

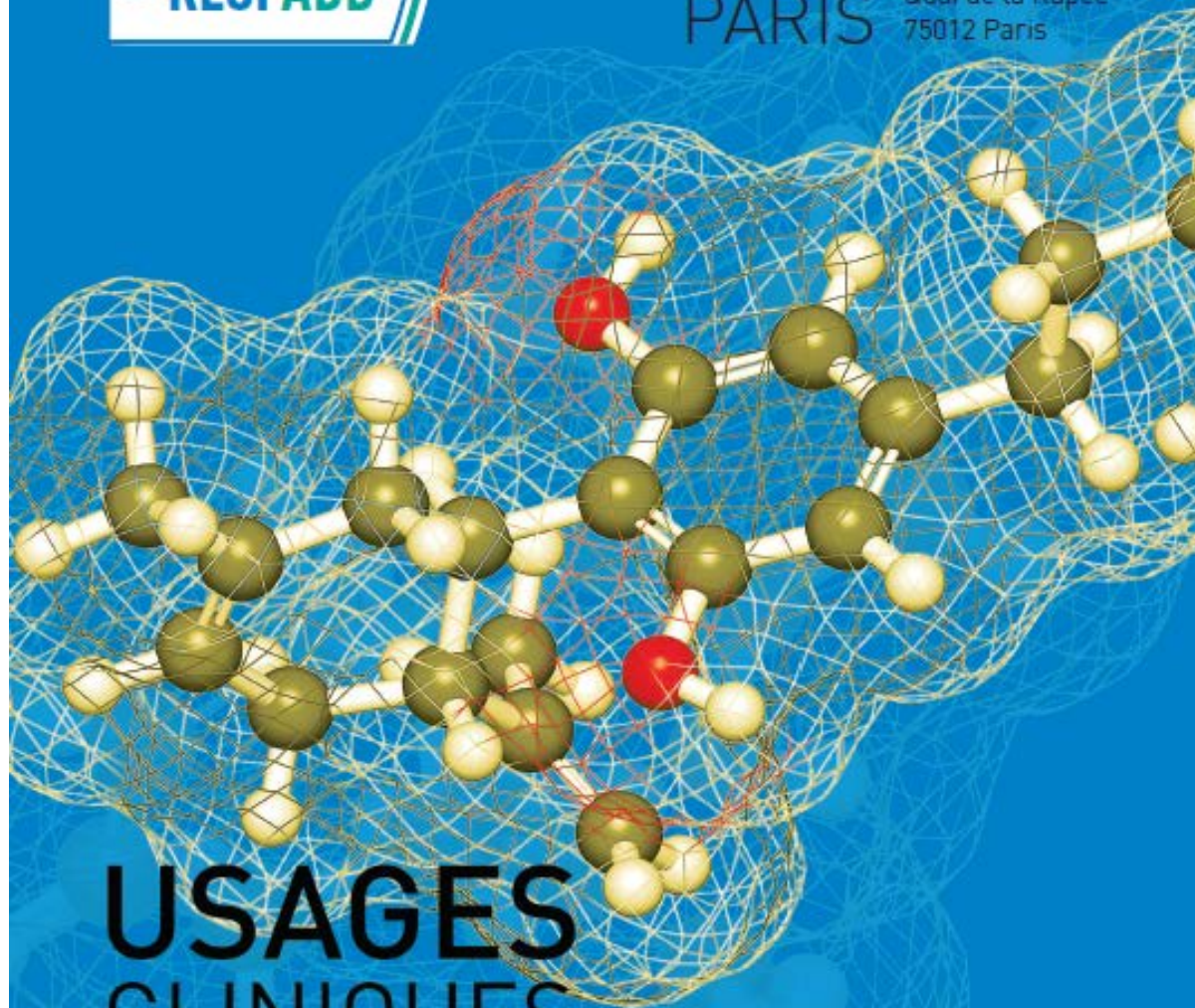
RÉSEAU DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ  
POUR LA PRÉVENTION DES ADDICTIONS

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

24<sup>es</sup>  
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](http://www.respadd.org)

## Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Les végétaux au service de la thérapeutique.....</b>  | <b>3</b>  |
| • Pr Pierre Champy, UFR de pharmacie Paris XI  |           |
| • <b>Apport des cannabinoïdes dans la thérapeutique : le point de vue du biologiste végétal.....</b>             | <b>4</b>  |
| • Jean-Michel Petit, biologiste moléculaire et végétal, Marseille  |           |
| • <b>Des cannabinoïdes à la psilocybine : des psychotropes thérapeutiques ? .....</b>                            | <b>6</b>  |
| • Vincent Verroust, ethnomycologue, président de la Société psychédélique française                              |           |
| • Discussion.....  | 7         |
| <b>Table ronde : des expériences prometteuses.....</b>   | <b>8</b>  |
| • <b>Système endocannabinoïde : les enseignements de la biologie moléculaire.....</b>                            | <b>8</b>  |
| • François-Olivier Gagnon-Hébert, biologiste moléculaire, Université de Laval, Québec                            |           |
| • <b>L'expérience de la Clinique de la Croix Verte .....</b>   | <b>9</b>  |
| • Shantal Arroyo et Mike Sandev, directrice et co-fondateur de la clinique de la Croix Verte                     |           |
| • Discussion.....  | 10        |
| • <b>Cannabis - From Cultivar to Chemovar.....</b>   | <b>11</b> |
| • Christian Giroud, Unité de toxicologie et de chimie forensiques, Lausanne, Suisse                              |           |
| • Discussion.....  | 13        |
| <b>DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES SUR LES PROPOSITIONS DU COMITE CANNABIS A VISEE THERAPEUTHIQUE DE L'ANSM.....</b> | <b>14</b> |
| • <b>Le cannabis à visée thérapeutique : travaux du CSST et de l'ANSM.....</b>                                   | <b>14</b> |
| • Nathalie Richard, directrice adjointe, ANSM.....   | 14        |
| • Discussion.....  | 17        |
| • Bernard Rambaud, UFCM Icare.....   | 18        |
| • Fabienne Lopez et Philippe Andrieu, Principes Actifs.....  | 18        |
| • Discussion.....  | 19        |
| <b>CANNABINOÏDES EN THERAPEUTHIQUE : ET DEMAIN ?.....</b>  | <b>21</b> |
| • Bertrand Lebeau, GRECC.....  | 21        |
| • Discussion.....  | 22        |
| • <b>Réalité juridique de l'usage thérapeutique .....</b>  | <b>22</b> |
| • Yann Bisiou, juriste spécialisé "droit de la drogue" .....   | 22        |
| • William Lowenstein, président SOS Addictions .....   | 24        |
| <b>CONCLUSION.....</b>   | <b>24</b> |

## Les végétaux au service de la thérapeutique

Discutant : Pr Pierre Champy

 **Pierre Champy**  
UFR de pharmacie Paris XI

Le cannabis est une plante qui dispose d'un statut particulier et très variable dans l'Histoire. Une question consistera à se demander si cette dernière peut être considérée comme une plante médicinale en France et en Europe à ce jour. Auparavant, il convient de souligner que cette plante est citée par des auteurs anciens, grecs ou romains. Toutefois, elle est décrite comme délétère tandis que ses usages thérapeutiques apparaissent comme étant mineurs.

Le cannabis a été introduit en thérapeutique en Europe au début du 19<sup>e</sup> siècle, avec des observations d'usages en Inde ou au Moyen-Orient. Cette introduction est intervenue par l'intermédiaire de teintures ou de préparations instables. En effet, la standardisation s'avérait délicate, car les principes actifs n'étaient pas connus. Ces derniers ont été découverts en 1960. En conséquence et en raison de la difficulté de la manipulation, un retrait de la description des préparations à base de cannabinoïdes est intervenu en 1953 en France.

Afin de bénéficier du statut de plante médicinale, une plante doit être inscrite sur une liste des plantes médicinales de la pharmacopée française. Cette inscription renvoie à une tradition d'usage. Cette tradition n'étant pas reconnue en France, le cannabis ne bénéficie pas du statut de plante médicinale.

Par ailleurs, le cannabis correspond à un stupéfiant qui bénéficie d'une autorisation de culture et de commercialisation pour certaines variétés, dans des conditions particulières (teneur en THC inférieure à 0,2 %). Pour autant, le texte réglementaire qui définit ces dérogations pour la culture et l'utilisation du cannabis à des fins industrielles ou alimentaires est ambigu. En effet et selon les pouvoirs publics, les sommités fleuries ne peuvent pas être commercialisées.

Le cannabis est bien utilisé dans un cadre de phytothérapie dans une dizaine de pays européens. Ces derniers reconnaissent les préparations magistrales à base de cannabis à l'instar des teintures et des extraits. L'Autriche et la Suisse ont été précurseurs en la matière. De surcroît, les inflorescences sont commercialisées dans trois pays, à savoir la Suisse, les Pays-Bas et l'Allemagne. La délivrance est effectuée en pharmacie. Le caractère médicinal est donc plus ou moins reconnu.

L'ambiguïté s'est accrue ces dernières années, notamment en raison de l'ouverture de coffee shops en France qui proposaient des inflorescences dans un but de santé et de bien-être.

