



Dr Régis Bouquié
PharmD, PhD

EXPÉRIMENTATION CANNABIS MÉDICAL

Les usages du cannabis en 4 catégories

On peut classer l'usage de cannabis en 4 grandes catégories:

- ✦ Récréatif
- ✦ Bien être (=CBD)
- ✦ Pharmaceutique
- ✦ Médical (utilisation de la plante et de l'ensemble de ses actifs avec un développement pharmaceutique de la culture au conditionnement)

5 indications du cannabis médical

- ✦ épilepsies pharmaco-résistantes
- ✦ douleurs neuropathiques réfractaires
- ✦ symptômes rebelles en oncologie,
- ✦ situations palliatives
- ✦ spasticité douloureuse

Dans les Pyrénées- Orientales

Les Equipes Mobiles de Soins Palliatifs de la clinique Saint Pierre et du CH de Perpignan participent à l'expérimentation et la délivrance/ rétrocession est réalisée par la Pharmacie à Usage Intérieur de la Clinique Saint-Pierre.

3 000 patients

- ✦ épilepsies pharmaco-résistantes : 500 patients
- ✦ douleurs neuropathiques réfractaires: 750 patients
- ✦ symptômes rebelles en oncologie : 500 patients
- ✦ situations palliatives : 500 patients
- ✦ spasticité douloureuse : 750 patients



EXPÉRIMENTATION FRANÇAISE SUR LE CANNABIS MÉDICAL

Comme vous le savez certainement, une expérimentation concernant le cannabis médical vient de débuter. Cette expérimentation a été imaginée, organisée et déployée sous l'égide de l'ANSM. Ce sujet est très fréquemment débattu dans les médias. Ce bulletin n'a d'autre objectif que de vous apporter quelques informations sur cette expérimentation.

La liste des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques retenues pour l'expérimentation sont publiés sur le site de l'ANSM

Dans les Pyrénées - Orientales, 2 structures de référence ont été retenues pour la prise en charge des situations palliatives: Equipes Mobiles de Soins Palliatifs de la clinique Saint Pierre et du CH de Perpignan.

En Occitanie, les CHU de Toulouse et de Montpellier ont été retenus comme centres de référence dans les autres indications thérapeutiques et situations cliniques de l'expérimentation.

A ce jour les pharmacies autorisées à rétrocéder le cannabis médical sont au nombre de 10 en Occitanie, dans les P-O c'est la PUI de la Clinique Saint-Pierre qui a été retenue pour la rétrocession. D'autres pharmacies d'officine pourront se voir intégrer dans le dispositif. Qu'est ce que le cannabis thérapeutique ?

Il s'agit de l'utilisation de plante et/ou de fleur dans le cadre d'un traitement médical.

L'utilisation de molécules extraites du cannabis ne relève pas strictement de la notion de cannabis thérapeutique.

Cadre Légal

Le cadre légal de cette expérimentation a été élaboré sous une forme juridique appelée dispositif « *sui generis* », ce n'est ni une étude de cohorte, ni un essai clinique, mais une singularité qui empêche tout classement dans une catégorie déjà répertoriée.

Cette expérimentation va concerner 3000 patients sur 2 ans - prise en charge par la solidarité nationale sachant que ce sont les fournisseurs qui offrent le produit gracieusement.

En dehors de l'expérimentation la consommation de cannabis reste illégale, cela n'est légal que pour les 3000 patients de l'expérimentation (là où 700 000 à 1 000 000 pourraient, en réalité, en bénéficier)

Le retour en grâce du Cannabis, des étapes récentes

Dans le monde

En **janvier 2019** : l'OMS propose de déclassifier le cannabis du tableau IV des stupéfiants

Février 2019 : parlement européen approuve une résolution demandant que dans tous les pays de l'UE, les praticiens puissent prescrire des traitements à base de cannabis médical.

