

# RéPI 82

## **CANNABIS MÉDICAL & VIH**

### *JE NE ME DROGUE PAS, JE ME SOIGNE*

Depuis la nuit des temps, le cannabis est utilisé pour apaiser ou soigner les malades. Cette pratique a été oubliée et le cannabis est devenu une drogue dont seuls les effets psychotropes ont été retenus. Aujourd'hui, la communauté scientifique revient sur cet oubli et le cannabis est à nouveau inscrit dans la pharmacopée, en tout cas dans certains pays.

Alors même que le cannabis peut avoir des effets extrêmement positifs sur les personnes vivant avec le VIH, la France accuse un retard dans ce domaine.

Pourtant le cannabis peut être utilisé pour calmer les neuropathies, redonner de l'appétit, retrouver le sommeil, se relaxer... Il peut être utilisé en complément des thérapies usuelles pour ces symptômes ou les remplacer. Le cannabis est bien plus qu'une drogue illégale, c'est aussi un médicament.

L'objectif de cette Répi est de faire un bilan des connaissances des effets du cannabis chez les personnes vivant avec le VIH. Mais aussi de présenter les démarches existantes pour accéder au Marinol, seul médicament contenant du THC en France, les risques légaux pour les consommateurs/trices de cannabis naturel et les possibles alternatives. Et enfin, d'appréhender les méthodes de consommation du cannabis naturel afin d'en diminuer les risques sanitaires.

## **invitéEs**

**Anne Pelet** - médecin, Unité des dépendances du CHU de Genève

**Bertrand Lebeau** - président de la Coordination pour l'Étude du Cannabis Thérapeutique (CECT)

**Fred Navarro** - commission Drogues et Usages d'Act Up-Paris

## **Fred Navarro**

### **Témoignage**

Je suis militant d'Act Up depuis sept ou huit ans, séropositif depuis 1989 ; j'ai déclaré un stade sida au début des années 2000. Il se trouve que j'avais connu dans mon parcours de vie, dans mes jeunes années, le cannabis, récréatif. C'était plutôt pas mal, mais à cause de mon métier, de mes différents travaux, j'ai arrêté petit à petit de consommer du cannabis. Quand je me suis retrouvé en stade sida par une encéphalite à cryptococcose, les douleurs étaient tellement insupportables que j'étais traité par de la morphine. Après se sont installées des douleurs lancinantes, des neuropathies dans tous les membres avec des problèmes. L'encéphalite m'a désorganisé le corps, je n'avais plus de coordination des membres. Il m'a fallu réapprendre à marcher, à manger, à faire plein de choses...

J'avais du Sevredol® et pour les neuropathies, on me donnait du Di-Antalvic ou quelques cachets d'Aspirine qui ne suffisaient pas. Du coup, tout seul, dans mon coin, je suis retourné voir le cannabis, et particulièrement l'herbe. Ça m'a fait tout arrêter petit à petit, sauf la trithérapie, et c'est le seul médicament que je prends. Le soir, je fume deux pétards d'herbe. Pour l'instant je fume parce qu'en France on n'a pas de possibilité de se faire prescrire du cannabis, on n'a pas non plus le matériel qui va avec. Il existe du matériel qui permet d'inhaler de la vapeur de produit actif pur, c'est-à-dire du THC. Mais voilà on n'a pas toutes ces fournitures ici. Du coup je suis obligé de fumer ou de manger quelques gâteaux arrangés.

Enfin voilà, j'ai retrouvé de l'appétit – je fais 50kg, et encore, je suis large – ce n'est pas un luxe pour moi que d'avoir de l'appétit. Je n'ai plus de douleurs. Et je vis, à peu près, en harmonie avec mon VIH. Je n'ai pas besoin de somnifères, d'anti-dépresseurs... Je n'ai plus besoin, devrais-je dire. Parce qu'en fumant mes deux pétards le soir, j'ai faim, et puis après je peux aller rêver un petit peu.

Le problème c'est que quand je vais chercher mes produits dans la rue - je ne compte pas les arnaques - je suis obligé de tester la teneur en THC avant de trouver exactement ce qu'il me faut. Du coup je perds du temps dans la recherche de la quantité juste nécessaire à me donner de l'appétit et à enlever les douleurs. Si on me prescrivait, s'il y avait de quoi permettre de produire du cannabis, il y aurait toujours les mêmes dosages de THC. Là, ce n'est pas le cas.

## **Anne Pelet**

### **Lien entre VIH et cannabis**

#### **Récapitulatif des effets du cannabis sur l'organisme humain**

- **Au niveau pulmonaire**, on décrit une augmentation de l'effet irritant sur les bronches. Il y a eu toute une controverse sur le cancer – on ne pense pas forcément que ça augmente le cancer, pour l'instant on ne sait pas. Il semblerait qu'il y ait également une diminution de l'asthme, mais pas si le cannabis est fumé.
  - **Au niveau neurologique**, on décrit clairement une diminution des douleurs.
  - **La question de la psychose** reste ouverte : le cannabis est décrit dans certaines études comme pouvant déclencher des psychoses. D'autres études sont plus hésitantes. En fait les grandes études menées ne permettent pas vraiment de savoir.
  - Dans les effets, on constate bien sûr **l'augmentation de l'appétit**.
  - Le constat d'anomalies cardiaques est très rare.
  - **Au niveau du système endocrinale** - donc du système de la reproduction -, on sait que le cannabis va diminuer la testostérone chez l'homme et également la fertilité.
  - **Au niveau immunitaire**, le cannabis est clairement ce qu'on appelle un immunomodulateur donc il va changer et moduler l'immunité humaine.
  - **Au niveau ophtalmologique**, il est connu pour réduire la pression intraoculaire.
- On connaît depuis les années 80 un récepteur au cannabis qu'on a appelé le CB1, qui est dans le cerveau et qui est responsable de l'effet psychoactif du cannabis. On a découvert un peu plus tard un autre récepteur - un lieu où le cannabis va se lier dans le corps humain -, qu'on a appelé CB2, qui se trouve essentiellement dans les cellules immunitaires. Au début, on a pensé que ce n'était que les cellules immunitaires et puis ensuite, on s'est rendu compte que c'était aussi dans le cerveau, dans l'os, le tube digestif, dans le foie (mais seulement en cas d'inflammation ou de maladie), dans les yeux.
- **Au niveau neuronal**, on a vu que quand un cerveau est enflammé ou malade (cas par exemple de la maladie d'Alzheimer, ou de douleurs types neuropathiques - c'est-à-dire provoquées par une atteinte nerveuse), ce récepteur CB2 va être exprimé au niveau du cerveau et il y aura une activité claire, à ce niveau là, du cannabis. Et ce récepteur va agir principalement dans la modulation de la douleur. On sait par exemple que quand on injecte des agonistes\* purs de ce CB2 – donc pas du THC, mais vraiment des molécules totalement artificielles – on va diminuer la douleur.

