

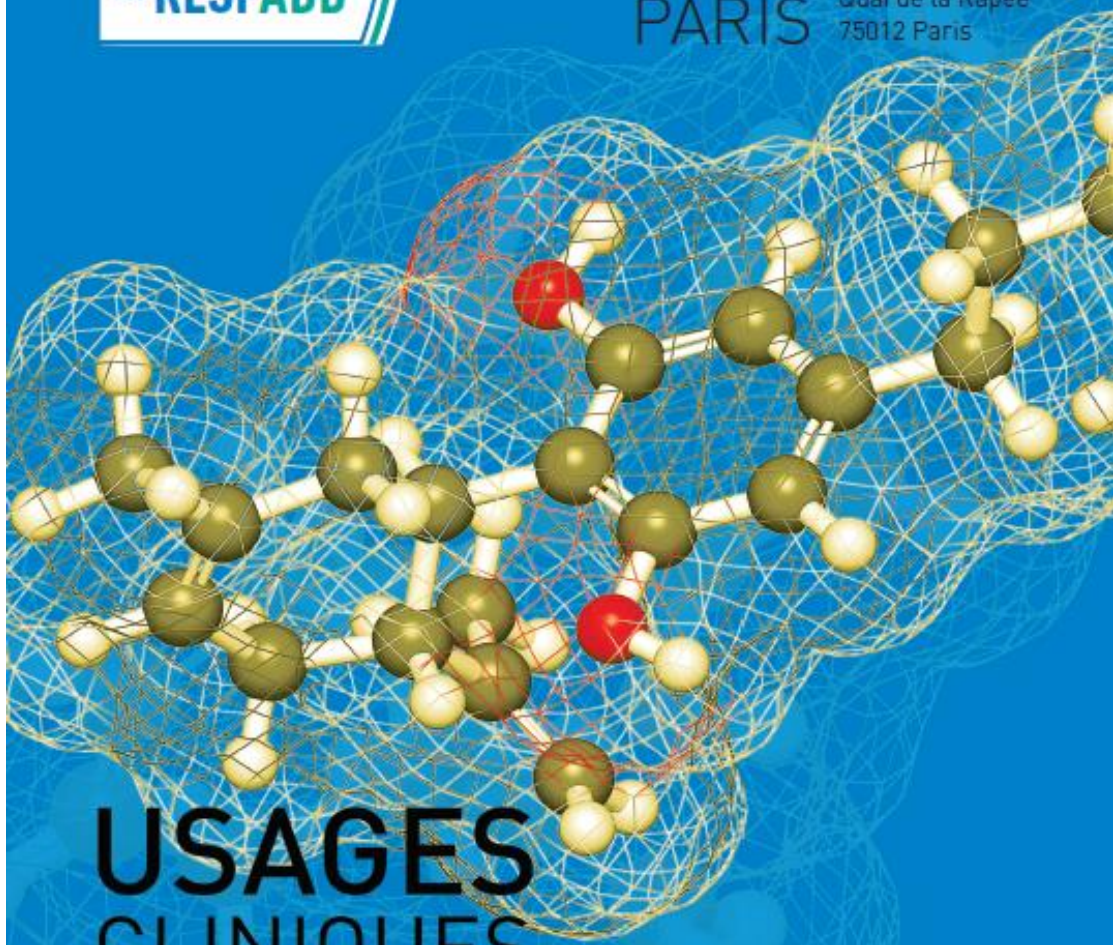
RÉSEAU DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ
POUR LA PRÉVENTION DES ADDICTIONS

En collaboration avec le GRECC
(Groupe de Recherche et d'Études
Cliniques sur les Cannabinoïdes)

24^{es}
RENCONTRES
PROFESSIONNELLES
DU **RESPADD**

20 et 21
JUIN 2019
PARIS

ESPACE
DU CENTENAIRE
Quai de la Rapée
75012 Paris



USAGES
CLINIQUES
des
CANNABINOÏDES

www.respadd.org



Sommaire

Session Groupe de recherche et d'études cliniques sur les cannabinoïdes	3
Président de séance : Christian Sueur	3
Ouverture.....	3
Anne Souyris, adjointe à la maire de Paris, chargée de la santé et des relations avec l'AP-HP	3
Christian Sueur, Président du GRECC	3
État des lieux des essais cliniques sur les cannabinoïdes en France	5
Discutant : Rodolphe Ingold, GRECC	5
• Utilisation du Marinol en France : enquête auprès des prescripteurs.....	5
Sarah Lejczak, CHU de Nantes	5
• cannabidiol et épilepsie sévère	7
Pr Rima Nabbout, Hôpital Necker, AP-HP, Paris	7
• Projet d'essai clinique du Sativex chez des patients HIV+ présentant des douleurs neuropathiques et d'autres symptômes invalidants (anorexie, anxiété, dépression). Quels effets sur l'immunité ?	9
Roland Tubiana, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; Fabienne Caby, Hôpital d'Argenteuil	9
• Projet de recherche clinique : Epidiolex® chez des patients autistes qui s'automutilent.....	10
Christian Sueur, président du GRECC	10
• Ouverture des 24es Rencontres	
• Président de séance : William Lowenstein, président SOS Addictions	
• Christian Sueur, président du GRECC	
• Anne Borgne, présidente du RESPADD	
• François Crémieux, directeur général adjoint de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris	
• Valérie Saintoyant, déléguée de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives	
<u>Addicted to Rehab : Race, Gender and Drugs in the Era of Mass Incarceration</u>	
Allison McKim, Sociologue, Bard College, Annandale-on-Hudson	12
Discutant : Fabrice Olivet, , ASUD	12
Table ronde : CANNABIS ET CANNABINOÏDES : D'UN USAGE À L'AUTRE	16
Discutant : Bertrand Lebeau, GRECC	16
• Tabac, cannabis et CBD, Cyril Olaizola, CSAPA BIZIA, Bayonne.....	16
• Le cannabidiol en traitement « anti-addictif » chez les patients alcooliques : l'étude CAMEL, François Bailly, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.....	17
• Usage de CBD et maladie psychiatrique, Julien Azuar, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris	18

Session Groupe de Recherche et d'Etudes Cliniques sur les Cannabinoïdes

Président de séance : Christian Sueur
Président du GRECC

Ouverture

Ville de Paris
Christian Sueur, Président du GRECC

Le docteur Christian Sueur, psychiatre, travaille dans le champ des usages de drogues depuis près de quarante ans. Il est également président du Groupe de recherches et d'études cliniques sur les cannabinoïdes. Il indique que cette première demi-journée sera consacrée à l'utilisation du cannabis thérapeutique. Ce sujet particulièrement médiatisé depuis quelque temps est actuellement relayé à la fois par une pétition et par la publication d'un rapport. Le CSST devrait également rendre ses conclusions dans un délai d'une semaine.

Anne Souyris, chargée de santé à la mairie de Paris, rappelle qu'avec 700 000 usagers quotidiens, la France regroupe le plus grand nombre de consommateurs de cannabis de toute l'Union européenne (4 Français sur 10 en ayant déjà consommé). La France est également l'un des pays où la consommation illégale de cannabis est la plus élevée, malgré une répression judiciaire particulièrement importante quant à la détention de ce produit.

Le rapport du Conseil d'analyse économique remis au Premier ministre stipule pourtant que la législation du cannabis permettrait de supprimer la triple peine de la prohibition, c'est-à-dire l'échec économique, social et sanitaire. À titre personnel, Anne Souyris est favorable à la dispensation de médicaments à base de cannabinoïdes et à visée thérapeutique. Le cannabis possède des propriétés antalgiques. Plusieurs études ont démontré des résultats probants quant à ses capacités à réduire certaines douleurs. En outre, cet usage thérapeutique est largement soutenu par la population française.