Par ailleurs, il convient de s'interroger sur le statut de certains cannabinoïdes et notamment du cannabidiol. Ce dernier a fait l'objet d'une utilisation dans le cadre alimentaire (compléments alimentaires ou aliments enrichis). À titre d'illustration, il importe de mentionner des oursons gélifiés au CBD avec un statut de complément alimentaire. Or, le CBD est un médicament orphelin en Europe. Depuis l'an dernier en France, ce nouveau type d'aliment n'est pas autorisé en raison d'un manque de données de sécurité et est donc illégal. Pour des formes non alimentaires, l'ambiguïté demeure.

La phytothérapie représente en France un marché de deux milliards d'euros, avec une majorité de produits en vente libre (compléments alimentaires, parfums d'ambiances, etc.).



L'herboristerie a disparu dans les textes il y a 70 ans en France, mais les pratiques existent toujours. Une formation privée n'est pas reconnue tandis qu'une licence professionnelle d'herboristerie sera ouverte à Paris très prochainement.

En thérapeutique, le cannabis pourrait être vendu en l'état, avec un statut de stupéfiant, ce qui donnerait lieu à des conditions de prescription et de délivrance très particulières. La France pourrait choisir cette possibilité. Une autre solution renvoie à la légalisation du cannabis récréatif, mais le gouvernement a manifesté son opposition. La plante serait alors vendue librement et passerait dans l'automédication et dans l'arsenal de la médecine populaire.

---

 **Discussion**

Une participante souligne que le cannabis peut provoquer des interactions avec des médicaments. À titre d'illustration, les oncologues insistent afin que les patients ne recourent pas à l'automédication aux plantes.

M. Pierre CHAMPY partage ce point de vue.

M. Albert HERSZKOWICZ indique que l'opium et ses dérivés se sont largement répandus dans la pharmacopée malgré les dangers. Il s'enquiert des raisons pour lesquelles le cannabis n'a pas pris une voie identique.

M. Pierre CHAMPY signale que l'opium et les dérivés ont été stigmatisés dans le passé. Pour autant, le caractère psychotrope d'une plante n'est pas incompatible avec l'incorporation à la liste des plantes médicinales (coca, pavot, etc.). La diabolisation du cannabis a conduit à une réduction très nette du chanvre à fibre aux États-Unis.

Un intervenant souligne qu'en Suisse, le cannabis vendu par les pharmacies s'inscrivait dans le cadre d'un programme scientifique. Faute de législation adéquate, le projet a été bloqué. À ce jour, le cannabis n'est pas vendu en pharmacie.

 **Apport des cannabinoïdes dans la thérapeutique : le point de vue du biologiste végétal**

 **Jean-Michel Petit**

Biologiste moléculaire et végétal, Marseille

---

Le présent exposé portera plus particulièrement sur l'effet entourage qui correspond au fait que différentes molécules contenues dans le cannabis agissent en synergie pour produire des effets thérapeutiques supérieurs à ce qu'elles produisent lorsqu'elles sont utilisées seules.

Le delta 9 THC a été isolé en 1964. Ensuite, d'autres composés ont été découverts. Ainsi, 11 types de cannabinoïdes ont été définis. Tous sont susceptibles d'avoir des effets thérapeutiques. Même si la proportion de ces composés dépend d'un facteur génétique, elle est également influencée par les conditions environnementales, de culture ou de l'âge de la plante.

Le document projeté présente la biosynthèse de trois types de composés, à savoir les cannabinoïdes, les terpènes et les flavonoïdes. Ils partagent certains précurseurs. La biosynthèse de ces composés a notamment lieu dans des trichomes glandulaires qui se retrouvent en grande quantité dans les sommités fleuries.

Récemment, des débats ont eu lieu à propos du CBD. Il est apparu que le ratio CBD et THC pouvait être important dans les effets thérapeutiques, même si toutes ces informations ne sont pas encore prouvées cliniquement. Par exemple, un ratio de 20 de THC pourrait soigner le stress, la migraine ou l'autisme.

Par ailleurs, les terpènes correspondent aux éléments qui donnent une odeur caractéristique. Le cannabis en contient environ 200 à ce jour. Leur quantité varie selon les organes de la plante et les conditions environnementales. Au moment de la préparation de la plante, les monoterpènes qui sont volatiles vont en partie disparaître, ce qui accroît la proportion de sesquiterpènes.

Une synergie a été observée entre l'action des CBD et celle de différents terpènes. De nombreuses publications ont été réalisées sur le sujet. La première observation de l'effet de synergie date de 1974. À l'époque, l'idée consistait à mettre en relation les effets du cannabis sur les animaux et les êtres humains. Il est apparu que le delta 9 THC était le seul responsable des effets psychotropes. En 2008, une étude sur le rat a montré qu'un extrait de cannabis élaboré à partir d'une variété avec une forte teneur en CBD et une faible teneur en THC était plus efficace contre la douleur. Le CBD seul produit un résultat intermédiaire tandis que le THC seul n'a aucun effet sur la douleur. Ces deux substances agissent donc en synergie. Les chercheurs ont ensuite réalisé qu'en administrant une dose de CBD et de THC sans les autres cannabinoïdes et non-cannabinoïdes, ils n'obtenaient pas les mêmes résultats.

Une autre étude menée en lien avec le cancer du sein en 2018 a montré que les résultats étaient meilleurs lorsqu'un extrait total était utilisé au lieu du THC seul. Une étude réalisée en 2015 avait consisté à comparer l'action antidouleur et anti-inflammatoire du CBD par rapport à un extrait total de cannabis. Avec du CBD pur, la réponse est « en cloche ». Avec une dose optimale, la réponse anti-inflammatoire est fortement atténuée. La situation est identique en ce qui concerne la résistance à la douleur. Cette situation est intéressante dans le cadre des traitements. Récemment, une méta-analyse a été menée à propos de l'épilepsie auprès de 670 patients. Un extrait de cannabis comprenant une haute teneur en CBD présentait une efficacité supérieure. 71 % des patients ont constaté une amélioration de leur état. Avec du CBD pur, seulement 36 % des patients ont signalé une amélioration.

À ce jour, l'ensemble des mécanismes n'est pas complètement élucidé. Pour autant, force est de constater une action en synergie des différents composés contenus dans le cannabis (cannabinoïdes, terpènes et flavonoïdes), ce qui correspond à l'effet entourage.

## Discussion

Une intervenante affirme que cette approche phytothérapeutique et cet « effet synergie » s'avèrent très intéressants. Toutefois, elle craint que la production industrielle de médicaments, pour des raisons de rentabilité, se dirige plutôt vers des extraits standardisés.

Jean-Michel PETIT ne le nie pas. Il précise que la proportion des différents composés est en grande partie régulée génétiquement. De plus, il semble possible de standardiser les procédures de culture ainsi que la préparation de la plante afin d'obtenir une composition qui varie peu. Néanmoins, les industriels préféreront peut-être produire des molécules pures.

Un intervenant relève une ambiguïté en ce qui concerne la vente d'huile essentielle de cannabis en officine ou en dehors des officines, avec des revendications anti-inflammatoires antalgiques, notamment pour les douleurs arthrosiques ou musculaires. Le caractère légal de la vente est plutôt ambigu.

Jean-Michel PETIT indique que l'usage le plus simple du cannabis thérapeutique consiste à utiliser des sommités bien récoltées en vaporisation. En outre, cette manière de procéder est accessible à tous.

Un intervenant indique que ce type d'analyse permet de différencier plus facilement bien-être et thérapeutique.

Jean-Michel PETIT souligne qu'il pourrait être intéressant d'observer les travaux relatifs aux effets pharmacocinétiques concernant ces effets d'entourage. Pour de la détente, pour des problématiques d'anxiété ou d'inflammation mineure, le mélange représente un intérêt par rapport à la molécule isolée.

## 🌿 Des cannabinoïdes à la psilocybine : des psychotropes thérapeutiques ?

🌿 Vincent Verroust

Ethnomycologue, président de la Société psychédélique française

---

Le caractère thérapeutique des psychotropes ne constitue pas une nouveauté. En effet, l'utilisation des anesthésiques, des antidouleurs ou des antidépresseurs est commune. L'intitulé de cette conférence renvoie plutôt à la problématique des psychotropes stupéfiants.

Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament, les stupéfiants et les psychotropes correspondent à des substances psychoactives pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus. Ces derniers sont notamment utilisés dans le traitement de la douleur ou de l'anxiété. Cette définition ne permet pas de distinguer les stupéfiants des psychotropes.

D'après l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, les stupéfiants sont des substances inscrites dans l'une des listes de stupéfiants telles que définies par la convention des Nations Unies sur les stupéfiants. Les critères de classement reposent sur deux principes, à savoir leur potentiel à produire une pharmacodépendance et les dangers qu'ils représentent pour la santé publique.

La Convention sur les substances psychotropes de 1971 ne comprend quant à elle aucune définition de la notion de stupéfiants.

Le terme de dépendance ne semble pas opérant à prendre en compte, dans la mesure où des substances comme l'alcool ou la nicotine, vendues en toute légalité, le sont fortement. De son côté, il apparaît que le potentiel de dépendance de la psilocybine s'avère très bas.

Des experts européens ont évalué la dangerosité des drogues. Ils ont déterminé deux sortes de dangerosité, à savoir la dangerosité pour l'utilisateur et la dangerosité pour l'entourage. Ils ont utilisé le système de décision multicritères pour attribuer un score à différents critères de dangerosité. Les substances les plus dangereuses pour l'utilisateur sont le crack, l'héroïne ou l'alcool. La substance la plus dangereuse pour autrui est l'alcool. Le cannabis est présent dans l'étude. Le LSD et les champignons hallucinogènes sont très peu dangereux pour l'utilisateur et pour l'entourage alors qu'ils renvoient à des stupéfiants. Or, des sondages laissent apparaître que les drogues hallucinogènes sont très dangereuses pour la santé. En outre, force est de constater que la loi ne s'accorde pas avec les démonstrations scientifiques.

