

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 10 octobre 2018

Membres du Comité :

Nicolas AUTHIER, Président

Professionnels de santé :

Georges BROUSSE

Laure COPEL

Gilles EDAN (en audioconférence)

Béchir JARRAYA

Ivan KRAKOWSKI

Serge PERROT

Représentants des associations de patients :

Élodie BÉGUÉ

Pascal DOUEK (en audioconférence)

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)

Directeurs et directeurs adjoints de l'ANSM :

Valérie SALOMON, Directrice des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations

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 de l'ANSM :

Aldine FABREGUETTES, DP-NEURO, Chef d'équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUP)

Adrien INOUBLI, DSSE, Centre de Pilotage de la Stratégie Européenne Médicaments (CPSE), représentant CMD(h)

Intervenants externes :

Alexandre HARVEY, Direction générale de la légalisation et de la réglementation du cannabis – Santé Canada (en audioconférence)
Anne-Marie BELANGER, Direction générale de la légalisation et de la réglementation du cannabis – Santé Canada (en audioconférence)
Mike McGUIRE, Direction générale de la légalisation et de la réglementation du cannabis – Santé Canada (en audioconférence)
Ivana OBRADOVIC, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)
Philippe POULAIN, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS)
Luis RIVERA-VELEZ, Étudiant à Sciences Po Paris
Anne-Priscille TROUVIN, Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD)

Participants de l'ANSM :

Luciano AMATO, DP NEURO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac (DOLOR), évaluateur contrôle de marché
Alban COUDOUÉL, Direction de la communication et de l'information (DIRCOM), Pôle Digital, médias et veille, responsable des réseaux sociaux (Community manager)
Augusto FERNANDEZ, DP-NEURO, équipe produits DOLOR, évaluateur clinique
Martin GARRET, DIRCOM, Pôle Communication institutionnelle et information des publics, Chargé d'information
Nicolas GLASSER, DP NEURO, Chef d'équipe produits DOLOR, évaluateur scientifique et réglementaire
Sylvain GUEHO, DP NEURO, équipe produits DOLOR,
Elena SALAZAR, DP NEURO, équipe produits STUP, évaluateur contrôle de marché
Stéphane VIGNOT, Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI), conseiller médical

Participants externes : prestataires vidéo et rédaction de compte rendu

Adeline JOUAN, rédactrice (société Codexa)
Alba GARCIA, technicienne (société 3.0 Production)
Thierry MARCOS, technicien (société 3.0 Production)

Ordre du jour réalisé :

1	Introduction	4
2	Présentation des objectifs et du programme de travail du Comité	4
3	Tour de table	4
4	Déontologie	4
5	État des lieux de la consommation de cannabis en France	5
6	Données de la littérature en fonction des indications thérapeutiques :	7
-	Dans la douleur	7
-	Dans les soins de support en oncologie (douleur)	8
7	Panorama de la législation/réglementation française et internationale sur le cannabis thérapeutique	10
-	Travaux de la pharmacopée	11
8	Données internationales : Présentation du système de mise à disposition du cannabis thérapeutique de certains États étrangers	12
-	Amérique Latine (Mexique et Colombie)	12
-	Synthèse des questionnaires envoyés à des États membres de l'Union européenne	14
9	Temps de débat du Comité	15
10	Données internationales : Présentation du système de mise à disposition du cannabis thérapeutique de certains États étrangers – Suite	17
-	Canada	17
11	Temps de débat du Comité (Suite)	19

Le quorum est atteint avec 11 membres présents dans la salle et 2 en audio-conférence (Pascal Douek et Gilles Edan).

Le président, Nicolas AUTHIER, ouvre la séance à 9 heures 19.

1 Introduction

Dominique MARTIN souhaite la bienvenue aux membres du Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur l'« évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », nommé pour un an, qui se réunira afin de rendre dans un premier temps un avis sur la pertinence de l'utilisation thérapeutique du cannabis avant fin 2018. Il souligne que la création d'un tel Comité par l'ANSM a été décidée en concertation avec le Ministère de la Santé et les services du Premier ministre.

Le travail confié à ce Comité est un enjeu important, dans la mesure où la mise à disposition du cannabis thérapeutique représenterait une avancée pour certains patients, tout en concernant un produit dont la représentation et la place dans la société sont particulières. Une des séances 2018 sera consacrée à des auditions qui seront rendues publiques en étant filmée et diffusée en direct sur le site de l'ANSM.

Le Comité est composé de profils complémentaires (professionnels de santé, représentants d'associations d'usagers du système de santé, représentant des sciences humaines et de l'éthique médicale), et pourra inscrire son travail dans le temps. Ses travaux seront rendus publics, et l'avis qu'il rendra, aura vocation à être suivi par l'ANSM.

Dominique MARTIN quitte la séance.

2 Présentation des objectifs et du programme de travail du Comité

Nicolas AUTHIER rappelle que de nombreux pays, y compris européens, ont décidé d'autoriser la mise à disposition du cannabis thérapeutique. L'existence, en France, d'un usage thérapeutique revendiqué par des malades souffrant de pathologies chroniques mal soulagées par des traitements conventionnels, impliquait de se saisir de cette question.

Le Comité n'aura pas vocation à statuer sur les aspects économiques ou politiques de la mise à disposition du cannabis à usage thérapeutique. Sa réflexion se situera à l'interface entre la nécessité de ne pas nuire aux patients et la mission de soulager une souffrance, dans le respect de la vie et de la dignité de la personne humaine. Cette mission obligera chacun à repenser ce que doit être un traitement efficace dans des pathologies réfractaires aux thérapies disponibles, sans pour autant attendre du cannabis une réponse unique qui remplacerait ces autres thérapies.

Le Comité devra dans un premier temps se prononcer sur l'intérêt de permettre un accès au cannabis thérapeutique puis, le cas échéant, dans un second temps, réfléchir aux modalités d'accès, de prescription, et de délivrance de ces produits.

Enfin, l'objectif du Comité n'est pas, s'il rendait un avis positif à la mise à disposition du cannabis à des fins thérapeutiques, de constituer une première étape vers une légalisation globale de l'usage du cannabis.

Nathalie RICHARD ajoute que les premières séances du Comité permettront à ses membres de disposer d'un panorama général, avec une revue de la bibliographie des principales indications possibles et un état des lieux des risques, des auditions de sociétés savantes et d'associations de patients et d'usagers, un état des lieux des pratiques internationales. Un point sur la consommation dite récréative du cannabis en France sera également présenté.

3 Tour de table

Chaque participant se présente.

4 Déontologie

Émilie NENOFF précise que tous les membres du Comité ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'examen n'a révélé aucun conflit d'intérêts puisque l'objectif du Comité est de rendre des avis concernant la plante et non les spécialités pharmaceutiques avec autorisation de mise sur le marché à base de cannabis.

5 État des lieux de la consommation de cannabis en France

Ivana OBRADOVIC, directrice adjointe de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), rejoint la séance.

Ivana OBRADOVIC indique que la France compte 17 millions d'expérimentateurs de cannabis, 5 millions d'usagers dans l'année, 1,4 million d'usagers réguliers, et 700 000 usagers quotidiens. La part des usagers de cannabis dans l'année a triplé depuis 1992, cette prévalence étant deux fois plus élevée chez les hommes. Ce phénomène est également générationnel. Si une amplification de l'expérimentation est constatée parmi les générations à partir des années 1980, l'usage dans l'année concerne avant tout les adolescents et les jeunes adultes (y compris au-delà de 25 ans), ce qui n'est pas le cas pour l'alcool et le tabac.

À l'échelle européenne, la France se classe parmi les pays présentant les niveaux de consommation dans l'année les plus élevés parmi les jeunes âgés de 15 à 34 ans.

La précocité constituant un facteur pronostic particulièrement défavorable quant à un usage problématique ultérieur, l'âge d'initiation au cannabis constitue un indicateur intéressant à étudier sur le long terme. Sur deux décennies (depuis 2000), l'âge moyen d'expérimentation n'a pas reculé comme on l'entend parfois : s'il a varié au cours de cette période, il s'établit aujourd'hui peu après 15 ans (15,3 ans).

L'enquête ESCAPAD, menée depuis 2000 auprès des jeunes de 17 ans, révèle que l'expérimentation du cannabis, considérée comme un indicateur de diffusion du produit en population générale, qui concernerait 48 % des jeunes en 2014, a légèrement reculé entre 2014 et 2017, comme celle des autres produits. Elle relève également une quasi-superposition des courbes de l'usage régulier d'alcool et de cannabis, suggérant une certaine proximité entre les publics consommateurs. L'évolution des usages de cannabis par sexe montre une convergence des pratiques entre garçons et filles pour le tabac et l'expérimentation d'alcool, alors que l'écart se maintient pour le cannabis et l'usage régulier d'alcool : les garçons restent plus consommateurs que les filles et ce différentiel augmente avec la fréquence d'usage.