## Quoi de neuf ?

### Focus sur les dernières études

Récapitulons les études de 2005 à 2010. Beaucoup montrent un effet positif du cannabis, en particulier dans les douleurs neuropathiques et la stimulation de l'appétit, maintenant largement démontrée chez les personnes qui ont des cancers ou des gens porteurs du VIH et/ou malades du sida. La sclérose en plaque est aussi une maladie où l'on a vu une utilité du cannabis. Il y a également plusieurs cannabinoïdes - des molécules présentes dans le cannabis -, qui ont pu être synthétisées, comme le Dronabinol (Marinol®), le Cannabidiol, ou le THC pur, synthétique. Il y a aussi deux substances intéressantes à l'étude, qui sont des extraits de plantes naturelles, par exemple le Sativex® et le Cannador®. C'est intéressant parce qu'elles ont des effets un peu différents des autres.

#### Etudes 2005-2009 :

Nouvelles études 2005- 2009		
Pathologie	Nbre d'études	Total de patients ds études
Douleur neuropathique	11	631
Douleur expérimentale	4	63
Sclérose en plaque, spasticité	9	1300
HIV/SIDA	4	118
Glaucome	1	6
Problèmes intestinaux	2	82
Nausée/ vomissement / appétit	2	228
Schizophrénie	2	55
Autre	2	80
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>2563</b>

Il y avait 37 études différentes, en particulier sur les douleurs neuropathiques, mais aussi la sclérose en plaque, la spasticité (les gens qui ont eu une attaque puis qui ont des muscles trop rigides qui deviennent dysfonctionnels) et également sur le VIH-sida. Le nombre de patients étudiés était environ de 2600. Ce ne sont que des études randomisées, c'est-à-dire où l'on a tiré au sort les gens au hasard.

Les résultats montrent qu'il y a une meilleure tolérabilité des formes « naturelles » (les extraits de plantes) par rapport aux molécules synthétiques. Il y a une étude au niveau de la généralisation des traitements du cannabis : c'est une étude où sont donnés 22 mg/j de THC (Sativex®) chez des volontaires qui n'étaient pas consommateurs de cannabis préalablement. C'est intéressant parce qu'on se dit que pour les gens qui ont déjà consommé, pourquoi pas, mais pour les autres ? C'est une question qu'on se pose lorsqu'on développe un médicament : est-ce que tout le monde le supporte ou non ? Il n'y avait pas de trouble de la mémoire constaté - c'est quelque chose que l'on craignait. A noter tout de même,

lorsqu'on allait vers des hautes doses, une tendance à augmenter l'agressivité ; certains ont même décrit des pensées de type paranoïa, mais seulement dans les dosages trop élevés.

Au niveau du sida, les études ont sélectionné des patients avec des pertes de poids et ont montré un bon effet du cannabis, surtout le cannabis fumé. Mais il y avait aussi, surtout à hautes doses, des troubles de la mémoire, de la fatigue et parfois même de la sédation.

Une des études concernait du cannabis fumé chez des patients qui en avaient déjà fumé et on avait clairement une augmentation de l'apport calorique, sans effets secondaires. Par contre, quand on donnait le dronabinol (molécule synthétique), on avait, à haute dose (30 mg), des effets secondaires chez 1/5ème des participants.

Une deuxième étude a montré à peu près la même chose : un apport calorique qui dépendait de la dose inhalée (plus ils en prenaient, plus les gens prenaient du poids).

Et puis une troisième étude, avec cette fois des neuropathies liées au VIH : soit les gens prenaient du cannabis fumé, soit ils prenaient un placebo – sans le savoir parce que c'était bien fait. C'était trois fois par jour pendant cinq jours et clairement les personnes qui avaient le cannabis avaient nettement moins de douleurs. Par contre, dans cette étude, des effets secondaires sont mentionnés.

Dans une autre étude, a été donné pendant quelques jours du cannabis fumé, à des doses assez importantes – et puis, en alternance, quelques jours avec le placebo et à nouveau quelques jours avec le cannabis. Cela a également montré un meilleur contrôle de la douleur, en particulier avec le cannabis fumé, même si, là aussi, quelques patients ont décrit des effets secondaires. »

#### Utilisation du cannabis pour réduire les symptômes liés au VIH

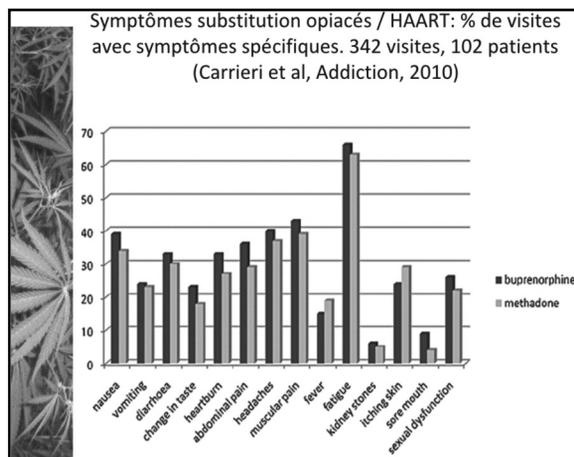
Utilisation du cannabis pour réduire symptômes liés au HIV		
Table 4. Reasons for Using Cannabis		
Purpose	n	%
Treat symptoms	77	54
Aid relaxation	121	85
Reduce anxiety	94	66
Relieve depression	75	52
Reduce symptom frequency	29	20
Increase energy levels	15	11
For a 'high'	62	43

○ 97% amélioration de l'appétit, et 94 % amélioration des douleurs (quand symptôme est présent)  
○ Problème rencontré: perte de mémoire, liée pour les patients à l'utilisation du cannabis

54% des usagers déclarent recourir au cannabis pour traiter leurs symptômes liés à la maladie, 85% pour l'aide à la relaxation, 66% pour réduire l'anxiété, 52% pour diminuer la dépression et 43% pour « se défoncer ». 97% annoncent une nette amélioration de l'appétit et des douleurs. Certains pensent que ça entraîne des problèmes de mémoire ; Les consommateurs sont plutôt des hommes, plus âgés, avec plus d'années de vécu avec le VIH.