C'est pourquoi une expérimentation d'une durée de deux ans a été proposée, afin de mesurer les conséquences de cette utilisation. Les études scientifiques confirmant les effets bénéfiques de ces médicaments, la large acceptation de la population française et le soutien des associations d'auto-support devraient plaider pour le déploiement d'une nouvelle pharmacopée, basée sur des extraits de cannabinoïdes adaptés aux besoins des malades. Il est donc temps que les politiques optent pour la dépénalisation de l'usage, voire pour sa légalisation. Ce choix permettrait de limiter les consommations et trafics clandestins (y compris thérapeutiques), et d'améliorer la gestion des risques par les consommateurs.

En conclusion, Anne Souyris remercie le RESPADD qui participe à l'effort de changement culturel en France. Ce basculement sera essentiel pour apporter une réponse à la hauteur des attentes sur ce sujet.

Christian Sueur évoque la création du GRECC, jeune association fondée il y a un peu plus d'un an. Le GRECC vise à favoriser le développement du cannabis thérapeutique en France, et à susciter la mise en place de sa clinique. En réunissant des professionnels issus de divers horizons, il aborde ces enjeux de manière pluridisciplinaire. Il publie également sur son site internet des articles et une large littérature internationale consacrés à ces sujets.

Enfin, le GRECC participe à des colloques et à des rencontres, poursuivant systématiquement un objectif de collectivisation des connaissances vis-à-vis du cannabis et de ses usages.

L'histoire de la pharmacologie est parsemée de cas d'utilisations de substances devenues négligées, oubliées ou interdites. Le cannabis est certainement l'exemple le plus probant de ces utilisations massives ensuite délaissées. Néanmoins, son exclusion de la pharmacopée moderne tient en premier lieu à des enjeux législatifs, indépendants de toute question de santé publique.

Progressivement, ce produit a été jugé trop dangereux pour la population. Cette évolution a été associée à la mise en place depuis un siècle d'un biopouvoir prohibitionniste au service du contrôle social. Ce pouvoir avait alors besoin que la médecine s'attaque à cette plante jusque là plutôt bien perçue sur le plan médical dans la plupart des pays du monde.

Dans les années 1990, une frange très limitée du monde médical s'est de nouveau intéressée aux capacités thérapeutiques du chanvre. À partir des années 1960, des chercheurs relevant du champ de la neurobiologie ont identifié progressivement de nombreux phytocannabinoïdes, et les deux premiers endocannabinoïdes. Surtout, l'importance du système endocannabinoïde dans l'organisme a été mise en évidence.

Le cannabis thérapeutique repose sur une plante contenant trois molécules, les cannabinoïdes, les terpènes et les flavonoïdes. Leurs actions sont à la fois synergiques et très variées. Le cannabis thérapeutique repose également sur des médicaments, dont l'usage est nécessairement prescrit par un médecin.

Les récentes positions de l'OMS et du Parlement européen devraient conduire à modifier les conventions internationales sur le classement du cannabis et de ses composants. Actuellement, ceux-ci sont considérés comme des « *stupéfiants sans intérêt thérapeutique* ». Les capacités thérapeutiques du cannabis reposent sur l'association de ces trois molécules, désignée sous le nom de : « *effet d'entourage au niveau de la plante entière* ». Elles tiennent également à l'effet de chacun de ces composants, mais considéré de façon isolée.

Le CSST a déjà élargi la liste des pathologies susceptibles de bénéficier du cannabis thérapeutique. Celui-ci travaille actuellement sur l'accès à d'autres préparations pharmaceutiques et à la mise en place d'expérimentations et d'une clinique. Ce début encourageant demeure néanmoins insuffisant, au regard notamment de la multiplication des indications dans les pays européens environnants.

Deux enjeux doivent être visés. D'une part, il importe de mettre en place l'utilisation du cannabis thérapeutique dans la pratique médicale quotidienne. D'autre part, il est nécessaire que les citoyens puissent se saisir de cette plante très ancienne pour agir sur leur santé et leur bien-être. Dans ce cadre, il conviendra de voir si la médecine, la pharmacie et l'herboristerie seront en mesure de se réapproprier cette plante et ses dérivés après 60 années de prohibition.

La recherche du bien-être au travers du cannabis ne devrait en aucun cas être encadrée par l'État ou par ses instances sanitaires. Bien entendu, l'utilisation de cette plante n'est pas sans risques. Il relève donc du devoir des médecins de travailler sur la prévention des dommages et la réduction des risques, au travers d'une information objective.

Ceux-ci doivent notamment valoriser la prévention des risques par les voies d'administration, en informant sur la composition, sur les dosages, et sur les risques spécifiques liés à certaines situations. Ils doivent également informer sur les risques sanitaires, sur certaines interactions pharmacologiques négatives et sur certaines contre-indications médicales.

En outre, les découvertes récentes sur l'action pharmacologique du CBD invitent clairement à une action pharmacologique positive dans la plupart des pathologies psychiatriques, de certaines

addictions, de l'hyperactivité, de troubles dysthymiques, de certaines schizophrénies ou de certains autismes.

Enfin, le GRECC vise la mise en évidence et la valorisation de l'expertise des consommateurs auto-thérapeutiques de cannabis. Ce savoir empirique des utilisateurs est considérable et particulièrement important pour la santé publique. Le GRECC estime que le cannabis thérapeutique sous contrôle médical devrait être réservé aux pathologies graves, nécessitant l'intervention de spécialistes.

État des lieux des essais cliniques sur les cannabinoïdes en France

Discutant : Rodolphe Ingold, GRECC

📍 Utilisation du Marinol en France : enquête auprès des prescripteurs

📍 Sarah Lejczak
CHU de Nantes

Sarah Lejczak, médecin algologue, rappelle qu'il est possible de prescrire du Marinol depuis 2006. Le premier essai clinique sur le cannabis thérapeutique a été réalisé au XIXe siècle, avec des patients atteints de choléra et de tétanos. Ces essais ont été suivis de dérives et de périodes de prohibition. Fort heureusement, des équipes de chercheurs se sont de nouveau emparées de ce sujet à partir des années 1970.

Aux États-Unis, l'approche de ce sujet diverge selon les États. Certains ont légalisé l'usage récréatif, d'autres l'usage thérapeutique ou encore l'usage thérapeutique incluant les cannabinoïdes. Il est d'ailleurs essentiel de différencier l'usage thérapeutique basé sur les sommités et les feuilles, et l'usage des cannabinoïdes (médicaments produits par extraits ou de manière synthétique).

Le cannabis contient un très grand nombre de molécules actives, dont une dizaine seulement sont étudiées chez l'humain. Dans d'autres pays, les pharmacies peuvent vendre du Cesamet, du Marinol, du Sativex et de l'Epidiolex. Le Cesamet et le Marinol sont constitués de THC synthétique. Ils sont notamment utilisés notamment pour les nausées, les vomissements et la trithérapie. Le Marinol comporte en plus une indication pour les douleurs réfractaires. Le Sativex est un spray contenant du THC et du cannabidiol. Ces extraits de plantes sont utilisés pour la sclérose en plaques (SEP), les douleurs et la spasticité. Enfin, l'Epidiolex est un extrait pur et sous forme de sirop de cannabidiol, utilisé pour l'épilepsie.

La recherche sur ces sujets est en forte progression. Le nombre d'articles et d'essais cliniques progresse constamment. Ces recherches concernent également un très grand nombre de pathologies différentes. Le corps humain contient trois récepteurs-cannabinoïdes. Les études ont montré que le CBD n'avait pas d'action directe sur le récepteur-cannabinoïdes de Type 1, contrairement au THC. Par conséquent, le THC et le CBD en étant associés tendent à se neutraliser mutuellement. Le THC seul, même à forte dose, n'a donc pas du tout les mêmes effets psychodysléptiques que le cannabis (la plante contenant plus de 400 cannabinoïdes différents).