La répartition de l'usage de cannabis apparaît assez homogène sur l'ensemble du territoire, le Sud et l'Ouest affichant cependant des taux d'expérimentation plus élevés.

Un quart des jeunes de 17 ans ayant consommé du cannabis dans l'année présente un risque élevé d'usage problématique. Ce phénomène concerne deux fois plus les garçons. La proportion d'usagers problématiques augmente de façon continue depuis 2008, malgré la baisse de l'expérimentation constatée précédemment. 60 000 jeunes de 17 ans étaient ainsi concernés en 2017. Ainsi, alors que la diffusion du cannabis est en recul à 17 ans, le noyau d'usagers problématiques semble se durcir à cet âge.

Pascal Douek et Gilles Edan quittent l'audioconférence.

La France se distingue par plusieurs traits en Europe :

- la forte prévalence du cannabis parmi les jeunes de 15-16 ans,
- un risque perçu relativement bas,
- des incitations sociales à consommer du cannabis plus nombreuses que dans les autres pays.

Les motivations d'usage du cannabis à l'adolescence restent toutefois extrêmement variées, et apparaissent équitablement réparties entre plaisir, « autothérapeutique » (pour gérer l'anxiété et le stress) et dépendance.

Les préférences de consommation connaissent également des évolutions, avec une augmentation récente de la part de l'herbe, au détriment de la résine, même si celle-ci reste la forme de consommation majoritaire. 70 % des jeunes de 17 ans obtiennent le cannabis sans recourir au marché noir (don ou partage), la part d'achat sur le marché illicite restant relativement faible à cet âge.

Les campagnes d'information nationales menées depuis 2005 sur le cannabis ont par ailleurs contribué à ouvrir le champ des connaissances au sein du grand public. Une autre évolution marquante concerne la perception des risques liés au cannabis, qui fluctue depuis la fin des années 90, témoignant d'une certaine confusion dans le débat public. Les usagers affichent en outre un déni du risque, à l'image des fumeurs de tabac des générations précédentes, malgré l'apparition de décès attribués au cannabis (une dizaine de cas par an, même si la question de l'imputabilité au cannabis est difficile à déterminer).

Le marché du cannabis se caractérise par une grande variété des produits en circulation. Les teneurs en THC (Δ^9 - tétrahydrocannabinol) ont notablement augmenté depuis 2000, notamment pour la résine. Le

prix au détail a par ailleurs largement baissé, même s'il tend à remonter depuis 2011. Les saisies de cannabis ont fortement augmenté depuis 2000, avec une multiplication par cinq de la part de l'herbe entre 2013 et 2017 et un essor continu des saisies de plants de cannabis, témoignant du développement de l'auto-culture.

Enfin, elle pointe une diversification des formes de cannabis et des modes de consommation, avec la montée en puissance de l'herbe, l'essor des cannabinoïdes de synthèse, l'apparition de variétés hybrides de résine ou d'huiles, de concentrés (wax, BHO...) et de formes consommées à l'aide de vaporisateurs, etc.

Ces éléments soulèvent la question d'une normalisation croissante du cannabis au sein des jeunes générations, intuition confirmée par l'enquête qualitative ARAMIS. Cette dernière montre que l'initiation au cannabis est rarement considérée comme négative, contrairement au tabac, et que la dénormalisation du tabac semble aller de pair avec la normalisation du cannabis sous forme d'herbe. L'accès au cannabis à usage médical dans d'autres pays renforce également l'image d'une « drogue douce » largement relayée et partagée par les mineurs. Le cannabis s'avère en outre moins onéreux que le tabac, et concerne toutes les classes sociales. Enfin, les mineurs ayant participé à l'enquête sont en demande de repères d'autorégulation : à partir de quand y-a-t-il des risques ?

La persistance d'un noyau de jeunes de 17 ans ayant un usage « problématique » nécessite de poursuivre la veille épidémiologique.

Nicolas AUTHIER relève qu'environ un tiers des patients revendiquent un usage auto-thérapeutique du cannabis. Il juge également intéressant le questionnement sur l'impact potentiel d'une mise à disposition du cannabis thérapeutique sur les représentations sociétales et la perception de la substance.

Ivan KRAKOWSKI souhaite savoir si les jeunes présentant un usage problématique du cannabis forment une population identifiable.

Ivana OBRADOVIC répond qu'ils sont relativement bien répartis au sein de la population, même s'ils sont plus nombreux parmi les jeunes en apprentissage ou sortis du système scolaire et les adolescents en défaut de supervision parentale. La précocité de l'expérimentation joue également un rôle.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si un profil particulier se dégage parmi les jeunes déclarant utiliser le cannabis pour des raisons thérapeutiques. Elle souhaite savoir si cet usage thérapeutique est lié à l'image d'un produit plus naturel que certains traitements médicamenteux comme les benzodiazépines, et s'il renvoie uniquement à la souffrance ou, plus largement, à une volonté de bien être.

Ivana OBRADOVIC indique que les transferts de consommation avec les benzodiazépines ne sont pas observables parmi les jeunes de 17 ans. En revanche, les usages « auto-thérapeutiques » concernent souvent des jeunes filles, notamment dans le cadre des consultations « Jeunes consommateurs ». Par ailleurs, quel que soit le sexe, un des usages les plus fréquemment rapportés porte sur les troubles du sommeil. Elle précise que cette confusion entre usage récréatif et « auto-thérapeutique » est spécifique au cannabis (pas le tabac ni l'alcool).

Georges BROUSSE juge le terme d'auto-soulagement plus pertinent que celui d'auto-thérapeutique. Le cannabis n'est en effet pas consommé comme un médicament, mais comme une drogue permettant de soulager un trouble en raison de son effet psychoactif. Il demande s'il existe des éléments sur la prise de cannabis chez des personnes plus âgées pour soulager des douleurs.

Ivana OBRADOVIC confirme que le terme d'auto-thérapeutique, tel qu'elle l'entend, renvoie à la question des motivations d'usage du cannabis, telles qu'elles sont exprimées et vécues par les personnes interrogées dans les enquêtes qualitatives et quantitatives de l'OFDT. Ces motivations concernent principalement le soulagement du stress, de l'anxiété, et des troubles du sommeil.

Concernant la question de l'usage de cannabis pour soulager des douleurs, le Baromètre Santé ne fait pas apparaître cette motivation.

Serge PERROT s'interroge sur les raisons de la décroissance de la demande parmi les jeunes.

Ivana OBRADOVIC indique que les hypothèses formulées renvoient aux évolutions des pratiques de vie des adolescents. L'augmentation du temps passé devant des écrans pourrait par exemple expliquer un recul des pratiques de sociabilité du cannabis, du tabac et de l'alcool.

Béchir JARRAYA s'enquiert d'éventuels programmes de lutte et de prévention contre l'usage de cannabis récréatif chez les jeunes.

Ivana OBRADOVIC répond que la première campagne de prévention sur le cannabis a été menée en France en 2005 (« Le cannabis est une réalité »). Depuis, le produit est évoqué dans le cadre de campagnes généralistes. En revanche, depuis dix ans, le dispositif « Jeunes consommateurs » cible les jeunes usagers en particulier de cannabis. Également ouvert aux parents de consommateurs, il accueille majoritairement un public adressé par la Justice, mais aussi par un professionnel de santé, le milieu scolaire ou encore par les parents. Il affiche des résultats relativement satisfaisants en termes d'adhésion thérapeutique et de sensibilisation aux risques.

Nicolas AUTHIER relève que la frontière entre l'usage récréatif et l'automédication voire la recherche du « bien-être » reste ténue. C'est le cas par exemple avec l'un des cannabinoïdes présent dans le cannabis, le cannabidiol (CBD).

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE estime qu'il convient également de recontextualiser les réponses formulées par les jeunes dans un environnement législatif répressif. Il paraît en effet possible que des usages soient présentés comme thérapeutiques afin de paraître plus acceptables, notamment pour les filles. Elle n'est toutefois pas certaine que l'usage qualifié de thérapeutique vise à soulager une réelle souffrance.

Ivana OBRADOVIC précise que l'enquête ARAMIS met en avant une recherche d'apaisement et de distanciation des contraintes familiales et scolaires. Le clivage le plus pertinent ne réside donc peut-être pas dans la distinction entre usage auto-thérapeutique et récréatif, mais entre auto-soulagement (souvent associé à une pratique solitaire de consommation) et sociabilité.

Sophie CROZIER souhaite savoir si des données sont disponibles concernant les risques liés à la consommation de cannabis.

Nathalie RICHARD répond que le Comité se verra présenter, en novembre, les risques liés au cannabis, et notamment cardio-vasculaires avec les données du réseau d'addictovigilance et des centres antipoison.

