

DOSSIER SPECIAL :
CANNABIS
THERAPEUTIQUE



POURQUOI UNE EXPÉRIMENTATION ?

UNE EXPÉRIMENTATION PERMET DE TESTER, DANS DES CONDITIONS RÉELLES, LA MISE EN PLACE D'UNE NOUVELLE POLITIQUE PUBLIQUE. ELLE APPARAÎT AUJOURD'HUI COMME UN INSTRUMENT BIEN INTÉGRÉ DANS LE DROIT FRANÇAIS PUISQU'ELLE FIGURE DANS LA CONSTITUTION (ARTICLE 72).

Pour que l'on puisse parler d'expérimentation, 3 conditions doivent être réunies :

- Il faut définir un objectif et une hypothèse que l'on cherche à valider,
- L'expérimentation doit avoir un caractère temporaire,
- Elle doit s'accompagner d'une évaluation dont les conclusions doivent permettre d'éclairer la décision publique qui permettra, le cas échéant, une généralisation.

Une des expérimentations déjà testée dans le domaine de la santé est celle, par exemple, de la vaccination contre la grippe par les pharmaciens. Une expérimentation n'est pas un essai clinique.

L'expérimentation sur le cannabis thérapeutique est un projet qui est observé bien au-delà du cadre médical.

Ainsi, Nathalie Richard, directrice adjointe à l'ANSM et Mado GILANTON, présidente d'APASER S&C ont été invitées à discuter du sujet lors de la semaine de l'innovation publique avec le rapporteur du conseil d'état sur le sujet « INNOVER POUR EXPÉRIMENTER ».

<https://www.acteurspublics.fr/webtv/emissions/semaine-de-linnovation-publique/debat-l experimentation-peut-elle-se-generaliser-au-sein-des-administrations-publiques>



L'EXPÉRIMENTATION CANNABIS THÉRAPEUTIQUE DE ANSM

L'ANSM (AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ) A INITIÉ LES TRAVAUX SUR LE CANNABIS À USAGE MÉDICAL EN SEPTEMBRE 2018 PAR LA CRÉATION D'UN COMITÉ SCIENTIFIQUE SUR L'ÉVALUATION DE LA PERTINENCE ET DE LA FAISABILITÉ DE LA MISE À DISPOSITION DU CANNABIS À USAGE THÉRAPEUTIQUE EN FRANCE.

La mise en œuvre de cette réflexion a été fondée par plusieurs facteurs : des données scientifiques convergentes qui montraient un intérêt du cannabis dans le traitement de certains symptômes de différentes pathologies, une demande de plus en plus forte des patient(e)s et de professionnels de santé et le fait que de nombreux pays dans le monde et en Europe avaient déjà mis en place le cannabis à usage médical. Dans ce cadre, la présidente d'APAI-SER S&C a été auditionnée deux fois par l'ANSM.

En Juillet 2019, l'ANSM a jugé l'usage du cannabis, à visée médicale, pertinent pour les patient(e)s dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles, qu'elles soient ou non médicamenteuses.

Cet usage est à envisager en complément ou en remplacement de certaines médications. Ces situations thérapeutiques ont été déterminées par le comité scientifique suite aux diverses auditions et à l'analyse des études cliniques internationales.

A noter que, considérant les risques pour la santé, l'ANSM a exclu la voie d'administration fumée (sous forme de « pétard ») pour

le cannabis à visée médicale. C'était également une demande d'APAI-SER S&C.

Afin de tester dans des conditions réelles ce nouvel usage, l'ANSM a décidé de mettre en place une expérimentation permettant d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients.

Il restait à permettre cette expérimentation en prévoyant son financement, ce que seule une action politique pouvait prévoir. C'est pourquoi nous avons rencontré à plusieurs reprises Monsieur VERAN, rapporteur de la commission sociale de l'Assemblée nationale et nous avons été entendus. La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020, promulguée le 24 décembre dernier, prévoit ainsi une expérimentation de l'utilisation du cannabis thérapeutique pendant une durée de deux ans, laquelle sera mise en œuvre par l'ANSM. Un rapport au Parlement est prévu 6 mois avant la fin de l'expérimentation afin d'envisager les suites pouvant être données à cette expérimentation.