Les études démontrent également que l'utilisation du cannabis pour les douleurs permet une amélioration de 30 %. En outre, les effets secondaires sont moins importants que dans le cadre d'autres traitements. En 2004, 24 patients atteints de SEP ont été traités avec 10 mg de Dronabinol

pendant trois semaines. Les douleurs sous THC ont été réduites d'environ 21 %. En 2009, 124 patients souffrant de fibromyalgie ont été traités avec 7,5 mg de Dronabinol pendant 7 mois. Aucun résultat significatif n'avait alors été obtenu. En outre, 25 % des patients étaient affectés par des effets secondaires.

En 2018, la revue Cochrane sur les cannabinoïdes pour les douleurs neuropathiques a été publiée. La plus longue étude a duré 32 semaines. 1750 patients ont été associés aux 16 études retenues, pour un taux d'amélioration d'environ 30 %. Les recommandations internationales pour le traitement de douleurs neuropathiques seront mises à jour en 2019. Pour le moment, celles-ci se prononcent « *faiblement contre* » l'utilisation des cannabinoïdes. Elles se prononceront prochainement « *faiblement pour* » cette utilisation.

Les cannabinoïdes sont moins dangereux que les opioïdes. Ils excluent notamment le risque mortel. En outre, le THC pur ne provoque pas d'effets psychodysléptiques importants comme le cannabis (il peut toutefois générer des troubles de la concentration en fonction du dosage). Aux États-Unis, une étude a démontré que dans les États ayant légalisé l'utilisation thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes, les cas d'overdose par opioïdes étaient inférieurs de 25 %. Toutefois, la FDA (Food and Drug Administration) avait lancé dans le même temps des alertes sur l'utilisation de ces produits.

En France, aucune étude clinique en thérapeutique n'a encore été réalisée. Cependant, l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) soutient depuis 2006 l'utilisation du Marinol pour les douleurs réfractaires neuropathiques (au travers du Dronabinol). Cette utilisation est très disparate en fonction des régions, puisque seuls les algologues peuvent prescrire ce médicament. Entre 2004 et 2017, les 377 patients traités au Marinol en France étaient notamment atteints par les pathologies suivantes :

- sclérose en plaques (50 %) ;
- douleurs neuropathiques centrales de type AVC (36 %) ;
- douleurs neuropathiques périphériques (8 %) ;
- maladie de Parkinson (3 %) ;
- névralgie (1 %), amputation (1 %) et cancer (1 %).

Avant la prescription d'un cannabinoïde, tous ces patients avaient d'abord reçu des traitements standard. En outre, les prescripteurs étaient principalement des neurologues. L'impact du traitement a été de :

- + de 50 % d'amélioration dans 22 % des cas ;
- entre 30 % et 50 % d'amélioration dans 59,5 % des cas ;
- – de 30 % d'amélioration dans 19 % des cas.

Désormais, les cannabinoïdes sur ordonnance dans l'ATU nominative sont préconisés pour les douleurs neuropathiques centrales et périphériques. Ils doivent être prescrits après échec des traitements de référence, et par des médecins exerçant dans un centre de la douleur. Le site de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) renvoie également vers la fiche de la FDA.

Néanmoins, cette fiche dans sa version de 2006 ou 2017 ne contient aucune information posologique. Heureusement, des chercheurs québécois ont compilé l'ensemble des études sur ce sujet, indiquant qu'il était possible de prescrire jusqu'à 40 milligrammes de THC par jour (le dosage moyen pour un bon effet thérapeutique étant fixé à 20 milligrammes par jour).

Pour réaliser une ATU, la carte CPS (carte de professionnel de santé) doit être insérée dans les lecteurs mis à disposition dans les hôpitaux. Dès lors, il est possible d'enregistrer une nouvelle

demande. Après validation de la demande par le pharmacien, la réponse est généralement transmise cinq jours plus tard.

En conclusion, les données scientifiques sur ce sujet sont importantes, mais très diverses. Le Marinol peut être utilisé pour les douleurs chroniques, la stimulation de l'appétit, les nausées et les vomissements, la trithérapie et l'épilepsie. Son utilisation est plus sécurisante que celles des opioïdes. Les effets indésirables sont également moins importants. Dans le monde, le produit est majoritairement prescrit par les médecins traitants. Les études en Europe sont rares et il n'existe pas de données sur l'impact de son utilisation à long terme. En France, le nombre de demandes pour traiter des patients a explosé depuis 2017.

Enfin, il conviendrait d'étendre l'ATU à son AMM centrale. Des études sont en cours d'élaboration avec l'ANSEM et la Société française d'études des traitements de la douleur. Un groupe de travail a lancé des études cliniques sur le cannabis thérapeutique et les cannabinoïdes. Un travail est également en cours sur la standardisation de l'information destinée aux professionnels et aux patients.

© cannabidiol et épilepsie sévère

© Pr Rima Nabbout

Hôpital Necker, AP-HP, Paris

La professeure Rima Nabbout rappelle que les épilepsies sévères ou rares relèvent d'un groupe d'épilepsies dont la fréquence est réduite. Quelques-unes sont d'ordre génétique, mais toutes ne le sont pas. Enfin, la grande majorité de ces épilepsies démarrent au stade de l'enfance. Après la tenue d'une réunion sur ce sujet en 2013 aux États-Unis, plusieurs essais ont été lancés pour une utilisation du cannabidiol.

Le cannabidiol n'est pas positionné sur les récepteurs de type I ou de type II. De nouveaux sites d'action apparaissent pour la partie cannabidiol basée sur un dérivé végétal, et non pas synthétique. Les récepteurs TRPV ont une importance majeure dans la propagation de la crise, mais également dans sa genèse. Or, des données indiquent que le CBD peut être un médicament pouvant agir contre la genèse des crises.

En outre, des études conduites sur des animaux ont majoritairement abouti à des résultats positifs. Cette molécule et son développement ont donc fait l'objet d'un travail classique dans le cadre d'un antiépileptique. En épileptologie, les benzodiazépines sont beaucoup utilisées pour les épilepsies sévères. Néanmoins, celles-ci sont connues pour leurs effets de ralentissement et de somnolence. L'utilisation d'un dérivé de cannabinoïdes sur une jeune patiente a permis de diminuer le nombre de crises, mais également le volume de médicaments et de co-médication.

L'histoire du cannabis et de l'utilisation du cannabidiol en épileptologie a démarré dans le Colorado. Après le succès de ces premiers résultats, plusieurs familles dont l'enfant était atteint d'épilepsie se sont installées dans cet État. L'utilisation d'un dérivé de cannabis enrichi en CBD a été prescrite à 19 enfants. Parmi eux, plus de 80 % ont vu leurs crises diminuer de manière plus que conséquente. En épileptologie, le seuil d'effectivité d'un médicament est atteint lorsque les crises diminuent d'au moins 50 %. Surtout, aucune augmentation des crises n'a été constatée, ce qui est pourtant possible en cas d'utilisation d'antiépileptiques.

Une autre étude a été conduite sur 75 enfants dans le Colorado. Celle-ci a prouvé une efficacité de la molécule dans le cadre du syndrome de Dravet et du syndrome de Doose. Près de la moitié de ces patients étaient issus de familles venues dans le Colorado pour pouvoir accéder à cette molécule.

Or, 47 % des répondants étaient originaires d'un État autre que le Colorado. Compte tenu des phénomènes liés aux effets d'attente d'un médicament, il était essentiel de progresser à partir de données mieux construites.

Aux États-Unis, cinq grands centres disposaient alors de cette molécule développée par GW PHARMACEUTICAL. Ceux-ci ont conduit une étude sur 150 patients, avec une durée d'inclusion de six mois. Cette étude a démontré une très nette diminution des crises à partir de quatre semaines de traitement. En outre, cette réduction était beaucoup plus importante chez les patients utilisant du Clobazam. Ceux-ci ont également présenté une augmentation majeure du norclobazam.

Il existe donc très probablement une synergie, et peut-être même une interaction de base. Dans ce cas, l'effet serait majoritairement un effet métabolique. Néanmoins, de nombreuses données indiquent également que la molécule génère un effet propre. GW PHARMACEUTICAL a donc lancé un programme sur trois pathologies, axées sur des épilepsies hautement pharmacorésistantes (syndrome de Lenox-Gastaud, de Dravet et sclérose tubéreuse).