Par ailleurs, la culture occidentale rencontre des difficultés à penser de manière précise la diversité cognitive humaine, contrairement à d'autres cultures.

Les champignons hallucinogènes ont été redécouverts au milieu du 20<sup>e</sup> siècle au Mexique grâce aux travaux de deux ethnologues amateurs. Ces derniers ont participé à la fondation de l'ethnomycologie, dont l'ambition est l'étude de la place des champignons dans les

différentes sociétés humaines. Des peuples amérindiens ont continué à recourir à l'usage de certains champignons, dans le cadre d'un usage divinatoire. Des chercheurs ont commencé à essayer ces champignons afin de purifier leur principe actif. Ce principe actif a été purifié par le Laboratoire Sandoz. Dès les années 1950, la possibilité de recourir à la psilocybine dans un cadre thérapeutique a été envisagée.

Dans les années 1950 et 1960, l'utilisation de la psilocybine sur une personne anorexique très affaiblie a permis une guérison totale. Plus tard, un psychologue de l'Université Harvard, Timothy Leary, s'est rendu au Mexique et a déclaré, après avoir absorbé des champignons hallucinogènes qu'il avait davantage appris sur la psychologie en quatre heures d'expérience qu'en dix ans d'études. Ces substances se sont ensuite diffusées auprès du grand public, ce qui a conduit les autorités à réagir et à interdire l'usage de ces substances. La prohibition de ces substances psychédéliques est avant tout liée à des raisons idéologiques, ce qui s'avère regrettable pour la recherche. Néanmoins et depuis une quinzaine d'années, le nombre de publications relatives à la psilocybine enregistre une croissance. Les études ont donc repris aux États-Unis afin de traiter les TOC (troubles obsessionnels compulsifs) ou pour atténuer l'anxiété. En outre, des tests ont été conduits afin de traiter le tabagisme ou les troubles de l'alcoolisme, avec des résultats plutôt intéressants. Une étude menée sur la dépression a également conduit à des résultats encourageants. En effet, des personnes ont guéri à l'issue d'une seule prise.

C'est moins l'effet pharmacologique que l'effet de l'expérience vécue qui détermine la valeur thérapeutique de la prise de psilocybine. En conséquence, il importe d'être préparé avant de prendre une telle substance. De surcroît, l'environnement doit être propice. La présence d'accompagnateurs correspond également à un point positif.

Une autre substance, à savoir l'ibogaïne, semble très prometteuse afin de traiter les addictions aux opiacés. L'iboga qui est une plante originaire d'Afrique est également utilisée par certaines populations dans le cadre de rituels religieux ou divinatoires.

Enfin et en ce qui concerne l'automédication, les pères fondateurs de la psychiatrie ont tous essayé des substances psychédéliques. Bien évidemment, il importe de ne pas agir de la sorte.

---

## Discussion

Un intervenant constate que la présentation n'a pas évoqué l'Amanite tue-mouches qui correspond pourtant à une plante psychédélique utilisée en Europe.

Vincent VERROUST explique qu'il s'agit d'une plante psychotrope qui ne peut pas être qualifiée de « psychédélique ». De plus, elle est utilisée par différents peuples de Sibérie. Enfin, il ignore si ce champignon a des vertus médicinales.

Pierre CHAMPY ne relève pas, historiquement, d'utilisation thérapeutique importante. Toutefois, des agents pharmacologiques sont utilisés.

Une intervenante constate que d'après des études, l'alcool apparaît comme étant une substance plus dangereuse que la psilocybine. Cette situation est peut-être liée au fait qu'un nombre beaucoup plus conséquent de personnes consomme de l'alcool.

Vincent VERROUST répond que les chercheurs ont bien pris en compte des données épidémiologiques dans leurs études. Aux États-Unis, plusieurs milliers de personnes utilisaient des substances psychédéliques. En outre, il convient de ne pas oublier que les études conduites sont cliniques.

Un intervenant indique qu'il est possible d'importer des psilocybes mexicains dans des kits de culture déjà ensemencés.

Albert HERSZKOWICZ fait état d'une interdiction en France.

Un intervenant s'enquiert d'éventuelles nouveautés à propos du lien entre psilocybine et algie vasculaire de la face.

Vincent VERROUST n'en relève pas. En revanche, de nombreuses personnes pratiquent l'automédication à base de LSD ou de champignons hallucinogènes.

Un intervenant soulève la problématique de l'accompagnement et indique que ce point pose parfois souci dans le cadre du tourisme chamanique.

. Vincent VERROUST le reconnaît. L'absence de régulation entraîne parfois des dérives dont certaines sont dangereuses.

## Tables rondes : des expériences prometteuses

Discutant : Rodolph Ingold, GRECC

📍 **Système endocannabinoïde : les enseignements de la biologie moléculaire**

● **François-Olivier Gagnon-Hébert, biologiste moléculaire, Université de Laval, Québec**

François-Olivier GAGNON-HEBERT indique que son intervention portera sur la thématique de la réintégration du cannabis dans la société. Tout d'abord, il importe de mettre au cœur du problème la plante, mais également les patients. En effet, il est indispensable d'offrir un service aux personnes qui auront besoin de cette ressource. Il convient également de s'appuyer sur la connaissance scientifique, sur l'éducation et la transmission du savoir, ce qui permettra de proposer un produit de meilleure qualité.

Au-delà des considérations taxinomiques autour de la plante, deux termes essentiels correspondent à la diversité et à la complexité. Des dizaines de milliers de sortes de cannabis existent sur le marché à ce jour. Cette plante est extrêmement ancienne, puisqu'elle est cultivée depuis 20 000 ans. En conséquence, la génétique de la plante s'avère très diversifiée.

Par ailleurs, il convient de relever deux grands types de phytocannabinoïdes. Ils sont tous produits à partir d'un seul précurseur biochimique, le CBGA. Les cannabinoïdes de la plante sont sous la forme d'acide carboxylique. Les phytocannabinoïdes correspondent essentiellement à des acides gras couplés à un acide aminé. En outre, la plante produit uniquement trois phytocannabinoïdes, à savoir delta 9 THC, CBD et CBC. Ces trois substances se dégradent ensuite en sous-produits métaboliques qui donnent les autres cannabinoïdes mineurs. La plante produit également des terpènes.

Il convient ensuite de souligner une forte croissance du nombre d'articles scientifiques portant sur cette problématique des cannabinoïdes. En conséquence, il est désormais possible de s'appuyer sur une vaste littérature afin d'agir auprès des patients. Le cannabis devrait être considéré comme un des nombreux outils permettant de réaliser des gains en santé publique. Or, ce n'est pas le cas.



La réaction de l'humain au cannabis est liée à l'existence du système endocannabinoïde. Tous les animaux disposant d'une colonne vertébrale possèdent un système endocannabinoïde. La découverte de récepteurs aux cannabinoïdes chez l'humain en 1984 correspond à une découverte majeure. L'humain produit également des molécules capables d'interagir avec ces récepteurs. Tous les phytocannabinoïdes activent et stimulent le système endocannabinoïde chez l'être humain. Selon certains chercheurs, l'expression de la personnalité est liée au dosage naturel des endocannabinoïdes produits.

Par ailleurs, une trop faible quantité naturelle d'endocannabinoïdes dans le sang peut engendrer des problèmes de santé, dont des migraines. Les phytocannabinoïdes créent une réponse dans la mesure où ils permettent de stimuler le système endocannabinoïde. Le fait de vouloir rétablir l'homéostasie dans un corps malade est donc pertinent.

Le fondement de tout traitement à base de phytocannabinoïdes se rapporte à la confection de produits transformés. La plante de cannabis s'avère très complexe d'un point de vue biochimique, ce qui permet la création de nombreux produits (aliments fonctionnels, capsules, extraits bruts, huiles diluées, etc.) en lien avec de nombreux usages. Ces produits donnent naissance à trois grandes modes d'administration, à savoir l'inhalation, l'ingestion et les suppositoires. Chaque mode offre des avantages et des inconvénients en fonction de la pathologie traitée. La réussite du traitement dépendra de la combinaison du mode d'administration avec le bon extrait. À titre d'illustration, l'inhalation permet d'atteindre plus rapidement le cerveau tandis que les effets durent en moyenne trois heures. L'ingestion entraîne, de son côté, des effets plus importants. De surcroît, les effets secondaires varient d'une personne à l'autre, ce qui suppose de ne pas établir de règle générale, mais plutôt considérer chaque couche de complexité. Ces centres devraient être mis en place afin de traiter ces aspects, ce qui permettrait de mieux traiter les personnes souhaitant recourir à cette forme de médication.

Enfin, il apparaît essentiel de penser la prise en charge des patients dans la mesure où la connaissance scientifique est importante.