Par ailleurs, une revue de la littérature relative au cannabis thérapeutique dans la Sclérose en Plaques (SEP), l'épilepsie et la maladie de Parkinson sera présentée lors de la séance du 12 décembre.

Ivana OBRADOVIC quitte la séance.

6 Données de la littérature en fonction des indications thérapeutiques :

Le Docteur Anne-Priscille TROUVIN, représentant la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et le Docteur Philippe POULAIN, représentant l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), rejoignent la séance.

- Dans la douleur

Anne-Priscille TROUVIN rappelle que l'étude STOPNET menée en 2008 avait évalué la prévalence de la douleur chronique à 31,7 % de la population française. Cette population était majoritairement féminine, avec une prévalence augmentant avec l'âge et dans certaines catégories socioprofessionnelles, comme les ouvriers et les agriculteurs. Près de 20 % des Français déclarent souffrir de douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère.

Une méta-analyse publiée en 2015 dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* sur l'usage du cannabis plante, incluant un essai avec cannabis fumé et sept essais avec nabiximols, tire des conclusions favorables au cannabis, mais avec un intervalle de confiance remettant en question la significativité de l'analyse. Une autre revue, publiée en 2015 dans le *Journal of Pain*, met également en évidence un *odd ratio* en faveur du cannabis, avec un intervalle de confiance significatif, sur 178 patients.

Ces analyses ont amené l'Académie américaine de médecine en 2017 à considérer, bien que les essais tendent à montrer un effet légèrement favorable sur la douleur, que le manque de connaissances sur les doses, les voies d'administration ou les effets indésirables nécessite de mener des études supplémentaires avant d'étendre l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques dans la douleur.

L'étude canadienne de Ste-Marie et al, parue en 2012 sur l'utilisation du cannabis chez 450 patients atteints de fibromyalgie dont 47 consommaient du cannabis indique que l'usage du cannabis apparaît associé, de façon significative, à des paramètres psychosociaux « péjoratifs » (sexe masculin, utilisation d'autres substances psychoactives).

L'étude allemande d'Ablin et Schmerz de 2016, qui revenait sur les expériences israélienne et canadienne, concluait à une insuffisance de données pour envisager, en Allemagne, l'utilisation du cannabis plante à des fins thérapeutiques.

Enfin, l'étude canadienne de Capler et al. de juin 2017 souligne l'importance, en cas d'usage du cannabis à des fins thérapeutiques, d'accueillir les patients dans des structures de soins dédiées, et notamment des dispensaires mis en place au Canada.

Elle conclut par la position de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) qu'elle représente ce jour : le cannabis semble présenter une action antalgique modeste. En revanche son action semble observée sur l'anxiété et les troubles du sommeil. Son efficacité n'est pas démontrée dans la littérature et des études restent nécessaires pour évaluer le bénéfice attendu et la sécurité d'emploi du cannabis dans la douleur non cancéreuse. Ainsi, la demande médicale semble peu séparée de la demande récréative et la SFETD reste réservée sur l'intérêt de l'utilisation du cannabis plante dans la douleur, en raison :

- de la crainte d'une épidémie de cannabis qui pourrait remplacer l'épidémie d'opioïdes actuelle ;
- de la nécessité de mieux évaluer la concentration des différentes plantes disponibles ;
- de la nécessité de disposer d'études scientifiques robustes ;
- de la nécessité de former les personnels et les centres de la douleur ;
- du risque de voir la douleur servir de caution à un usage récréatif du cannabis.

- **Dans les soins de support en oncologie (douleur)**

Philippe POULAIN souligne que, chez l'Animal, les agonistes des récepteurs des cannabinoïdes ont montré une diminution de l'hyperalgésie dans différents modèles de douleurs, notamment les douleurs inflammatoires, neuropathiques et du cancer. Chez l'Homme, le système endocannabinoïde peut influencer, au-delà de la douleur, le stress et l'anxiété, le bien-être des patients, l'appétit, le sommeil, l'inflammation et la spasticité. L'action antalgique dans le cadre du cancer pourrait donc intervenir à travers ces actions.

Le mode d'administration de ce produit est problématique. En effet, la nocivité du cannabis fumé est importante et notamment des lésions neurologiques graves et irréversibles ont été démontrées chez des adolescents et jeunes adultes. Le cannabis, s'il était utilisé à des fins médicales, ne pourrait pas être fumé. Les formes spray, gouttes ou vaporisées seraient plus recommandées.

Aucune étude à grande échelle de qualité ne permet de statuer définitivement sur le potentiel thérapeutique du cannabis dans la douleur du cancer

La douleur cancéreuse résulte de plusieurs phénomènes. Elle peut ainsi être nociceptive, neuropathique, ou nociplastique. Son traitement revêt donc nécessairement une dimension multimodale, incluant des médicaments et thérapies non médicamenteuses.

Une étude israélienne de 2018 sur des patients âgés en moyenne de 75 ans montre que, pour les répondeurs, le cannabis thérapeutique permet une diminution de la douleur de 8/10 à 4/10. Les effets secondaires, qui concernent moins de 10 % des personnes, consistent principalement en des vertiges et xérostomies. En revanche, seuls 18,1 % des patients ont réduit leur traitement opioïde grâce à l'apport du cannabis prescrit.

Une autre étude israélienne a été menée en 2018 sur près de 3 000 patients s'étant vu prescrire du cannabis fumé. Après 6 mois, 24 % des patients étaient décédés, et 20 % avaient stoppé le traitement. 96 % des patients ayant participé au questionnaire de suivi indiquaient avoir constaté une amélioration de leur situation générale.

Une étude de 2012, randomisée contre placebo, pour le nabiximols en spray (spécialité Sativex) et portant sur 360 patients cancéreux souffrant d'une douleur réfractaire aux opioïdes a mis en évidence un taux de réponse non significatif par rapport au placebo, mais une amélioration de la douleur rapportée pour des doses inférieures à 10 sprays par jour.

Une autre étude portant sur la co-administration d'oxycodone et de cannabis s'adressant à des fumeurs de cannabis montrait que l'oxycodone seule à 5 mg, tout comme la combinaison entre cannabis et oxycodone, améliorait la douleur et la tolérance au froid. En revanche, le cannabis seul ou l'oxycodone à

2,5 mg n'entraînait aucune amélioration. Il apparaît ainsi que le cannabis renforce l'effet antalgique de l'oxycodone, sans augmentation de l'abus.

Une étude de 2010 en double aveugle randomisée contre placebo a été menée sur 177 patients ayant reçus une administration, alternativement, de THC (tétrahydrocannabinol) seul, THC et CBD, ou un placebo. L'analyse primaire de l'échelle de douleur fait apparaître une amélioration modeste avec le THC/CBD. Le THC seul n'offre en revanche pas de résultats significatifs. Aucune différence significative n'a été observée concernant la qualité du sommeil ou les scores de nausée. L'association des deux produits semble efficace pour soulager la douleur chez les patients présentant un cancer avancé et non soulagés par des traitements opioïdes classiques.

Une étude écossaise sur le Sativex® ne fait apparaître aucun effet significatif du médicament sur la douleur. Le traitement semble en revanche avoir une incidence positive sur la qualité de vie des patients. Ces conclusions ressortent également de l'étude de Litchman de 2018.

S'agissant de l'utilisation des cannabinoïdes dans les soins palliatifs pour les patients atteints de cancer, la méta-analyse de Mücke et al de 2018 suggère un effet positif des produits sur la douleur. Cette conclusion reste cependant très réservée en raison des conditions de réalisation des études.

Enfin, Melis notait, en 2017, que les pathologies induites par l'usage quotidien de cannabis se sont multipliées avec l'augmentation de la consommation. Les conséquences neurobiologiques d'un usage chronique au long cours restent inconnues, ce qui peut constituer un problème pour les patients en rémission de longue durée.

Philippe POULAIN conclut que les données sur l'efficacité des douleurs cancéreuses restent insuffisantes. Les nombreuses interactions médicamenteuses existant chez les patients atteints de cancer suggèrent que le cannabis aurait plutôt une action de co-antalgie que d'antalgie directe. Les effets indésirables semblent modestes, excepté avec le cannabis fumé. Enfin, les lésions induites chez l'adolescent et le jeune adulte s'avèrent souvent irréversibles. Les spécialités pharmaceutiques à base de cannabis n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Dans ce contexte, si l'action du cannabis sur la douleur semble établie, il ne pourrait pas constituer un traitement à lui seul.

Nathalie RICHARD ajoute que l'ANSM rejoint le constat selon lequel la voie fumée ne doit pas être privilégiée pour le cannabis thérapeutique.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE ne croit pas que les pays ayant légalisé l'utilisation médicale du cannabis aient été confrontés à une épidémie comparable à celle des opioïdes aux États-Unis. Il lui semble important de documenter cette question.