Novembre 2020 : l'ONU déclasse le cannabis des toxiques des tableau 4 des stupéfiants



Article 37-1 de la Constitution

« La loi et le règlement peuvent comporter, pour un objet et une durée limités, des dispositions à caractère expérimental. »

Loi n°2019-1446 du 24 déc. 2019, (NOR : CPAX1927098L) art. 43:

I. - A titre expérimental, pour une durée de deux ans, l'Etat peut autoriser l'usage médical du cannabis sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles.

II. - Les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation sont définies par voie réglementaire. Elles précisent notamment les conditions de prise en charge, le nombre de patients concernés, les modalités d'importation, de production, d'approvisionnement, de prescription et de délivrance par les pharmacies hospitalières et d'officine ainsi que les conditions d'information et de suivi des patients et de formation des professionnels de santé ».

Art. 1, III, du décret du 7 oct. 2020 :

« L'usage médical du cannabis est autorisé, dans le strict cadre de l'expérimentation, pour certaines indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles, dont la liste est limitativement fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Les grandes étapes de la saga Française

Janvier 2014 : AMM européenne puis Française du Sativex (cannabis pharmaceutique : médicament produit à partir d'isolat pur de THC et CBD, il n'y a pas d'autre alcaloïdes de la plante). C'est le premier médicament issu du cannabis, mais il n'a jamais été commercialisé en France, en l'absence d'entente sur le prix.

En **2017** Allemagne et Grèce autorisent le cannabis médical

Avril 2018, 1ère audience à l'Assemblée Nationale organisée par O. Veran (pas encore ministre)

Mai 2018 : pression médiatique, A. Buzyn avoue que la France a pris du retard, l'ANSM propose un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) en septembre 2018

Octobre 2018 CSST recommande l'utilisation du cannabis thérapeutique, qui sera suivi en **décembre 2018** par A Buzyn qui demande de travailler sur les modalités de mise en œuvre du cannabis médical

Juin 2019 : recommandation sur les modalités d'expérimentation :

- ✦ 3000 patients
- ✦ Formes fumées exclues
- ✦ Des praticiens volontaires et formés seraient des prescripteurs initiateurs

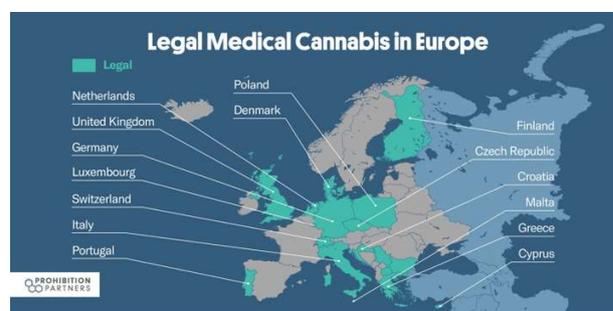
Septembre 2019 : second comité scientifique, pour une mise en œuvre pratique :

- ✦ élaboration du programme de formation aux médecins hospitaliers et aux pharmaciens hospitaliers et officinaux
- ✦ Construction du registre permettant de suivre l'ensemble des inclusions,
- ✦ Cahier des charges pour les industriels

Octobre 2019 : « amendement Veran » : expérimentation votée à l'unanimité dans le cadre du pfs

.... covid 19.....

Octobre 2020 : publication du décret d'expérimentation et report à **mars 2021**



Quels produits et qui produit?

Dans cette expérimentation, différents **produits** seront utilisés:

- ✦ sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation
- ✦ huiles administrées par voie orale.

3 **formes** disponibles qui devront permettre:

- ✦ une inhalation par vaporisation : sommités fleuries séchées ou granulées
- ✦ une absorption par voie orale : extraits solubilisés dans une matrice huileuse ou sous forme de capsule
- ✦ une absorption sublinguale : extraits solubilisés dans une matrice huileuse

Les médicaments sont disponibles selon **différents ratios** THC/CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant.

Au niveau de la teneur en principes actifs, le CSST a établi cinq ratios THC/CBD :

- ✦ THC 1 : 1 CBD
- ✦ THC 1 : 20 CBD
- ✦ THC 1 : 50 CBD
- ✦ THC 5 : 20 CBD
- ✦ THC 20 : 1 CBD

La posologie sera à déterminer par le médecin, et la « posologie » adéquate sera déterminée par **titration**. Chaque produit étant destiné à une ou plusieurs indications.