#### 🌿 L'expérience de la Clinique de la Croix Verte

● **Shantal Arroyo et Mike Sandev**

Directrice et cofondateur de la Clinique de la Croix Verte

---

Shantal ARROYO indique en préambule avoir travaillé à propos de la problématique du cannabis médical dès 1998 en tant que bénévole, à une époque où le taux de VIH était extrêmement élevé à Montréal. Certains acteurs, à l'instar du Centre Compassion de Montréal, fournissaient à des poly toxicomanes séropositifs atteints du VIH ou de l'hépatite C un traitement à base de cannabis. À partir de 2004-2005, le Centre accueillait environ 5 000 patients, dont des personnes âgées ou des enfants épileptiques. Dans un tel contexte, l'urgence de faire appel à des scientifiques s'est fait ressentir.

Il convient d'ajouter que le cannabis médical est autorisé depuis 2001 au Québec et au Canada. Au Québec, le collège des médecins a prohibé cette pratique en raison d'une méconnaissance scientifique. En conséquence, une exemption de procédure autorisait les personnes à cultiver du cannabis ou à l'acheter auprès de Santé Canada, acteur qui œuvrait en tant que producteur. Toutefois, la qualité n'était pas à la hauteur. En conséquence, les personnes qui cultivaient ont décidé de vendre leur surplus à Santé Canada.

Ce modèle a été conservé dans le cadre de la création de la Clinique de la Croix Verte. Les patients arrivent avec leur dossier médical et leur liste de médicaments. La Clinique travaille en collaboration avec Northwest Pharmacy qui regroupe des pharmaciens consultants ce qui permet de mieux évaluer le dossier des patients. À ce jour, la Clinique de la Croix Verte traite plus de 3 500 patients. La population traitée qui était jeune au départ se compose désormais

de plus en plus de personnes âgées. En outre, 45 nouvelles inscriptions sont réalisées chaque semaine. Les pathologies traitées sont nombreuses. Dans le cadre de l'évaluation du dossier, un échange intervient avec le patient pendant une heure trente. L'objectif consiste à étudier de quelle manière intégrer le cannabis dans leur quotidien et leur offrir une réelle qualité de vie. Ensuite, la Clinique propose aux patients certains produits indépendamment de la pathologie. À ce jour, l'établissement est en mesure d'offrir plus de 150 produits (sels de bains, capsules, crèmes, etc.). De surcroît, un élément fondamental se rapporte à l'extraction et à la transformation de la plante.

Mike SANDEV indique qu'il s'occupe de l'achat, de la vente, de la transformation et de la création de nouveaux produits. Ce travail est important dans la mesure où la condition permettant de disposer d'un médicament stable se rapporte à la stabilité de la source.

De plus, l'extraction à l'éthanol renvoie à l'une des méthodes les plus efficaces. D'autres extractions peuvent être réalisées au CO<sub>2</sub> ou à l'eau. Chacune dispose de ses propres spécificités, ce qui permet de fournir une variété importante. Par ailleurs, il convient de ne pas de se baser sur une seule génétique, car cela entraîne une accoutumance et une moindre efficacité du produit. Enfin, l'extraction correspond au chemin pour standardiser le cannabis et atteindre un résultat stable.

Shantal ARROYO souligne ensuite qu'il importe de faire en sorte que les dosages ne soient pas trop élevés.

Mike SANDEV précise que le THC et le CBD correspondent à la même molécule d'un point de vue biochimique.

Shantal ARROYO relève la nécessité d'avoir des cliniques disposant d'un encadrement sérieux et des intervenants formés par des spécialistes. Il importe de ne pas oublier les enjeux médicaux et de ne pas favoriser les aspects récréatifs. La France ne devra pas commettre la même erreur que le Canada en la matière.

Albert HERSZKOWICZ invite le Docteur Rodolph Ingold à prendre la parole.

Rodolph INGOLD relève trois éléments majeurs. Le premier se rapporte au système endocannabinoïde qui revêt une importance fondamentale. Le deuxième renvoie à la complexité de la plante. En effet, le nombre d'hybrides est extrêmement élevé tandis que chacun dispose de sa propre spécificité. Le troisième élément est le patient. La présentation a insisté sur le fait que la première mission de la Clinique de la Croix Verte était de s'occuper correctement des personnes, afin de leur permettre d'avancer et de réaliser des progrès. Ce point est important, car il permet de dédramatiser le cannabis et d'empêcher le charlatanisme en la matière.

---

## Discussion

Une intervenante déduit de la présentation que l'accoutumance est liée au fait que le patient reçoit toujours une dose identique. Au bout d'un certain temps, les effets diminuent, ce qui suppose d'augmenter les doses prescrites. Elle s'enquiert d'un éventuel délai à propos de ce point.

Mike SANDEV mentionne une durée de trois semaines. Afin d'éviter l'accoutumance, il peut être utile de réaliser une analyse génétique du cannabis consommé, ce qui permet d'identifier des produits similaires.

Shantal ARROYO précise qu'il est fait en sorte de ne pas augmenter la dose. L'idée consiste à changer de produit ou à modifier le système d'administration.

Un intervenant constate que la réalisation d'un travail similaire en France nécessiterait de changer complètement de paradigme.

Shantal ARROYO souligne que la charte des droits de la personne protège cet accès.

Un intervenant souhaite obtenir des précisions à propos de la gestion de l'interaction médicamenteuse. De surcroît et s'agissant du contrôle des préparations, il demande si la clinique bénéficie d'un support de l'État.

Shantal ARROYO explique que la légalisation récréative a permis à des laboratoires de réaliser des tests et de représenter un appui pour la Clinique de la Croix Verte.

Mike SANDEV rappelle que la consommation constitue une réalité. De nombreux consommateurs sont médicamenteux. De plus, la littérature récente n'a pas décelé d'interaction médicamenteuse majeure. En outre, les études empiriques dont l'objectif est de mesurer les interactions entre les médicaments et les cannabinoïdes ne sont pas nombreuses. En cas de doute, il convient d'analyser les caractéristiques fondamentales biochimiques des molécules en cause et les sentiers métaboliques des voies de dégradation. Des échanges peuvent également intervenir avec des professionnels de santé. Généralement, il suffit de modifier les doses prescrites.

Nicolas AUTHIER constate le caractère très personnalisé de cette médecine, ce qui constitue un point très intéressant. Il explique ensuite que certains producteurs américains, canadiens, israéliens ou hollandais proposent des formes pharmaceutiques déjà prêtes, ce qui ne semble pas forcément répondre aux stratégies thérapeutiques de la Clinique de la Croix Verte.

Shantal ARROYO répond que l'efficacité de tels produits pourra s'avérer positive pour certains et négative pour d'autres.

Mike SANDEV constate que le marché proposera une multitude de produits en lien avec un nombre élevé de consommateurs.

William LOWENSTEIN s'enquiert ensuite de la manière d'améliorer l'extraction d'un point de vue technologique.

Mike SANDEV explique qu'il privilégie l'extraction à l'éthanol dégradé. En effet, cette substance est connue par le corps humain, ce qui ne devrait pas poser de problème en cas de présence de résidus. L'éthanol, une fois distillé, descend. Il est donc plus simple à contrôler en comparaison avec les autres substances. Ce mode médical est favorisé par les Israéliens depuis 20 ans. Enfin, une extraction de qualité suppose une plante de qualité.

#### © Cannabis - From Cultivar to Chemovar

● **Christian Giroud, Unité de toxicologie et de chimie forensiques, Lausanne, Suisse**

Christian GIROUD indique en préambule que le *drug testing* a été introduit à Genève. En outre, de l'héroïne médicale est distribuée à Lausanne. De surcroît, un local sécurisé a été installé dans cette même ville afin de permettre l'injection de drogue. Il convient d'ajouter que la police utilise des tests colorés afin de différencier le cannabis THC du cannabis CBD.

La présentation portera sur le cultivar et le chemovar. La botanique moderne reconnaît une seule espèce pour le cannabis et 32 synonymes. En outre et d'après la nomenclature botanique, les sous-espèces renvoient à des diversités de formes locales stables, mais néanmoins interfécondes pour une même plante sauvage. La variété est une sous-catégorie

de l'espèce. Elle est une variable de celle-ci obtenue suite à un croisement généralement naturel et peut se reproduire par multiplication générative (graine) ou végétative (bouture, etc.). La variété correspond donc à une variation naturelle et constante (stable ou fixée) de l'espèce.

S'agissant de l'usage récréatif, il convient de mentionner deux divisions importantes, à savoir la sativa et l'indica. La première serait plutôt euphorisante et stimulante tandis que la seconde aurait des vertus relaxantes et antistress.

Le cultivar correspond à une sous-catégorie de l'espèce, mais n'est pas naturel. En effet, le cultivar est une variété créée par l'homme à la suite de croisements artificiels (hybridations) entre des variétés différentes. Dans de très nombreux cas, le cultivar ne peut se reproduire par multiplication générative, mais il se reproduit très bien par multiplication végétative. En règle générale, le cultivar est un mot anglais ou français inventé par l'horticulteur qui l'a créé.

Par ailleurs, toutes les variétés utilisées en horticulture doivent être répertoriées. Ce travail est conduit par le Groupement National Interprofessionnel des Semences et Plants.

S'agissant du cannabis récréatif, plus de 1 500 variétés ont été décrites. Certains sites Internet permettent de choisir les caractéristiques. De surcroît, certaines plantes sont en mesure de s'autoféconder.

Il convient ensuite de relever les interrogations suivantes :

- Ces milliers de cultivars présentent-ils des différences importantes de composition chimique ?
- Ces cultivars peuvent-ils être regroupés en un nombre limité de chémotypes présentant des compositions chimiques similaires ?
- Des plants de cannabis présentant le même chémotype possèdent-ils les mêmes propriétés pharmacologiques ?
- Combien et quelles variétés de cannabis devraient être mises à la disposition des patients ?