Anne-Priscille TROUVIN répond que la SFETD a souhaité souligner un risque éventuel, et non formuler une prédiction d'épidémie.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE s'interroge sur les études sur lesquelles les pays ayant autorisé l'usage du cannabis thérapeutique se sont appuyés. Faut-il retenir uniquement des essais randomisés comparatifs pour prendre des décisions de santé publique.

Anne-Priscille TROUVIN n'a pas connaissance des éléments sur lesquels se sont basés les pays ayant autorisé le cannabis thérapeutique. Elle s'est efforcée de présenter une revue internationale de la littérature. Or, les études, même lorsqu'elles tendent à favoriser le cannabis, présentent de sérieux biais méthodologiques qui amènent à interroger la pertinence des résultats observés.

Béchir JARRAYA rappelle que les douleurs réfractaires aux traitements conventionnels peuvent être prises en charge par des thérapies non médicamenteuses, telles que la neurostimulation médullaire ou les thérapies intrathécales, qui restent largement sous-utilisées en France notamment, alors même qu'elles bénéficient d'un haut niveau de preuve et font l'objet de plusieurs recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Philippe POULAIN note que les douleurs cancéreuses rebelles désignent les douleurs résistant aux différents traitements proposés, y compris les techniques médullaires, qui devraient effectivement être davantage utilisées.

Georges BROUSSE demande si les méta-analyses étudient spécifiquement la dimension psychologique de la douleur, et l'éventuel effet du cannabis thérapeutique sur cet aspect.

Anne-Priscille TROUVIN confirme que cette dimension psychologique complique l'analyse du soulagement de la douleur chronique, pour le cannabis comme pour les autres traitements. La question est en effet de savoir ce que l'on a soulagé chez le patient. Faire varier l'échelle de la douleur chez un

« douloureux » chronique s'avère en outre extrêmement difficile. La méta-analyse publiée dans le *JAMA* en 2015 montre un effet positif modeste du cannabis sur l'anxiété et la qualité de vie, mais souligne les biais méthodologiques des études concernées. Les méta-analyses qu'elle a présentées portent exclusivement sur des douleurs neuropathiques.

Nicolas AUTHIER relève que ces remarques posent la question de l'impact réellement attendu et thérapeutique du cannabis, qui pourrait porter avant tout sur les émotions et cognitions.

Philippe POULAIN estime en effet que les études auraient obtenu de meilleurs résultats si elles avaient inclus l'anxiété et les symptômes dépressifs, et non uniquement la douleur physique. Les deux études s'étant intéressées à la qualité de vie ont d'ailleurs montré une amélioration de cette dernière, sans amélioration nette de la douleur. Dans le cancer, il y a un avantage à utiliser le cannabis pour les nausées et vomissement (effets qui seront traités en décembre).

Laure COPEL jugerait important d'analyser les études de qualité de vie. Elle souhaite que le Comité prenne en compte aussi l'amélioration de la qualité de vie et pas uniquement les symptômes de la maladie.

Catherine SEBIRE confirme que l'enjeu réside dans l'amélioration de la qualité de vie du patient, et non simplement dans l'évaluation de sa douleur.

Ivan KRAKOWSKI insiste sur le fait que certaines méthodes thérapeutiques évaluées comme particulièrement efficaces ne sont pas utilisées. Il songe à certains antinauséux extrêmement puissants, à l'hypnoanalgésie ou aux méthodes périmédullaires.

Serge PERROT indique que les études réalisées dans la fibromyalgie font état d'une absence d'efficacité, sur la douleur comme sur la qualité de vie.

Anne-Priscille TROUVIN et Philippe POULAIN quittent la séance.

7 Panorama de la législation/réglementation française et internationale sur le cannabis thérapeutique

Aldine FABREGUETTES rappelle que la plante de cannabis contient plus d'une centaine de cannabinoïdes, les plus étudiés étant le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le terme de spécialité désigne les produits contenant des cannabinoïdes et détenant une autorisation de mise sur le marché (AMM), tandis que les préparations à base de cannabis sont obtenues à partir de la plante et ne disposent pas d'AMM.

Les spécialités pharmaceutiques commercialisées contiennent du dronabinol (Marinol® et Syndros), du nabilone (Cesamet et Canemes), du nabiximols (Sativex), ou du cannabidiol (Epidiolex). Les préparations peuvent prendre la forme de cannabis brut, de préparations magistrales à base d'huile, ou encore de préparations standardisées, produites aux Pays-Bas et affichant des taux de THC et de CBD fixes.

La réglementation internationale découle de trois conventions : la convention de 1961 sur les stupéfiants, la convention de 1971 sur les psychotropes et la convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes. Ces textes visent à limiter les activités relatives aux stupéfiants et psychotropes à des fins médicales et scientifiques, et à éviter le trafic. Les mesures s'imposant aux États souhaitant mettre à disposition du cannabis médical incluent la transmission de données à l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS), cette responsabilité revenant, en France, à l'ANSM. Les États sont également tenus de contrôler l'importation et l'exportation de ces produits et, le cas échéant, de définir des parcelles précises pour réguler la production.

Elle rappelle que le cannabis, ses extraits et les résines sont inscrits sur les tableaux I et IV de la liste des stupéfiants. Le THC est placé sur le tableau II de la liste des psychotropes. Ces modalités de classement internationales sont en cours de discussions dans le cadre du 40^{ème} Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui évalue le potentiel d'abus et de dépendance des produits et propose un classement à l'Organisation des Nations Unies (ONU). Ce dernier a en effet conclu à la nécessité de mener des examens critiques sur le classement de la plante, de la résine, des extraits et teintures, du THC, et des six isomères du THC.

En France, le cannabis est classé comme stupéfiant, et l'article R.5132-86 du code de la Santé publique (CSP) interdit sa consommation. Des dérogations à ce principe peuvent cependant être accordées par le Directeur général de l'ANSM : utilisation à des fins de recherche, de fabrication de dérivés autorisés, ou de contrôle. En 2013, une modification de la réglementation a permis la commercialisation de médicaments contenant du cannabis, dès lors qu'ils possédaient une autorisation de mise sur le marché

(AMM) française ou européenne, comme le Sativex, qui a obtenu une AMM en 2014. En revanche, l'utilisation thérapeutique du cannabis plante ou de préparations magistrales reste interdite.

L'Epidiolex et le Canemes sont en cours d'évaluation au niveau européen. Des Autorisations temporaires d'Utilisation nominatives (ATUn) ont par ailleurs été octroyées, en France, pour le Marinol dans les douleurs neuropathiques sévères d'origine centrale.

Nathalie RICHARD précise que la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), consultée cet été, a exprimé le souhait que le Marinol puisse être utilisé dans l'ensemble des douleurs neuropathiques.

Serge PERROT confirme qu'après deux ans d'expérience, les données font apparaître une relative sécurité d'emploi, y compris pour les douleurs neuropathiques non centrales.

Aldine FABREGUETTES observe que le premier pays ayant autorisé l'utilisation du cannabis thérapeutique fut le Canada, en 2001. Dans l'Union européenne, 23 pays ont autorisé des médicaments à base de cannabinoïdes, et 15 pays ont autorisé l'utilisation du cannabis sous une autre forme, dont :

- 6 pays présentent une réglementation spécifique, dont 3 autorisent sa culture ;
- 8 pays prévoient un cadre d'autorisations spéciales ou un usage compassionnel ou exceptionnel ;
- le Danemark, a lancé un programme pilote de 4 ans, de 2018 à 2021.

La Slovaquie et la Grèce ont par ailleurs mis en place une nouvelle réglementation, et le Royaume-Uni a lancé une réflexion. Le cannabis médical est également utilisé dans 29 États des États-Unis, en Israël, en Australie, et dans certains pays d'Amérique latine.

Serge PERROT souhaite obtenir des précisions sur la législation relative au CBD.

Aldine FABREGUETTES explique que tous les produits extraits du cannabis sont interdits en France dont le CBD. Les produits actuellement vendus dans les « coffee-shops » contiennent en outre souvent des traces de THC.

Nathalie RICHARD relève que l'ANSM a souhaité, dans le cadre de ce Comité, séparer la question du CBD de celle du cannabis thérapeutique.

Georges BROUSSE craint cependant qu'il soit difficile de séparer CBD et cannabis. De nombreux patients consommant du cannabis se procurent du CBD dans des coffee-shops ou sur Internet, et décrivent des effets d'apaisement, de substitution, etc.

- Travaux de la pharmacopée

Nathalie RICHARD explique qu'en 2015, à la demande de la Croatie et de la République tchèque, le cannabis a été intégré dans le programme de travail de la pharmacopée européenne. Une enquête publique a été menée auprès des autorités nationales, qui se sont accordées pour établir une monographie de la plante.

