer une substance psychoactive, de savoir si elle est bien tolérée par des patients présentant déjà des troubles psychocomportementaux.

Annie LE PALEC souhaite savoir comment la vidéo évoquée en introduction est perçue par les patients, et ce qui peut leur être proposé par le corps médical lorsqu'ils évoquent ce sujet.

Franck DURIF indique à ses patients que le cannabis, par son effet anxiolytique, peut réduire certains symptômes de façon transitoire mais que, ces produits n'ayant pas été évalués scientifiquement, ils ne sauraient être proposés aux malades. Quelques cas de psychoses ont en effet été observés chez les patients parkinsoniens, qui présentent un risque accru concernant ce type de complications. Des substances psychoactives pouvant favoriser l'émergence de ces troubles ne sauraient être proposées sans étude préalable.

Annie LE PALEC demande si cet argument est bien entendu, en l'absence d'alternatives.

Franck DURIF assure que des moyens thérapeutiques existent. Plusieurs médicaments agissent sur les symptômes moteurs, mais également sur les douleurs neuropathiques, avec au moins une efficacité partielle. Il existe toujours un petit groupe non amélioré pour lequel le cannabis pourrait présenter un intérêt, mais le rapport bénéfice/risque du produit devrait être connu avant qu'il soit proposé aux patients.

Béchir JARRAYA confirme que la stimulation cérébrale profonde constitue une solution durable et efficace à la douleur, même si elle ne s'adresse pas à tous les patients parkinsoniens.

Nicolas AUTHIER demande si tous les patients potentiellement candidats à cette thérapeutique par stimulation y ont accès.

Franck DURIF répond qu'à l'heure actuelle, les patients parkinsoniens éligibles à la chirurgie sont opérés dans un délai d'un an après son repérage au sein d'un centre expert. Néanmoins, le nombre de patients opérés chaque année reste limité, en raison de critères d'éligibilité très restreints.

Franck DURIF quitte la séance.

.1.4 Dans les soins palliatifs

Le docteur Frédéric GUIRIMAND rejoint la séance au nom de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP).

Frédéric GUIRIMAND souligne une recrudescence importante de l'intérêt pour l'utilisation du cannabis en soins palliatifs. Plusieurs sessions y ont été consacrées au Congrès international sur les soins palliatifs de Montréal, ainsi que de nombreux articles très récents, et une méta-analyse allemande 2018.

Les patients concernés sont fortement poly-symptomatiques et de plus en plus poly-médiqués à mesure que la maladie progresse. Le nombre de symptômes reste mal contrôlé, et les effets indésirables des médicaments, qui interagissent entre eux, deviennent parfois intolérables. Un contraste énorme, dans ce contexte, se creuse entre une utilisation relativement large des cannabinoïdes et le peu de recherches réalisées selon des méthodologies pertinentes.

Les questions soulevées par l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques portent sur les indications concernées, les objectifs retenus, ou encore le moment d'introduction de la molécule. Une introduction dans les derniers moments de la vie serait ainsi probablement trop tardive, du fait du delirium qui touche près de 70 % des patients dans les phases terminales. Les indications classiquement évoquées pour le cannabis sont néanmoins observées en médecine palliative, suggérant un intérêt de ces molécules, dont l'utilisation pourrait en outre permettre une réduction des autres médicaments, et donc de leurs effets indésirables.

Dans le domaine de la douleur, plusieurs revues systématiques de la littérature ont été menées, et suggèrent un effet positif, notamment sur la douleur du cancer. Les recommandations du Collège des médecins de famille canadien évoquent ainsi une place possible du cannabis dans la douleur réfractaire en soins palliatifs, sous réserve d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. La littérature ne renseigne toutefois pas sur le ratio THC/CBD à privilégier.

Une enquête épidémiologique observationnelle a été menée en Israël sur 2 970 patients traités pour un cancer entre 2015 et 2017, dont 75 % étaient naïfs de cannabis. Les résultats montrent qu'à un mois, 82 % des patients poursuivaient leur traitement. 66 % rapportaient une amélioration significative, et 20 % une amélioration modérée. À six mois, 51 % des patients rapportaient une amélioration significative et 45 % une efficacité modérée, notamment sur les nausées/vomissements, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété et le prurit, avec une réduction des autres traitements. La proportion de patients déclarant des douleurs fortes aurait quant à elle chuté de 50 % à 5 % après six mois. La qualité de vie, qui tend pourtant à s'aggraver au long de la maladie, était considérée comme bonne ou très bonne par 20 % des patients avant le traitement, et par 70 % des patients après six mois.

La littérature reste assez restreinte quant aux effets indésirables. Une étude de 2015 portant sur le cannabis dans le traitement de la douleur et ayant suivi 215 patients pendant un an montre un nombre d'effets indésirables légèrement augmenté (céphalées, rhinopharyngites) dans le groupe cannabinoïde, mais un nombre d'effets indésirables graves similaire dans les deux bras. Les performances cognitives s'améliorent par ailleurs dans les deux groupes.

Les effectifs psychoactifs du cannabis pourraient quant à eux être considérés comme bénéfiques en soins palliatifs, dans la mesure où ils incluent euphorie, relaxation, perte de mémoire aversive, modification de l'attention, dissociation partielle et temporaire, et renforcement de la perception sensorielle. Une distinction doit d'ailleurs probablement être effectuée entre les patients naïfs de cannabis et les autres, les patients naïfs semblant mieux tolérer le CBD que le THC.

Enfin, la voie d'administration la plus précise est la voie orale, qui pose cependant des problèmes en termes de premier passage hépatique. Des essais ont été également réalisés sur les administrations par vaporisation, inhalation, sprays, suppositoires, ou baumes.

Frédéric GUIRIMAND conclut que cette classe de médicament reste en cours d'exploration. Les essais de cohorte suggèrent des effets intéressants, mais sont généralement associés à un effet placebo majeur. L'intérêt du traitement porterait avant tout sur les nausées/vomissements, la douleur, la perte d'appétit, les troubles du sommeil, l'anxiété ou la spasticité. Son administration nécessiterait une titration lente, et une population de patients susceptibles de bénéficier du traitement reste à cibler.

Gilles EDAN demande si, en cas d'ouverture de la prescription de ces produits par les autorités françaises, la communauté scientifique se sentirait encouragée à mener des études de haute qualité.

Frédéric GUIRIMAND n'anticipe pas nécessairement la mise en place d'étude française en l'état actuel de la science en France. En revanche, une ouverture vers les cannabinoïdes permettrait certainement aux patients de participer aux études multicentriques en cours de mise en place au niveau européen ou international.

Laure COPEL souhaite s'assurer que les études citées utilisaient bien du cannabis plante.

Frédéric GUIRIMAND explique que peu d'études portent sur un seul type de molécule, ce qui rend difficile l'interprétation des données.

Laure COPEL demande si, au vu des données disponibles, un arbitrage pourrait être rendu entre THC et CBD.

Frédéric GUIRIMAND répond par la négative. La littérature ne permet pas de trancher entre le THC seul et une proportion équitable de THC et de CBD.

Ivan KRAKOWSKI est surpris des résultats de l'étude de cohorte israélienne, qui met en avant une amélioration spectaculaire sur la douleur et la qualité de vie, contrairement aux résultats de toutes les autres études.

Frédéric GUIRIMAND alerte sur les limites méthodologiques de ce type de suivi de cohorte, même si ces résultats interpellent effectivement.

Serge PERROT estime que le contexte global du pays, l'intérêt porté au produit et les attentes associées présentent une grande importance dans les résultats observés.

Laure COPEL s'enquiert de l'échelle de qualité de vie utilisée dans cette étude.

Frédéric GUIRIMAND répond qu'il s'agit d'une échelle de type Likert, les patients étant invités à se prononcer sur leur qualité de vie, avec cinq réponses possibles. Il s'agit donc d'une étude de bien-être.

Annie LE PALEC demande si tous les patients inclus dans les études étaient homogènes. Si certains se trouvaient en fin de vie tandis que d'autres voyaient leur état s'améliorer, leur perception du traitement était probablement variable.