Pour le syndrome de Lenox-Gastaud, l'étude a reposé sur une dose de 20 milligrammes par kilogramme et par jour. Elle a été conduite sur des enfants et des adultes. Les patients avaient reçu au moins deux antiépileptiques. En période de traitement ou de maintenance, l'effet du médicament a été significatif au niveau des crises à type de chutes. Il a également été très intéressant pour les autres types de crises. Après quatre semaines, il a été efficace en ajout sur environ un tiers des patients.

Une seconde étude basée sur l'utilisation de deux doses a également abouti à des résultats positifs. Aujourd'hui, des discussions sont en cours sur une préconisation très probable de 10 milligrammes par kilogramme et par jour (notamment du fait d'une augmentation importante des effets secondaires).

Concernant le syndrome de Dravet, l'utilisation du CBD a conduit à une réduction des crises pour 39 % de la population des patients traités, contre 13 % pour l'effet placebo. Les effets secondaires sont sensiblement identiques. En revanche, ils ont été similaires pour tous les effets. Chez les enfants, aucune progression d'hépatite médicamenteuse fulminante ou non régressive n'a été constatée. Au terme de trois ans, les effets et effets secondaires se sont stabilisés, en particulier chez les enfants.

Enfin, la démocratisation du cannabidiol en pédiatrie sera problématique. Ce traitement est souvent perçu comme un produit naturel. Clairement, le CBD a un effet dans les épilepsies sévères de l'enfant. Aujourd'hui, des expérimentations sont en cours pour tester son efficacité dans d'autres types d'épilepsies pharmacorésistantes. Il existe également une nécessité de doses importantes chez l'adulte, alors qu'aucune indication n'est disponible actuellement pour eux. Le CBD étudié pour le traitement de toutes ces pathologies était un CBD pur (à plus de 99 %). L'interaction médicamenteuse devra également être surveillée.

L'ATU est encore jeune. L'ATU individuelle a été activée au mois de mars. Or, 225 patients en France disposent déjà d'une ATU de CBD. Une étude est également en cours sur des variantes du cytochrome afin de mieux comprendre les effets secondaires, l'efficacité du produit et les interactions médicamenteuses.

📍 **Projet d'essai clinique du Sativex chez des patients HIV+ présentant des douleurs neuropathiques et d'autres symptômes invalidants (anorexie, anxiété, dépression). Quels effets sur l'immunité?**

📍 **Roland Tubiana**

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

📍 **Fabienne Caby**

Hôpital d'Argenteuil

Roland Tubiana précise que cette présentation s'inscrit dans le cadre d'une réflexion en cours. Il rappelle préalablement quelques chiffres sur les problématiques du VIH en France et à travers le monde. La trithérapie et la recommandation pour un traitement universel ont respectivement été mises en place en 1996 et en 2015. La prévention de l'acquisition sexuelle du VIH a été mise en œuvre en 2016. Le VIH induit un déficit immunitaire, le SIDA et des cancers, mais également une activation immunitaire (inflammation), avec des risques organiques.

La recherche en pharmacologie a énormément progressé. Dorénavant, des traitements très efficaces sont disponibles. L'objectif est de traiter les personnes très vite, le moins possible, et avec un résultat maintenu sur le contrôle du virus. Le traitement doit donc être plus efficace et associé à une réduction du nombre de médicaments consommés.

La population atteinte du VIH est très hétérogène. En outre, 96 % des patients suivis ont une charge virale indétectable au long cours et ne sont pas immunodéprimés. Les neuropathies périphériques reposent sur deux étiologies, qui sont le VIH et les traitements. Ces traitements ne sont toutefois plus utilisés. Ils ont été dispensés à des patients traités il y a longtemps. Par ailleurs, il n'existe pas de médicaments contre-indiqués chez les patients atteints du VIH aujourd'hui. Pour la neuropathie, l'indication relève du neurologue et de la consultation de douleur.

Enfin, 14 études ont été publiées dans *Clinical Trial*, dont 3 sur les neuropathies périphériques. Une seule étude recrute actuellement, à San Diego. Le prérequis du fonctionnement des cannabinoïdes sur la neuropathie est acquis, puisque l'étude portant sur 120 patients compare trois doses. Tous les groupes reçoivent donc des cannabinoïdes.

Fabienne Caby souligne que la consommation de cannabis parmi la population atteinte de VIH est très fréquente. Elle est également supérieure à celle de la population générale (26 % à 40 % en France selon les études). Une étude menée en 2009 et en 2010 a indiqué que cette consommation était liée à :

- l'utilisation de cannabis comme anxiolytique ;
- la stimulation de l'appétit ;
- le soulagement des symptômes liés à l'infection VIH ;
- le besoin de mieux appréhender diverses situations sociales.

Par ailleurs, sa consommation n'a pas été considérée comme un facteur susceptible d'entraver la prise des traitements. Avec l'augmentation de la couverture des antirétroviraux et les préconisations pour introduire un traitement rétroviral de plus en plus précocement, il est apparu que la consommation quotidienne de cannabis augmentait à la même vitesse que la couverture rétrovirale (probablement à cause de la nécessité de soulager les effets secondaires liés au traitement).

Les personnes co-infectées par le VIH et l'hépatite C consomment plus largement du cannabis. Une étude a été menée sur l'impact du cannabis sur l'insulino-résistance. Les résultats indiquent que la consommation de cannabis était fortement protectrice par rapport à ce risque. Les mécanismes de l'impact du cannabis sur le métabolisme ne sont pas entièrement élucidés. Néanmoins, le cannabidiol a été associé à un retard de la destruction des cellules sécrétrices

d'insuline. Certains cannabinoïdes pourraient également intervenir dans la sensibilité périphérique à l'insuline.

Malgré l'évolution très positive des traitements antirétroviraux, l'excès de risque de morbidité persiste (par rapport à la population générale). Probablement, ce risque concerne plus particulièrement des sous-populations fragiles. Or, la consommation de cannabis a été associée à des niveaux moins élevés de marqueurs d'inflammation et d'activation immune, et à une décroissance plus rapide du niveau d'ADN proviral VIH.

Les mécanismes sous-jacents n'ont pas été complètement élucidés. Pour le cannabidiol, des effets anti-inflammatoires ont été rapportés dans les modèles de souris, de rats ou de porcs. À ce jour, aucun effet clinique n'a été publié sur une évaluation de l'impact du cannabidiol sur l'activation immune, l'inflammation ou des maladies inflammatoires chez l'homme. Pour le THC, des effets anti-inflammatoires ont été rapportés. Une étude portant sur des macaques a notamment montré que l'exposition au THC était associée à une diminution des marqueurs d'activation immune lymphocytaires T et à une diminution du taux de CD8.

En conclusion, la forte consommation de cannabis parmi cette population semble plus médicale que récréative. Une réflexion est en cours sur une évaluation de l'impact des cannabinoïdes sur des marqueurs d'inflammation et d'activation immune chez des patients. Enfin, l'INSERM a publié une évaluation de l'impact de la légalisation du cannabis sur la consommation des jeunes de moins de 25 ans. Or, cette étude concluait que celle-ci n'aurait aucune conséquence sur leur consommation.

© **Projet de recherche clinique : Epidiolex® chez des patients autistes qui s'automutilent**

© **Christian Sueur**
Président du GRECC

Christian Sueur indique que depuis une vingtaine d'années, les cannabinoïdes représentent progressivement une nouvelle voie d'approche des autismes les plus sévères. Aux États-Unis, des parents ont adopté depuis le début des années 2000 le cannabis comme traitement médical pour calmer leurs enfants autistes (essentiellement pour ceux qui sont violents, agités ou qui présentent des comportements d'automutilation).