La monographie permettra de décrire les cannabis utilisés en thérapeutique. Un référentiel permettra ainsi de contrôler la qualité de la plante, d'éviter les falsifications, et de limiter et doser les teneurs en substances actives. Ces travaux ont débuté fin 2016.

À l'heure actuelle, de nombreuses variétés sont présentes sur le marché, avec des teneurs en cannabinoïdes très variables, ce qui nécessite de cibler les cannabis à visée thérapeutique, c'est-à-dire à fortes teneurs en THC et CBD.

Les travaux, lorsqu'ils seront achevés, permettront l'analyse des échantillons selon les méthodes retenues, et définiront les substances de référence pour effectuer les contrôles ainsi que les composés à analyser. Ce projet devrait être finalisé en 2019.

Marie-Lise MIGUERES précise que la pharmacopée définit des méthodes permettant de décrire les plantes et leurs teneurs en substances. Elle inclura ainsi toutes les plantes qui lui seront présentées, et fournira des indications sur la qualité du produit et les modalités de contrôle de cette qualité.

Béchir JARRAYA craint que les variétés de cannabis disponibles représentent un défi important pour la recherche clinique et l'homogénéité des essais cliniques.

Nicolas AUTHIER confirme que les méta-analyses n'auront pas de sens si les essais cliniques comparés portent sur des plantes qualitativement différentes.

Laure COPEL demande si le travail du Comité porte uniquement sur l'usage de la plante à des fins thérapeutiques, ou également sur les médicaments existants, qui contiennent des quantités fixes de substance active.

Nathalie RICHARD répond que le Comité a été créé pour se prononcer sur l'utilisation de la plante cannabis et des préparations magistrales extraites de la plante. Il pourra toutefois débattre aussi des cannabinoïdes disposant d'AMM, et replacer la plante dans l'arsenal thérapeutique existant.

Béchir JARRAYA demande comment sont régies, réglementairement, les préparations magistrales.

Valérie SALOMON répond que les préparations magistrales sont des produits sans AMM, réalisées, selon les bonnes pratiques de préparation définies par l'ANSM, en officine ou en pharmacie hospitalière sur prescription médicale à un patient donné. Cette activité, considérée comme à risque, fait l'objet d'un encadrement. L'autorisation de l'ANSM ne porte pas sur la préparation elle-même, mais sur l'activité de l'officine ou du médecin prescripteur.

Serge PERROT relève que, dans la douleur, des médicaments sont fréquemment utilisés hors AMM du fait des indications très strictes des produits, qui ne permettent pas de traiter les patients dans toute leur complexité. Il conviendra donc de ne pas abaisser ce niveau d'exigence pour le cannabis.

Sophie CROZIER souhaite savoir pourquoi de nouvelles études ne sont pas menées sur le cannabis thérapeutique, en définissant des critères plus pertinents et plus larges que la douleur.

Nicolas AUTHIER note qu'une telle étude impliquerait de choisir les produits à évaluer et de déterminer les critères et objectifs les plus pertinents. Une démarche comparable à celle du Danemark, avec un programme pilote mêlant recherche et étude en vie réelle, pourrait également être imaginée. La difficulté consistera cependant à trouver des financements étatiques pour réaliser cette étude.

La séance est suspendue de 12h22 à 14h00.

8 Données internationales : Présentation du système de mise à disposition du cannabis thérapeutique de certains États étrangers

Luis RIVERA-VELEZ, étudiant à Sciences Po Paris, entre dans la salle,

- Amérique Latine (Mexique et Colombie)

Luis RIVERA-VELEZ explique que l'Amérique latine connaît, depuis 2014, une évolution législative très rapide concernant le cannabis thérapeutique, pour deux raisons principales :

- la découverte et la médiatisation des bénéfices potentiels des usages du cannabis thérapeutique, notamment dans le traitement des crises épileptiques et du syndrome de Dravet, qui a créé une demande très importante de la part des parents d'enfants épileptiques ;
- une volonté politique de modifier la politique des drogues et d'en valoriser la production.

Au regard de l'expérience californienne, il a cependant été décidé de ne pas légaliser la plante, mais uniquement les produits dérivés, avec un contrôle supplémentaire sur les produits dont la concentration en THC (tétrahydrocannabinol) reste supérieure à 1 %. En deçà de ce seuil, le THC est en effet considéré par les autorités, de façon arbitraire, comme non psychoactif. Il est alors considéré comme pouvant faire l'objet d'un usage thérapeutique, sans surveillance supplémentaire. Ce contrôle est confié aux institutions déjà existantes, et s'accompagne d'une incitation à la recherche scientifique.

Dans le cas de la Colombie, la régulation a été mise en place entre 2015 et 2017, par tâtonnements. Le système adopté vise à valoriser la production nationale de cannabis thérapeutique, et a nécessité une discussion poussée avec l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS), afin de ne pas contrevenir à la réglementation internationale.

Le Ministère de la Justice colombien contrôle la production de cannabis thérapeutique, de façon différenciée selon que le cannabis est psychoactif ou non psychoactif. Ce contrôle s'accompagne d'un

volet social important, les acteurs étrangers souhaitant investir dans la fabrication de produits dérivés s'étant vu imposer un quota minimal de 10 % de production assurée par des petits et moyens producteurs.

Le contrôle des produits dérivés est assuré par le Ministère de la Santé. Pour répondre à la demande sociale avant l'arrivée des produits sur le marché, un système individualisé de préparations magistrales a été temporairement mis en place. La délivrance des produits est confiée aux pharmacies, sur la base d'ordonnances spécifiques.

En 2018, l'OICS a accordé à la Colombie la première capacité mondiale de production de cannabis thérapeutique, avec 44,5 tonnes. 73 licences de fabrication de produits dérivés et 142 licences de culture de cannabis ont été délivrées. Il souligne toutefois que ces produits ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Par ailleurs, le commerce illégal de cannabis perdure, la loi autorisant la possession de plants de cannabis à domicile. Enfin, l'essor médiatique autour du cannabis thérapeutique favorise la diffusion de produits de contrefaçon.

Au Mexique, la régulation, mise en place en 2017, ne vise pas à favoriser la production nationale, mais à développer l'importation des produits dérivés, notamment à base de cannabidiol (CBD). La production autorisée est essentiellement réservée à la recherche scientifique. Les produits sont rendus disponibles sur le marché par les pharmacies, sur présentation d'ordonnances particulières, mais faciles d'accès.

L'alternance politique intervenue en 2018 a cependant retardé l'application de la loi. Aucune pharmacie ne possède de permis d'importer, et toutes les mises à disposition s'effectuent en application du volet transitoire de la loi, qui prévoit la possibilité d'accorder des permis individuels. En septembre 2018, 305 permis avaient été accordés. Les produits ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale, et l'individualisation des permis entraîne une saturation du système institutionnel et du traitement des demandes. S'en ensuivent un essor des produits artisanaux illégaux et une dégradation du lien entre patients et médecins, ces derniers étant réticents à prescrire du cannabis en raison de ces difficultés.

Luis RIVERA-VELEZ conclut : il est nécessaire de faire progresser la recherche médicale pour améliorer les connaissances, mais également la confiance entre patients et institutions. Le fait d'encourager la production nationale devrait en outre permettre de baisser les prix et d'élargir l'accès, tout en développant un volet social important. Enfin, les systèmes de contrôle, qui doivent être maintenus, fonctionnent mieux lorsqu'ils s'appuient sur les structures existantes.

Il précise que les pays ne tiennent pas de registre des patients, mais connaissent ces derniers au travers du registre des médecins. En l'absence de données scientifiques consensuelles, les indications n'ont pas été listées.

Ivan KRAKOWSKI s'interroge sur les motivations du choix de la Colombie de favoriser la production nationale, en s'accordant avec l'OICS.

Luis RIVERA-VELEZ répond que la situation actuelle résulte d'une volonté de la Colombie de ne pas entrer en contradiction avec les règles de l'ONU, dans un contexte de pression internationale accrue du fait de l'augmentation de la production de coca en Colombie. En outre, le choix de la Colombie par l'OICS constitue un moyen de pression sur les pays qui légalisent le cannabis récréatif et répond à la volonté colombienne d'utiliser le cannabis comme produit de substitution aux cultures illicites, comme la coca.

Serge PERROT s'enquiert de la perte économique encourue par les agriculteurs passant de la cocaïne au cannabis.

Luis RIVERA-VELEZ explique que le revenu des producteurs de feuilles de coca reste peu élevé. Le fait d'intégrer un système légal de production de cannabis pourrait donc présenter un intérêt pour les agriculteurs, à condition toutefois que ces derniers soient assurés de vendre leur production aux laboratoires.

Serge PERROT souhaite connaître les maladies traitées par le cannabis dans ces pays.

Luis RIVERA-VELEZ répond que le cannabis est utilisé concrètement pour traiter des cas d'épilepsies réfractaires, des douleurs chroniques, ou encore des microcéphalies. Un usage apparaît aussi pour lutter contre certains effets des traitements contre le cancer et dans le VIH.