Frédéric GUIRIMAND explique que les soins palliatifs administrés aux patients n'obéissent pas à un objectif de guérison, mais d'amélioration de la quantité et de la qualité de vie. Une question porte cependant sur un éventuel effet immunomodulateur des cannabinoïdes sur la tumeur elle-même. Il est également possible que l'amélioration des symptômes et de l'état général permette au patient de supporter davantage de traitements, et donc d'améliorer sa durée de vie. Aucune preuve n'a pour l'heure été apportée en ce sens, mais il importe de questionner cet aspect.

Frédéric GUIRIMAND quitte la séance.

.1.5 Dans les soins de support en oncologie (suite de la séance du 10/10/18)

Le docteur Nicolas JOVENIN intervient en audioconférence au nom de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS).

Nicolas JOVENIN indique que la littérature comporte des données relatives aux nausées/vomissements, anorexies et dysgueusies. Aucune étude ne porte en revanche, sur l'insomnie, la cachexie, la dépression ou l'anxiété.

Pour ce qui est des nausées et vomissements, la revue de Smith (2015) a recensé 441 essais, dont la méthodologie reste généralement médiocre, et peu d'essais portant sur le cannabis plante. Trois essais thérapeutiques datant des années 1970 et 1980 comparent ainsi le cannabis plante et le placebo. Ils montrent tous un effet supérieur du cannabis par rapport au placebo. La publication de Chang, en 1979, met en avant un effet dose (les vomissements étant moins nombreux à mesure que la concentration de THC dans le sang augmente), ainsi qu'une intensité du « *high* » corrélé au contrôle des NVCI. Les effets secondaires incluent ce « *high* », la somnolence, la bouche sèche, les vertiges, les hallucinations, la tachycardie, la dysphorie, l'anxiété, la désorientation, la dépression et la confusion.

Ces essais présentent cependant des faiblesses, avec des effectifs réduits et une méthodologie peu robuste pour des essais en cross-over. L'effet ordre n'a ainsi pas été pris en compte, le biais d'attrition est important, et les permutations sont parfois manquantes.

Plusieurs questions restent par ailleurs en suspens, concernant :

- la comparaison avec les autres molécules antiémétisantes : des études anciennes ont été menées sur l'efficacité du cannabis *versus* phénothiazine et halopéridol. Elles montrent qu'en prophylaxie,

le cannabis fonctionne mieux que le placebo et aussi bien que les autres molécules. Les effets secondaires observés et les faiblesses méthodologiques sont conformes à ceux mentionnés précédemment. En France, seule la comparaison avec l'halopéridol présente un intérêt, ce médicament étant le seul commercialisé en France et parfois utilisé en seconde intention pour les nausées retardées. Il n'existe en revanche pas d'essai de comparaison avec les molécules antiémétisantes récentes, et notamment les anti-D2, les sétrons, olanzapine et les anti-NK1. Seuls quelques éléments de réponse sont connus concernant le dronabinol, la méta-analyse de Machado Rocha (2008) suggérant une efficacité accrue par rapport aux neuroleptiques, ainsi qu'une préférence des patients pour le cannabis par rapport aux autres molécules. La revue Cochrane de Smith de 2015 montre également que le cannabis fonctionne mieux que le placebo, mais conclut à l'absence de données robustes en comparaison avec les molécules récentes. Un autre essai, comparant le dronabinol, l'ondansétron et l'association des deux, suggère quant à lui que le dronabinol apporte un taux de réponse complète équivalent à l'ondansétron, apporte une légère amélioration dans les nausées retardées. L'association avec les sétrons ne présente en revanche pas d'intérêt ;

- l'interaction avec la chimiothérapie : l'essai d'Engels (2007) conclut à l'absence d'interactions entre cannabis et la chimiothérapie, ce que confirment plusieurs essais plus récents (pas d'interaction avec le cytochrome p450). Seule une alerte potentielle concernant l'interaction entre cannabis et clobazepam est soulevée ;
- la voie d'administration : les études de Musty (2001) comparant les effets de capsules de cannabis avec la marijuana fumée suggèrent une efficacité accrue pour le cannabis inhalé ;
- la dose de cannabis : les données disponibles restent peu nombreuses, mais les essais portent sur des doses comprises entre 7,5 g/m² et 20 mg dose totale. Une titration jusqu'à 15 mg/j (en 2 ou prise quotidienne) est donc recommandée.

S'agissant de l'anorexie et de la dysgueusie, l'essai de Strasser (2006) n'a pas démontré d'efficacité du cannabis ni d'effet sur la qualité de vie, certainement en raison de doses trop faibles. L'essai a d'ailleurs été interrompu prématurément pour manque d'efficacité. L'essai de Jatoi (2002) conclut quant à lui à un résultat négatif du dronabinol, notamment par rapport au mégestrol. L'étude de Brisbois (2011) montre en revanche une amélioration du goût, de l'odorat et du nombre de calories ingérées, mais elle présente de très nombreux biais méthodologiques. Enfin, l'étude descriptive de Waissengrin (2015), portant sur tous types de cancers, met en avant une amélioration de la douleur, de l'appétit, de l'anxiété et du bien-être général.

Il apparaît donc que les cannabinoïdes ont peu d'efficacité sur l'anorexie et sur la dysgueusie, pour lesquelles des alternatives existent. Ils sont potentiellement utiles pour le traitement des nausées et vomissement, et notamment des nausées retardées, malgré un manque de données comparatives avec les antiémétiques récents. Aucune interaction médicamenteuse ne semble à anticiper avec les autres médicaments ou avec les chimiothérapies. Enfin, les effets indésirables restent les mêmes que ceux déjà évoqués précédemment.

Élodie BÈGUE souhaite savoir si l'efficacité accrue de la marijuana inhalée pourrait s'expliquer par l'administration de doses plus importantes.

Nicolas JOVENIN répond qu'au vu des protocoles décrits, la dose consommée semble identique que le cannabis soit ingéré ou fumé. La différence d'effet s'expliquerait plutôt par la pharmacocinétique, la forme inhalée agissant plus rapidement.

Ivan KRAKOWSKI souhaite obtenir des précisions sur l'absence d'études sur le lien entre cannabis et effets spécifiques.

Nicolas JOVENIN croit savoir qu'une seule étude clinique a été menée, sur le glioblastome. Elle se limitait cependant à 8 patients. D'autres études menées sur les récepteurs CB1 et CB2 chez l'animal ne mettaient pas en avant d'intérêt particulier.

Nicolas AUTHIER demande si la mise à disposition du cannabis à usage médical apporterait un bénéfice à certains patients, compte tenu des traitements déjà disponibles.

Nicolas JOVENIN estime en effet que le cannabis peut présenter un intérêt. Au-delà de la nausée retardée, des études descriptives montrent que les patients préfèrent souvent le cannabis, même si sa consommation peut générer des problèmes d'anxiété réactionnelle. Le cannabis semble apporter un bien-être pendant la chimiothérapie, notamment chez les jeunes patients. Les nausées sont contrôlées par les traitements médicamenteux actuels chez 90 % des patients, mais, pour les 10 % restants, le cannabis pourrait ainsi constituer une réelle aide.

Il ajoute que les essais présentent de forts biais d'attrition, de nombreux patients refusant d'inhaler le cannabis. Les gélules peuvent donc apporter également un bénéfice, car ils apportent les mêmes effets sur les nausées que le cannabis fumé, même si ce dernier agit plus rapidement.

.1.6 Dans le VIH

Le Docteur Julie BOTTERO rejoint la séance au nom de la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS).

Julie BOTTERO rappelle tout d'abord que la *Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS)* ne possédait pas d'expertise sur ce sujet avant d'être sollicitée par l'ANSM, et n'a pas arrêté de position univoque. Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ne forment pas un groupe homogène. De grandes différences sont ainsi observées selon le genre, l'âge et les origines géographiques des personnes, les problématiques étant très différentes selon qu'elles concernent les HSH (hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes), les ex-usagers de drogues, etc.