Souvent, les gens qui ont recours à des traitements de substitution (Méthadone, Subutex®) ont aussi plus tendance à utiliser le cannabis. Concernant le lien entre les trithérapies et les traitements de substitution, il y a des interactions qui sont connues, mais avec peu d'applications cliniques. Par exemple, on sait que la Méthadone augmente le taux d'AZT d'environ 40%, avec donc l'augmentation des effets secondaires de l'AZT. Stocrin® et Viramune® vont eux diminuer le taux de Méthadone dans le sang (40% à 60%). Problème : là aussi, la Méthadone n'est pas toujours adaptée...

#### Traitement de substitution et trithérapie



Il s'agit de 102 patients avec 342 visites. Ce sont des patients sous substitution (principalement Méthadone), avec une trithérapie. On voit que le symptôme le plus important est la fatigue, suivie par la nausée, les maux de tête, douleurs abdominales, etc.

Les douleurs neuropathiques sont fréquentes en particulier avec le Videx®, le ddl, le Norvir®. Je vous rappelle que le Videx® et le ddl ne sont pratiquement plus utilisés, mais ça vaut quand même la peine de les évaluer avec un spécialiste, de changer de trithérapie s'il y a besoin et si c'est possible, et de ne pas sous-évaluer non plus les possibilités de carences - vitaminiques notamment - , qu'on oublie trop souvent, tellement on est focalisé sur le VIH. D'autres problèmes : médication, alcool, etc. peuvent aussi jouer un rôle important.

#### Les mauvaises nouvelles : hépatite C et cannabis

Le cannabis fait que le corps emmagasine plus de nourriture, mais malheureusement, au niveau du foie, il fait la même chose, et va faire pratiquement un « foie gras », ce qu'on appelle une stéatose. C'est le même mécanisme. On voit clairement chez les patients qui ont une hépatite C et qui fument du cannabis (ou en consomment sous une autre forme), qu'il y a une accélération de la destruction hépatique via ce mécanisme. C'est une très mauvaise nouvelle parce que la plupart de mes patients qui fumaient du cannabis avaient malheureusement aussi une hépatite C. Pas tous, mais une grande partie.

Mon expérience clinique m'a confirmé ces dernières années ce qui est dit dans la littérature : l'hépatite C va davantage tuer les patients VIH+ que le virus du sida.

Malheureusement, l'hépatite C est plus fréquente chez les anciens patients toxicodépendants, qui eux-mêmes sont aussi plus fréquemment utilisateurs de cannabis.

Finalement, la question concerne le risque pour l'utilisateur de privilégier les effets à court terme (par exemple avoir moins de nausées), plutôt qu'à long terme. C'est un grand débat et je pense qu'on n'a pas de réponse pour l'instant.

Côté pratique clinique, en Suisse, on a le Dronabinol,. Sur le canton de Genève, il y en a pas mal, mais dans d'autres, c'est pratiquement inexistant. Après il y a la Finlande, l'Italie, etc. où il y a du cannabis médical. En Allemagne, de nouvelles formes, en particulier du Sativex®, sont à l'étude.

En pratique clinique, il est possible de prescrire, mais c'est parfois compliqué. En tant que patient, il faut se rendre compte que pour les médecins qui n'ont pas d'expérience des substances liées à l'addiction, avec des idées pas forcément justes dans la tête, parfois ça peut mettre du temps. Je l'ai vécu personnellement : une fois dans une consultation VIH, un patient nous a demandé du cannabis pour ses douleurs parce qu'il avait du mal à s'approvisionner. J'étais beaucoup plus jeune et j'ai demandé « qu'est-ce qu'on fait ? », et on s'est dit qu'on n'allait pas lui donner. Il y avait la possibilité légale et on ne s'est même pas informé ! Parfois c'est juste de l'ignorance.

#### Certificat médical d'utilisation

En Suisse, on remet au patient un « certificat médical d'utilisation », qui atteste que « le patient consomme du cannabis thérapeutique parce qu'il a telle ou telle maladie » – que l'on détaille ou pas, selon ce que préfère le patient. Cela n'a aucune valeur légale, mais en cas de problèmes liés à

l'approvisionnement ou à la plantation de cannabis, ça peut aider (on l'a vu clairement à Genève) : il n'y aura pas de condamnation.

D'après mon expérience, les patients gèrent eux-mêmes cela et ne m'impliquent pas tellement. Les patients me disent « je consomme, ça m'aide », mais on m'a rarement demandé ce que j'en pensais, si j'avais des conseils.

En Suisse, la vente, la consommation et la possession de cannabis sont illégales. On peut prescrire le Dronabinol, mais c'est assez compliqué, il faut fournir un certain nombre de papiers. Les indications sont : nausées, vomissements, pertes de poids en cas de traitement anti-cancéreux et anti-VIH, spasmes en cas de sclérose en plaque, et douleurs neurogènes.

### **Cannabis médical et santé publique**

Il faut savoir qu'en gros, entre le moment où l'on dépose le brevet pour une molécule et sa mise sur le marché, se passent environ quinze ans, avec des tas et des tas de phases de test du médicament. Le nouveau médicament doit être efficace mais également inoffensif. Légalement, tout le processus est géré par l'État, mais en fait, ce sont plutôt les entreprises pharmaceutiques qui entrent en jeu : ce sont elles qui ont l'argent.

Un nombre croissant d'études montrent clairement les effets positifs du cannabis pour tous les problèmes qu'on a cités. Mais il y a une difficulté à se positionner entre les désirs des patients – parce qu'on a des patients assez militants –, et les lois qui, en général, en Europe, qui considèrent le cannabis comme illégal. D'autant plus qu'il y a peu de traitement sur le marché et qu'ils sont difficiles d'accès.