Le cannabis est principalement commercialisé sous forme d'huile, de patchs ou de crème. Les fleurs ne sont en revanche pas autorisées, pour ne pas favoriser la voie d'administration fumée.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE souhaite obtenir des précisions sur le cas de l'Uruguay où, la légalisation du cannabis n'a pas résulté uniquement d'une demande sociale (au sens « mobilisation d'activistes »), mais aussi d'une volonté de l'État.

Elle demande par ailleurs si, dans les pays concernés, la légalisation de l'usage du cannabis thérapeutique a donné lieu à une augmentation des prévalences de consommation.

Luis RIVERA-VELEZ répond que la légalisation du cannabis récréatif en Uruguay résulte d'une demande sociale très forte. Les consommateurs récréatifs y utilisaient en effet des produits contaminés en provenance du Paraguay, et ont été à l'origine des premières tentatives de légalisation. Le Gouvernement a ensuite repris ce sujet à son compte et a souhaité contrôler la production de cannabis, en mettant en place un quasi-monopole avec l'ambition de se positionner comme pays producteur.

Il ajoute que l'industrie du cannabis thérapeutique a souffert de cette volonté de l'État de contrôler le cannabis récréatif, certains patients n'accédant pas aux traitements.

S'agissant de l'impact de la régulation du cannabis thérapeutique sur la prévalence de consommation, il indique que l'augmentation de consommation constatée en Colombie avait débuté dès 2010 et ne s'est pas accélérée depuis 2015. Au Mexique, la prévalence reste très faible.

Ivan KRAKOWSKI s'enquiert de la facilité d'accès aux opioïdes dans ces pays.

Luis RIVERA-VELEZ indique que la facilité d'accès varie fortement entre les villes et les périphéries. Au Mexique, dont la production de pavot est très importante, la régulation du cannabis thérapeutique s'accompagne d'un débat sur la légalisation du pavot, la demande d'opioïde n'étant pas entièrement satisfaite. En Colombie, l'État a créé un laboratoire pharmaceutique disposant du monopole de la transformation, et des pénuries surviennent parfois. Sur le plan réglementaire, une ordonnance particulière est requise, et aucune limitation de doses n'est prévue par la loi.

Georges BROUSSE souhaite connaître les positions des sociétés savantes des pays concernés sur la mise en place du cannabis thérapeutique.

Luis RIVERA-VELEZ répond que les organisations de médecins se montraient initialement réservées, mais ont pu changer d'opinion en prenant connaissance de cas précis. En Colombie, par exemple, un médecin a assuré le lien entre les producteurs et ses patients, en assurant le suivi des interactions. Il a créé une base de données médicale informelle.

Georges BROUSSE demande si ces réticences initiales sont davantage de nature morale ou scientifique.

Luis RIVERA-VELEZ répond que, dans la population, les réticences sont souvent morales, mais également nourries par la faiblesse des connaissances scientifiques.

- Synthèse des questionnaires envoyés à des États membres de l'Union européenne

Nathalie RICHARD explique que l'Agence a envoyé à tous les États membres de l'Union européenne ayant autorisés le cannabis thérapeutique, un questionnaire afin de connaître, notamment, les indications dans lesquelles le cannabis thérapeutique est autorisé, les prescripteurs, les voies d'administration ou les éléments sur lesquels les pays se sont basés pour autoriser cette utilisation thérapeutique. Pour information, la Suède et la Slovaquie n'autorisent pas le cannabis thérapeutique.

- la Croatie autorise le cannabis thérapeutique depuis 2016 dans la Sclérose en Plaques (SEP), les symptômes de cancers et effets des traitements contre le cancer, l'épilepsie et le VIH. Tout médecin peut en prescrire, sur recommandation d'un spécialiste. L'administration se fait par voie orale ;
- la République tchèque autorise, depuis 2013, l'utilisation du cannabis dans le traitement des douleurs chroniques, la spasticité et la douleur dans la maladie de Parkinson et la SEP, les nausées, pour stimuler l'appétit dans le cadre du VIH ou de cancer, dans les syndromes de Gilles de la Tourette, mais aussi dans les dermatoses et traitements des muqueuses. Le produit est prescrit par les spécialistes. L'administration s'effectue par voie orale ou inhalation ;
- l'Italie autorise, depuis 2016, l'usage du cannabis dans les douleurs, les spasmes et crampes associés à la SEP, les lésions de la moelle épinière, les nausées, perte d'appétit et perte de poids associées au cancer ou au VIH, les syndromes de Gilles de la Tourette, et le glaucome. Il peut être prescrit par tout médecin. La voie orale, la décoction et des extraits pour inhalation sont autorisés.
- le Danemark a mis en place en janvier 2018 un programme pilote (jusqu'en 2021). Le cannabis peut être administré en dernière ligne dans certaines douleurs chroniques (neuropathiques en particulier), la SEP, les paraplégies et les nausées et vomissements associés à la chimiothérapie.

Un programme pilote sur quatre ans a été mis en place. Tout médecin peut prescrire en fonction des indications. L'administration se fait par voie orale ;

- l'Irlande, *un cannabis access program* a été mis en place avec trois indications autorisées en cas de résistance aux traitements standard : la spasticité dans la SEP, les nausées et vomissements associés à la chimiothérapie, et les épilepsies sévères et réfractaires. La prescription peut être effectuée après une autorisation ministérielle spécifique. La voie d'administration est définie dans la prescription ;
- l'Allemagne autorise, depuis 2017, l'utilisation thérapeutique du cannabis. Aucune indication n'est définie. Tous les médecins peuvent prescrire et la voie d'administration est définie dans la prescription ;
- les Pays-Bas, autorisent le cannabis thérapeutique depuis 2001. Il peut être prescrit par tout médecin et aucune indication n'est listée. C'est de la responsabilité du prescripteur et toutes les voies d'administration sont admises.

Adrien INOUBLI précise que les résultats des questionnaires mettent en évidence la diversité réglementaire des solutions adoptées par les différents États, qui disposent d'une certaine latitude pour développer les cadres les plus adaptés à leur situation. Certains pays ont d'ailleurs clairement signalé que l'utilisation du cannabis thérapeutique répondait à une volonté politique davantage qu'à des preuves scientifiques.

Serge PERROT signale que l'EFIC (European Federation of IASP Chapters), fédération européenne contre la douleur, a réalisé une enquête sur l'utilisation du cannabis dans la douleur, dans tous les pays européens.

Nicolas AUTHIER relève le nombre relativement peu élevé de patients inclus dans ces programmes, qui tendrait à suggérer que qu'il existe peu de patients réellement réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles ou qui ne supportent pas ces traitements. Il juge également intéressant de constater qu'en Allemagne, faute de données, la prescription a été ouverte à tous les praticiens et dans toutes les indications.

Nathalie RICHARD ajoute qu'au Canada, le fait que l'État ne se soit pas engagé sur des indications a initialement dissuadé les médecins d'utiliser ce traitement.

Luis RIVERA-VELEZ quitte la séance.

9 Temps de débat du Comité

Laure COPEL demande si des études sont en cours pour remédier à l'actuelle absence de données.

Nicolas AUTHIER remarque que, dans les pays où le cannabis thérapeutique est autorisé, des données de vie réelles pourront être recueillies à partir des cohortes et registres mis en place le cas échéant.

Adrien INOUBLI précise qu'au vu de l'hétérogénéité des réglementations et des systèmes de santé entre les pays, si des études observationnelles étaient menées, leurs résultats ne seraient pas nécessairement directement extrapolables. La mise en place d'essais cliniques plus construits s'avérerait probablement plus difficile.

Laure COPEL jugerait pourtant utile de mener des études de qualité de vie sur différentes populations, pour observer dans quels domaines cette qualité de vie est impactée.

Béchir JARRAYA rappelle cependant que le critère de jugement principal d'une étude doit être le plus précis possible. À ce titre, étudier l'ensemble des volets de la qualité de vie lui semble illusoire.

Laure COPEL estime au contraire qu'une échelle de qualité de vie pourrait être utilisée pour observer les effets du traitement dans une population. Ces analyses pourraient être menées de façon observationnelle, ou sur des études non randomisées.

Béchir JARRAYA remarque que le degré d'exigence appliqué au cannabis serait alors dégradé par rapport aux autres produits.

Serge PERROT observe que les médicaments, actuellement, ne sont pas évalués sur les bons outils. L'utilisation de l'échelle d'auto-évaluation (EVA) d'une douleur chronique, par exemple, n'a pas de sens. Il paraîtrait préférable de s'orienter vers les *Patient Reported Outcome*, par exemple.