En revanche, les PVVIH se rejoignent par une culture du patient expert et, dans la plupart des cas, par la consommation concomitante d'au moins une autre substance. La thématique de l'addiction doit ainsi être traitée au quotidien par les infectiologues. Ces personnes sont en outre fortement préoccupées par la restauration de leur santé, notamment les ex-usagers de drogue, qui utilisent parfois le cannabis dans cette logique. Elles s'inscrivent dans des démarches de santé globale et sont poly-médiquées, ce qui les rend très réticentes à consommer un médicament supplémentaire. Les infectiologues peuvent d'ailleurs gérer les éventuelles interactions médicamenteuses avec l'aide de la plateforme dédiée HIV Drug Interaction.

Du fait de leur parcours, certaines PVVIH sont prêtes à innover dans les voies d'administration du cannabis, notamment pour éviter les risques liés à la combustion.

Les motifs invoqués par les consommateurs de cannabis interrogés ont avant tout trait au plaisir et la détente. Les indications d'insomnie, d'anxiété, de douleur, etc., ne sont mentionnées que lorsque les médecins les évoquent, ce qui pose la question de la place des cannabinoïdes pharmaceutiques.

S'agissant des données publiées, la plupart des études portent sur une époque antérieure aux antirétroviraux, et sur des patients au stade SIDA. L'étude de Henriquez et al (2018) met cependant en avant l'effet immunosuppresseur global du THC.

L'effet antalgique du cannabis fait quant à lui l'objet d'une étude de Sohler (2018) portant sur 459 patients VIH souffrant de douleurs chroniques. 47,1 % d'entre eux utilisaient des antalgiques opioïdes et 39,4 % utilisaient du cannabis, et seul l'usage du cannabis était associé à une moindre consommation d'opioïdes. Une étude menée sur le rat en 2018 montre par ailleurs que la gp120 atténue les effets agonistes et analgésiques des cannabinoïdes.

L'étude de Hermes DJ et al. (2018) sur l'effet neuroprotecteur du cannabis suggère quant à elle que les cannabinoïdes pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement du neuro-VIH.

Une étude publiée en novembre 2018 indique que le cannabis peut avoir des effets délétères sur le sommeil des patients séronégatifs, mais pas sur celui des patients infectés par le VIH.

L'étude de Badowski (2018) met quant à elle en avant l'intérêt du dronabinol sur l'anorexie et la perte de poids dans le VIH et le cancer.

Enfin, la cohorte HEPAVIH met en évidence un possible effet des cannabinoïdes sur la stéatose hépatique chez les patients coinfectés VIH/VHC. Ces données restent cependant préliminaires.

En conclusion, Julie BOTTERO souligne que la « société VIH » est facilement mobilisable pour contribuer à la recherche, qu'il s'agisse d'études observationnelles ou interventionnelles.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite obtenir des précisions sur le constat selon lequel le cannabis serait utilisé par les patients VIH davantage dans un objectif de plaisir qu'en automédication. Elle souligne en outre que l'équipe de MJ Milloy au Canada a publié plusieurs papiers sur le cannabis comme potentiel moyen de réduction de la consommation d'opioïdes et de limitation de l'entrée dans l'injection.

Julie BOTTERO répond que les données qu'elle a recueillies auprès des patients sont trop artisanales pour être extrapolées. Elle a le sentiment que différents publics non homogènes sont à distinguer. Certains patients ne s'orienteront probablement pas vers les cannabinoïdes pharmaceutiques, étant trop attachés à la voie fumée, tandis que les personnes non-utilisatrices de cannabis pourraient être intéressées par un traitement médicamenteux. Les PVVIH accordent néanmoins une grande importance au fait de combiner les traitements en un seul comprimé. La forme gélule pourrait donc jouer un effet repoussoir.

Nicolas AUTHIER demande si l'usage médical du cannabis présenterait un intérêt pour beaucoup de patients atteints du VIH.

Julie BOTTERO explique qu'une PVVIH ne se limite pas à cette pathologie, et peut présenter une multitude d'autres symptômes. La SFLS n'a pas connaissance d'effet des cannabinoïdes sur le VIH lui-même, ce qui ne signifie pas que ces patients ne tireraient pas de bénéfice de ces thérapeutiques.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE confirme que la question de l'usage du cannabis par les PVVIH se pose par exemple en raison des pertes de poids et d'appétit associées à la maladie, ainsi que des douleurs et des effets secondaires des traitements, plutôt que pour son éventuel effet sur le VIH lui-même.

Serge PERROT confirme que la question des douleurs neuropathiques ne se pose plus avec la même acuité que par le passé, du fait de l'évolution des traitements contre le VIH. Les centres de la douleur ont ainsi constaté une très nette diminution du nombre de patients VIH pris en charge en quelques années.

Laure COPEL demande si une population non observante reste porteuse de la maladie SIDA.

Julie BOTTERO relève que les personnes vivant avec la maladie ne sont pas toutes détectées. 19 % des personnes infectées en France ne connaissent ainsi pas leur statut. L'utilité thérapeutique des cannabinoïdes concernerait avant tout les patients atteints de SIDA, par exemple pour les LEMP, qui ne représentent pas la majorité de la population.

Annie LE PALEC remarque que les PVVIH fument généralement beaucoup et peuvent donc exprimer une attente pour un approvisionnement légal en cannabis, d'autant que ce dernier présente un effet calmant, et potentiellement de diminution du tabac. Elle confirme cependant qu'une gélule supplémentaire ne serait probablement pas bien acceptée. Elle serait favorable à la réalisation d'une enquête auprès de ces patients.

Julie BOTTERO pourrait disposer, d'ici un mois, de données sur plusieurs centaines de patients.

Julie BOTTERO quitte la séance.

La séance est suspendue de 12h36 à 13h24.

.1.7 Dans les troubles psychiatriques

Le Docteur Florence VORSPAN rejoint la séance, au nom de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN).

Florence VORSPAN indique que, dans la schizophrénie et les troubles psychotiques, qui font l'objet de la littérature la plus large, bien que l'usage de cannabis soit fréquent dans la population générale et que l'âge de début du trouble corresponde à celui du pic d'usage du cannabis, les informations disponibles suggèrent de façon convergente que le cannabis constitue un facteur d'aggravation de l'évolution des troubles, avec davantage de rechutes et de manifestations symptomatiques.

Dans le trouble bipolaire, la littérature conclut, de façon concordante, que l'usage fréquent et les troubles liés à l'usage de cannabis sont associés à une aggravation des symptômes maniaques des patients bipolaires. Cet effet est démontré par des études transversales, mais également par des études longitudinales montrant que l'arrêt du cannabis permet une meilleure réponse aux thérapeutiques thymorégulatrices.

La littérature est moins fournie et plus équivoque s'agissant des troubles anxieux. L'usage simple du cannabis ne semble pas associé à davantage de troubles anxieux. Pour les patients souffrant d'un trouble anxieux diagnostiqué, notamment un syndrome de stress post-traumatique, l'usage intensif semble associé à davantage de symptômes. Des études prospectives montrent par ailleurs que l'usage régulier du cannabis est associé à une aggravation des symptômes chez les personnes présentant un trouble anxieux généralisé. Les données sont plus mitigées à l'adolescence, les études suggérant que les adolescents souffrant d'un trouble anxieux sont davantage susceptibles de développer un trouble lié à l'usage du cannabis, potentiellement car ils recherchent un effet thérapeutique.

S'agissant des troubles dépressifs, les études en population générale ne montrent pas de sur-risque de dépression en cas de consommation de cannabis. Chez les adolescents, les études prospectives suggèrent une probabilité accrue d'utiliser du cannabis par les adolescents déprimés, plutôt que l'inverse. Chez les adultes, des études transversales mettent en évidence une association entre dépression et consommation intensive de cannabis, sans qu'il soit possible de dire si ce lien provient d'une recherche d'automédication ou d'un effet toxique sur l'humeur de la consommation de cannabis.

Le cannabis médicinal est par ailleurs présenté dans plusieurs articles comme permettant de diminuer la consommation d'antalgique et de faciliter la substitution aux opiacés. La littérature ne contient cependant aucune étude convaincante montrant que le cannabis favorise l'arrêt de l'alcool ou d'une autre substance, ce qui ne signifie pas que cette pratique clinique n'existe pas.