Le recours aux cannabinoïdes pourrait permettre de diminuer les effets secondaires des quelques traitements utilisés. Au Canada et en Israël, des parents d'enfants autistes militent pour pouvoir également utiliser ces cannabinoïdes. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement pharmacologique de l'autisme. Surtout, il est très difficile d'apaiser les symptômes de souffrances psychiques, les comportements auto-mutilants ou les comportements agressifs des patients. Le CBD et les cannabinoïdes pourraient donc constituer des outils pharmacologiques intéressants. Leurs effets seraient également dépourvus des effets indésirables neuroendocriniens habituellement rencontrés avec les traitements neuroleptiques.

Une étude israélienne rétrospective sur 188 autistes traités avec du cannabis médical souligne la bonne tolérance du traitement, la sécurité de son emploi et une nette amélioration des symptômes de l'autisme. Un exposé de cas publiés récemment par des chercheurs américains indique également que les observations récentes sont prometteuses sur le plan de l'amélioration du repli social, des difficultés relationnelles, de l'anxiété, du sommeil, de la coordination motrice, des troubles du langage, des troubles sensoriels et des troubles émotionnels.

Les cannabinoïdes sont également proposés pour d'autres troubles du développement de l'enfant avec autisme, associés ou non à un retard mental d'origine génétique. Dans l'état actuel de la recherche et des observations thérapeutiques, les cannabinoïdes éligibles au statut de

médicament-orphelin, le cannabidiol et les données sur le THC n'indiquent pas de résultats clairement anxiolytiques. En revanche, le CBD présente un profil pharmacologique sédatif et anxiolytique. Il s'agit donc bien d'effets psychotropes.

À titre personnel, Christian Sueur est favorable à la conduite d'essais cliniques en psychiatrie chez les adultes et les enfants, les risques étant extrêmement faibles. Bien entendu, il est essentiel d'informer les personnes sur les interactions médicamenteuses, et d'être particulièrement précis quant aux enjeux de dosages. Les enfants traités doivent également être suivis par des pédopsychiatres et des psychologues. Ces essais ne devraient en aucun cas être conduits de manière erratique, et uniquement à l'intérieur des familles.

La réflexion autour des usages thérapeutiques des cannabinoïdes en médecine est centrée sur les avancées du cannabis médical, avec d'une part, la prescription et ses effets et, d'autre part, la réduction des risques de la consommation grâce à une meilleure connaissance, pour le bien-être des consommateurs.

À l'interaction de ces deux dimensions, le GRECC vise à favoriser un usage encadré médical classique pour les pathologies graves et à recueillir la connaissance empirique des auto-consommateurs, depuis longtemps dans la clandestinité. Il œuvre également à faciliter, sécuriser et décriminaliser la « pourvoyance » du cannabis.

Ouverture des 24es Rencontres

● **Anne Borgne,**
Présidente du RESPADD

Les rencontres du RESPADD, réalisées tous les ans alternativement à Paris et en région, sont organisées cette année en partenariat avec le GRECC, jeune association avec laquelle le RESPADD partage de nombreuses idées communes, visant à valoriser et diffuser des informations validées, fondées sur des preuves, relatives à l'utilisation du cannabis thérapeutique.

Le RESPADD partage également avec le GRECC le souhait de développer la recherche dans le domaine des cannabinoïdes, qui concernent de nombreuses spécialités médicales. Les présentations à ces rencontres ont notamment montré la nécessité de mener des recherches sur la plante et ses variétés chimiques et d'organiser des rencontres internationales, permettant de croiser les connaissances et les expériences des nombreux acteurs, professionnels de santé, chercheurs universitaires, institutions et usagers.

● **Valérie Saintoyan,**
Déléguée de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)

Le sujet de ces rencontres fait écho à une problématique largement présente dans le débat public français et, plus récemment, dans les médias. L'intitulé « usage clinique des cannabinoïdes » présente l'avantage d'éviter les confusions créées par les expressions telles que « l'usage thérapeutique du cannabis » ou « le cannabis thérapeutique », en faisant référence à des médicaments à base de cannabinoïdes ou à l'usage de la plante pour des usages thérapeutiques.

La plante du cannabis contient une multitude de composants, dont une centaine de cannabinoïdes, et les recherches sur les effets cliniques portent en général sur l'un ou deux de ces composants à la fois. L'usage de la plante ne fait quant à elle l'objet d'aucune étude aux effets probants.

La confusion tient à la grande diversité des expériences menées à l'étranger, puisque certains pays se limitent à la mise sur le marché de médicaments contenant des composants du cannabis,

alors que d'autres donnent accès, sur prescription, à des plantes produites par des entreprises légales ou cultivées à domicile, et dont les taux de THC sont très variables.

Les travaux menés par le Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) visent à définir les indications d'usage clinique des cannabinoïdes et les conditions dans lesquelles les patients auront accès à ces produits en France. À ce titre, compte tenu des risques pour la santé, l'administration fumée du cannabis a été exclue par le CSST. La bonne formation des prescripteurs qui seront désignés et la bonne information des professionnels de premiers secours constituent une responsabilité collective.

La poursuite de la recherche permettra d'apporter les preuves de l'efficacité des cannabinoïdes et d'identifier les éventuels effets secondaires des principes actifs. Les conditions dans lesquelles la recherche sera menée, en termes de sources de financement, de rigueur méthodologique et de conflits d'intérêts, doivent faire l'objet d'une attention particulière afin de garantir l'indépendance de la recherche, compte tenu des profits considérables escomptés.

La MILDECA appelle de ses vœux une organisation de l'usage clinique des cannabinoïdes en France reposant sur des données probantes et l'évaluation rigoureuse des effets positifs et négatifs des principes actifs du cannabis, notamment sur le long terme.

ADDICTED TO REHAB: RACE, GENDER AND DRUGS IN THE ERA OF MASS INCARCERATION

Allison McKim

Sociologue, Bard College, Annandale-on-Hudson

Discutant : **Fabrice Olivet**

ASUD

Fabrice Olivet explique que le traitement de la question des « races », dont l'existence scientifique a été démontrée, s'oppose diamétralement en France et aux États-Unis, caractérisés par une racialisation permanente des questions sociales.

Aux trois items de race, drogue et genre, pourrait s'ajouter l'orientation sexuelle, notamment dans la mobilisation communautaire des minorités visibles contre les discriminations. Le modèle fondé sur la valeur expérientielle du vécu discriminatoire s'avère particulièrement pertinent dans le cadre des recherches.

En dépit de la fascination qui existe en France vis-à-vis des questions américaines en matière de drogue, le dispositif légal maintient un tabou absolu dans ce domaine, qui empêche toute transposition de la situation américaine dans le contexte français. L'article 1 de la déclaration universelle des droits de l'homme, inscrit en préambule de la Constitution, fait référence à l'égalité sans distinction d'origine, de race et de religion. À l'unanimité, le 12 juillet 2018 les législateurs ont voté en faveur de la suppression du terme de « race », dans le cadre d'un amendement en préambule du projet de changement de Constitution.

Les questions des liens entre la « race » et la drogue sont totalement absentes de la recherche en France, à l'exception de deux travaux de référence, l'un mené par Fabien Jobard et René Lévy au CNRS, où la discrimination des minorités visibles est objectivée, et celui des frères Didier et Éric Fassin, sociologues de la racialisation.

Au-delà des questions légales, il convient de s'interroger sur le paradigme économique et social, mais l'étude sur les addictions ne peut occulter le volet génétique de la question. Le numéro spécial

d'*ASUD Journal* intitulé : « Race et drogues : la question qui gêne » a mis en évidence le tabou des races et les recherches des sciences dures sur le sujet.

Allison McKim présente une recherche qu'elle a menée sur deux programmes de traitement différents.

Sarah, femme blanche d'environ 30 ans, infirmière, se prescrivait des ordonnances illégales pour obtenir du Percocet. Ayant découvert les fausses ordonnances, un pharmacien a alerté son médecin, qui a protégé Sarah, à la condition de suivre un programme de traitement de quatre semaines à Gladstone Lodge, couvert par son assurance santé.