EN ROUTE POUR LA PHASE EXPÉRIMENTALE DU CANNABIS À USAGE MÉDICAL

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale donne son feu vert à une expérimentation de l'usage médical du cannabis dans le cadre de l'examen du projet de budget de la Sécurité sociale pour 2020.

Afin de poursuivre les travaux nécessaires à la mise en place de cette expérimentation, l'ANSM a créé un comité scientifique pluridisciplinaire composé, notamment, de professionnels de santé et de patient(e)s.



La présidente d'APAISER S&C est l'une des membres de ce comité où elle représente les patient(e)s souffrant de maladies rares ainsi que Nadine ATTAL, chef de service du Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur à l'hôpital Ambroise Paré (également Centre de Référence Constitutif de la Douleur C-MA-VEM) et représentante des membres SFEDT (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur).

La mission du comité est de produire les cahiers des charges suivants :

- les médicaments utilisés durant l'expérimentation,
- les formations (contenu des modules prescripteurs, dispensateurs et une information des patient(e)s),
- le contenu du registre de suivi des patient(e)s.

Les travaux du comité pluridisciplinaire scientifique seront poursuivis après la mise en place de l'expérimentation pour suivre, analyser les données du registre, notamment les données d'efficacité et de sécurité, et rédiger un rapport d'analyse.

LES QUESTIONS QUE VOUS VOUS POSEZ :

1/ Quel est le but de l'expérimentation sur le cannabis à usage médical ?

L'expérimentation du cannabis à usage médical n'a pas pour but de montrer l'efficacité ou non du cannabis dans le traitement de maladies ou de symptômes. Les experts et l'ANSM sont partis du principe au vu notamment de données cliniques, de certaines études de la littérature scientifique, de l'utilisation effective dans certains pays etc., que

le cannabis pouvait être efficace dans certains symptômes de certaines pathologies. L'expérimentation du cannabis à usage médical aura pour objectif d'**évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patient(e)s**, c'est-à-dire la prescription par les médecins, la délivrance par les pharmaciens, l'approvisionnement en produits, le suivi des patient(e)s...3000 patient(e)s seront inclus dans l'expérimentation. L'évaluation de cette expérimentation permettra ainsi **de voir si cette mise à disposition du cannabis à usage médical pourra être ensuite généralisée**. Cette expérimentation permettra également de recueillir des données d'efficacité et de sécurité du cannabis chez les patient(e)s qui en bénéficieront.

2/ Quelles pathologies sont concernées par l'expérimentation ? Les indications retenues en juin 2019 pour la phase expérimentale sont les suivantes :

- douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non)
- certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes,
- dans certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie...),
- dans les situations palliatives,
- dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Le traitement par le cannabis à usage médical sera **mis en place en dernière ligne**, c'est-à-dire en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses **ou non, accessibles** (selon les centres)



3/ Combien de patient(e)s seront inclus dans l'expérimentation ?

3 000 patient(e)s seront inclus dans l'expérimentation

4/ Comment être inclus dans l'expérimentation ?

À qui dois-je m'adresser ?

Une double entrée dans l'expérimentation (hôpital / ville) sera possible, notamment pour certaines indications telles que les douleurs neuropathiques et les situations palliatives. Ainsi, les médecins libéraux (médecins qui n'exercent pas à l'hôpital) pourront adresser leurs patient(e)s répondant aux critères d'inclusion aux centres/structures de référence volontaires, sélectionnés, prenant en charge une des 5 indications retenues. **La liste des centres de référence sélectionnés est en cours de validation.**

Les centres de référence non sélectionnés pourront adresser leurs patient(e)s aux centres de référence participants. Enfin, les patient(e)s déjà suivis dans un des centres de référence sélectionnés pourront, s'ils répondent aux critères, être inclus dans l'expérimentation.