Au-delà du cannabis fumé, plusieurs études portent sur l'usage du THC/CBD pour le sevrage au cannabis. Une étude montre par ailleurs un effet positif du CBD sur la schizophrénie, tandis qu'une étude négative a été publiée sur les symptômes cognitifs (Boggs et al). Cinquante-six (56) études sur des produits contenant du CBD sont par ailleurs en cours, dont beaucoup dans des indications psychiatriques ou addictologiques.

Laure COPEL s'enquiert d'éventuelles contre-indications à l'usage du cannabis chez certains patients.

Florence VORSPAN explique que les patients souffrant de douleurs chroniques présentent, pour beaucoup, des troubles psychiatriques dont les symptômes pourraient être aggravés par l'utilisation du cannabis. Ce dernier n'étant *a priori* pas destiné à être un traitement de première ligne, il ne s'agirait pas de le contre-indiquer, mais d'insister sur les précautions d'usage à prendre. Son usage devrait être écarté pour les patients schizophrènes et bipolaires.

Pour le reste, aucune étude ne montre que les patients avec double diagnostic (douleurs chroniques et pathologie psychiatrique) retireraient un bénéfice de l'usage du cannabis. Les bénéfices attendus sur le sommeil, la dépression ou les troubles anxieux restent en effet inférieurs aux complications générées par le cannabis fumé dans les populations de patients atteints d'affections psychiatriques, et aucune littérature ne porte sur d'autres voies d'administration.

Gilles EDAN demande si la réserve exprimée concernant les personnes présentant un trouble psychotique ou bipolaire se traduirait par une contre-indication ou plutôt par un avis psychiatrique préalable avant d'engager une telle prescription.

Florence VORSPAN remarque que, dans la pratique, des patients schizophrènes ou bipolaires consomment du cannabis. Dès lors que la voie d'administration ne serait pas fumée, et qu'ils en retireraient un bénéfice pour une autre affection, elle ne serait pas favorable à ce que cet usage soit contre-indiqué. Il conviendrait plutôt, à son sens, de mentionner une précaution d'emploi, à charge pour les psychiatres de traiter les éventuelles complications symptomatiques qui pourraient résulter de cette consommation.

Florence VORSPAN quitte la séance.

2 Données européennes : retours d'expérience du cannabis thérapeutique

.2.1 Suisse

Le Docteur Catherine RITTER intervient au nom de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) - Suisse.

Le professeur Barbara BROERS, de l'Unité dépendances aux Hôpitaux universitaires de Genève-Suisse, rejoint la séance en visioconférence.

Catherine RITTER indique que le cadre légal suisse est constitué de la loi sur les Stupéfiants, de la loi sur les Produits thérapeutiques, et des ordonnances correspondantes. L'article 8 de la loi sur les Stupéfiants dispose ainsi que le cannabis fait partie des stupéfiants interdits. Son utilisation est tout de même possible dans le cadre des autorisations exceptionnelles pour une application médicale limitée. Le cannabis est défini comme présentant un taux d'au moins 1% de THC, cette limite ayant été fixée par ordonnance, non pour des raisons médicales, mais pour éviter que les agriculteurs cultivant du chanvre soient confrontés à des problèmes pénaux. Le dronabinol peut également être prescrit.

Le THC est donc interdit, mais peut être prescrit par un médecin dans le cadre d'autorisations exceptionnelles. Le CBD n'est quant à lui pas listé parmi les substances interdites et peut, depuis la mise sur le marché de l'Epidiolex, être prescrit en préparation magistrale.

Tous les médecins suisses peuvent soumettre des demandes d'autorisations exceptionnelles à l'OFSP. Cette demande doit préciser le diagnostic, l'historique du malade, l'indication visée, la liste des interventions et médicaments déjà administrés, le produit demandé, et inclure une autorisation écrite du patient. Après 6 à 12 mois, un rapport présentant les résultats du traitement doit également être présenté si le médecin souhaite continuer à prescrire du cannabis. La rédaction de ce rapport est laissée à l'appréciation du médecin, ce qui limite l'évaluation des résultats du traitement.

Les indications visées sont la spasticité, les douleurs, les nausées, le manque d'appétit, etc. Le cannabis étant administré au cas par cas, en dernière ligne, certaines demandes portent sur des maladies comme l'autisme, la maladie de Parkinson ou Alzheimer, le cancer ou les soins palliatifs, pour lesquelles sont visées non pas la maladie, mais les symptômes associés.

La liste des médicaments que le médecin peut prescrire n'inclut pas les fleurs de cannabis, mais uniquement le Sativex, ainsi que des préparations magistrales, dont le ratio CBD/THC est variable. Les produits les plus fréquemment prescrits sont une huile de cannabis contenant deux fois plus de CBD que de THC, une autre forme huileuse de THC de 1%, et le dronabinol.

Depuis 2012, le nombre d'autorisations accordées est passé de 284 à environ 3 000 en 2017. Les poursuites de traitement représentaient près de 40 % des autorisations accordées en 2017, ce qui suggère une certaine efficacité des médicaments.

La pratique de remises d'autorisations a fait l'objet d'une évaluation, pour s'assurer que le cadre légal correspond bien aux besoins de la pratique. Il en ressort que les demandes les plus fréquentes portent sur les douleurs chroniques et la spasticité. Les pathologies concernées sont les maladies du système nerveux, puis du système musculosquelettique. Une majorité des médecins ayant prescrit ces médicaments les estiment efficaces, notamment pour la SEP et les effets secondaires de la chimiothérapie.

Au vu du faible niveau de preuve dont disposent ces produits, et de la dichotomie entre la littérature scientifique et la pratique, le Conseil fédéral a décidé, en juillet 2018, de faciliter l'accès au cannabis médical, et a donné mandat au département fédéral de l'intérieur de faire évoluer la législation en ce sens. L'interdiction de la circulation du cannabis à des fins médicales devrait ainsi être levée, la question du remboursement sera examinée, et la recherche sur ces médicaments sera encouragée¹.

Dans ce contexte, l'OFSP a travaillé avec un groupe d'experts. Ses priorités consistent à assurer l'échange des pratiques et la formation des médecins, ainsi que l'information des patients.

Ainsi, l'accès offert aux produits à base de cannabis est rigoureusement contrôlé par l'OFSP. Ce contrôle des médicaments, ainsi que leurs prix, rend le risque de détournement très faible. Les modalités de ce contrôle devraient par ailleurs être modifiées à l'avenir afin d'en faciliter l'accès (cf mandat ci-dessus).

Barbara BROERS ajoute que, dès les années 1990, la prescription exceptionnelle de Marinol était possible en Suisse dans la spasticité sévère et les cachexies dans le contexte du VIH. Ces autorisations concernaient chaque année une vingtaine de personnes, qui, souvent insatisfaites, revenaient généralement vers la plante de cannabis.

Depuis 2005, une grande augmentation de demandes de prescriptions de cannabinoïdes pour d'autres indications a été observée, probablement en lien avec l'action de l'association ALS et le contexte de la création de Cannabis Medical Clubs. Une pharmacie se spécialisant dans les médicaments à base de cannabinoïdes à Langnau a également fait l'objet d'une forte médiatisation.

Barbara BROERS poursuit. En 2009, le Swiss Task Force for Cannabinoids in Medicine a été créé pour encourager les débats scientifiques sur ce sujet. Dans ce contexte, l'OFSP a mandaté une revue de la littérature, qui a paru en 2015, puis sollicité un Comité d'experts pour qu'il s'exprime sur l'intérêt des cannabinoïdes dans d'autres indications.

Entretiens, la législation a évolué en 2011 et des cannabis très fortement dosés en CBD (et moins de 1% THC) ont été produits, favorisant l'apparition de nombreux magasins spécialisés dans ces produits. Ce contexte a favorisé le débat public sur l'intérêt des cannabinoïdes en médecine.

La mise à disposition du Sativex dans la SEP sans autorisation est ensuite intervenue.