Du coup, les questions sont : pourquoi peut-on cultiver le pavot et le commercialiser sous forme de morphine alors que c'est aussi une drogue ? doit-on commercialiser le cannabis via des votes populaires ou des processus de reconnaissance scientifique – ou les deux ? le processus scientifique est-il totalement neutre ? Je pense que les scientifiques sont parfois lents à voir des évidences, et je ne pense pas qu'au cannabis mais également à d'autres plantes, comme le millepertuis. Ça a été très long pour que les médecins reconnaissent que ces petites plantes vertes pouvaient aider. Et puis, quel est l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques ?

C'est un peu une course d'obstacle : il y a les lois, le côté médical, les études, et puis le patient, au milieu, qui saute, mais sans cheval...

Globalement, les choses avancent. La plupart des études de ces cinq à dix dernières années montrent l'efficacité du cannabis. Dans beaucoup de pays, la prescription de Dronabinol est de plus

en plus reconnue. Certains pays comme le Canada reconnaissent aussi la prescription d'extraits comme le Sativex®. Le changement de législation est lent, mais bien réel, et va dans la direction d'autoriser le cannabis, voire de le dépénaliser. L'industrie pharmacologique s'intéresse à cette molécule de façon de plus en plus importante. Les médecins sont parfois un peu en retard, mais de plus en plus conscients de son utilité. Certains ne le sont pas, je crois qu'il faut être clair là-dessus, tout le monde n'a pas forcément ces connaissances-là. Nous ne sommes pas toujours à l'aise avec l'aspect illégal du produit, mais si l'on en croit les statistiques - avec un nombre croissant de prescriptions de Dronabinol.

Côté patient, comme côté soignant, je pense qu'il y a une action à mener via les médias, via la sphère politique, pour faire évoluer les consciences, autant dans le monde des soignants que dans le monde politique.

Le cannabis est un médicament, comme un autre : c'est une substance qui a des effets notables. Il faut faire attention ni à le diaboliser, ni à l'angéliser. Le risque, si on dit que c'est le médicament miracle, c'est qu'à un moment certaines personnes ne le supportent pas et soient déçues. C'est bien de rentrer dans un processus de connaissance où l'on peut peser les choses tout en reconnaissant les effets secondaires – en particulier sur l'hépatite C, qui me préoccupe beaucoup.

En conclusion, si les gens ont des problèmes liés à une trithérapie, la première chose à faire c'est d'en parler à son médecin. J'ai beaucoup de patients qui ne parlaient pas de leurs symptômes parce qu'ils se disaient « c'est normal, j'ai une trithérapie alors je dois souffrir », avec cette idée un peu désuète des années 90, où les trithérapies étaient très dures, qu'il fallait supporter ça et qu'on était déjà bien content d'être vivant. Non, parlez-en à votre médecin ! Ajustez la trithérapie si possible, vraiment, beaucoup de mes patients avaient peur et il y a beaucoup de gens qui allaient mieux une fois qu'on ajustait la trithérapie. S'il y a une substitution d'opiacé, procédez à un dosage de la Méthadone, là je pense que c'est fondamental et que ce sera dans les pratiques cliniques des dix prochaines années, ce sera standardisé. Malheureusement, être conscient de cet effet avec l'hépatite C, le cas échéant. Discuter avec son médecin de son usage du cannabis, je pense que c'est important. Et puis se poser la question d'un traitement avec du Dronabinol, s'il y a besoin, même si on m'a dit qu'en France c'était un vrai parcours d'obstacles.

**Gérald Sanchez** (Act Up-Paris) :

Pour compléter la présentation d'Anne Pelet : quand vous parliez du Stocrin®, c'est ce qu'en France on appelle le Sustiva®.

Par ailleurs, ce qui est étonnant c'est quand vous dites que vos patients demandent peu de conseils pourtant quand on voit votre intervention, on ne peut pas dire que vous ayez des problèmes à vous positionner sur la cannabis thérapeutique... et donc les patients vous parlent de leur consommation mais ne font pas le pas de vous demander des conseils. Or moi j'ai remarqué souvent que le contexte répressif dans lequel on est, si ça n'incite pas les médecins à parler, de la même manière, ça n'incitera pas les usagers. Du coup, la suggestion, c'est que peut-être que la prochaine fois que quelqu'un vous décrit sa consommation, lui dire que vous vous êtes disponible s'il a besoin de conseil, pour favoriser le dialogue.

Un commentaire par rapport à ce que disait Fred Navarro sur le fait qu'en France on n'a pas d'inhalateur : il y a plusieurs modèles d'inhalateurs qui sont vendus, non pas pour inhaler du cannabis, mais comme outil qui va avec des prescriptions de phytothérapie, donc disponibles de façon légale.

Deuxième chose, c'est vrai que dès qu'on parle de cannabis thérapeutique, tout le monde pense au THC, en se disant que c'est ça qui fait tout. Or, si le THC est la première des molécules actives - découverte il y a longtemps dans les années soixante -, depuis on a découvert plus précisément des tas de choses. Le THC c'est la molécule psychoactive, celle qui nous stone, mais quand on parle de cannabis thérapeutique, c'est peut-être pas principalement le THC qui est responsable.

C'est là que la découverte des récepteurs au cannabis a permis de développer des antagonistes qui permettent de bloquer l'effet de stone, ce qui a été développé pour le Sativex®. On sait qu'en bloquant cet effet de stone, on a découvert les contraintes du stone - il y a des gens qui ne supportent pas ça -, et donc dans ces cas-là, avoir des thérapeutiques qui ne soient pas psychoactives peut présenter un intérêt. Et ça permet de recadrer vraiment le débat du cannabis thérapeutique en le séparant du cannabis récréatif. Parce que, **contrairement à ce que l'on peut croire, le débat sur le cannabis thérapeutique, en tout cas tel qu'on le perçoit à Act Up, ce n'est pas un débat déguisé de recherche pour se défoncer la tête, on est assez grand, on n'a pas besoin des médecins pour ça.**

## **Bertrand Lebeau**

J'avais envie de vous donner les quelques étapes historiques qui permettent de comprendre cette histoire de cannabis thérapeutique parce que c'est une histoire plus compliquée qu'elle en a l'air. En particulier, il y a une chose qui est tout à fait troublante, c'est que **le cannabis comme médecine a été abandonné bien avant la prohibition du cannabis comme drogue récréative**. A partir de la fin du 19ème et du début du 20ème siècle, on utilise de moins en moins le cannabis dans le champ médical. Ce n'est qu'en 1937 par exemple qu'aux Etats-Unis le cannabis récréatif est interdit. Alors que s'est-il passé ?