Les patient(e)s qui souhaitent faire partie de l'expérimentation doivent en parler à leur médecin traitant - ou au spécialiste qui les suit - qui devra prendre alors contact avec un centre de référence (s'il n'en fait pas déjà partie).

5/ Quels seront les produits utilisés et sous quelles formes ?

Le cannabis à usage médical se présentera sous forme de fleurs séchées de cannabis et d'extraits de cannabis. La composition de ces produits sera définie par leurs teneurs en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD).

6/ Quand démarrera l'expérimentation ? Combien de temps durera-t-elle ?

L'expérimentation devrait débuter dans le courant du deuxième semestre 2020.

Elle est prévue pour durer au maximum 2 ans (selon le Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020) : 6 mois de période préparatoire dans laquelle le comité est en ce moment (avec un retard pris en raison des mouvements sociaux depuis le mois de décembre), 6 mois d'inclusion des patients, 6 mois de suivi des patients et 6 mois d'analyse des données et de remise d'un rapport au Parlement. Les patient(e)s inclus dans l'expérimentation bénéficieront du traitement jusqu'à la fin de l'expérimentation.

7/ Comment sera assurée la qualité des produits dispensés ?

Un cahier des charges précis sur les spécifications et la qualité attendue des produits est en cours d'élaboration avec les experts du Comité de l'ANSM mis en place en octobre 2019. Les experts qui composent ce comité sont médecins, pharmaciens, patient(e)s et spécialistes de la qualité des médicaments et des plantes. Le cahier des charges sera publié sur le site Internet de l'ANSM début 2020.

La qualité des produits sera également testée par les laboratoires de l'ANSM. Enfin, une fois l'expérimentation lancée, les laboratoires de l'ANSM procéderont à des contrôles aléatoires sur les produits fournis et des inspections pourront être diligentées chez les fournisseurs par l'ANSM



8/ Quelles sont les conditions de prescription ?

Le traitement ne pourra être initié que par des médecins qui exercent dans des centres/structures de référence et dans les indications. La participation se fera sur la base du volontariat. Les médecins prescripteurs devront obligatoirement avoir été formés au préalable pour pouvoir prescrire le cannabis.

9/ Quelles sont les précautions d'emploi ?

Le cannabis est un stupéfiant, ainsi que le THC qui est un des principes actifs du cannabis. Il a, en particulier, des effets sur la vigilance. Il a un potentiel addictif et peut entraîner une accoutumance. Par ailleurs, le cannabis à usage médical sera contre-indiqué, par précaution, chez la femme enceinte et allaitante. La mise en place d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer sera demandée par le prescripteur lors de la première consultation. Un recueil et une analyse des effets indésirables pour tous(tes) les patient(e)s suivi(e)s dans le cadre de l'expérimentation sont prévus.

10/ Qui pourra fournir les produits ? Comment seront distribués les produits ?

Les fournisseurs seront sélectionnés par l'ANSM sur la base d'un cahier des charges qui sera publié sur le site Internet de l'ANSM début 2020. Les produits seront distribués soit en pharmacie hospitalière soit en officine de ville (sous le mode du volontariat).

11/ Quelle réglementation encadre le cannabis en France ?

Conformément aux dispositions de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, et l'arrêté du 22 février 1990 modifié fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, le cannabis est classé en France comme stupéfiant [1]. La réglementation française prévoit que toutes les opérations concernant le cannabis sont interdites, notamment sa production, sa détention, son importation, son exportation, et son emploi [2].

[1] Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant

[2] Article R. 5132-86 du code de la santé publique (CSP)

12/ Existe-t-il des dérogations à ce principe d'interdiction ?

Oui. Des dérogations à l'interdiction générale peuvent être accordées par le directeur général de l'ANSM aux fins de recherche et de contrôle. La mise en place d'une expérimentation du cannabis à usage médical ne changera pas la réglementation actuelle française relative au cannabis.

13/ Puis-je cultiver du cannabis en France à des fins médicales ?