Le non-remboursement de ces médicaments par les assurances constitue cependant un frein important, et pousse environ la moitié des patients à interrompre le traitement.

Malgré une augmentation des demandes, les prescripteurs restent ainsi peu nombreux. Un site, *praticien-addiction.ch*, met pourtant à disposition un document facilitant la demande d'autorisations à l'OFSP, avec un formulaire simplifié et un modèle d'autorisation du patient, ainsi que des conseils pratiques.

Elle précise également que seules deux pharmacies en Suisse proposent ces produits, ce qui constitue une barrière à l'accès aux traitements, notamment pour les patients francophones.

Les médecins disposent néanmoins désormais d'un choix dans les médicaments, ce qui améliore la tolérance et facilite la prescription. La substance peut ainsi être sélectionnée en fonction des caractéristiques de chaque patient.

La prescription de ces produits ne fait pas l'objet de guidelines précises, mais des principes sont édictés. L'administration doit ainsi être précédée d'une titration, privilégier les faibles doses, et présente davantage d'intérêt si l'effet est multiple. Une étude réalisée dans le cadre du projet M Alzheimer fait ainsi apparaître des résultats très intéressants, à faible dosage, sur les troubles du comportement et le bien-être. L'expérience clinique met également en évidence des effets sur les douleurs chroniques présentant une dimension neurogène. Les prescriptions se portent essentiellement sur le Sativex, pour des questions de remboursement, et aucun patient n'augmente sa posologie sans en discuter avec son médecin.

Elle souligne également que les demandes de patients français sont nombreuses, ce qui n'est pas sans susciter des difficultés pour les professionnels de santé.

¹ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html>

Enfin, si la prévalence d'usage du cannabis a beaucoup augmenté en Suisse jusque dans les années 2000, elle estime que cette situation n'est pas liée à la possibilité de prescrire ces produits, qui existe depuis plusieurs décennies. Aucune communication spécifique n'a été diffusée sur la distinction entre usage thérapeutique et usage récréatif du cannabis, mais cette différence est soulignée régulièrement, y compris dans le vocabulaire employé, qui évite le terme de cannabis médical, les médecins prescrivant des cannabinoïdes et non le cannabis lui-même.

Laure COPEL s'enquiert du prix des médicaments, des doses administrées à l'initiation du traitement, et du rythme d'augmentation des doses.

Barbara BROERS indique que le prix de 10 mg de THC s'établit entre 7 et 14 euros par jour. S'agissant des doses administrées, elle indique qu'une goutte d'huile de cannabis standardisée contient 0,4 mg de THC et 0,86 g de CBD. La titration commence avec une goutte, en augmentant d'une goutte par jour, jusqu'à stabilisation du patient, en moyenne à environ 12 gouttes.

Gilles EDAN note que le CBD est plus facile d'accès que le THC. Il demande comment le regard différencié sur ces deux substances s'est imposé.

Catherine RITTER explique qu'il s'est imposé en raison du contexte légal du THC et du seuil de 1 %. Les producteurs ont en effet croisé les plants jusqu'à obtenir du cannabis fortement concentré en CBD et à le vendre comme un succédané du tabac, de façon légale. Le défi pour les médecins consiste à intégrer cette situation légale dans leur pratique médicale.

Barbara BROERS ajoute qu'outre le THC et le CBD, le cannabis contient bien d'autres substances, qui présentent également des effets. Il importera, dans le futur, de définir précisément les principes réellement actifs, la connaissance restant en réalité limitée quant aux effets et risques des cannabinoïdes. Si la mise à disposition de ces molécules permet de faciliter la recherche à leur sujet, elle revêtira un impact très positif.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite obtenir des précisions sur la réception sociale de cette évolution législative en Suisse, dans la population générale comme chez les médecins.

Barbara BROERS relève que les médecins et physiothérapeutes expriment un très grand intérêt pour le cannabis thérapeutique depuis quelques années, après une longue période de réticence. De plus en plus de patients font part de leur expérience aux médecins, et la facilité de la procédure ainsi que l'expérience de certains médecins-guides permettent la diffusion de la pratique.

Catherine RITTER appelle par ailleurs à ne pas sous-estimer l'importance des médias, qui ont joué un rôle notable en Suisse, avec la publication de nombreux articles, parfois d'excellente qualité. L'acceptation des médecins est en outre facilitée par le fait de se trouver face à des patients ayant essayé tous les autres traitements disponibles, et au fait de pouvoir prescrire des médicaments, et non la fleur. S'y ajoute l'espoir pour certains groupes de patients parfois marginaux, comme les personnes démentes, avec des rigidités musculaires ou spastiques, pour lesquelles les autres réponses restent peu nombreuses ou peu efficaces.

Gilles EDAN demande si des chiffres d'utilisation des différentes molécules dans leurs différentes indications sont connus, et comment leur suivi précis est assuré.

Catherine RITTER indique qu'environ 3 000 autorisations ont été accordées en 2017. Un médecin a par ailleurs analysé de façon détaillée 1 000 dossiers en 2013/2014. Les diagnostics majoritairement concernés étaient la SEP, les maladies neurologiques, et les maladies du système neuromoteur, pour une moyenne d'âge de 57 ans. D'après l'évaluation de l'OFSP, qui porte sur un champ plus large cet âge moyen atteint 61 ans. De nombreuses demandes concernent en effet des patients du quatrième âge.

Catherine RITTER quitte la salle et Barbara BROERS quitte la visioconférence.

.2.2 Allemagne

Winfried HAUSER, Professeur de médecine psychosomatique à l'Université technique de Munich – Allemagne, rejoint la séance en visioconférence.

Winfried HAUSER explique que, depuis mars 2017, des fleurs et des extraits de cannabis peuvent être prescrits pour toute indication en cas d'échec de la prise en charge standard, si le médecin traitant juge que cette approche ne peut pas être appliquée au regard des effets secondaires attendus et de l'état de la personne, ou encore s'il n'existe aucune perspective d'un effet positif notable sur l'évolution de la maladie ou sur des symptômes graves.

Avant le début du traitement, l'assurance maladie doit décider si le traitement doit être pris en charge. Un refus ne peut cependant intervenir que dans des cas exceptionnels, et doit être justifié. Les demandes doivent faire l'objet d'une réponse dans un délai de trois à cinq semaines. Ce délai est réduit à trois jours si la prescription intervient dans le cadre de soins palliatifs.

Une ordonnance privée peut par ailleurs être donnée à tout moment et pour toute indication, indépendamment de l'approbation de l'assurance maladie. Tous les médecins peuvent prescrire des fleurs et des extraits de cannabis.

Cette loi a été adoptée en dépit de la position de l'Association médicale allemande, qui avait exprimé en 2016 un avis négatif, en raison de preuves scientifiques insuffisantes. En effet, en 2005, un jugement du tribunal administratif fédéral a établi que, pour des maladies graves sans perspective de guérison, il était nécessaire de respecter l'intégrité physique, et des décisions judiciaires ultérieures ont permis aux patients souffrant de douleur chronique de cultiver eux-mêmes du cannabis.

Les médicaments à base de cannabis disponibles en Allemagne sont le THC extrait du chanvre (gouttes, comprimés et solution pour inhalation), le THC/CBD extrait du chanvre (spray buccal), le THC synthétique en comprimés, 14 variétés de fleurs de cannabis (préparations pour inhalation et infusions), et des extraits de cannabis avec un taux de THC de 10 % (gouttes). Aux doses quotidiennes maximales, le coût des fleurs de cannabis est plus élevé que celui du dronabinol ou du nabiximols.

D'après les données de l'assurance maladie, 61 % des prescriptions concernent les douleurs chroniques, 7 % le cancer et 7 % les soins palliatifs. Le reste se répartit entre des symptômes neurologiques, psychiatriques, et du système digestif ou respiratoire. Les indications les plus fréquentes sont la douleur, la SEP, la dépression et la spasticité.

27 % des prescripteurs sont des généralistes, 16 % des neurologues, et 13 % des psychiatres. Les spécialistes de la douleur restent minoritaires.