**L'histoire moderne des drogues – je ne vais pas remonter à l'Empire romain – a deux siècles :** la morphine est isolée de l'opium en 1805 et ensuite pendant tout le 19ème siècle, on va isoler les principes actifs des plantes qui sont habituellement les alcaloïdes. La chimie de l'époque permet tout à fait de faire ce travail. Donc on isole la morphine puis on isole un autre alcaloïde de l'opium, la codéine. On isole la cocaïne dans les années 1860, ainsi que d'autres principes actifs qui ne sont pas nécessairement psychoactifs. On isole les principes actifs des plantes. Avec le cannabis, on n'y arrive pas. On ne comprend pas pourquoi, mais on n'y arrive pas. Première difficulté. Je vais un peu vite, mais le cannabis est réapparu dans la pharmacopée occidentale à partir des années 1840, en particulier grâce aux travaux d'un médecin qui s'appelle O'Shaugnessy, qui travaillait en Inde. Entre le milieu et la fin du 19ème siècle, il a été très largement utilisé dans un très grand nombre d'indications et sous différentes formes. La deuxième difficulté c'est qu'on se rend assez vite compte que le cannabis est hydrophobe, il n'aime pas l'eau et se lie plutôt aux graisses. Et ça, c'est assez embêtant parce qu'à l'époque un médicament moderne, c'est un médicament qui de préférence se présente comme une poudre, qui est soluble dans l'eau et, idéalement, injectable.

**Le cannabis ne répond donc à aucune des caractéristiques de ce qui est en train de devenir, à la fin du 19ème et au début du 20ème siècle, un médicament moderne.** Et c'est pour ces raisons-là qu'il est abandonné. Il y a une autre raison qui explique cet abandon, observée lorsque le cannabis est consommé par voie digestive - qui est de loin la voie la plus lente (la rapidité des voies d'intromission des substances psychoactives dans le corps c'est d'abord fumer, ensuite injecter, puis sniffer, et enfin ingérer - ceux qui ont consommé des space cakes savent bien la différence entre le type et la cinétique d'effets que ça produit et la cinétique d'effets que produit un joint). On se rend compte que les effets digestifs du cannabis sont

extrêmement erratiques, suivant les personnes, suivant qu'ils aient mangé ou pas mangé, on a du mal à avoir des éléments de reproductibilité. Cette liste d'inconvénient fait que finalement le cannabis est abandonné pour toutes sortes de médicaments absolument modernes. Et encore une fois, il y a ce paradoxe incroyable qui est que lorsqu'il est interdit comme drogue récréative, ça fait bien longtemps que, d'une certaine manière, il a disparu de la pharmacopée.

#### **Dans quelles circonstances réapparaît-il ?**

Je crois que tout le monde le sait, il réapparaît à l'occasion de l'épidémie de sida, en Californie dans les années 80, avec une de ses propriétés intéressantes qui est son **effet orexigène**, son effet de stimulation de l'appétit. De manière paradoxale, on dispose de substances extrêmement puissantes pour couper l'appétit. La plupart des stimulants, la cocaïne, les amphétamines, etc, coupent l'appétit de manière radicale. Mais on dispose de peu de substance qui stimulent l'appétit. Il s'avère que le cannabis stimule l'appétit, plutôt pour les choses sucrées, mais il y a une stimulation de l'appétit, à l'époque où il n'y a pas de traitement chez les patients VIH, que les gens sont très fréquemment confrontés à des amaigrissements tout à fait impressionnants, à des syndromes cachectiques et que le cannabis présente cet intérêt de stimuler l'appétit et que c'est comme ça que dans ces années-là, il réapparaît. Entre temps, il s'est quand même passé un événement important : en 1964 un très grand chimiste et pharmacologue israélien, qui s'appelle Raphaël Mechoulam, isole le principal principe psychoactif du cannabis, le THC. On est en 1964 donc cent soixante ans après que la morphine ait été isolé de l'opium. Ce n'est pas la même chimie, c'est une chimie beaucoup plus compliquée, mais 1964 c'est aussi l'année où la période où le cannabis va devenir le symbole de la contre-culture, de la génération de ces années-là et où la consommation de cannabis, en tout cas dans le monde occidental, va beaucoup augmenter.

#### **Alors qu'est-ce qui fait que cette question du cannabis thérapeutique a tant de mal à avancer ?**

Je pense que globalement le mouvement est bon, mais il est lent. Et ce sont vraiment des raisons de fond. Première raison. Pour l'immense majorité des gens, qui sont prohibitionnistes - qui pensent que les drogues sont dangereuses et qu'il faut les interdire - le cannabis thérapeutique, c'est **le faux-nez de la légalisation du cannabis récréatif**. Et ça, c'est un énorme problème parce que cette histoire de cannabis thérapeutique, c'est une vraie question. Or, il n'a pas de lien mécanique avec la question du cannabis récréatif. J'irais même plus loin, de manière un tout petit peu provocante, en disant qu'il arrive parfois à certains anti-

prohibitionnistes d'instrumentaliser le cannabis thérapeutique par rapport au cannabis récréatif, ce qui là aussi complique beaucoup les choses.

Il y a un deuxième problème, qui est un vrai problème, c'est la question des galéniques. Aujourd'hui, **quelle que soit la sympathie qu'on peut avoir pour le cannabis, on ne peut pas imaginer qu'un médicament se présente sous une forme fumable**. C'est comme ça. La fumée est toxique, elle comporte toutes sortes de substances qui ont une grande toxicité pour les poumons et pour les bronches, ça fait longtemps qu'il n'y a plus de médicaments qui se présentent sous une forme fumable. Il existe en Hollande une structure officielle qui s'occupe de cannabis thérapeutique et la première chose qu'ils disent quand ils parlent de cannabis thérapeutique, c'est qu'un joint fumé ça ne peut pas être du cannabis thérapeutique. Alors, quelle est la réponse à cette question ? Il y a un certain nombre de galéniques qui existent aujourd'hui qui sont des galéniques non-fumables. On parlait du Dronabinol, du Marinol®, ça se présente sous forme de gélules, mais c'est la voie digestive et c'est une voie lente, c'est une voie compliquée, c'est une voie un peu erratique, donc elle n'est pas simple.