Georges BROUSSE craint qu'il soit difficile d'évaluer l'efficacité d'un produit aussi ubiquitaire dans son action sur le système nerveux central. Il note d'ailleurs que les pays ayant autorisé le cannabis thérapeutique ne prévoient pas les pathologies mentales ou les addictions comme indications possibles. Sur ce dernier point, la réflexion devrait d'ailleurs s'étendre à des molécules plus ciblées du cannabis, comme le cannabidiol (CBD).

Nicolas AUTHIER ajoute que se pose également la question de la qualité du produit concerné et de la teneur en THC ou en CBD. Certains cannabis thérapeutiques étant très pauvres en THC, leur usage pourrait effectivement s'étendre à ces pathologies. En revanche, la qualité d'un extrait de cannabis qui soulagerait des douleurs neuropathiques réfractaires ne serait probablement pas identique à celle d'un cannabis utilisé pour faciliter le sevrage ou traiter des troubles psychiatriques.

Georges BROUSSE souligne par exemple qu'un lien semble exister entre consommation de THC et schizophrénie, mais que, parallèlement, certains patients atteints de schizophrénie consomment du cannabis, ce qui suggère qu'un autre composant du cannabis plante leur procure un soulagement.

Annie LE PALEC est frappée par les pathologies citées et jugerait intéressant de mener également une réflexion sur la représentation des maladies, ce qui permettrait peut-être d'expliquer les variabilités des maladies et des symptômes visés d'un pays à l'autre.

Catherine SEBIRE s'interroge sur l'interaction entre le cannabis et les autres traitements suivis par les patients.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE juge nécessaire de documenter l'évolution de la prévalence de la consommation de cannabis avant et après sa légalisation.

Béchir JARRAYA n'a pas connaissance d'autre exemple de produit ou de technique s'adressant à autant de maladies différentes dans leur physiopathologie. Or, il insiste sur la nécessité de ne pas dégrader le niveau de preuve exigé pour de nouvelles thérapeutiques alors même que l'exigence ne cesse de se renforcer pour les spécialités et les dispositifs médicaux.

Sophie CROZIER est d'accord avec les propos de Béchir Jarraya sur le niveau de preuve nécessaire. Elle demande si ces traitements auraient vocation à être pris en charge par l'Assurance maladie. La tendance actuelle étant au déremboursement des médicaments pour lesquels le niveau de preuve est jugé insuffisant, la question de l'éventuelle prise en charge collective du cannabis thérapeutique paraît essentielle.

Adrien INOUBLI explique que le niveau de preuve requis pour autoriser une spécialité pharmaceutique est commun à tous les pays européens et que l'état actuel des données pourrait être insuffisant pour une AMM. Toutefois, les requis en terme de niveau de preuve ne sont pas nécessairement les mêmes pour des produits avec un autre statut. Concernant les critères principaux utilisés pour les études, ceux liés à la qualité de vie sont possibles tant qu'ils sont justifiés, mais sont rarement retenus par les laboratoires.

Nathalie RICHARD répond qu'elle croit savoir qu'au Canada, il n'y a pas de prise en charge par le système de soins. Cette question n'a pas encore été posée par l'ANSM aux États européens interrogés sur leur système.

Nicolas AUTHIER remarque que le cannabis thérapeutique ne disposerait pas du statut de spécialité avec AMM, mais se positionnerait plutôt sous forme de préparations.

Béchir JARRAYA s'enquiert alors de la position française sur les spécialités à base de cannabis qui disposent d'une AMM européenne.

Nathalie RICHARD explique que la seule spécialité autorisée en France actuellement est le Sativex®. Toutefois, son prix n'a pas été fixé, mais lorsqu'il sera commercialisé, il sera pris en charge par l'Assurance Maladie. L'Epidiolex®, s'il obtient une AMM européenne, suivra le même circuit.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE relève que de nombreuses mesures de santé publique sont mises en place sans avoir été évaluées par un essai contrôlé randomisé, et appelle donc à ne pas limiter l'analyse à ces études. Elle songe par exemple à certains produits de santé, tels que les pipes à crack.

Béchir JARRAYA remarque cependant que les dispositifs médicaux n'obéissent pas à la même réglementation que les spécialités pharmaceutiques.

Adrien INOUBLI précise que les essais randomisés en double aveugle ne constituent pas une obligation réglementaire, y compris pour les spécialités pharmaceutiques. La réalisation de tels essais est fortement recommandée, mais des exceptions dument justifiées restent possibles.

Catherine SEBIRE quitte la séance.

La séance est suspendue de 15 heures 46 à 16h02.

10 Données internationales : Présentation du système de mise à disposition du cannabis thérapeutique de certains États étrangers – Suite

Alexandre HARVEY, Anne-Marie BELANGER et Mike MCGUIRE rejoignent la séance en audioconférence.

- Canada

Mike MCGUIRE rappelle que le cannabis est réglementé au Canada à des fins médicales depuis 2001 et de façon de plus en plus courante. Des données suggèrent des effets bénéfiques pour un nombre limité d'indications, mais les preuves d'efficacité restent insuffisantes et le Canada investit de manière importante dans la recherche médicale.

À l'origine, la décision de mettre en œuvre un régime d'accès au cannabis à des fins médicales résulte largement de décisions judiciaires. La Cour fédérale du Canada a ainsi statué à plusieurs reprises que l'accès au cannabis à des fins médicales était un droit constitutionnel. Ces arrêts ont donné lieu à plusieurs changements réglementaires. Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) de 2001 mettait ainsi l'accent sur la culture individuelle du cannabis. Ce système de production à domicile a été remplacé en 2013 (Règlement sur la marijuana à des fins médicales) par un système de producteurs autorisés qui devaient obtenir une licence du Gouvernement pour opérer. Puis, en 2016, le programme de 2001 a été réintroduit avec un nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales. Le cannabis à des fins médicales est désormais accessible de trois manières :

- l'achat auprès d'un des producteurs autorisés (120 au 10/10/18) ;
- la production personnelle de quantités limitées, sur autorisation de Santé Canada ;
- la désignation d'une tierce personne chargée de produire son cannabis.

Dans tous les cas, le patient doit obtenir un document médical (similaire à une prescription) d'un professionnel de santé, indiquant la posologie autorisée et la durée de l'autorisation (1 an maximum).

À compter du 17 octobre 2018, les patients pourront également accéder à des fins non médicales au cannabis, dans des points de vente physiques ou en ligne. Afin d'assurer que le cadre réglementaire continue de répondre aux besoins particuliers des patients, le régime relatif au cannabis à des fins médicales a été conservé.

Pour obtenir du cannabis à des fins médicales auprès d'un producteur autorisé, le patient doit faire parvenir à ce dernier son document médical. Le produit est ensuite envoyé au patient par courrier.

Dans le cadre de la production personnelle de cannabis à des fins médicales, les individus peuvent produire la quantité définie dans leur document médical, un gramme correspondant à cinq plantes. Santé Canada informe ces personnes et leur donne des recommandations concernant la sécurité et la réduction du risque d'accès par des personnes non autorisées.

Les mineurs autorisés par un professionnel de la santé à consommer du cannabis à des fins médicales doivent l'obtenir auprès d'un producteur autorisé ou désigner un adulte chargé de leur production personnelle.

La Loi sur le Cannabis restreint l'accès des mineurs au cannabis, contrôle l'accès des adultes, assure la surveillance du fonctionnement de l'industrie légale, réglemente la chaîne d'approvisionnement et impose

des sanctions sévères pour protéger la sécurité publique. Le cannabis non médical est interdit aux mineurs.

Les producteurs autorisés pourront produire du cannabis aussi bien à des fins non médicales que non médicales, le cannabis étant le même dans les deux cas. Un producteur autorisé ne peut cependant pas vendre de cannabis à des fins non médicales directement à un individu, mais doit vendre ses produits à un distributeur autorisé par les gouvernements des provinces ou territoires. Différentes licences émises par le Gouvernement sont nécessaires pour cultiver le cannabis, le transformer, le vendre à des fins médicales, le produire ou le transformer à des fins de recherche. Des permis sont nécessaires pour importer et exporter le cannabis à des fins médicales. L'exportation et l'importation de cannabis pour tout autre usage est strictement interdit. L'emballage du produit devra faire apparaître un symbole normalisé du cannabis des mises en garde de santé, les teneurs en tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD), ainsi que les coordonnées du producteur.

L'évolution de la réglementation s'accompagne également d'une sensibilisation du public aux risques associés à la consommation du cannabis. Des données seront par ailleurs collectées pour déterminer les différentes tendances d'usage.

Enfin, des règlements complémentaires sur les produits comestibles et concentrés paraîtront en 2019. Ces produits sont actuellement illégaux.

Nicolas AUTHIER souhaite savoir si la mise à disposition du cannabis thérapeutique a généré des complications spécifiques à cet usage.