Au 30 mai 2018, 12 000 à 14 000 patients recevaient des médicaments à base de cannabis, dont seulement 20 % sous forme de fleurs. Le taux de rejet des demandes de remboursement est compris entre 30 et 35 %.

S'agissant de l'évolution de l'usage du cannabis après la légalisation de son usage médical, il indique ne pas disposer de données précises. La mise à disposition de ces produits s'est accompagnée d'une information-patients de la part de la Société allemande de la douleur, mais pas d'une communication du Gouvernement.

Gilles EDAN croit comprendre que la libéralisation de l'usage médical du cannabis ne s'est pas accompagnée d'une hausse de son usage récréatif.

Winfried HAUSER confirme qu'il n'existe pas de signal suggérant un usage augmenté du cannabis récréatif du fait de la légalisation du cannabis médical. Il remarque cependant qu'il n'existe pas de données fiables quant à l'usage récréatif du cannabis, qui fait l'objet de simples estimations. En outre, il estime qu'une telle décision ne devrait pas se fonder sur l'évolution des chiffres de consommation du cannabis récréatif, mais sur l'utilité médicale de ces produits pour les patients.

Serge PERROT s'enquiert d'une éventuelle diminution de l'usage d'opioïdes en lien avec la légalisation du cannabis thérapeutique. Il demande également pourquoi si peu de spécialistes de la douleur prescrivent du cannabis.

Winfried HAUSER confirme que certains thérapeutes estiment que l'administration de cannabis peut permettre de réduire la consommation d'autres médicaments, et notamment d'opioïdes, particulièrement dans le cadre du cancer. Aucun essai clinique n'a cependant démontré l'effectivité d'une telle diminution. Les spécialistes de la douleur sont quant à eux peu nombreux et restent, pour certains, sceptiques quant aux effets du cannabis. Une certaine méfiance existe également vis-à-vis de patients qui simuleraient une douleur afin d'obtenir du cannabis à des fins récréatives.

Nicolas AUTHIER remarque que tous les médecins allemands peuvent prescrire du cannabis, ce qui constitue une spécificité.

Winfried HAUSER confirme qu'aucune qualification spéciale n'est requise pour ce type de prescription. Il est en effet très rare, en Allemagne, que seuls certains spécialistes puissent prescrire un médicament, le Sativex et certains neuroleptiques constituant les deux seules exceptions connues. Les prescriptions des médecins sont cependant comparées à la moyenne des coûts prescrits dans la spécialité de ces derniers. En cas de dépassement, ces médecins doivent rembourser le surplus aux compagnies d'assurance, ce qui peut générer un frein à la génération de la prescription du cannabis à des fins médicales.

Winfried HAUSER quitte la visioconférence.

3 Rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) sur l'utilisation médicale du cannabis et des cannabinoïdes (« Medical use of cannabis and cannabinoids : questions and answers for policymaking »)

Alexis GOOSDEEL, directeur de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) rejoint la séance en visioconférence.

Alexis GOOSDEEL explique qu'au vu des contre-vérités circulant sur ce sujet, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) s'attache en premier lieu à clarifier certains concepts. Il préfère d'ailleurs, plutôt que d'employer le terme de « cannabis médical », évoquer l'usage médical potentiel des cannabinoïdes.

Les publications de l'OEDT incluent un ensemble d'outils d'aide à la prise de décision. Elles portent respectivement sur l'influence du cannabis sur la capacité à conduire, l'usage médical des cannabinoïdes, les produits à faible concentration en THC, et l'évaluation des changements législatifs aux États-Unis et les leçons à en tirer pour l'Europe. Ces deux derniers articles seront publiés prochainement.

Le rapport sur l'usage médical des cannabinoïdes présente d'abord une typologie de ces produits, en effectuant une distinction entre les médicaments et les préparations à base de cannabis ne disposant pas d'une AMM. La première catégorie inclut les produits contenant de la nabilone, du dronabinol, des nabiximols ou du CBD pur. La plupart de ces produits sont autorisés dans certains pays de l'Union européenne. Les préparations incluent quant à elles le cannabis brut, les préparations magistrales, et les préparations standardisées à base de cannabis, selon un procédé industriel ne garantissant pas toujours la composition du produit ni l'absence de pesticides. La concentration en THC et CBD est alors variable en fonction des produits et vagues de production.

Alexis GOOSDEEL poursuit. Pour ce qui est des médicaments, les données disponibles font état d'un niveau de preuve faible, modéré ou insuffisant, ce qui ne signifie pas une absence d'effet thérapeutique, mais des échantillons très réduits ou des méthodologies non satisfaisantes. Un des objectifs du groupe de travail de l'OMS consiste d'ailleurs à modifier la catégorie de certains des extraits du cannabis afin de faciliter la recherche, en permettant par exemple la mobilisation de fonds publics aux États-Unis. En outre, les effets connus portent davantage sur les symptômes de pathologies que sur les pathologies elles-mêmes, le traitement à base de cannabis intervenant comme adjuvant et en deuxième ligne, voire à titre compassionnel. Il existe donc un réel besoin de recherches cliniques. Les risques et dangers du cannabis sont identiques à ceux observés pour d'autres médicaments similaires, bien que les effets indésirables ressortant des essais soient rares dans la littérature.

Un nombre croissant de pays permet l'usage de certaines préparations à base de cannabis. Les pratiques évoluent rapidement, sans garanties quant au degré de contrôle exercé. Une distinction doit être effectuée entre les préparations standardisées et les préparations magistrales. Les voies d'administration, indications et populations concernées diffèrent d'un pays à l'autre, tout comme les conditions de remboursement et les prescripteurs.

Pour le régulateur, les défis en suspens ont trait au contexte de l'usage récréatif du cannabis, même si, officiellement, aucun pays européen n'envisage d'utiliser la mise à disposition de l'usage médical de cannabis comme étape vers une légalisation de son usage récréatif. En revanche, aux États-Unis, où la prescription de cannabis médical ne s'est pas accompagnée de contrôles très stricts, une augmentation de la prévalence de consommation de cannabis à titre récréatif a été constatée.

Le type de produits autorisés doit être clairement défini, ce qui impose de décider s'il s'agit uniquement de médicaments ou également de préparations à base de cannabis et, dans ce dernier cas, si ces préparations peuvent prendre la forme de fleurs, de préparations magistrales, etc. La voie d'administration, les indications thérapeutiques concernées, les prescripteurs autorisés, la prise en charge de la formation et des lignes directrices, la prise en charge du coût, le suivi des patients et les modalités de production représentent autant de questions importantes. La problématique de la production, notamment, est centrale, comme le montre le fait qu'à peine quelques mois après l'évolution législative canadienne, le propriétaire des cigarettes Marlboro se soit positionné pour racheter une des entreprises disposant d'une licence de distribution de cannabis. De la même façon, au Colorado, l'industrie privée a investi 6 milliards de dollars dans ce marché, pour 700 licences distribuées à des entreprises, dans un but probablement très éloigné de la réduction de la consommation.

Il observe par ailleurs une confusion des genres entre le traitement médical et la politique relative à la drogue. Par exemple, l'affirmation selon laquelle des médicaments à base de CBD seraient envisageables alors que l'utilisation médicale du THC serait impossible n'a aucun sens en termes scientifiques.

Gilles EDAN en déduit que, dans les débats sur ce sujet, l'usage récréatif et l'usage médical peuvent être clairement dissociés.

Alexis GOOSDEEL le lui confirme, et ajoute d'ailleurs que la plupart des États adoptent cette approche.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite savoir si un pays apparaîtrait comme un modèle dans la concertation mise en œuvre autour de cette question.

Alexis GOOSDEEL propose d'apporter ultérieurement une réponse détaillée sur ce point.

Bécher JARRAYA demande si, parmi les expériences européennes, certains pays ont opté pour la forme purifiée médicamenteuse, sans autoriser les préparations magistrales.

Alexis GOOSDEEL indique que le tableau détaillé des produits autorisés dans les différents pays figure dans le rapport de l'OEDT. Il précise que le Sativex n'est pas encore accepté au niveau européen et qu'il n'est pas possible de préjuger de la décision que prendra l'EMA à ce sujet, au regard de la faiblesse des données disponibles. Il ne croit d'ailleurs pas que des pays aient décidé d'intégrer les extraits de cannabis à la pharmacopée médicale.