. Christian GIROUD évoque ensuite le chémotype, chemovar ou chémotype. Ces notions désignent des individus d'une même espèce qui diffèrent par la présence ou l'absence d'une ou plusieurs substances chimiques. La notion de chémotype caractérise la variation chimique des produits du métabolisme secondaire d'une plante (principes actifs) en fonction du génome et des influences de l'écosystème (biotope en général, ensoleillement, humidité, altitude, etc.). Les différents chémotypes sont identifiables par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). Cette variabilité chimique est particulièrement marquée en ce qui concerne la synthèse des huiles essentielles.

Le cannabis récréatif ou le cannabis médical ainsi que le chanvre utilisé pour sa fibre peuvent être différenciés sur la base de plusieurs critères :

- la composition et la teneur en cannabinoïdes ;
- la composition et la teneur en terpénoïdes ;
- l'analyse génétique des enzymes THC-A et CBD-A synthetases ;
- les marqueurs génétiques spécifiques : STR (microsatellites « *short tandem repeat* »), RAPD, AFLP ;
- le séquençage complet du génome.

L'origine géographique peut être évaluée par l'analyse minérale.



Concernant le profilage des saisies de cannabis au moyen de méthodes chimiques, il convient de retenir les éléments suivants :

- Chémotype I : plantes présentant un rapport THC/CBD élevé (inférieur à 1) ;
- Chémotype II : plantes présentant un rapport intermédiaire (proche de l'unité) ;
- Chémotype III : plantes présentant un faible rapport THC/CBD (supérieur à 1).

Pour ce qui est de la chimiotaxonomie du cannabis, les paramètres influençant la composition en terpènes et terpénoïdes renvoient à la génétique, à l'environnement (sol, climat, conditions de culture), à l'ontogenèse, au processing des têtes de cannabis, mais également à la technique d'inhalation.

Il convient de préciser que les terpènes sont des hydrocarbures basiques, tandis que les terpénoïdes contiennent des groupes fonctionnels supplémentaires.

Par ailleurs, les collègues hollandais utilisent l'analyse en composante principale afin de classer les différentes souches de cannabinoïdes. Les plantes de différents chémotypes sont clairement différenciées par leur teneur en terpènes et les terpènes caractéristiques de chaque chémotype ont été identifiés.

En conclusion, l'analyse des cannabinoïdes et des terpènes facilite la classification des centaines de cultivars de cannabis en un nombre plus réduit de chémotypes. Plus élevé est le nombre de cultivars analysés, plus grande est l'impression que les variétés forment un continuum plutôt qu'une série limitée et distincte de chémotypes. En outre, des études cliniques rigoureuses en double aveugle sont manquantes. Il importe également de souligner un déficit de données sur les effets du processing du cannabis (*drying, trimming, curing*) et sur la méthode de consommation sur la biodisponibilité des terpénoïdes. La dégradation thermique oxydative des terpènes peut donner naissance à des produits toxiques. Enfin, l'approche génétique est la méthode la plus fiable pour la taxonomie botanique.

---

## Discussion

Albert HERSZKOWICZ suggère qu'une réponse soit formulée à la question soulevée par William LOWENSTEIN concernant l'intrication entre système endocannabinoïde et les autres systèmes de régulation.

François-Olivier GAGNON-HEBERT souligne qu'un faible nombre d'évènements biologiques se déroule de façon isolée dans la nature. Tous les évènements passent par l'intermédiaire de réseaux. Le corps humain correspond à un ensemble de systèmes. En conséquence, il semble inutile d'utiliser une molécule afin d'agir sur un seul récepteur.

Christian GIROUD mentionne deux tentatives de développement de médicaments devant interagir avec le système endocannabinoïde et les récepteurs. Cette expérience a constitué un échec d'un point de vue médical. L'un d'entre eux a notamment engendré des dépressions et des suicides. Par ailleurs, le fait que des personnes consomment du cannabis qui contient des cannabinoïdes de synthèse constitue un problème en Allemagne et aux Pays-Bas.

François-Olivier GAGNON-HEBERT explique que la réponse de l'industrie pharmaceutique a consisté à développer de nouvelles générations de molécules. Souvent, le public confond les endocannabinoïdes et les phytocannabinoïdes.

Un intervenant souligne que dans la membrane du neurone, le récepteur est couplé avec un corticoïde. La réponse chimique du système endocannabinoïde est donc double.

Pierre CHAMPY réagit à l'intervention de Christian Giroud. Selon lui, l'idée d'une seule espèce de cannabis n'est pas si évidente. En outre, la distinction indica et sativa émerge encore dans la littérature en biologie moléculaire. Cette dernière ne lui semble pas claire. Il invite Christian Giroud à évoquer cette tentative de classification par voie chimique.

Christian GIROUD pense que seuls les généticiens sont en mesure de répondre. Pour eux, il n'existe qu'une seule espèce.

Albert HERSZKOWICZ suggère de poursuivre la discussion à l'issue de cette session.

## DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES SUR LES PROPOSITIONS DU COMITÉ CANNABIS A VISEE THERAPEUTHIQUE DE L'ANSM

Discutant : William LOWENSTEIN, SOS-Addictions

🌐 **Le cannabis à visée thérapeutique : travaux du CSST et de l'ANSM**  
🌐 **Nathalie Richard**  
Directrice adjointe ANSM

Nathalie RICHARD rappelle que toutes les opérations qui concernent le cannabis sont interdites en France – la production, la détention, l'acquisition et l'utilisation. Des dérogations sont cependant possibles. La première dérogation est liée à une utilisation du cannabis à des fins de recherches. Ainsi, les essais thérapeutiques avec le cannabis possibles en France, sur dérogation du Directeur Général de l'ANSM. L'utilisation de médicaments contenant du cannabis est également autorisée, mais uniquement s'ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France ou au niveau européen. C'est le cas du Sativex mais qui n'est toujours pas commercialisé.

Certains médicaments sont prescrits dans un cadre d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). C'est le cas de l'Epidiolex, médicament à basse de CBD, qui a reçu une AMM aux États-Unis et qui fait actuellement l'objet d'une procédure d'AMM au niveau européen. La troisième possibilité de dérogation concerne l'utilisation à des fins industrielles. Dans ce cas, des variétés sont inscrites sur une liste particulière. Elles ne doivent pas contenir plus de 0,2 % de THC.

Nathalie RICHARD expose la démarche mise en place à l'ANSM. Un groupe de travail, le CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) sur le cannabis thérapeutique, a été créé en septembre 2018 et les séances ont débuté en octobre. Plusieurs raisons ont justifié cette démarche : l'usage du cannabis avec finalité thérapeutique est déjà une réalité en France avec notamment un usage croissant du cannabis riche en CBD pour des enfants, dans le cadre d'épilepsies réfractaires. Par ailleurs, les autorités politiques sont de plus en plus sollicitées par des acteurs du monde médical, politique et économique. Enfin, le député Olivier VERAN a lancé une audition à l'Assemblée nationale l'an dernier.

La démarche mise en place par l'ANSM est également justifiée par le fait que le cannabis thérapeutique est mis en place dans de nombreux pays, parfois même depuis 2001. La création du groupe de travail a également été motivée par la nécessité de mieux accompagner les patients pour réduire les risques liés à l'usage du cannabis à visée thérapeutique.

Il s'est avéré ainsi nécessaire de traiter cette question, indépendamment de celle de l'usage récréatif du cannabis.

Le groupe de travail est hébergé par l'ANSM, l'autorité française compétente pour les médicaments, mais aussi pour les stupéfiants et les psychotropes. L'ANSM est l'organisme national désigné par l'ONU pour contrôler les stupéfiants.

Nathalie RICHARD indique que le CSST a été créé le 10 septembre 2018 pour un an. Il est composé de 13 membres, essentiellement des médecins – des généralistes, un psychiatre, un oncologue, un neurologue, un thérapeute, un médecin spécialiste dans les douleurs et les soins palliatifs- une sociologue, un spécialiste en éthique médicale, des associations d'usagers du système de santé, la Ligue Nationale contre le Cancer, l'Association Francophone pour Vaincre les Douleurs, TRT-5 et l'Union pour la Lutte contre la sclérose en plaques.

Les missions de ce CSST, telles qu'elles ont été définies par le Directeur Général de l'ANSM, sont les suivantes :

- évaluer la pertinence de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France, c'est-à-dire l'intérêt dans le traitement de certaines pathologies ou de certaines situations cliniques ;
- si cette pertinence est retenue, proposer un cadre pour sa mise à disposition.

Les travaux du CSST portent sur la plante de cannabis. Ils ne portent pas sur les médicaments avec AMM ou sous ATU.

Nathalie RICHARD précise que le CSST s'est réuni à 3 reprises pour la première partie de ses travaux. La démarche était la suivante : une revue de la littérature a été effectuée par les sociétés savantes les plus concernées pour les indications potentiellement retenues pour le cannabis à visée thérapeutique – SFETD, SFN, Ligue française contre l'épilepsie, Société francophone de la Sclérose en plaque, etc.