En plus, il y a d'autres difficultés : le THC est le principal cannabinoïde psychoactif mais il y en a beaucoup d'autres et il y a beaucoup d'études qui montrent que l'utilisation du THC seul a des effets anxiogènes et ça gêne souvent les gens. Et j'avais lu dans certaines études que le principal motif d'arrêt du THC seul était son effet anxiogène. Dès qu'il y a une association, par exemple dans le spray de Sativex®, de THC et de Cannabidiol (de CBD), alors cet effet anxiogène est beaucoup diminué. Il y a un effet plutôt anxiolytique du CBD et on retrouve quelque part un équilibre qui est présent dans la plante. En tout cas, cette question de la forme fumable ou pas fumable est compliquée parce que, encore une fois, on peut prendre le problème par tous les bouts, mais un médicament ne peut pas se présenter sous une forme fumable et il faut donc dépasser cette question.

Je voulais rapidement vous dire un mot de la Californie, où il y a eu récemment un référendum sur la question de la légalisation - non pas du cannabis thérapeutique qui est assez largement accessible en Californie - mais du cannabis récréatif. Ce n'est pas passé, finalement le non l'a emporté, mais, si ma mémoire est bonne, c'était des chiffres du type 55-45%. Manifestement, il y a quand même des choses tout à fait importantes qui se passent dans ce domaine.

J'en viens à **la situation française**. Je crois que c'était peu de temps avant qu'il quitte le Ministère de la Santé, donc vers 2001 ou 2002, Bernard Kouchner a demandé à ce qu'il y ait un accès possible au cannabis thérapeutique en France. On a créé un dispositif, malheureusement, c'est le dispositif le plus contraignant.

Il y a quelque chose qui s'appelle les ATU, les **Autorisations Temporaires d'Utilisation**. En matière de VIH, il y en a sans arrêt. Il y a un nouveau médicament, on est en pleine expérimentation, mais on voit déjà qu'il présente un certain intérêt : il y a des patients qui sont en échappement thérapeutique et on dispose d'une ATU, qui précède l'AMM, l'Autorisation de Mise sur le Marché. Il existe deux types d'ATU : celles de cohortes, celles qui sont toujours utilisées dans le VIH et dans la plupart des situations médicales. Et puis il y a une ATU beaucoup plus restrictive qui est l'ATU dite nominative. Ce qui la caractérise, c'est qu'elle est donnée à une personne particulière, pour une situation particulière et habituellement pour une durée elle-même limitée.

Il s'avère qu'en France le seul produit auquel on peut avoir accès par cet ATU est du Dronabinol, du Marinol®. D'ailleurs à ma connaissance il y a trois dosages : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, mais moi je n'ai jamais obtenu que du 2,5 mg pour les rares ATU que j'ai fini par obtenir. Le problème de cette ATU nominative est double. Le premier, c'est que la plupart des médecins ne savent pas qu'elle existe. Le second c'est que quand on s'y met, on se rend compte qu'elle a été faite pour dissuader les médecins de prescrire. Il faut s'accrocher aux branches parce qu'il y a vraiment des difficultés. On fait une première demande et à ma connaissance – il faudrait discuter avec l'AFSSAPS – il n'y a pas de liste explicite de pathologie relevant de cette ATU nominative. J'ai essayé de savoir si elle existait : apparemment non.

L'AFSSAPS c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – actuellement elle a pas mal de travail avec un produit qui s'appelle le Médiateur. Et donc, lorsqu'on fait une demande, on ne sait pas du tout si on va tomber juste ou pas. On fait une demande concernant un patient, il y a une réponse de l'AFSSAPS – il y a une unité des ATU et à l'intérieur de cette unité une personne qui est en charge des ATU de Marinol® – on reçoit une réponse dans laquelle on nous demande une bibliographie, et/ou une liste de médicaments que le patient a essayés. On doit donc justifier assez longuement tout ça et à un moment on finit par abandonner. Il y a deux situations qui sont assez différentes. Il y a les gens qui sont déjà des usagers de cannabis récréatif et je ne vais pas dire que leur situation est formidable mais ils savent déjà comment s'en procurer, ils connaissent le produit.

Il y a une autre situation avec des personnes âgées qui n'avaient jamais fumé un joint de leur vie mais qui avaient entendu dire que dans la maladie de Parkinson, ou pour la sclérose en plaque, le cannabis avait une certaine efficacité, et venaient me voir pour essayer d'avoir du Marinol®. Je me souviens d'une dame d'un certain âge qui m'avait dit « mais vous comprenez, je ne sais pas comment faire, je vais aller dans la rue, et puis le premier type un peu patibulaire je vais m'approcher de lui et je vais lui demander s'il est un dealer de cannabis ? non non, je ne me vois pas faire ça ». Je lui ai répondu qu'effectivement, je ne la voyais pas faire ça. En attendant, le fait de ne pas avoir accès à un médicament, ça fait gamberger et on se dit que c'est ce médicament qui nous sauverait. Je me suis souvent retrouvé en face de gens, dont, paradoxalement, j'essayais de tempérer l'enthousiasme.

Par ailleurs, je voulais ajouter quelque chose sur les effets secondaires : il y a un livre très intéressant de Lester Grinspoon qui s'appelle Cannabis, la médecine interdite, et dedans il y a le témoignage d'un très grand biologiste qui est mort il y a quelques années qui s'appelle Stephen Jay Gould. Il ne supportait pas d'être dans un état modifié de conscience, il ne buvait pas d'alcool, il ne consommait pas de drogues, etc. Il se trouve qu'à un moment il a eu un cancer, et comme il était au courant des possibles effets qu'on appelle **antiémétiques**, c'est-à-dire anti-nauséeux, anti-vomissements, il a voulu essayer du cannabis. Il avait une chimiothérapie anti-cancéreuse qui le rendait évidemment très malade. Il a été totalement stupéfait de l'efficacité du cannabis. D'autant plus que, pour lui, l'effet high, c'était un effet secondaire gênant. Mais, il supportait cet effet secondaire gênant parce que, par ailleurs, ses nausées et ses vomissements étaient très améliorés par le cannabis, et qu'il n'avait trouvé aucun antiémétique qui ne soit capable de donner de tel résultat. C'est là qu'on se dit que le cannabis thérapeutique a peut-être une existence au-delà que comme cheval de Troie de la légalisation du cannabis récréatif. Et c'est pour ça que je pense qu'il faut séparer ces deux questions parce qu'elle ne sont pas de même nature, les enjeux ne sont pas les mêmes. Ce n'est pas la même chose qu'on vise. Dans le cannabis récréatif, on vise le high – et personnellement ça ne me choque pas particulièrement – mais des gens qui utilisent du cannabis à des fins thérapeutiques peuvent très bien l'utiliser pour des effets qui n'ont rien à voir avec le high.