Nicolas AUTHIER demande quelle dénomination paraîtrait la plus pertinente pour ce type de produits.

Alexis GOOSDEEL observe que ce choix relève de la volonté de chaque État. À titre personnel, il estime que rien n'empêche d'évoquer l'usage médical des composants du cannabis, tout en définissant différentes catégories recouvrant à la fois un usage comme médicament et des préparations à base de cannabis. Le terme de « cannabis médical » rendrait probablement difficile de communiquer sur la nécessaire distinction entre l'usage récréatif et usage médicinal, notamment s'il revient à encourager la voie fumée.

Alexis GOOSDEEL quitte la visioconférence.

La séance est suspendue de 15h35 à 16h17.

Georges BROUSSE rejoint la séance.

4 Débat et avis du Comité

Nathalie RICHARD précise que cette phase de débats et d'échanges donnera lieu à des avis, qui seront rendus publics. Ils feront l'objet d'un point d'information qui sera publié sur le site Internet de l'ANSM. Ces avis seront transmis au Directeur général de l'ANSM, puis au Directeur général de la santé.

Laure COPEL remarque que les membres du CSST devront se montrer vigilants à ne pas s'exprimer sur des questions restant en suspens et n'ayant pas encore fait l'objet d'une décision du Comité.

Émilie NENOFF ajoute que le Comité pourra décider, sur demande de l'un de ses membres, de voter à bulletins secrets.

Laure COPEL jugerait logique que le vote sur le principe même de la mise à disposition du cannabis thérapeutique ait lieu à bulletin secret. Le CSST sera en effet amené à poursuivre son travail en cas de vote positif, et il paraîtrait préférable qu'aucun de ses membres ne se trouve mis en porte-à-faux s'il exprime un avis minoritaire sur cette question.

Nicolas AUTHIER souligne la nécessité de trouver un accord sur le terme qui sera employé pour désigner le cannabis qui serait mis à disposition en cas de vote positif. Le vocable retenu pourrait en effet impacter les représentations et utilisations futures.

Laure COPEL suggère d'employer le terme de « préparations à base de cannabis à des fins médicales ». Au vu de l'association effectuée, dans l'esprit du grand public, entre le cannabis et le joint fumé, elle craint en effet que la légalisation du « cannabis thérapeutique » soit perçue comme un signe que le cannabis utilisé à des fins récréatives serait bon pour la santé, notamment parmi les adolescents.

Nathalie RICHARD rappelle que le Comité est appelé à se prononcer sur la pertinence de l'utilisation de la plante « cannabis ». Le terme de cannabis devrait donc apparaître dans l'intitulé qui sera retenu, sans quoi la plante pourrait se trouver exclue du champ.

Georges BROUSSE ajoute que la consommation du produit ne repose pas uniquement sur la perception du risque associé pour la santé, mais relève de dynamiques beaucoup plus complexes. Ce sujet ne devrait donc pas devenir un point de cristallisation.

Ivan KRAKOWSKI note que le terme de « thérapeutique » avait été retenu par les Académies de médecine et de pharmacie, ainsi que par la Mission interministérielle de Lutte contre les Dérives sectaires, car le terme « médical » impliquait une démarche complète qu'elles ne souhaitaient pas

favoriser. Retenir le terme « *thérapeutique* » inscrirait le cannabis dans les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique.

Nathalie RICHARD n'est pas convaincue que l'utilisation du cannabis constitue réellement une pratique non conventionnelle.

Gilles EDAN confirme que si la mise à disposition de produits à base de cannabis vise à encourager la recherche clinique et l'amélioration de la connaissance, elle participe bien d'une démarche classique pour une prescription médicale.

Ivan KRAKOWSKI estime qu'il convient avant tout de préciser que le cannabis sera utilisé « à visée » ou « à usage » médical ou thérapeutique, afin de bien signifier qu'il s'agit d'une intention, et non d'une preuve établie.

Le Comité retient, à la majorité de ses membres, la terminologie « cannabis à visée thérapeutique ».

Pertinence d'usage du cannabis à visée thérapeutique dans certaines indications

Gilles EDAN remarque que l'obligation d'avoir tenté « *toutes les thérapeutiques disponibles* » pourrait s'avérer excessivement restrictive. Elle pourrait par exemple être bloquante si elle inclut le Sativex, qui n'est pas commercialisé en France.

Nicolas AUTHIER précise que l'objectif consistait à inciter le médecin à apprécier la pertinence de la prescription de cannabis à visée thérapeutique au regard des autres traitements adaptés.

Gilles EDAN estime qu'une telle mention amènera indirectement à ne pas utiliser le produit. Le professionnel de santé pourra en effet douter de sa connaissance exhaustive de toutes les thérapeutiques existantes et craindre de ne pas respecter le cadre réglementaire.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE pense que le fait de limiter l'usage à des pathologies reconnues comme chroniques revient à exclure certains patients.

Nicolas AUTHIER répond que les données disponibles dans la littérature portent exclusivement sur des pathologies chroniques.

Élodie BÈGUE estime elle aussi que la formulation proposée pourrait conduire à exclure les patients douloureux dans le cadre du cancer, qui ne constitue pas nécessairement une pathologie chronique. De la même façon, le texte ne couvre pas les nausées et vomissements.

Béchir JARRAYA relève que ces symptômes font partie des indications faibles pour lesquelles il a été indiqué qu'il convenait de prendre en compte les nouvelles thérapeutiques.

Ivan KRAKOWSKI confirme que les nouveaux antiémétiques disponibles depuis 2018 devraient bouleverser les pratiques en la matière. Il suggère par ailleurs de préciser qu'une discussion avec une équipe experte devrait intervenir avant la prescription de cannabis.

Nicolas AUTHIER répond que le dernier point évoqué s'inscrit dans les modalités de prescription, qui auraient vocation à être traitées en 2019.

Georges BROUSSE ajoute que le médecin devra, dans certains cas, proposer une telle prescription en discussion avec le patient qui ferait déjà usage de cannabis, et accompagner sa démarche d'auto-soulagement.

Nicolas AUTHIER souligne néanmoins la nécessité de ne pas suggérer que le cannabis à visée thérapeutique pourrait intervenir en première ligne.

Gilles EDAN souligne, concernant la discussion collégiale, que cette organisation sera plus ou moins pertinente en fonction des pathologies concernées. Pour les maladies neurologiques telles que la SEP, des expertises sont organisées et pourraient donc effectivement constituer un premier niveau d'accès.

Serge PERROT remarque néanmoins que, dans le traitement de la douleur, le raisonnement ne s'effectue pas par pathologie. Il confirme la nécessité de préciser le cadre, mais également le suivi des prescriptions, sans quoi les médecins ne se saisiraient probablement pas de cette possibilité, comme l'a montré l'expérience canadienne.

Georges BROUSSE souhaiterait également que soit mentionnée l'utilisation potentielle du CBD dans les troubles psychiatriques et de l'addiction, tout en précisant que le THC aggrave certains troubles psychiatriques.

Sophie CROZIER remarque que les situations cliniques mentionnées mêlent symptômes et pathologies. Le cannabis à visée thérapeutique ne serait par exemple pas efficace pour tous les symptômes de la SEP ni pour toutes les maladies rares et orphelines. Il convient donc de veiller à ne pas présenter le produit comme un remède miracle, mais plutôt de préciser les contextes ou symptômes dans lesquels il présenterait une efficacité.

Nicolas AUTHIER met au vote le premier projet d'avis. A la demande des membres du Comité, le vote a lieu à bulletins secrets.

Considérant l'état des connaissances scientifiques et médicales sur l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique,

Considérant le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de l'usage de cannabis dans certaines pathologies,

Considérant l'expérience de pays étrangers ayant légalisé l'utilisation à visée thérapeutique du cannabis,

Considérant la nécessité de mieux soulager la souffrance et d'améliorer la qualité de vie de malades dans certaines situations cliniques et en échec thérapeutique,

Considérant les besoins exprimés par les professionnels de santé et les patients,

Le Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », après en avoir délibéré, estime, par 12 voix pour et 1 abstention², qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis³ à visée thérapeutique pour les patients dans les situations cliniques listées ci-dessous et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques, médicamenteuses ou non, accessibles (et notamment des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes disponibles).