Mike MCGUIRE répond qu'une augmentation du nombre de médecins prescripteurs et de patients inscrits pour un usage médical a été constatée : plus de 300 000 patients sont actuellement inscrits auprès des producteurs autorisés et 25 000 assurent leur culture personnelle. Il a complété sa réponse par écrit le 12 octobre : « *Il n'y a pas eu d'étude spécifique sur l'impact sur la santé publique de la mise en œuvre du régime d'accès au cannabis à des fins médicales. Il est attendu que la disponibilité des données augmente après l'entrée en vigueur de la Loi sur le cannabis, le 17 octobre 2018.* »

Anne-Marie BELANGER ajoute que la recherche était jusqu'à présent difficile, le produit étant illégal. La légalisation devrait la faciliter et donnera lieu à une surveillance qui permettra de saisir pleinement les impacts du nouveau cadre légal.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE demande si la prévalence de la consommation de cannabis en population générale a augmenté après la légalisation du cannabis thérapeutique.

Mike MCGUIRE confirme que tel a été le cas pour l'usage médical. L'usage non médical reste en revanche difficile à évaluer, du fait de l'illégalité du produit. Il ajoute toutefois que le Canada présente une prévalence d'usage très élevée, ce qui a d'ailleurs constitué un facteur de décision en faveur d'une réglementation. Il a complété sa réponse par écrit le 12 octobre : « *La prévalence de l'utilisation du cannabis à des fins médicales a été évaluée pour la première fois dans l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) de 2015; les résultats pour l'ECTAD de 2017 seront publiés sous peu. En 2015, 24% (ou 831 000) des consommateurs de cannabis au cours des 12 derniers mois ont dit qu'ils en consommaient à des fins médicales. L'enquête n'a recueilli aucune donnée sur la façon dont les consommateurs de cannabis à des fins médicales s'étaient procurés ce cannabis.* »

Georges BROUSSE s'interroge sur l'utilisation des termes « à des fins médicales » plutôt que « thérapeutique ».

Mike MCGUIRE a apporté la réponse par écrit le 12 octobre : « *La différence n'est pas sémantique. L'utilisation du terme « cannabis à des fins médicales », plutôt que « cannabis médical » ou « cannabis thérapeutique », vise à souligner les preuves limitées quant au potentiel thérapeutique du cannabis.* »

Ivan KRAKOWSKI demande comment les autorités canadiennes justifient le très faible niveau de preuve actuel dans la plupart des indications du cannabis thérapeutique.

Mike MCGUIRE confirme qu'il importe d'améliorer la recherche scientifique sur le cannabis. Un document d'information destiné aux professionnels de santé synthétise l'état des connaissances les plus récentes, pour les aider à orienter leurs prescriptions. Ce document est disponible sur le site Internet de Santé Canada, et sera mis à jour avant le 17 octobre.

Alexandre HARVEY précise que Santé Canada ne définit pas les indications dans lesquelles le cannabis peut être prescrit. Cette décision est laissée à la discrétion du médecin, qui est régi par son Collège provincial, en fonction des recherches scientifiques disponibles.

Nicolas AUTHIER demande si la mise à disposition du cannabis à usage médical a causé des difficultés vis-à-vis de certaines licences de médicaments conventionnels, pour lesquels le niveau de preuve exigé est plus élevé.

Mike MCGUIRE confirme que deux systèmes distincts cohabitent, avec d'une part des médicaments obéissant à un système très règlementé avec des exigences de preuve, et d'autre part le cannabis médical, dont le système est influencé par des décisions de la Cour suprême ayant imposé au Gouvernement de donner accès à ce produit. Le Gouvernement s'est ensuite efforcé d'encadrer ce régime d'accès, et notamment sa production, pour assurer la qualité du produit administré aux patients.

Alexandre HARVEY, Anne-Marie BELANGER et Mike MCGUIRE quittent l'audioconférence.

11 Temps de débat du Comité (Suite)

Nicolas AUTHIER invite les membres du Comité à faire part des auditions ou thèmes qu'ils souhaiteraient ajouter au programme de travail des prochaines séances.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE propose que le Comité entende des chercheurs référents sur ces thématiques dans les pays concernés. Elle songe par exemple à Israël et au Canada.

Elle relève que le Canada présente des niveaux de prévalence du cannabis équivalents à ceux de la France, et que la légalisation y est intervenue dans une logique globale de réduction des risques.

Ivan KRAKOWSKI souhaiterait obtenir des informations complémentaires sur les indications dans l'anorexie et l'anxiété. Il jugerait également intéressant de solliciter la contribution d'un pays qui aurait décidé, après réflexion, de ne pas autoriser le cannabis thérapeutique.

Nathalie RICHARD se propose de contacter la Suède sur ce point.

Ivan KRAKOWSKI demande si des auditions de patients sont prévues.

Émilie NENOFF confirme que des associations d'usagers de cannabis à des fins thérapeutiques seront auditionnées le 12 novembre.

Nathalie RICHARD ajoute que la revue de la littérature du cannabis dans le cas des nausées et vomissements dans les soins de support oncologiques sera abordée le 12 décembre, ainsi que dans les soins palliatifs, le VIH, la SEP, la maladie de Parkinson, et l'épilepsie.

Georges BROUSSE souligne la nécessité de traiter également des pathologies mentales et addictives.

Sophie CROZIER y ajoute les troubles du sommeil.

Émilie NENOFF craint que le nombre de séances prévu ne permette pas d'aborder tous ces sujets, mais l'ANSM fera le maximum.

Nathalie RICHARD juge préférable, dans un premier temps, de limiter les travaux du Comité aux indications ressortant des expériences européennes.

Émilie NENOFF rappelle en outre que l'instance est appelée, dans un premier temps (en 2018), à se prononcer sur la pertinence de la mise à disposition du cannabis thérapeutique. Les conditions de mise en œuvre pourront être traitées en 2019 le cas échéant.

Laure COPEL note qu'il serait également envisageable de se concentrer sur des populations plutôt que sur des indications. Dans les soins palliatifs, par exemple, la problématique des effets à long terme ne joue pas dans l'évaluation de la pertinence du traitement.

Serge PERROT juge indispensable de traiter en parallèle des conditions de mise en œuvre. Proposer un accès dans les centres de la douleur avec des équipes spécialisées et un suivi très étroit, à l'instar des

dispensaires canadiens, par exemple, peut garantir une pertinence qui n'existerait pas forcément si la prescription était ouverte à tous.

Béchir JARRAYA abonde en ce sens. La première indication, à l'échelle mondiale, concerne la douleur chronique. Il semblerait possible de réserver l'usage du cannabis thérapeutique aux douleurs réfractaires, au cas par cas, mais cet encadrement représentera un défi pour les structures spécialisées dans la douleur chronique.

Georges BROUSSE souligne que 250 000 utilisateurs de cannabis sont des dépendants sévères, ne bénéficiant d'aucune réponse thérapeutique. Pour ces personnes, il lui semble important d'étudier l'intérêt de l'utilisation du cannabidiol (CBD).

Nicolas AUTHIER note donc que, si le Comité jugeait pertinent, en décembre, d'accorder l'accès au cannabis thérapeutique pour certaines pathologies réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles, cette décision générale pourrait ensuite être déclinée en impliquant fortement des sociétés savantes traitant des populations concernées, pour définir progressivement des indications et des conditions de mises à disposition précises. Ces réunions entre le Comité et les sociétés savantes se tiendraient durant l'année 2019. Le résultat obtenu en serait probablement plus consensuel et effectif dans sa mise en œuvre.

Georges BROUSSE quitte la séance.

Laure COPEL souligne qu'il serait donc important de préciser que le premier avis constituerait une première étape, réclamant des évaluations plus précises.

Béchir JARRAYA souligne également la nécessité de sécuriser rapidement le cadre d'administration et de son suivi, même si toutes les indications ne sont pas immédiatement définies avec une grande précision.

Élodie BÉGUÉ s'étonne que le Canada ne dispose pas de données sur les effets à long terme du cannabis.

Nicolas AUTHIER explique qu'un registre observationnel de patients en usage à des fins médicales (environ 1 500 patients inclus) avait été rempli, mais qu'il n'a pas permis pour l'instant de produire beaucoup de résultats scientifiques.

Serge PERROT recommande, en dernier lieu, d'étudier la problématique des relations avec les producteurs et la manière d'encadrer ces relations et de sécuriser le circuit de distribution.

Béchir JARRAYA s'enquiert d'un éventuel lien entre le fait d'avoir autorisé l'usage médical de longue date et la légalisation du cannabis récréatif.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE répond que la mise à disposition du cannabis médical encourage, initialement, une normalisation, qui peut faciliter les expérimentations chez les adultes. Cet effet semble cependant rester transitoire.

Le Président clôt la séance à 17 heures 21.

Le Président
Nicolas AUTHIER

La Secrétaire de séance
Nathalie RICHARD