Responsabilité pénale

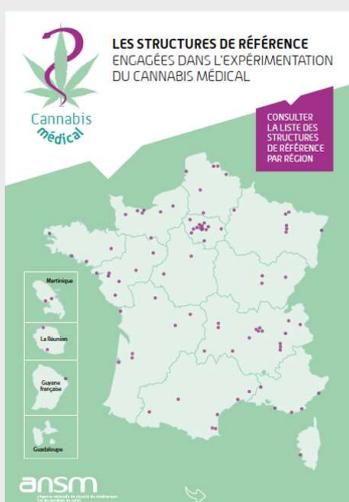
Pour le patient

- ✦ L'expérimentation constitue un fait justificatif : pas de sanction pénale pour usage, détention ou transport de cannabis
- ✦ Pas d'excuse pénale hors expérimentation
- ✦ Pas d'excuse pénale pour le dépistage positif au volant, art. L235-1 C. sant. pub.
- ✦ Vide juridique concernant le dépistage en entreprise

Prescription et dispensation

Pour prescrire et dispenser le cannabis médical lors de l'expérimentation, les professionnels de santé, médecins et pharmaciens sont volontaires et doivent impérativement avoir suivi et validé au préalable une formation en e-learning d'une durée de 2h30.

La liste des centres de référence et les pharmacies engagés dans l'expérimentation est disponible sur le site de l'ANSM.



Les fournisseurs ont répondu à un cahier des charges disponible sur le site de l'ANSM. Pour chaque ratio, un fournisseur principal et un secondaire ont été retenus. Chaque producteur est partenaire d'un établissement pharmaceutique. Ci-dessus la liste des combinaisons, des galéniques et des fournisseurs retenus pour l'expérimentation.

Les produits sont fournis à titre gracieux.

Liste des combinaisons retenues par l'ANSM

Ratio THC dominant

Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % : AURORA + ETHYPHARM (TILRAY + MEDIPHA).

Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml : TILRAY + MEDIPHA (PANAXIA + NEURAXPHARM)

Forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml : PANAXIA + NEURAXPHARM (EMMAC + BOIRON)

Ratio équilibré en THC et CBD

Fleur THC et CBD > 5 % : AURORA + ETHYPHARM (TILRAY + MEDIPHA)

Huile THC et CBD > 5 mg/ml : TILRAY + MEDIPHA (LITTLE GREEN PHARMA + INTSEL CHIMOS)

Forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml : PANAXIA + NEURAXPHARM (EMMAC + BOIRON)

Ratio CBD dominant

Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml : LITTLE GREEN PHARMA + INTSEL CHIMOS (ALTHEA + BOUCHARA)

Fleur THC < 5 % CBD > 5 % : AURORA + ETHYPHARM ;

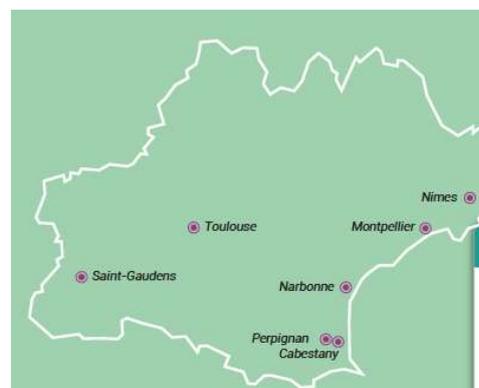
Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml : LITTLE GREEN PHARMA + INTSEL CHIMOS (PANAXIA + NEURAXPHARM).

Pour quelles indications ?

5 indications ont été retenues:

- 1/ certaines formes d'épilepsie sévère et pharmaco-résistantes
- 2/ certains symptômes rebelles en oncologie (liés aux cancers ou à ses traitements)
- 3/ douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles
- 4/ situations palliatives
- 5/ spasticité douloureuse de la sclérose en plaques et des pathologies du système nerveux central (hors sep)

L'ANSM a publié la liste des structures de référence pour la prescription et pour la dispensation.