Non. Même durant l'expérimentation du cannabis à usage médical, l'article R.5132-86 du CSP [3] s'applique et maintient un principe d'interdiction de la culture du cannabis, y compris à des fins thérapeutiques.

[3] Article R. 5132-86 II du code de la santé publique (CSP)

(*) Extrait de la publication du FAQ de l'ANSM :

[www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Questions-reponses-sur-le-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/4#paragraph_168873](http://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Questions-reponses-sur-le-cannabis-a-usage-medical/(offset)/4#paragraph_168873)



EN PRATIQUE COMMENT FAIRE POUR RENTRER DANS L'EXPÉRIMENTATION

Les commentaires de Mado, présidente d'APAISSER S&C :

Si vous souhaitez être inclus dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique, il est important de suivre les conseils suivants :

- **Si vous êtes suivi(e) dans un centre antidouleur ou un centre de rééducation fonctionnelle**, parlez-en à votre médecin. Demandez-lui s'il est volontaire à participer, si oui, manifestez votre volonté d'être inclus. C'est le médecin qui pourra décider si vous êtes éligible à cette inclusion. Nous vous rappelons qu'il s'agit d'un traitement de dernière intention.

- **Si vous êtes suivi par un médecin traitant**, vous pouvez lui demander de vous adresser au centre de référence de la douleur le plus proche et volontaire (les listes des centres seront en ligne sur le site de l'ANSM). Il faudra que votre médecin traitant s'implique également dans l'expérimentation car il devra prendre le relais de la prescription. Il lui faudra valider une formation (courte en ligne).

- **Certains patient(e)s nous interpellent car un de leurs symptômes n'est pas retenu par le projet d'expérimentation. Il faut bien comprendre que le cannabis ne soigne pas tout.** Les indications retenues sont celles sur lesquelles les études internationales ont pu apporter des preuves d'efficacité.

- **Pour nos pathologies**, les deux symptômes retenus sont la douleur neuropathique et la spasticité

COMMENT LES CENTRES SERONT-ILS CHOISIS ?

Comme communiqué par l'ANSM, les initiations de traitement doivent se faire par un centre de référence, d'un des symptômes concernés, avec un relais au médecin traitant pour le suivi. De même, le produit pourra être distribué soit par une pharmacie hospitalière soit par une officine de ville. Ce sont les sociétés savantes, et en particulier la SFETD pour la douleur, qui ont contacté les centres afin de savoir lesquels se portaient volontaires. Une telle expérimentation contient des contraintes et tous les centres n'ont pas les moyens humains d'y faire face. Les praticiens doivent valider une formation, remplir un registre et revoir les patient(e)s pour le suivi, faire un relais auprès du médecin généraliste et s'assurer de la dispensation par le pharmacien. Ces deux derniers doivent aussi avoir validé la formation et accepté de remplir le registre.

Il faut bien prendre en compte **le fait que cette expérimentation va inclure 3000 Patient(e)s** sur 5 types de symptômes ou pathologies, donc cela va sans doute faire entre 600 et 700 patient(e)s par indication et qu'il est souhaitable que chaque centre ait un potentiel à inclure entre 10 et 20 patient(e)s. Il est déjà possible d'évaluer que moins de cinquante centres de la douleur seront en mesure de participer à l'expérimentation.

D'autre part, nous avons demandé une répartition égalitaire sur le territoire national.



L'EXPÉRIMENTATION ... ET APRÈS... ?

EN PARALLÈLE DES TRAVAUX DU CSTCT (COMITÉ SPÉCIALISÉ TEMPORAIRE CANNABIS THÉRAPEUTIQUE DE L'ANSM), UNE MISSION D'INFORMATION COMMUNE RELATIVE À LA RÉGLEMENTATION ET À L'IMPACT DES DIFFÉRENTS USAGES DU CANNABIS, APPELÉ MI CANNABIS, TENAIT UNE CONFÉRENCE DE PRESSE CE MARDI 14 JANVIER 2020.