#### **A propos des liens entre hépatite C et cannabis.**

Je travaille dans le champ de l'addictologie. J'ai d'abord travaillé dans le champ des toxicomanies, j'avais beaucoup de patients qui étaient VIH+, ou VHC+, ou co-infectés VIH-VHC. Avant que ne

sortent les études qui semblent indiquer que la fibrose est accélérée par la consommation de cannabis, beaucoup de patients me disaient que sans cannabis, ils auraient arrêté depuis longtemps leurs bithérapies. Vraiment c'était fréquent. Bithérapie du VHC, Interféron / Ribavirine : je savais que le traitement était terrible, que les effets secondaires étaient lourds, je n'insiste pas là-dessus, mais j'avais surtout ces témoignages-là. Par ailleurs, pour certains patients, pas tous, je constatais qu'ils avaient tendance à mieux contrôler leur consommation d'alcool, voire à la diminuer franchement s'ils consommaient du cannabis. Là-dessus sont tombées les études en question et je ne savais plus quoi dire à mes patients. J'ai eu des discussions avec un hépatologue respectable, Christophe Hézode, qui m'a dit quelque chose que j'ai trouvé plutôt rassurant : d'abord cet effet est dose dépendant (plus on fume, plus il va se manifester : ce n'est pas la même chose de fumer un ou deux joints par jours, plutôt que quinze ou vingt). La deuxième remarque qu'il a faite, c'est qu'après tout, un traitement, pour l'hépatite C, ça dure entre six mois et un an, et après c'est terminé, si ça marche, même si ça ne marche pas toujours du premier coup, mais en tout cas ce n'est pas comme avec le VIH. En conséquence, il fallait peut-être essayer de limiter la consommation de cannabis à la période du traitement. Mais, concernant VHC et cannabis il y a une vraie difficulté et je trouve que la moindre des choses, c'est de le faire savoir. Je me souviens de l'époque où j'ai été confronté à des études convaincantes sur la neurotoxicité de l'ecstasy, il me semblait que ce n'était notre boulot d'en parler, même si on avait peu d'informations. Je constate que c'est assez fréquent. Qu'en matière d'alcool, on est fondamentalement démuné. On a deux ou trois médicaments qui en plus ne marchent pas. Donc j'aimerais qu'il y ait des investigations sur alcool et cannabis, sur la possibilité de réduire sa consommation d'alcool lorsqu'on consomme du cannabis. Les patients que je suis meurent souvent de leur hépatite C, sous alcool. L'alcool devient un problème essentiel.

Une des dernières choses que je voulais vous dire c'est que oui je suis le président d'une puissante organisation qui s'appelle la CECT, la Coordination pour l'Etude du Cannabis Thérapeutique, une petite association qui est née avec le soutien d'Act Up, d'ASUD, de SOS Hépatite et de l'Anitéa. Alors, qu'est-ce qu'on a comme projet si on trouve l'énergie de faire tout ça ? La première, ce serait d'entrer en discussion avec l'AFSSAPS avec deux demandes précises. Première demande, abandonner l'ATU nominative pour passer à l'ATU de cohorte. Je ne sais pas si techniquement c'est possible, mais en tout cas, il faut faire la demande et voir si elle peut aboutir.

### **Une ATU de cohorte pour les patients atteints du VIH : le Marinol® accessible ?**

Pour une ATU de cohorte, ce n'est plus nominatif, on donne un certain nombre de places. On dit par exemple « pour ce médicament, vous avez cinquante, ou cent personnes à mettre sous traitement ». Et ensuite les médecins se débrouillent, on va plutôt se dire « tiens lui il est en échec de traitement, on va plutôt utiliser cette molécule qui est encore en ATU », etc. C'est un système plus souple.

La deuxième demande, c'est qu'on dispose au moins des **trois dosages de Marinol®** : 2,5, 5 et 10, et qu'on dispose aussi du **Sativex®**. Le Sativex® est un spray qui contient du THC et du Cannabidiol (du CBD).

Et puis enfin, il y a la dernière raison. Pour des raisons tactiques, je pense qu'on n'a pas intérêt à consommer par cette voie, mais de toute façon, elle finira par se poser : c'est **la question du Bedrocan®**. Le Bedrocan®, contrairement au Marinol®, au Dronabinol ou au Sativex®, se présente sous forme d'herbe. Cette herbe présente des caractéristiques par rapport au marché noir : c'est une herbe dans laquelle il n'y a pas de pesticides, ni toute sorte de poisons. Alors, c'est quoi le problème du Bedrocan® ? C'est que c'est fumable. Ce n'est pas fait pour être fumé, mais c'est fumable. Donc on retombe sur la difficulté des galéniques. C'est pour ça qu'avec l'AFSSAPS, j'ai tendance à penser qu'il faut commencer par les ATU de cohorte, par les trois dosages de Dronabinol et puis le Sativex® et une fois qu'on aura obtenu tout ça, on pourra toujours attaquer sur le Bedrocan®. Aujourd'hui, il a autour de quatre-vingt personnes qui ont eu accès à du Marinol®. Et il y a eu une petite demande de Sativex® qui ont toutes été refusées, sans qu'on sache pourquoi, à ma connaissance.

La CECT aimerait faire avancer cette question des ATU, monter des dossiers, puisque l'AFSSAPS dit « on n'a pas de demande ». Ce qu'il faudrait, c'est submerger l'AFSSAPS de demande d'utilisation. On va aussi essayer d'obtenir des témoignages de gens sur l'utilisation qu'ils font du cannabis à des fins thérapeutiques. On aimerait aussi pouvoir aider les personnes malades inculpées.