- *dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;*
- *dans certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ;*
- *dans le cadre des soins de support en oncologie ;*
- *dans les situations palliatives ;*
- *dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ;*

Cet usage à visée thérapeutique du cannabis peut être envisagé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques.

Dominique MARTIN, Directeur général de l'ANSM, rejoint la séance.

Accompagnement médical des patients

Nicolas AUTHIER précise que cet avis vise à signifier que, dans l'attente de l'évolution législative, une discussion doit pouvoir s'installer entre le médecin et le patient consommant déjà du cannabis, dans une logique de réduction des risques.

Gilles EDAN estime qu'il conviendra de bien expliciter cet objectif, pour ne pas laisser entendre que le CSST cautionnerait la consommation de joints de cannabis par les patients.

Nicolas AUTHIER assure que tel n'est pas l'objectif. Il lui semble en revanche important que les patients, ayant cet usage, bénéficient de mesures de réduction des risques. À l'heure actuelle, les personnes qui utilisent du cannabis n'en parlent souvent pas à leur médecin, et ce dernier ne peut pas les conseiller sur les pratiques à adopter.

Sophie CROZIER invite alors à bien signifier que l'objectif du CSST consiste à favoriser l'initiation du dialogue sur cette pratique, et non sa dépénalisation.

Gilles EDAN juge en outre qu'il n'est pas nécessaire de préciser que le médecin doit accompagner son patient.

Georges BROUSSE observe néanmoins que, dans un contexte d'utilisation du cannabis par certains patients, une approche de réduction des risques devrait être adoptée, ne serait-ce que pour évoquer avec eux les risques que leur consommation entraîne.

Nathalie RICHARD rappelle en outre qu'il sera proposé au Comité d'exclure la voie fumée (par combustion).

² Vote à bulletins secrets à la demande des membres du Comité

³ S'entend de la plante de cannabis à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Laure COPEL explique que l'avis proposé au Comité vise à prendre acte de l'absence actuelle de dialogue sur l'utilisation du cannabis par les patients. Ce dialogue doit être favorisé, dès à présent, notamment dans une logique de réduction des risques.

Sophie CROZIER juge elle aussi très important d'accompagner ces situations au vu du risque addictif et des effets secondaires du cannabis, d'autant que la mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique contribuera à l'image de non-dangereux du produit.

Gilles EDAN relève que, dans ce cas, ce dialogue entre patient et médecin n'est pas lié à la période de transition avant l'évolution législative. Le CSST doit indiquer qu'il estime que la prise non accompagnée de cannabis présente des risques, et que cette prise doit donc être encadrée, pour les limiter.

Georges BROUSSE ajoute la nécessité de mentionner explicitement la nécessaire logique d'approche bénéfique/risque de l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique.

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

*Considérant la santé publique et le besoin d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie de certains patients en échec thérapeutique (médicamenteux ou non),
Considérant l'avis 2018-01 du 12 décembre 2018 du Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » relatif à la pertinence d'utilisation du cannabis à visée thérapeutique dans certaines indications,
Considérant les connaissances scientifiques et médicales sur les risques liés à la consommation de cannabis,*

Le Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », après en avoir délibéré, demande, à l'unanimité, que tous les patients ayant un usage de cannabis à visée thérapeutique, bénéficient d'un accompagnement médical dans une démarche bénéfique/risque.

Exclusion de la voie d'administration « fumée »

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

Considérant le risque pulmonaire et cardio-vasculaire induit par la combustion du cannabis quand il est fumé,

Le Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », après en avoir délibéré, exclut, par 12 voix pour et 1 abstention, la voie d'administration « fumée » pour l'usage du cannabis à visée thérapeutique.

Le Comité rendra ultérieurement un avis détaillé sur les différentes voies d'administration potentiellement pertinentes pour l'usage à visée thérapeutique du cannabis.

Évolution législative

*Considérant la santé publique et le besoin d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie de certains patients en échec thérapeutique (médicamenteux ou non),
Considérant l'avis 2018-01 du 12 décembre 2018 du Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » relatif à la pertinence d'utilisation du cannabis à visée thérapeutique dans certaines indications,*

Le Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité, qu'une évolution de la législation permettant l'usage à visée thérapeutique du cannabis, soit mise en œuvre.

Surveillance et évaluation du rapport bénéfique/risque.

Nathalie RICHARD rappelle qu'en France, la recherche médicale est une des deux dérogations admises par le Code de la santé publique pour l'utilisation du cannabis.

Gilles EDAN indique néanmoins qu'il reste difficile de monter des études françaises. Ces dernières seront plus nombreuses lorsqu'un cadre précisera que ce produit n'est pas illicite dans le cadre d'un usage thérapeutique.

Nicolas AUTHIER souligne que l'avis proposé exprimerait un parti pris fort, en affirmant la nécessité de soigner, mais également d'évaluer précisément les effets du cannabis. Peu de pays ont en effet fourni ce travail d'évaluation.

Gilles EDAN estime qu'il est possible de recommander à la fois la mise en place d'études observationnelles pour renseigner sur la tolérance par le biais de registres, et d'études pharmacologiques méthodologiquement fiables pour obtenir des données d'efficacité. Il propose par ailleurs de mentionner à la fois les recherches industrielles et académiques, sans les limiter aux pathologies déjà concernées par l'utilisation du cannabis.

Sophie CROZIER ajoute que ce point est d'autant plus important que le niveau de preuve actuel ne permettra pas nécessairement le remboursement de ces traitements par l'Assurance maladie.

Nicolas AUTHIER note que le dispositif d'étude proposé permettrait un accès gratuit au traitement, les patients entrant dans un processus de recherche en vie réelle.

Béchir JARRAYA souhaite que le CSST explicite, dans cet avis, son souhait que soient réalisés des appels d'offres spécifiques, et que soient créés des programmes spécifiques de l'Agence nationale de la recherche (ANR) ou des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC).

Nicolas AUTHIER met au vote le projet d'avis.

Considérant la nécessité de poursuivre l'évaluation scientifique du bénéfice/risque de l'usage à visée thérapeutique du cannabis,

Le Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité :

- *qu'un suivi des patients traités avec du cannabis à visée thérapeutique soit mis en place sous forme d'un registre national pour assurer une évaluation de son bénéfice/risque ;*
- *qu'une évaluation des effets indésirables soit régulièrement faite par les autorités sanitaires à partir des données de ce registre et de l'expertise des réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance ;*
- *que des études (académiques, industrielles), notamment contrôlées, soient réalisées ;*
- *que des appels à projets spécifiques soient mis en place pour favoriser la recherche.*

Gilles EDAN quitte la séance.

Nicolas AUTHIER relève qu'une première liste des perspectives de travail du CSST pour 2019 a été dressée. Il invite les participants à faire part des éventuels sujets qu'ils souhaiteraient y ajouter.

Georges BROUSSE indique que la problématique de l'accès et du remboursement devra être traitée.

Serge PERROT ajoute qu'il conviendra de s'inspirer de l'expérience canadienne et de la mise en place d'équipes pluridisciplinaires de suivi des prescriptions.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaiterait quant à elle que le CSST auditionne des chercheurs cités dans les revues de littérature pour disposer de plus d'éléments « evidence-based ».

Sophie CROZIER souligne que la question de la formation des prescripteurs devra également être abordée.

Dominique MARTIN précise qu'il décidera rapidement de suivre ou non les avis rendus par le Comité, dans le cadre d'une discussion avec l'État. En fonction de cette décision, un deuxième cycle de travail s'engagera pour le Comité. Les perspectives de travail en 2019 pourront donc, le cas échéant, être précisées dans les semaines à venir.

La séance est levée à 19 heures 10.

Le Président
M. Nicolas AUTHIER

La Secrétaire de séance
Mme Nathalie RICHARD