Les ordres des pharmaciens et des médecins ainsi que les académies de médecine et de pharmacie ont été auditionnés, tout comme d'autres professionnels de santé – le collège de médecine générale, la Fédération Française d'addictologie et la Fédération Addiction -, des associations de patients liées aux pathologies *a priori* concernées par le cannabis thérapeutique (Épilepsie France, France Parkinson, etc.) et NORML.

Au cours des travaux l'OFDT a présenté un état l'état des lieux de la consommation du cannabis récréatif en France, les réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance les risques liés à l'utilisation du cannabis. L'Observatoire européen des drogues et toxicomanies a également été entendu. L'ANSM a envoyé un questionnaire à l'ensemble de ses homologues européens pour connaître l'état des lieux de l'utilisation du cannabis thérapeutique dans les différents pays. Des représentants du Canada, de l'Allemagne et de la Suisse ont également été auditionnés.

Les conclusions de cette première partie des travaux du CSST ont pointé le manque d'études contrôlées et rigoureuses pour évaluer formellement l'efficacité du cannabis thérapeutique. Cependant, au vu des différents éléments présentés (littérature et expériences des différents pays) le CSST a indiqué que, pour certaines pathologies ou certains symptômes, un certain niveau de preuves pouvait être avancé. Par ailleurs, une forte attente des professionnels de santé et des patients a été constatée au cours des différentes auditions.

Le Comité a donc estimé qu'il était pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique dans certaines situations cliniques, en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles. Le CSST a proposé de mettre en place un suivi des patients et un suivi des risques par réseaux de vigilance ; il a relevé la nécessité de modifier la législation ou la réglementation sur le cannabis. Par ailleurs, le CSST a d'emblée exclu la voie fumée.

Les situations thérapeutiques retenues par les experts pour l'usage du cannabis sont les suivantes :

- les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles ;
- certaines formes d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes ;
- les soins de support en oncologie ;
- les situations palliatives ;
- la spasticité douloureuse de la SEP ou des autres pathologies du système nerveux central.

Nathalie RICHARD indique que le CSST a rendu son avis au Directeur Général de l'ANSM. Ce dernier a suivi l'avis du CSST sur les indications proposées, demandé la poursuite des travaux du CSST et a souhaité qu'une expérimentation soit mise en place dans un premier temps. Celle-ci vise à tester le cadre proposé en situation réelle et permettra de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité du cannabis à usage thérapeutique.

Le CSST s'est ensuite réuni à nouveau à 3 reprises depuis janvier 2019. De nouvelles auditions ont été menées auprès des sociétés savantes concernées par les indications proposées, ainsi que des ordres des médecins et des pharmaciens, qui ont été invités à présenter leur position sur les rôles des prescripteurs et des dispensateurs pendant la phase expérimentale. Les autorités allemandes, hollandaises et israéliennes ont présenté leur modèle national. Des acteurs économiques de la filière de production étrangère ont également été entendus

Le CSST a ensuite proposé un cadre pour la phase expérimentale. Cette proposition a été rendue publique il y a quelques jours. Elle a été envoyée à l'ensemble des parties prenantes (associations de patients et professionnels de santé) qui, le 26 juin, exposeront leur avis sur les modalités de cette phase expérimentale.

La proposition de cadre implique :

- la mise à disposition de préparations de cannabis ou d'extraits à spectre complet, avec des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée, 5 ratios en THC et CBD étant proposés ;
- la sécurisation des prescriptions *via* l'initiation par des médecins spécialistes volontaires dans des centres de référence, avec un relais possible par des généralistes, la formation obligatoire et préalable des médecins prescripteurs et la tenue d'un registre exhaustif (qui sécurisera également la délivrance) ;
- la sécurisation de la délivrance en pharmacie hospitalière puis en officine (uniquement si le registre est renseigné) ;
- la sécurisation du suivi de tous les patients (*via* le registre).

Nathalie RICHARD précise que la prochaine étape des travaux aura lieu le 26 juin. Outre la discussion du cadre avec les parties prenantes, elle sera consacrée à l'audition des potentiels acteurs économiques français ainsi qu'à la validation du projet. L'avis du Directeur général de l'ANSM constituera l'étape suivante. Un certain nombre d'étapes seront ensuite



nécessaires avant la mise en place effective de la mise à disposition par le biais de l'expérimentation (calendrier, choix des patients, nombre de patients, contenu des formations, choix des produits, modifications réglementaires et financement).

---

 **Discussion**

Christian Giroud s'intéresse à la formation évoquée. Qui - et avec quelle idéologie, consciente ou inconsciente - déterminera le contenu de la formation ? L'evidence-based medicine, qui est responsable du retard français, s'en chargera-t-elle ? Quelle formation sera imposée à des spécialistes ?

Nathalie RICHARD précise que le CSST a fait participer des professionnels de santé et des patients à toutes les étapes de ses travaux. Le contenu de la formation obligatoire pour prescrire du cannabis thérapeutique reste à définir. Il sera élaboré en collaboration avec les professionnels de santé. Quand le cannabis a été autorisé à l'étranger, notamment au Canada, les médecins ne savaient comment le prescrire et du coup ne le faisaient pas. La nécessité de la formation est évidente.

William LOWENSTEIN demande si des formateurs étrangers pourront faire bénéficier les médecins de leur expérience, ou si la formation sera assurée par des instituts formateurs, eux-mêmes insuffisamment formés.

Nathalie RICHARD répond que les professionnels de santé continueront d'être impliqués. Les modalités seront mises en place par des personnes capables de dispenser les formations.

Un participant remarque l'absence de toxicologue au sein du CSST.

Nathalie RICHARD précise que les centres antipoison ont fait part de leur expérience.

Un participant observe que la mise en place d'une contraception efficace est recommandée pour les femmes en âge de procréer.

Nathalie RICHARD répond qu'il s'agit d'une mesure de précaution générale par rapport à un nouveau produit, dans un cadre d'expérimentation.

Un participant relève que les médecins généralistes sont spécialistes en médecine générale. Il demande si ces derniers se chargeront de la prescription.

Nathalie RICHARD indique que la première prescription sera effectuée dans un centre de référence. Si des généralistes s'y trouvent, ils pourront prescrire le cannabis.

Un participant demande s'il est prévu de travailler sur la validation de tel type de concentration ou de méthode, ou d'un profil de patient.

Nathalie RICHARD répond que l'expérimentation permettra de recueillir des données sur l'efficacité, les effets indésirables, etc. Un suivi spécifique des patients est prévu.

William LOWENSTEIN demande si le projet présenté jette les bases d'une agence nationale du cannabis à usage médical.

Nathalie RICHARD remarque qu'une telle agence, qui existe dans certains pays comme les Pays-Bas, est définie par les conventions internationales.

Un participant souhaite savoir si les femmes qui allaitent seront exclues de l'expérimentation, le THC passant dans le lait.

Nathalie RICHARD répond que c'est une bonne remarque et que cet élément sera certainement pris en compte. Le cadre présenté aujourd'hui n'est pas définitif.

Un participant s'étonne de la prudence affichée, alors que le cannabis est un médicament très sûr. Parallèlement, aucune formation n'est nécessaire pour prescrire du tramadol.

Nathalie RICHARD explique que l'Agence et le CSST ont réfléchi à l'utilisation potentielle du cannabis thérapeutique, ce qui ne les empêche pas de réfléchir également à l'utilisation et au mésusage du tramadol qui est également une préoccupation des autorités sanitaires..

Albert HERSZKOWICZ estime que la « nouveauté » du cannabis entraîne la prudence observée. Les pathologies dans lesquelles le cannabis pourra être prescrit méritent une discussion approfondie. La liste proposée est trop restreinte.

Nathalie RICHARD répond que les experts se sont basés sur la littérature scientifique. Si l'expérience est probante, l'usage du cannabis pourra être étendu à d'autres indications.

Un participant s'inquiète de l'absence de soutien des institutions. L'expérimentation peut-elle être remise en cause dans ce contexte ?

Nathalie RICHARD confirme que l'usage du cannabis nécessite une validation à différents niveaux de l'État. Cependant, les travaux du groupe reposent sur un fondement scientifique et une volonté de sécurisation de la prescription. Le sujet est traité comme la mise en place d'un nouveau médicament.

● **Bernard Rambaud**  
UFCM Icare

---

Bernard RAMBAUD présente l'UFCM. Cette association est composée de médecins, pharmaciens, psychiatres, chercheurs au CNRS et malades. La plupart de ces derniers autoproduisent ; les autres sont aidés par l'UFCM, qui est donc coupable d'exercice illégal de la pharmacie. L'association résulte de la fusion entre l'UFCM Luxembourg et Icare, association de réduction des risques, groupe d'autosupport d'usagers de drogues.

● **Fabienne Lopez et Philippe Andrieu**  
Principes Actifs

---

Fabienne LOPEZ présente Principes Actifs, petite association qui existe depuis 10 ans et n'est composée que de patients concernés par l'usage thérapeutique du cannabis. L'association est soutenue par des médecins, qu'elle consulte régulièrement, pour ne pas souscrire au discours répandu sur les réseaux, selon lequel le cannabis serait la solution miracle. Certaines de ses pratiques sont totalement illicites : l'association a produit des teintures, des suppositoires et des gélules, qu'elle a donné à analyser pour s'assurer que ces produits étaient « propres » et correspondaient à des traitements utilisables. Elle a préconisé la vaporisation il y a plus de dix ans. Principes Actifs a été auditionné par le CSST et a rencontré des parlementaires.