La mission d'information parlementaire rendra ses premières conclusions au deuxième semestre de l'année 2020. Elles consisteront en un état des lieux et une remontée des enjeux liés aux différents usages du cannabis et à la filière du chanvre, à la lumière des exemples européens et internationaux, par exemple en Amérique du Nord.

Elle travaillera sur plusieurs sujets et en particulier sur le cannabis thérapeutique. Au-delà

de l'expérimentation en situation réelle, et avant d'envisager une éventuelle généralisation, c'est tout un ensemble de questions qu'il faut aborder : comment créer, à terme, une véritable filière française de cannabis thérapeutique ? Comment soutenir et sécuriser cette filière sur notre territoire dans une logique de développement durable ? Comment favoriser l'accès à des produits médicaux de qualité ?

La présidente d'APAISER S&C a été auditionnée par les parlementaires dans le cadre de la MI Cannabis le 26 février à l'Assemblée Nationale pour représenter les patients dans la partie du débat sur le cannabis thérapeutique.

Il nous reste à souhaiter une réussite totale de l'expérimentation sur laquelle pourra s'appuyer le parlement pour une éventuelle généralisation de la prescription de cannabis thérapeutique en France.



LE CANNABIS — QU'EST-CE QUE C'EST ?

LE CANNABIS PEUT-IL ÊTRE CONSIDÉRÉ COMME UN MÉDICAMENT ? PAS SELON SA DÉFINITION MODERNE, PUISQU'IL EST COMPOSÉ DE PLUS DE 200 MOLÉCULES ACTIVES, ET NON D'UNE SEULE AVEC UN MODE D'ACTION REPOSANT SUR UN MÉCANISME BIOLOGIQUE ÉLUCIDÉ – CE QUI PERMETTRAIT DE LE PRESCRIRE CONTRE UNE MALADIE BIEN PRÉCISE. CEPENDANT, LE CANNABIS S'IL EST PRESCRIT PAR UN MÉDECIN, DEVIENT DE FACTO UN « MÉDICAMENT PAR FONCTION ».

QU'EST-CE QUE LE CANNABIS THÉRAPEUTIQUE ?

Battons d'emblée en brèche quelques idées préconçues. Le cannabis thérapeutique ne consiste pas à fumer de la marijuana pour le plaisir – on parle alors de cannabis récréatif – ou utiliser des produits à base de cannabinoïdes pour se détendre ou mieux dormir – usage dit de « bien-être ».

Le cannabis thérapeutique s'adresse uniquement à des patient(e)s atteint(e)s de maladies lourdes, dont les souffrances ne sont pas apaisées par un traitement médicamenteux classique. Son usage est encadré par des professionnels de santé.

CANNABIDIOL ET TÉTRAHYDROCANNABINOL

Aujourd'hui, seules deux molécules issues du cannabis ont été étudiées. Il s'agit du cannabidiol, communément appelé par son sigle, CBD, dont les propriétés sont plutôt relaxantes et anti-inflammatoires, et du tétrahydrocannabinol ou THC, respon-

sable, lui, des effets psychotropes mais aussi antalgiques.

Le CBD, qui possède des propriétés psychoactives mais n'est pas classé comme psychotrope, crée un effet relaxant et modère l'action du THC. Aucun pouvoir addictogène n'a encore été démontré pour cette substance, a conclu l'OMS en 2018.

Ces molécules peuvent être obtenues par synthèse chimique (voir encadré), mais on soupçonne que les effets du cannabis tiennent à l'ensemble des molécules contenues dans la plante, avec une potentialisation résultant de leurs interactions. Dans ce cas, la solution la plus simple reste bien d'extraire le cannabis de la plante.

Le Dr AUTHIER, psychiatre et spécialiste en addictologie, tient à rappeler qu'expérimenter le chanvre thérapeutique ne revient pas à laisser le champ libre à l'usage récréatif. « La réflexion actuelle sur l'usage médical du cannabis ne doit pas faire oublier les risques que comporte cette plante. Une utilisation non médicale peut se révéler problématique, avec des complications importantes, notamment lors d'un usage chronique. »



Nicolas Authier, Président du CST cannabis de l'ANSM



COMMENT LE CANNABIS À USAGE THÉRAPEUTIQUE PEUT-IL SE CONSOMMER ?