QUID POUR LA PSYCHIATRIE ET L'ADDICTOLOGIE ?

Le cannabis est une plante utilisée depuis des siècles pour soulager une grande variété de symptômes. Depuis les années 60, l'intérêt de la recherche médicale pour cette plante n'a cessé de croître. Déjà très populaire pour son usage récréatif, un nombre croissant de consommateurs, non habitués à utiliser le cannabis à des fins psychoactives, l'utilise comme alternative ou en complément des médecines institutionnelles. Les principales indications « profanes » ou « sociétales » du cannabis reposent essentiellement sur des données au mieux controversées, mais le plus souvent non prouvées scientifiquement ou de manière anecdotique.

Si l'expérimentation actuelle ne propose aucune indication concernant la psychiatrie et l'addictologie, le rôle neuromodulateur du système endocannabinoïde est de mieux en mieux connu, il joue un rôle homéostatique sur les fonctions physiologiques telles que

- ✦ douleur
- ✦ sommeil
- ✦ humeur
- ✦ digestion
- ✦ mémoire
- ✦ thermorégulation
- ✦ reproduction

Les effets du cannabis (exogène) sur le système nerveux central concernent 4 grands domaines:

- ✦ l'humeur (euphorie, rire non maîtrisé, réaction paranoïaque ou anxieuse à forte dose)
- ✦ la perception (désorientation temporo-spaciale)

- ✦ symptômes somatiques (fatigue, coordination motrice, vertige)
- ✦ cognition (confusion, troubles de la concentration, troubles de la mémoire, syndrome amotivationnel).

En 2021 une revue de la littérature publiée dans *Frontier in Psychiatry* liste les usages potentiels des cannabinoïdes en psychiatrie:

- ✦ troubles de l'humeur
- ✦ anxiété
- ✦ troubles du sommeil
- ✦ schizophrénie et psychose
- ✦ troubles cognitifs et démence
- ✦ craving aux opiacés et traitement de substitution

Il est important de souligner que la **qualité des études disponibles est médiocre**. L'évaluation bénéfice/risque de l'usage du cannabis dans ces indications devra être déterminée à la lumière de prochaines études.

Ci-dessous un tableau reprenant les données qui semblent émerger de ces études mal conduites mais dont les pistes sont suffisamment intéressantes pour que des équipes commencent à s'y intéresser.

Un requête sur [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) indique plus de 313 études cliniques évaluant le CBD parmi lesquelles 168 concernent la psychiatrie et 9 le domaine de l'addictologie

	THC	CBD
schizophrénie	Convergence entre âge de début des troubles, pic d'usage et dose cumulée	plutôt vers une diminution des symptômes notamment les symptômes productifs
anxiété	usage simple en population générale : pas d'augmentation du risque usage régulier et persistant : plutôt dans le sens d'une aggravation	en faveur d'une diminution des symptômes
Trouble bipolaire	usage associé à l'aggravation des symptômes maniaques	pas de preuve
troubles dépressifs	en population générale: pas de sur-risque adolescence: association mais pas de preuve de causalité	pas de preuve
Troubles liés à l'usage de substances	pas d'argument	Peu de preuves, quelques pistes: - effet suggéré sur l'alcool (étude animale) - réduction de l'anxiété et des craving induits par l'exposition à l'héroïne en aigu et à 7 jours - Pas d'effet sur les troubles de l'usage de cannabis

Usage thérapeutique du cannabis : THC vs CBD... à suivre

CBD : que dit la loi ?