Fabienne LOPEZ estime que la liste du CSST est beaucoup trop restrictive. Certains patients souffrent de douleurs neuropathiques et d'autres de douleurs chroniques ; d'autres enfin, ne souffrent pas d'une sclérose en plaques, mais d'une pathologie voisine ; fibromyalgie, spondylarthrite et migraines ne sont pas mentionnées dans la liste. Celle-ci

ignore donc de nombreuses personnes, qui continueront bien évidemment à faire usage du cannabis thérapeutique.

Principes Actifs a demandé l'aide du CSST sur cette question. L'association souhaite au moins obtenir une dispense de poursuites. Un groupe de parlementaires en fera la demande. En effet, l'usage du cannabis thérapeutique peut envoyer en prison : l'un des membres de l'association a été condamné à un an de prison ferme, malgré de nombreux dossiers médicaux. Un second adhérent, victime de migraine chronique, sera jugé le 3 juillet.

## Discussion

Nathalie RICHARD remarque que l'Agence du Médicament ne peut modifier la loi. Les indications du CSST ne constituent pas un blanc-seing pour l'utilisation du cannabis. Il convient de distinguer champ médical et champ judiciaire.

Fabienne LOPEZ évoque le cas de patients passés au cannabis thérapeutique car leur traitement n'avait pas fonctionné ou les avait rendus malades. Pour ceux qui ne se reconnaissent pas dans les listes, la situation sera problématique pendant les 2 ans de l'expérimentation. De plus, après cette expérimentation, le cannabis disponible proviendra de l'industrie, alors que certains patients ont trouvé des variétés de cannabis qui leur correspondaient. Principes Actifs continue de prôner l'autoproduction (limitée à dix pieds). Celle-ci a été acceptée dans certains pays, notamment en Allemagne et dans certains états des États-Unis et du Canada.

Philippe ANDRIEU rappelle que l'humanité utilise le cannabis pour se soigner et se soulager depuis 2 000 ans. Toutes les préparations existent depuis des siècles. L'association s'est inspirée des usages existants pour les adapter à chaque personne. Le CSST a relevé 5 ratios de cannabinoïdes. Cependant, ceux-ci ne concernent que 2 molécules, alors que la plante en contient entre 60 et 80. Outre le ratio de cannabinoïdes, la synergie de toutes ces molécules agit. 2 variétés de plantes qui possèdent le même taux de cannabinoïdes pourront causer à la même personne des effets différents. Il convient de prendre en compte les personnes qui, après des années de travail, sont parvenues à se soulager elles-mêmes.

Bernard RAMBAUD témoigne : pendant 6 ans, son médecin généraliste lui a prescrit du cannabis Bedrocan qu'il allait acheter aux Pays-Bas. Il regrette que certains médecins généralistes possédant une connaissance en la matière soient exclus d'emblée de l'expérimentation. Quant à la liste des pathologies, l'UFCM l'estime également restreinte. 40 pathologies sont reconnues au niveau européen par l'IACM. Or le CSST en mentionne 4.

Nathalie RICHARD indique que les indications du CSST sont conformes aux pratiques européennes.

William LOWENSTEIN demande ce qu'il en est des seniors. Un spécialiste des pathologies dites du vieillissement participera-t-il aux travaux, afin de pouvoir diminuer, grâce au cannabis, l'usage des antalgiques, antiinflammatoires et anxiolytiques, ainsi que leurs effets secondaires ?

Nathalie RICHARD répond que les indications sont volontairement restreintes pendant la phase expérimentale.

Un participant exprime des doutes concernant l'autoproduction. L'*outdoor* est limitée pour des raisons climatiques ; l'*indoor* requiert un équipement complet. La production industrielle garantit la qualité des produits, alors que le cannabis autoproduit contient métaux lourds, *escherichia coli*, pesticides, etc.

Bernard RAMBAUD répond qu'il doute de la qualité des produits industriels, qui passent aux rayons gamma. L'autoculture implique la responsabilité. Par ailleurs, une récolte à l'extérieur permet de satisfaire un an de consommation.

Une participante remarque que tout nouveau médicament expérimenté à l'hôpital implique un suivi rapproché. L'usage du cannabis commencera à l'hôpital puis pourra être étendu aux médecins généralistes. L'expérimentation permettra parallèlement de mettre en place progressivement la distribution du cannabis thérapeutique au sein de la pharmacie hospitalière, avant une extension à la pharmacie de ville.

Un participant souhaite savoir pourquoi le cannabis suscite autant de précautions et n'est pas proposé en première intention. Les phytocannabinoïdes sont des molécules très sûres, contrairement à d'autres médicaments, dont les effets secondaires sont identifiés.

Un participant estime qu'il convient de ne pas se focaliser sur le débat entre spécialistes et généralistes. Il se déclare favorable au volontariat.

Bernard RAMBAUD objecte qu'en Tchéquie, seuls 17 médecins prescrivent du cannabis sur la base du volontariat. Il souhaite que les généralistes soient intégrés au système. Le volontariat ne doit pas être limité aux spécialistes.

Un participant demande si le nombre de patients éventuellement concernés a été évalué.

Nathalie RICHARD répond que le CSST n'a pas encore déterminé le nombre de patients qui seront visés par l'expérimentation ni les usagers potentiels ultérieurs.

Une participante souhaite savoir si les centres experts qui participeront à l'expérimentation ont déjà été déterminés. Elle suggère que d'autres centres, non universitaires, y soient associés.

Nathalie RICHARD répond que rien n'est exclu pour le moment. Le CSST continuera de s'appuyer sur les sociétés savantes.

Un participant demande s'il est prévu que le médecin prescrive un ratio en THC et CBD, ou si la prescription sera plus générale, le patient se chargeant de tester les différentes solutions.

Nathalie RICHARD répond qu'une phase de titration en lien avec le médecin et le patient est prévue.

Un participant signale que des problèmes d'approvisionnement ont été rencontrés en Allemagne. Comment ces difficultés sont-elles anticipées ?

Nathalie RICHARD indique que cette question reste à définir.

Bernard RAMBAUD demande ce qu'il en est du remboursement des produits.

Nathalie RICHARD confirme qu'une prise en charge semble nécessaire ; cependant, ses modalités sont en réflexion.

Fabienne LOPEZ propose la mise en place d'un bureau ou d'une agence du cannabis, qui permettra aux médecins de faire remonter les inconvénients ou les bénéfices, sans mention du patient, contrairement au registre évoqué.



Nathalie RICHARD confirme que le CSST veillera à faire remonter les informations sur les traitements. La confidentialité des données sera respectée.

Fabienne LOPEZ observe qu'une agence offrirait en outre une solution aux patients dont le médecin est opposé au cannabis par conviction personnelle.

Un participant suggère l'instauration d'une carte électronique de consommateur.

## CANNABINOÏDES EN THÉRAPEUTIQUE : ET DEMAIN ?

Discutant : Pr Nicolas AUTHIER, CHU Clermont-Ferrand

● **Bertrand Lebeau**  
GRECC

Bertrand LEBEAU cite le psychopharmacologue David Nutt, lequel explique, dans *Drugs - Without the Air*, que le cannabis implique de suivre 3 fils rouges. Le cannabis est à la fois la fibre, le médicament et la drogue. Très souvent, l'un est utilisé pour parler de l'autre, ou pour le critiquer. Selon Jack Herer, par exemple, la prohibition du cannabis aux États-Unis en 1937 tient au fait qu'il devenait possible d'industrialiser le chanvre pour en faire des fibres, ce qui aurait constitué une concurrence pour les entreprises productrices de fibres synthétiques. Il s'agissait d'attaquer la drogue pour se débarrasser de la fibre.

L'abandon du médicament a précédé la prohibition de la drogue. Comme l'explique Solomon Snyder dans *La Marijuana* (1971), il fut une époque où, aux États-Unis, les extraits de cannabis étaient couramment utilisés en médecine. Cependant, le cannabis ne présentait aucune des caractéristiques d'un médicament moderne. Il s'avérait impossible d'isoler son principe actif. De plus, ses effets étaient extrêmement erratiques lorsque le produit était pris par voie orale. Enfin, le cannabis était lipophile, mais pas hydrophile. Or un médicament moderne devait (à l'époque) prendre la forme d'une poudre soluble dans l'eau et injectable.

Le cannabis a donc été abandonné vers la fin du XIXe siècle. Il a réapparu dans l'histoire avec l'épidémie de SIDA au début des années 80, en particulier en Californie. Ses propriétés orexigènes ont alors été utilisées. Entre ces 2 dates, son principe psychoactif, le THC, a été isolé, ainsi que des récepteurs aux cannabinoïdes et des endocannabinoïdes. Bon nombre d'éléments et de fonctions restent à découvrir. Cependant, les médecins disposent désormais d'une base scientifique solide concernant le cannabis en tant que médicament.

Bertrand LEBEAU évoque par ailleurs une « malédiction française » : hier (20 juin), alors que le CSST annonçait ses conclusions, le conseil d'analyse économique rattaché au Premier ministre a publié un document de 12 pages intitulé *Cannabis : comment reprendre le contrôle*. L'an dernier, alors que la question du cannabis thérapeutique commençait à être discutée, l'affaire des boutiques de CBD est apparue. Ce type de coïncidences entretient la confusion, dans l'esprit du public, entre la drogue et le médicament.