Christine, une femme noire d'une vingtaine d'années, a été admise dans un centre de désintoxication à la suite d'un jugement, en vertu duquel elle devait suivre un traitement spécifique au Women's Treatment Services (WTS) pendant un an, pour éviter une incarcération. Christine a alors dû avorter, car le WTS lui a signifié qu'elle cesserait le programme si elle gardait son enfant, et elle a également dû renoncer à un emploi, estimant qu'elle devait se recentrer sur elle-même, en consacrant davantage de temps à sa thérapie.

Ces deux femmes ont connu des parcours et des expériences de traitement très différents. Les recherches sur ces deux expériences ont été menées entre 2004 et 2009. Les deux programmes s'adressent uniquement aux femmes et se déroulent en résidentiel. Les deux centres sont par ailleurs situés au nord-est des États-Unis, leur programme est axé sur l'abstinence, sans s'intéresser aux douleurs, et leur personnel est constitué de thérapeutes diplômés d'État, ne comptant aucun médecin ou psychologue. Les programmes diffèrent néanmoins sur certains points fondamentaux, le WTS étant financé en partie par la justice pénale, alors que celui du Lodge est principalement financé par les assurances maladie privées.

La recherche était centrée sur trois questions portant sur les deux systèmes :

- la culture et la pratique des traitements ;
- l'interprétation des besoins des femmes ;
- le rôle joué par les inégalités sociales.

La recherche s'est focalisée sur les questions de genre, d'égalité et de race, entendue comme stratification sociale et non biologique. À la suite de la forte augmentation des overdoses et de l'utilisation d'opiacés, le traitement des addictions constitue la principale solution proposée en prison.

Le WTS, organisation à but non lucratif, est financé par le système pénal et les services sociaux comme alternative à l'incarcération. Les personnes qui suivent le traitement par décision de justice, parfois à la demande des agences de services à l'enfance, sont principalement des femmes issues des minorités ethniques. Le financement par le système pénal permet au WTS d'offrir des traitements de long terme, de trois à douze mois, ainsi que des services auxiliaires, pour la recherche d'un logement ou la formation professionnelle notamment.

Dans le secteur privé, le centre de Gladstone Lodge est une entreprise à but lucratif proposant un traitement traditionnel en douze étapes, financé principalement par les assurances maladie ou par le patient, sans aucun lien avec le système pénal. Le traitement coûte 9 000 dollars par mois, soit un coût plutôt bas en comparaison d'autres centres de désintoxication privés. Ce centre est donc fréquenté par un public de femmes blanches issues de milieux ouvriers et de la classe moyenne qui suivent le traitement pour éviter de perdre leur emploi. Le seul point commun avec le WTS concerne le bénéfice de l'aide des agences du service à l'enfance. En moyenne, le traitement y dure quatre semaines, sans toutefois offrir de services auxiliaires.

La recherche a mis en évidence le fait que la justice envoie souvent en traitement des utilisateurs seulement occasionnels. Ainsi, une femme qui consommait du cannabis à titre récréatif, dénoncée par son voisin, s'est vu retirer ses enfants et a dû suivre un traitement dans un centre de désintoxication pendant un an. Un certain nombre de femmes se retrouvent au WTS car elles sont à la rue ou ont vécu un trauma, sans nécessairement être consommatrices de drogue.

La responsable des services juridiques au WTS met surtout l'accent sur la perte de confiance de ces femmes et évoque leur nécessaire *habilitation*, terme anglais peu usuel dans le métier faisant référence à leur nécessaire responsabilisation ou émancipation. Ainsi conçue, l'*habilitation* correspond à une méthode de traitement dur, visant à une resocialisation complète de l'individu. Les patientes sont considérées comme des addictes à la punition, les difficultés de leurs expériences étant interprétées comme des symptômes d'un problème antérieur.

Cette approche s'applique également à la parentalité. Le manque d'implication de Belinda dans son traitement provient selon le WTS du souci qu'elle se fait pour son enfant, et il lui est alors conseillé de se recentrer uniquement sur elle. Le port d'un sweat-shirt trop ample par la patiente est ainsi assimilé à des problèmes émotionnels, qui s'ajoutent à des pratiques alimentaires jugées comme compulsives. Belinda n'est pas autorisée à prendre contact avec l'école de son fils, et il est décidé de la conseiller sur son image vestimentaire.

L'association avec le système pénal de justice a donné naissance au WTS à un traitement intensif, impliquant des entretiens abordant l'intimité profonde des patientes, dans l'objectif de les libérer de leur dépendance au sens large, et non seulement aux drogues. La thérapie mise en œuvre repose sur la croyance que ces femmes sont responsables de leur propre marginalisation.

Au Gladstone Lodge, l'addiction est simplement définie par l'abus de consommation de substances, induisant un programme de traitement qui vise à la faire cesser, dans un cadre moins punitif qu'au WTS, où les femmes doivent être criminalisées afin d'avoir accès aux services sociaux.

● Questions de la salle

Fabrice Olivet indique que l'étude permettant d'établir que le système financé par l'État concerne en très grande majorité des personnes issues de minorités, alors que le système privé est destiné à une population blanche, n'aurait pas pu être menée en France, compte tenu de la difficulté d'obtenir des données raciales. Il demande si l'incarcération de masse de la communauté noire est considérée aux États-Unis comme une donnée objective par les scientifiques, visant à montrer que la guerre à la drogue a été dirigée sur cette communauté, comme outil de contention sociale. Allison McKim répond par l'affirmative. Les données sont collectées par l'État fédéral américain, afin non pas seulement de contrôler le crime, mais plus largement d'effectuer un contrôle social des minorités raciales.

Fabrice Olivet demande si le développement des traitements a mis un frein à l'incarcération de masse, sachant que l'épidémie d'opioïdes concerne la population au sens large. Allison McKim répond que l'accès aux traitements a effectivement augmenté avec l'accroissement de la consommation des classes moyennes et les changements au niveau de la sécurité sociale. La légère baisse du taux d'incarcération n'est pas liée à l'accroissement de cet accès.

Vanina Santini indique que dans le domaine carcéral de mineurs, la surreprésentation de certaines communautés s'explique par l'insuffisance de l'action gouvernementale à leur égard. Allison McKim note que les disparités existent également dans les prisons aux États-Unis, induisant une idéologie raciale cohérente avec le système pénal.

Un intervenant demande si les personnes condamnées comme consommateurs ou dealers peuvent participer à l'activité légale. Allison McKim répond que dans certains États, les Afro-Américains reconnus comme victimes de la guerre contre la drogue ont pu bénéficier d'un effacement des peines et sont habilités à participer au marché légal. Elle confirme par ailleurs que le système contraint constitue pour beaucoup l'unique moyen de bénéficier de traitements aux États-Unis. Elle espère que l'accès facilité aux systèmes de sécurité sociale permettra le développement de centres de traitement.

Fabrice Olivet constate que le contrôle social exercé par l'État fédéral à travers le système de financement dépasse largement l'usage des drogues. En France, une vive polémique sur le danger du contrôle social a éclaté à l'occasion du lancement des programmes de réduction des risques, politique devenue officielle depuis lors. Le contrôle social est effectivement assuré par les défenseurs de politiques de soins qui refusent les traitements de substitution, alors même que l'expérience a montré la responsabilisation des personnes grâce à cette méthode.

● **François Crémieux,**

Directeur général adjoint de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

On peut peut-être remonter cette intervention entre le discours d'Anne et le discours de Valérie Satoyant ?

Les sujets traités par la RESPADD sont fondamentaux pour l'AP-HP, dont le soutien au réseau sera maintenu. La crise des opioïdes aux États-Unis peut être comprise comme le résultat d'un système globalement dysfonctionnel, en particulier de la part des autorités en charge de la politique publique de santé qui n'ont pas réussi à prendre les décisions au bon moment, dans le domaine de la prévention sanitaire, sur l'industrie, la publicité, la régulation sanitaire et l'organisation de la prescription. Les messages adressés à la population en général et aux publics les plus à risque, y compris marqués ethniquement, font partie prenante relèvent ou font partie prenante de la responsabilité des autorités.