Le CBD est non listé, non stupéfiant mais l'arrêté du 22 août 1990 précise :

- ❖ Le CBD doit être issu d'une variété de Cannabis Sativa L. autorisée par la réglementation
- ❖ Les produits au CBD doivent provenir d'une plante dont la teneur en THC est < 0,2%
- ❖ Le produit fini ne doit contenir aucune trace de THC

Ce qui devrait évoluer

- ❖ Un statut
- ❖ Des normes pour l'extraction et les analyses mais aussi l'emballage et affichage
- ❖ Détermination des seuils de CBD / THC permettant de distinguer:
 - ❖ Denrées alimentaires, produits de grande consommation,
 - ❖ Compléments alimentaires déclarés comme tels
 - ❖ Produits nécessitant une AMM, prescrits sur ordonnance par un médecin
- ❖ Autoriser et définir un seuil de traces acceptables de THC

Depuis les vingt dernières années, l'idée de l'utilisation du cannabis en thérapeutique est devenue de plus en plus populaire. Alors que certains états sont restés longtemps sceptiques craignant une ambiguïté avec l'utilisation illégale du cannabis, d'autres ont investi dans des programmes de recherche. On peut ainsi citer différents pays comme les Etats-Unis, le Canada, l'Autriche, la Finlande, l'Allemagne, Israël, le Portugal et l'Espagne qui ont autorisé et réglementé la commercialisation du cannabis à visée thérapeutique. En 2015, 3 spécialités à base de cannabinoïdes de synthèses étaient disponibles sur le marché mondial : le dronabinol, la nabilone, le nabiximol.

❖ **Dronabinol** (Marinol® , 2,5mg à 10mg). Il s'agit du THC, obtenu par synthèse. Il est administré par voie orale. Il est utilisé d'une part pour traiter l'anorexie des patients avec le SIDA, et d'autre part pour traiter les nausées et les vomissements induits par les traitements anticancéreux chez les patients qui ne répondent pas aux traitements antiémétiques conventionnels. Il est commercialisé depuis 1992 aux Pays-Bas, en Espagne, en Italie, en Allemagne, au Canada et dans plusieurs



Etats américains. En France, il peut faire l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par l'ANSM depuis 2000.

❖ **Nabilone** (Cesamet®, gél 1mg). Il s'agit d'un dérivé synthétique du THC administré par voie orale. Ce médicament est indiqué dans les nausées et vomissements sévères induits par les chimiothérapies anticancéreuses. Il fut commercialisé aux USA dès 1985 et à partir de 2004 au Canada, en Australie, au Royaume-Uni, en Irlande et en Espagne.



❖ **Nabiximols** (Sativex®, Spray buccal). Ce médicament, extrait d'un phénotype sélectionné et cloné de cannabis, est administré sous forme de spray buccal. Il est composé de 2 molécules actives: THC et CBD (cannabidiol). Chaque pulvérisation délivre une dose fixe de 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. Il est utilisé pour soulager les douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaque. Il est disponible depuis 2005 dans de



nombreux pays: Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Danemark, Suisse, Etats-Unis, Canada. ... En France en 2015 la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable, mais en avril 2016, le ministère de la Santé n'a toujours pas rendu l'arbitrage demandé par le Comité Economique des Produits de Santé.

❖ **Cannabis médical**: à côté de ces spécialités pharmaceutiques, certains pays autorisent la vente en pharmacie de formes naturelles de cannabis, dit cannabis médical, dont la production dépend d'opérateurs publics. Les Pays-Bas, l'Espagne, l'Italie, la Finlande et certains



états des USA comme la Californie, ont autorisé la commercialisation de cannabis médical. Les indications sont très larges et la délivrance est soumise à une prescription médicale, sous réserve que tous les autres médicaments destinés à soulager les maux du patient ont été inefficaces. Il existe trois produits aux teneurs (%) en THC/CBD différentes:

- ◆ Bedrocan® (22%/<1%);
- ◆ Bedrobinol® (13,5%/<1%);
- ◆ Bediol® (6,5%/8%);
- ◆ Bédica® (14%/<1% + myrcène aux propriétés sédatives).

Produits disponibles - avant l'expérimentation Française

Dr Régis BOUQUIE

Praticien Hospitalier | Biologiste Médical | PharmD | PhD
Pharmacologue | DU d'Addictologie Générale | DIU de Médecine Personnalisée et Pharmacogénétique