Selon l'enquête DRAMES sur les décès liés aux médicaments et substances de 2015, le cannabis a été responsable de 10,5 % des décès. Cette enquête a été validée par l'ANSM. Bertrand LEBEAU considère qu'il s'agit d'un mensonge d'État. Il estime scandaleux que la toxicité cardiovasculaire du cannabis (qui figure parmi les 4 arguments avancés récemment par l'Académie nationale de Pharmacie) soit présentée comme une affirmation.

Concernant le travail du CSST, Bertrand LEBEAU estime que la vaporisation du cannabis doit être promue, la toxicité pulmonaire de la fumée du cannabis étant avérée. Il apprécie par

ailleurs la délégation de signature. Il déplore le cadre étroit des indications et relaie la demande de l'UFCM et de Principes Actifs : les personnes qui utilisent actuellement du cannabis à des fins thérapeutiques doivent pouvoir obtenir ce produit, par l'autoproduction ou par un accès « compassionnel ».

Bertrand LEBEAU conclut que la question n'est pas circonscrite à la France. Le 24 juillet, l'Expert Committee on Drug Dependence de l'OMS rendra les conclusions de son travail sur le reclassement du cannabis et des cannabinoïdes.

---

 **Discussion**

Anne BORGNE demande si les allégations sur la toxicité cardiovasculaire du cannabis concernent la substance ou la combustion.

Bertrand LEBEAU invite Nicolas AUTHIER à commenter l'information selon laquelle 10,5 % des décès sont imputables au cannabis.

Nicolas AUTHIER explique que l'étude DRAMES est une étude de médecine légale répondant à un objectif d'imputabilité. Les données ne sont interprétées que si elles s'accompagnent d'analyses toxicologiques. Les chiffres présentés ne doivent pas être utilisés de façon brute, mais expliqués, avec toutes les réserves nécessaires. L'Académie de Pharmacie en a fait une mauvaise utilisation. Indépendamment du taux annoncé, l'étude signifie qu'il conviendra d'être prudent avec les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Bertrand LEBEAU explique que sa critique porte sur la présentation du cannabis comme une substance dangereuse.

Christian SUEUR rappelle les erreurs commises précédemment, par exemple avec l'ecstasy, dont la neurotoxicité a été affirmée à tort. En matière de santé globale, des milliers de paramètres entrent en jeu.

William LOWENSTEIN indique avoir estimé l'étude DRAMES irrecevable lors de la publication. Il travaillait alors au sein de la Direction Générale de la Santé, qui avait alertait sur la très mauvaise présentation de ces chiffres.

Nicolas AUTHIER observe que cette étude ne constitue pas un point bloquant dans les discussions sur la mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique.

Bertrand LEBEAU objecte que l'étude DRAMES et les publications de l'Académie de Pharmacie créent une « ambiance » scientifique négative.

Anne BORGNE rappelle que les substituts nicotiques ont également été accusés, à leur sortie, d'augmenter la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Elle rappelle en outre que le tabac cause des infarctus du myocarde chez le sujet de moins de 40 ans à cause de la combustion, et non de la nicotine. Annoncer que le cannabis entraîne des risques cardiovasculaires risque de s'avérer contreproductif pour la mise en place du cannabis thérapeutique.

---

 **Réalité juridique de l'usage thérapeutique**

 **Yann Bisiou**

Juriste spécialisé « Droit de la drogue »

Yann BISIQU estime exemplaire la façon dont le débat sur le cannabis thérapeutique a été mené. Il loue la transparence du processus du CSST. Il cite par ailleurs le cas des 2 malades dont la plantation de cannabis a été découverte fortuitement par la gendarmerie suite à un cambriolage. Le cannabis était notamment utilisé sous forme de cataplasmes et partagé avec quelques amis malades. L'argent des malades a été saisi ; ces derniers ont dû s'acquitter d'un « droit de procédure » de 127 euros. Yann BISIQU estime que ces victimes devenues coupables sont symptomatiques.

99 % des poursuites engagées contre les malades sont illégales, surtout lorsque ceux-ci pratiquent l'autoculture. La culture est en effet considérée par le droit français comme un crime justifiant la saisine de la cour d'assises spéciale. Pour éviter les poursuites, les procureurs requalifient en détention ou usage de stupéfiant. Un malade qui cultive son cannabis doit donc revendiquer cette culture et exiger la saisine de la cour d'assises spéciale, ce qui devrait lui éviter les poursuites.

Le défi n'est pas de légaliser le cannabis thérapeutique, mais de le rendre effectivement disponible aux patients. La plupart des pays européens autorisent le cannabis thérapeutique, mais son accès reste difficile.

Yann BISIQU fait part de sa perplexité quant à la mise en œuvre de l'expérimentation. Les délais sont tendus et les conditions trop strictes. Concernant les prescripteurs, le Luxembourg avait opté pour le même dispositif avant de le modifier après quelques mois, faute de médecins. Quant aux précautions relatives aux femmes enceintes, différents travaux américains concluent que le risque est quasi nul.

D'un point de vue juridique, une modification du Code de la Santé Publique peut être effectuée. Cependant, le cannabis thérapeutique n'a pas été défini, ni la notion de « standardisation ». Par ailleurs, si le risque d'accident est relativement faible, le risque de sanction paraît très élevé. Rien n'est prévu pour prémunir le patient contre le dépistage en entreprise.

Yann BISIQU relève en outre l'autopoïèse de la prohibition : la loi trouve en elle-même sa propre justification, sans évaluer ses résultats. En moyenne, la législation sur les stupéfiants est modifiée tous les 7 à 9 mois, et ce depuis 48 ans.

L'approche clinique a été privilégiée. Or elle ne permet pas une approche en termes de santé publique et constitue donc un frein au projet. Yann BISIQU propose d'adopter une vision plus large, en distinguant 3 catégories de cannabis thérapeutique :

- cannabis médicament (soumis à AMM ou ATU) ;
- cannabis produit réglementé dans l'intérêt de la santé publique (pour répondre à une demande sociale en l'absence de consensus médical) ;
- cannabis « bien-être » (produit très peu dosé utilisé dans une perspective de RDR).

S'agissant des accidents, un participant estime que le danger du cannabis est lié aux mélanges avec alcool et médicaments.

Une participante indique que le cannabis a été légalisé en octobre 2018 au Canada. Depuis cette date, une seule arrestation a été dénombrée et le nombre d'accidents n'a pas augmenté.

Un participant précise que les États américains qui ont légalisé le cannabis ont enregistré une hausse des accidents liés à cette substance, mais pas une hausse globale, l'implication des opioïdes et des benzodiazépines ayant reculé.

Un participant demande si le cannabis, qui ne peut pas recevoir une AMM ni être un médicament, recevra un statut exceptionnel pour l'expérimentation. Ce statut évoluera-t-il ultérieurement ?

Nicolas AUTHIER observe qu'un produit peut être un médicament sans recevoir une AMM. Le Comité a demandé la prise en charge du cannabis pendant l'expérimentation, ce qui ne résoudra pas la question de la prise en charge par l'assurance maladie en cas de généralisation.

Un participant estime que la généralisation ne pourra pas être fondée sur un modèle de préparation pharmaceutique.

Nicolas AUTHIER ne partage pas ce point de vue. Le cannabis peut être classé dans la pharmacopée européenne – ce qui permettra d'éviter une certaine ambiguïté entre les différents usages du cannabis (thérapeutique ou « bien-être »).

Un participant insiste sur les conséquences d'un développement de l'usage du cannabis sur la législation routière. En effet, la loi ne condamne pas la conduite sous influence d'un stupéfiant ; un conducteur peut être condamné *a posteriori*, sur la base d'une trace de stupéfiant.

Un participant demande si la question de l'herboristerie a été étudiée par le CSST pour ce qui est de la filière de dispensation.

Nicolas AUTHIER répond par la négative. Il est prévu d'utiliser, pour l'expérimentation, le circuit de la dispensation des médicaments. Nicolas AUTHIER relève par ailleurs que le cannabis reste un produit stupéfiant, ce qui implique des contraintes.

Un participant rappelle que le ministère de la Justice peut éditer une circulaire pour la période de l'expérimentation.

Yann BISIOU objecte qu'un citoyen ne peut être responsable pénalement d'une pratique que la loi autorise. La simple expérimentation devrait suffire en tant que justificatif – même s'il serait préférable de sécuriser le dispositif.

Un participant souhaite savoir si le vaporisateur utilisé par les patients sera pris en charge.

Nicolas AUTHIER répond que la question fera l'objet d'une discussion. Une location pourra être prévue.

 **William Lowenstein**  
SOS-Addictions

William LOWENSTEIN constate avec enthousiasme la réapparition d'un intérêt mondial pour le système endocannabinoïde. Cette réapparition a lieu à une période charnière, car les médicaments de la neuropsychiatrie ont montré leurs limites. L'exploitation du système endocannabinoïde aboutira à la création d'un grand nombre de médicaments. Après les antibiotiques et les corticoïdes, elle devrait constituer une avancée majeure dans l'histoire de la médecine.

## CONCLUSION

Anne BORGNE, présidente du RESPADD

Anne BORGNE salue la richesse des interventions et remercie l'APHP, la MNH, la DGS, la MILDECA ainsi que l'ANSM. Les prochaines rencontres du RESPADD, organisées en collaboration avec le Groupement Addiction Franche-Comté, auront lieu à Dôle les 18 et 19 juin 2020. Elles porteront sur le thème « Addiction et psychiatrie ».