Des dysfonctionnements sont également constatés autour de la maîtrise de la prescription des opioïdes, qui nécessite l'engagement d'un travail en commun entre les responsables des politiques publiques de santé, l'organisation des soins et la recherche et l'évaluation, pour garantir la sécurité sanitaire individuelle et collective. Depuis quelques années, les représentants des patients, des usagers et des militants se sont imposés dans le débat, permettant des évolutions et la constitution d'un quatrième pilier à côté des autres acteurs pour asseoir la politique publique.

L'Assistance publique - Hôpitaux de Paris est de loin l'institution la plus importante réunissant des cliniciens, des chercheurs et des enseignants dans le champ de la prévention et de l'éducation et du curatif. Le monde de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, en lien avec le public et le réseau du RESPADD, doit réussir à mieux travailler sur un sujet aussi complexe que l'usage des opioïdes et du cannabis. Des changements doivent être opérés, notamment au bénéfice des patients qui n'ont pas d'autre issue thérapeutique pour affronter la douleur et éviter une crise sanitaire telle que celle observée aux États-Unis. Forts des expérimentations autorisées, du travail qui pourra être mené en commun et de l'implication des chercheurs, la France pourra compter parmi les pays qui ont réussi à traiter l'ensemble des enjeux, pour donner enfin accès à ces substances aux patients.

CANNABIS ET CANNABINOÏDES : D'UN USAGE À L'AUTRE TABLE RONDE

Discutant : **Bertrand Lebeau**
GRECC

Bertrand Lebeau observe qu'à certains moments de l'histoire, le temps s'accélère. Ce colloque se tient le même jour que la publication des conclusions de l'ANSM, après le rapport du Conseil d'analyse économique qui plaide pour la légalisation du cannabis récréatif, en prônant un monopole d'État. Le 24 juin prochain seront présentées les conclusions de l'ICD-10 de l'OMS, visant au reclassement du cannabis et des cannabinoïdes, actuellement en classe 1 et 4 à l'exception du THC de synthèse. En outre, le 28 juin prochain se tiendra la conférence de l'Union francophone des cannabinoïdes en médecine.

Les usages du cannabis et cannabinoïdes qui seront abordés dans cette table ronde ne concernent pas les cinq indications retenues par le CSST. Durant la période d'expérimentation, des essais cliniques pourraient donc porter sur d'autres indications. En grande majorité, les personnes qui utilisent le cannabis à des fins thérapeutiques le fument, alors qu'il serait bien plus efficace s'il était consommé par vaporisation. Dans les plus brefs délais, il convient de leur permettre de produire ou de faire produire le cannabis, et plus largement, d'avoir accès à du cannabis produit légalement.

© **Tabac, cannabis et CBD**

● **Cyril Olaizola**

CSAPA BIZIA, Bayonne

En tant qu'infirmier addictologue et psychothérapeute dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention à l'addictologie (CSAPA), Cyril Olaizola travaille avec une équipe pluridisciplinaire qui reçoit en consultation des usagers pour des problématiques de consommation de cannabis. Dans ce cadre, en plus de quinze ans de pratique, il n'a jamais reçu un usager consommant uniquement de l'herbe, celle-ci étant toujours associée au tabac. Ce constat a conduit le centre à proposer des substituts nicotiques comme traitement.

Bob, graphiste sportif de 45 ans, consulte le centre après avoir constaté qu'il a moins de souffle. Il fume alors plus de dix joints par jour avec du tabac. Dans un premier temps, il lui est proposé de travailler sur son addiction au tabac, et il accepte de porter un patch, qui diminue rapidement sa consommation. Il ne met plus de tabac dans ses joints, mais il continue à fumer quatre à cinq joints par jour. Il n'est toutefois toujours pas satisfait compte tenu des risques induits, lesquels peuvent être réduits moyennant des vaporisateurs. Bob commence donc à fumer les sommités fleuries avec un vaporisateur qu'il achète sur Internet. Le CBD ne lui satisfait pas, car il recherche un effet planant.

Le premier patient à qui a été proposé le CBD était VRP. Conduisant beaucoup, il a peur d'être contrôlé et de perdre son travail. Ce patient est en outre victime du syndrome émétique cannabique, produisant des douleurs abdominales et des vomissements incontrôlables. Il continue néanmoins de fumer quinze joints par jour à partir de cannabis qu'il produit lui-même, mais doit prendre une douche chaude pour diminuer ses troubles, afin d'être en capacité d'aller travailler. Étant également fumeur de nicotine, il accepte un patch, qui diminue sa consommation de tabac, mais non de cannabis, dont il pense qu'il lui calme ses douleurs abdominales. À la suite d'un travail réalisé avec lui sur cette idée reçue, il découvre le CBD, qu'il commande en Suisse. Son syndrome disparaît, facilitant ainsi le sevrage.

Au CSAPA, une vingtaine de personnes consomment le CBD, qui diminue l'envie de cannabis et facilite donc le sevrage. Peu d'études permettent cependant de baser scientifiquement la démonstration clinique de l'intérêt du CBD.

● Questions de la salle

À la question sur les modalités de consommation du CBD, Cyril Olaizola répond que certains usagers préfèrent le consommer en huile, ce qui coûte très cher, alors que d'autres préfèrent les sommités fleuries. Ces produits sont vendus dans les Cannabis Social Club ou en Suisse, sur Internet. La façon la plus courante de consommer, car la plus facile d'accès, correspond à la vapoteuse.

Un intervenant constate la dynamique créée en France depuis un an autour des produits de cannabis dits « light ». Il demande si certains consommateurs se fournissent en France et quel est le retour sur ce type de produits, dont il s'enquiert de la possibilité de les médicaliser. Cyril Olaizola signale que la diminution de la consommation du THC n'était pas prévue initialement à travers l'administration de produits de substitution au tabac. Les produits peuvent être trouvés sans difficulté. Le CBD est considéré comme un complément alimentaire, mais les sommités fleuries ne sont pas autorisées à la vente. Les boutiques qui vendent des cigarettes électroniques proposent du CBD sous plusieurs formes (gélules, huile, cristaux) à différents dosages. Les Cannabis Social Club vendent du CBD sous la forme de sommités fleuries.

🕒 **Le cannabidiol en traitement « anti-addictif » chez les patients alcooliques : l'étude CAMEL**

● **François Bailly**

Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Le protocole CAMEL, qui devrait démarrer début 2020, est destiné à étudier l'intérêt du cannabidiol dans la dépendance alcoolique. Le projet d'étude est centré sur les effets du CBD sur le système nerveux central et les neuroprotecteurs et antioxydants, qui ont un impact sur la toxicité de l'alcool au niveau du cerveau et du foie, ainsi que des effets immunomodulateurs.

Les études sur les animaux montrent que le CBD est efficace pour réduire la consommation d'alcool, avec un impact sur la rechute, l'atteinte hépatique et les lésions sur le système nerveux central. Aucune donnée clinique sérieuse n'a encore été réalisée chez l'homme. Les seules études sur les addictions portant sur les opiacés montrent un impact du CBD sur le craving.

Le cannabidiol n'a par ailleurs pas d'impact sur les autres comportements habituels, notamment alimentaires. Les études montrent également l'impact favorable de l'administration de cannabidiol sur les lésions du système nerveux central induites par l'alcool. Au niveau de l'atteinte hépatique, les cellules étoilées du foie sont détruites, réduisant la progression de la fibrose. Les ASAT et TGO ou TGP non ?se réduisent, ainsi que la stéatose et les phénomènes inflammatoires hépatiques. Sur le cerveau, les études montrent la réduction du stress oxydatif et la régulation de l'adénosine, voire de l'ammoniémie.