Il peut être envisagé diverses formes d'administration. Cependant, il est important que les formes de l'expérimentation soient simples d'usage et disponibles avec les exigences de l'ANSM qui permettent de répondre aux normes de sécurité, de reproductivité et de teneurs.

LA FORME D'ADMINISTRATION

Le développement international est au développement de véritables préparations aux normes pharmaceutiques (comprimés, gouttes, capsules, inhalateurs, patchs...) en complément ou en

remplacement des fleurs séchées. Standardisés et faciles à doser, ces produits promettent une meilleure accessibilité au plus grand nombre de patient(e)s.

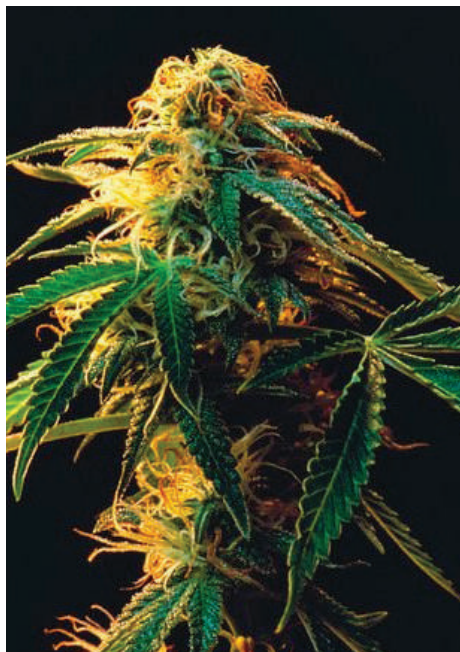
Pour l'ingestion des fleurs séchées, de nombreux médecins recommandent un vaporisateur pour administrer le cannabis médicinal, car il élimine les dommages aux poumons qui se produisent lorsque le cannabis est fumé. Une autre raison est que le cannabis est plus facile à doser avec l'utilisation d'un vaporisateur par rapport au tabagisme. De nombreux vaporisateurs existent sur le marché et permettent un dosage assez fin de la posologie.



LES COMPOSITIONS ADAPTÉES POUR L'EXPÉRIMENTATION

Même s'ils sont issus de la même plante, le contenu en substance active dans leurs diverses formes pharmaceutiques pourra varier selon les indications retenues et les patient(e)s à traiter. Les préparations de cannabis seront proposées sous des formes soit à action rapide (huiles en sublingual ou fleurs séchées à vaporiser) soit à effet plus long (capsule d'huile par exemple).

Divers ratios de teneurs en CBD/THC seront également à disposition des médecins selon les indications à traiter. C'est pourquoi une formation validante des médecins et pharmaciens volontaires est obligatoire.



QUELQUES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES À BASE DE CANNABIS DÉJÀ AUTORISÉES :

Actuellement, seul un médicament à base de cannabis possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en Europe dans les spasticités sévères de la sclérose en plaque résistant aux autres traitements, mais il n'est pas commercialisé en France, faute d'accord sur le prix entre le gouvernement et le laboratoire pharmaceutique Almirall. Il est composé de THC et de CBD.

Le dronaminol ou « THC Synthétique » (Marinol) pour les douleurs neuropathiques réfractaires et l'Epidiolex, CBD dans certaines épilepsies réfractaires, bénéficient d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) ce qui permet de les délivrer dans certaines conditions limitées en dépit de l'absence d'AMM.

Paradoxalement, le Marinol a été très peu autorisé depuis 2007, date de sa mise à disposition (moins de 400 prescriptions en 10 ans) mais les autorisations semblent plus simples depuis l'ouverture du dossier Cannabis thérapeutique pour l'ANSM