Et puis je voulais dire un dernier mot. Il y a quelques années, j'ai commencé à faire des attestations du type de celles évoquées par Anne Pelet, dont je savais bien qu'elles n'avaient aucune valeur légale, mais qu'après tout elles pouvaient peut-être protéger quelqu'un. C'est-à-dire : « Je soussigné certifie avoir examiné Mr ou Mme X ou Y, cette personne est atteinte de telle maladie, elle me dit consommer du cannabis et en obtenir tel et tel effet thérapeutique, je ne suis pas en mesure de lui en prescrire mais, un je n'ai aucune raison de mettre en cause ce qu'elle dit, deux des études

publiées prouvent que tout ça a un sens, trois j'espère qu'elle échappera aux foudres de la justice ». Mais c'est resté des choses très microscopiques, on ne s'est pas organisé, alors qu'il faudrait qu'il y ait une sorte de mouvement de désobéissance civil qui fasse qu'un paquet de médecins se mettent à produire se mettent à produire ce type de certificats.

**Gérald Sanchez** : Pour compléter, je voulais dire que l'ATU du Marinol® c'est quelque chose pour laquelle Act Up s'est beaucoup battu et, sans trop se gonfler les chevilles, si cette ATU existe c'est parce qu'on est vraiment monté au créneau. C'était en 1998 et 2001 que la bataille a eu lieu. En interne à l'AFSSAPS, Georges Lagier a senti clairement qu'au cinq ou sixième débat, que c'était pas les hystériques d'Act Up qui voulaient se faire plaisir à défoncer la planète entière et qu'il y avait un vrai débat sur le cannabis médical. A ce moment-là il a commencé à lâcher du lest et l'ATU a pu se mettre en place. C'est lui qui a demandé une ATU nominative donc plus contraignante et à ce que l'information passe dans les services hospitaliers, mais pas VIH, seulement de cancérologie, et en rédigeant ça d'une façon qui ne donnait pas envie d'essayer. Je crois que cette expérience nous a beaucoup appris sur ce qu'il ne faut plus faire et ce sur quoi il faut faire gaffe pour la prochaine étape. Je crois qu'en effet la prochaine étape c'est de la jouer fine avec le Sativex® avec cet énorme avantage qu'ils peuvent mettre l'antagoniste qui bloque les effets psychotropes. Et ce qui serait essentiel d'un point de vue stratégique ce serait de monter un essai où l'on inclut des malades qui ne veulent pas de l'effet psychotrope, pour ensuite montrer médiatiquement au grand public qu'on sort du débat de soixante-huitard baba cool et qu'on pose vraiment le débat du cannabis thérapeutique. Par ailleurs, je voulais préciser que pour un produit qui fait polémique, au niveau industriel et recherche, ce n'est pas quatre ou cinq labos qui sont sur le coup, c'est toutes les plus grosses multinationales pharmaceutiques qui ont leurs produits dans les tiroirs.

**Bertrand Lebeau** : tu as évoqué cette histoire du cannabis récolté tôt dans lequel le rapport THC / CBD diminuerait la fibrose. C'est quoi les datas ?

**Gérald Sanchez** : Les deux contradictions entre hépatite C et cannabis c'est que les CBD2 (récepteurs non-psychotropes) apparaissent dans le foie de manière non-naturelle à partir du moment où il y a une cirrhose.

**Anne Pelet** : Une inflammation. Il semblerait qu'il y en ait naturellement à la base, dans n'importe quel foie, mais qu'il y a une accélération s'il y a une inflammation, et malheureusement il ne faut pas attendre la cirrhose.

**Gérald Sanchez** : D'accord. Mais donc du coup il y a les CB1 qui sont à l'état naturel a priori dans le foie de manière assez rare et les CB2 qui apparaissent avec des atteintes dans le foie. Or le débat sur les travaux d'Hézode, c'est qu'il avait fait avant son étude sur l'hépatite C et qu'il avait montré qu'on est face à un dilemme. Le CB1 est hépatotoxique et le CB2 hépatoprotecteur. Et c'est là-dessus qu'on lie les recherches qu'est-ce qu'il en est de l'incidence entre les cannabinoïdes et du foie ? A la conférence européenne en 2004 à Berlin où Hézo présentait ses travaux et où la salle n'était pas d'accord, notamment les représentants californiens qui disaient : « nous on existe depuis plus de dix ans, avec suivis médicaux et on est dans plusieurs programmes de recherche, d'accord on écoute vos travaux mais nous depuis dix ans les patients on les accompagne, et sur un an d'observation on peut constater des flambées, mais sur du moyen ou long terme on ne recoupe pas vos études ». Et en ce moment les hollandais et les allemands s'y sont mis pour faire des suivis plus précis lorsqu'il s'agit de cannabis prescrit. Donc soyons très prudents sur le message sur l'hépatite C. C'est vraiment l'hépatite C, à un stade déjà avancée, chez des fumeurs à plus de cinq ou dix pétards par jour qui peut effectivement accélérer la fibrose.

**Bertrand Lebeau** : on doit être un peu plus prudents je crois. Vraiment cette histoire, ça m'a pris la tête parce que pendant longtemps j'ai conseillé ça à mes patients. Puis les études sont tombées et maintenant la question reste ouverte. Il y a un an un hépatologue vient à une réunion et dit qu'avec ce qu'on sait maintenant, il vaut mieux obtenir de nos patients que d'abord ils arrêtent le cannabis, et ensuite l'alcool. Dans ce domaine, c'est la bonne solution pour les uns et la mauvaise pour les autres. On a encore besoin d'investigation. Donc maintenant je dis à mes patients que c'est une question qui reste ouverte, j'insiste sur l'histoire des quantités, j'insiste aussi sur le fait que si ça peut être limité au traitement c'est mieux parce qu'il y a cet effet fibrosant mais il me semble qu'aujourd'hui on ne peut pas trancher de manière définitive cette histoire.

**Anne Pelet** : J'ajouterais peut-être, je vais vous choquer probablement, mais moi mes patients que je traite pour une hépatite C et qui fument du cannabis, je m'en fiche. Dans le sens où s'ils guérissent leur hépatite C, le pronostic pour le foie sera excellent donc à la rigueur je préfère quelqu'un qui fait un traitement réussi. Moi ce qui me fait peur c'est ceux qui n'ont pas accès ou ne veulent pas faire de traitement – c'est la grande majorité – et qui vont fumer quinze, vingt ans. Je pense qu'il faut faire attention aux comptées progressives, on ne peut pas dire que moins de cinq joints c'est inoffensif, actuellement on n'a pas des données assez précises au niveau scientifique.