Le projet CAMEL, porté par Benjamin Rolland, vise à confirmer ces résultats à travers des études chez l'homme. Il se base sur l'hypothèse qu'un traitement de douze semaines de cannabidiol permette de réduire significativement la consommation d'alcool par rapport à un placebo, à travers la constitution d'un échantillon de 76 sujets dont la consommation d'alcool dépasse ou égale les 12 verres standards par jour. L'étude permettra également d'examiner les modes de consommation et les évolutions psychiques, du foie et du cerveau, à travers des méthodes innovantes.

La méthodologie inclut une phase multicentrique sur deux sites, à Lyon et Grenoble. Le traitement concerne l'administration de cristal de cannabidiol « pur » sous forme de capsules fournies par une firme suisse, selon une posologie croissante, pendant une période de 24 mois.

● Questions de la salle

À la question de savoir si certains patients pourraient être incités à essayer un traitement de cannabidiol, François Bailly souligne la difficulté de se procurer cette substance en France. En outre, aucune étude solide à ce jour ne portant sur l'homme, une certaine prudence doit être préservée. Le profil de tolérance de la substance s'avère rassurant, mais la problématique d'éventuelles interactions médicamenteuses doit être considérée.

Un intervenant insiste sur l'absence d'effets indésirables au CBD mise en évidence dans la littérature internationale.

Bertrand Lebeau soulève la question de l'administration de Baclofène par de nombreux médecins. François Bailly en convient, tout en rappelant que l'objet de l'étude consiste à confirmer les données chez l'homme, au niveau de la dépendance et de la réduction des risques.

Bertrand Lebeau rappelle la note de la MILDECA de juin 2018 assimilant la vente de sommités fleuries, quel qu'en soit le taux de THC, présentées comme des produits ayant des propriétés thérapeutiques, à un exercice illégal de la pharmacie. Seuls les substituts à 0 % de THC sont donc autorisés, induisant la seule vente de produits de synthèse.

🕒 Usage de CBD et maladie psychiatrique

● Julien Azuar

Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris

Le cannabidiol est connu depuis longtemps, puisqu'il a été isolé en même temps que le THC en 1963, par la même équipe. Depuis lors, les études à son sujet ont stagné, étant considéré comme un composant inactif du cannabis, avant de comprendre son activité spécifique. La littérature est principalement composée de séries de cas et de quelques rares études randomisées, qui seules peuvent mettre en évidence des preuves scientifiques facilitant les autorisations de mise sur le marché. Aucune étude épidémiologique ne porte sur le CBD, seules des études animales, souvent concluantes, étant disponibles. Des études sur les humains sont donc nécessaires.

Le THC peut induire des effets psychotiques, avec des illusions perceptives et des délires, et des indices convergents tendent à montrer un effet entre une dose cumulée et l'aggravation de la symptomatologie délirante des patients schizophrènes qui consomment davantage de cannabis. Sur les 8 études qui portent sur le CBD pur, 5 montrent un effet positif sur les symptômes, les 3 autres étant mitigées. Une première étude multicentrique et randomisée portant sur l'administration d'un gramme de CBD par jour montre une diminution significative des symptômes productifs de la schizophrénie. D'autres études sont en cours.

L'usage simple de cannabis n'augmente pas les troubles anxieux de façon générale, mais les symptômes anxieux importants apparaissent avec l'usage récent et régulier. Une relation est en outre établie entre le THC et l'aggravation des symptômes anxieux, à l'inverse de l'effet décrit, mais non prouvé, pour le CBD. Deux études montrent une diminution de ces symptômes et des troubles cognitifs liés à l'anxiété, ainsi qu'une amélioration des performances de discours en public. Des études plus approfondies sont toutefois nécessaires.

Sur le trouble bipolaire, la prévalence est importante pour les utilisateurs de THC, avec notamment des symptômes maniaques et des rémissions plus importantes à l'arrêt du cannabis. Aucune étude

probante ne porte sur le CBD. Une étude de 2010 ne montrait aucun effet sur les symptômes psychotiques et les hallucinations des états maniaques.

Sur les troubles dépressifs, la littérature est abondante concernant le THC, qui montre l'absence d'un risque supérieur de troubles dépressifs chez les fumeurs, mais un lien chez les usagers intensifs ou souffrant d'un trouble de l'usage de substances. Le lien de cause à effet n'est toutefois pas établi. Des études animales montrent un effet antidépresseur du CBD, mais avec des doses uniques. Aucune étude ne porte sur l'homme.

Concernant les autres troubles liés à l'usage de substances autres que l'alcool, aucune donnée n'apparaît comme probante. L'usage du THC ne semble avoir aucun effet dans l'arrêt du tabac, de l'alcool, de la cocaïne ou de l'héroïne, sachant que la consommation de cannabis est très prévalente chez les patients dépendants aux opiacés, avec peut-être un effet d'automédication. Aucun effet évident du CBD n'a été montré à ce jour sur l'alcool ou les autres substances. Sur l'héroïne, une étude montre une véritable réduction de l'anxiété et des cravings.

Le nombre d'études sur le CBD s'est fortement accru, avec 191 études en cours, dont 18 en psychiatrie et 17 en addictologie. L'étude en projet sera réalisée pendant la période du sevrage et en hospitalisation, comme traitement adjuvant, pendant dix jours, avec un suivi d'un mois. Des résultats plus probants sont attendus du CBD par rapport au THC. Les données sont favorables, mais des études randomisées sont nécessaires pour apporter des preuves.

● Questions de la salle

Un intervenant s'enquiert de la dose préconisée par l'ANSM, s'agissant d'un produit non autorisé en Europe en raison du manque de données toxicologiques. Julien Azuar suggère à l'intervenant de questionner Florence Vorspan, responsable du projet, sur ce point.

À la question portant sur la forme galénique de l'administration de CBD, Julien Azuar répond qu'elle sera probablement sous forme de capsules.

Un intervenant demande si des études de métabolisme seront menées, sachant qu'in vitro le cannabidiol peut se transformer en THC actif. Julien Azuar répond que le protocole ne prévoit pas une telle étude.

Un intervenant s'enquiert de l'utilisation du score de Cushman dans l'étude prévue. Julien Azuar répond que les sevrages habituels seront menés, avec trois populations différentes en utilisant le valium selon Cushman.

● Benjamin Jeanroy

Conseil du Syndicat professionnel du chanvre

Le Livre blanc sur le cannabis à usage thérapeutique constitue un exercice politique visant à mettre en place les grandes directions de la régulation et éviter les erreurs commises notamment en Angleterre.

Le document présente des recommandations pour chaque étape de la chaîne, en s'inspirant des expériences des autres pays. La création d'une agence de régulation rattachée à l'ANSM permettrait de contrôler le traitement, la qualité, le stockage, la culture et l'accès aux produits. Le courage des membres du CSST doit être souligné, puisqu'ils ont proposé l'autorisation de la vaporisation des sommités fleuries et le remboursement des vaporisateurs de qualité pharmaceutique.

Il est envisagé un modèle de production nationale équilibré entre l'initiative privée, la politique compassionnelle et la régulation étatique, à travers la distribution de licences et la possibilité de mettre en place des clubs compassionnels. La question de l'importation est abordée avec l'exemple de l'Allemagne, qui a mis trois ans à délivrer des licences de production nationale, et celle de l'exportation met en évidence la spécificité des territoires d'outre-mer.

Il est en outre préconisé une distribution en pharmacie de ville, pour faciliter l'accès aux patients. La prescription par un médecin généraliste correctement formé suppose la redéfinition du code de la santé publique, incluant une exemption pour l'utilisation thérapeutique, la mise en place d'une autorisation de transport, l'évolution du Code de la route et l'arrêt de la criminalisation immédiate des patients. Le remboursement serait réalisé par la Sécurité sociale et le concours de mutuelles, avec un accompagnement des parties prenantes, incluant la formation des médecins prescripteurs, des infirmiers, des pharmaciens et autres personnels encadrants. Enfin, il est préconisé de faciliter la recherche scientifique publique et privée.

Le document vise à enrichir la réflexion en cours sur l'expérimentation qui sera mise en œuvre et le modèle qui sera défini dans deux ans.