



Observatoire européen des  
drogues et des toxicomanies

# Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes

Questions et réponses à l'intention  
des décideurs politiques  
**Décembre 2018**



## Cannabis, controverses et défis: introduction d'une nouvelle série de rapports de l'EMCDDA

L'EMCDDA a pour objectif de faciliter une compréhension plus éclairée des questions favorisant l'élaboration de meilleures politiques et actions en matière de drogues dans toute l'Europe. Nous consacrons une nouvelle série de rapports au cannabis, une substance consommée de longue date, mais qui s'est récemment imposée comme un objet de controverses et polémiques dans des débats sur les politiques en matière de drogues, tant au plan européen qu'international.

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en Europe. C'est aussi la drogue qui polarise le plus les opinions publiques et le débat politique. L'intérêt pour ce sujet s'est rapidement renforcé, stimulé par certains développements internationaux assez spectaculaires dans la manière dont quelques pays et juridictions réglementent désormais cette substance. Cela signifie que les questions sur ce qui constitue une réponse politique appropriée au cannabis sont devenues à la fois d'actualité et importantes au plan européen.

Dans ce contexte, l'EMCDDA produit un ensemble de documents qui visent à explorer, d'une manière objective et neutre, certaines des questions complexes qui se posent dans ce domaine. Nous publierons une série de rapports, abordant chacun un aspect particulier de ce champ politique en évolution et complexe. Notre objectif est de fournir à travers cette série de travaux un aperçu des données scientifiques et des pratiques actuelles à ceux qui s'intéressent à la question et d'éclairer le débat sans préconiser de perspective politique particulière.

Dans ce rapport, nous examinons les données scientifiques et des cas pratiques de la mise à disposition du cannabis ou de médicaments à base de cannabis à des fins thérapeutiques. Ce sujet suscite un intérêt croissant, non seulement parce qu'un certain nombre de pays européens sont en train d'élaborer des politiques dans ce domaine, mais aussi parce que le cadre international pourrait changer à la suite de l'étude récente du comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS portant sur le cannabis.



Observatoire européen des  
drogues et des toxicomanies

# Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes

Questions et réponses à l'intention  
des décideurs politiques

**Décembre 2018**

## | Avis juridique

*Printed by Imprimerie Centrale in Luxembourg* Cette publication de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) est protégée par la législation sur le droit d'auteur. L'Observatoire décline toute responsabilité quant aux conséquences de l'utilisation des données figurant dans ce document. Le contenu de la présente publication ne reflète pas nécessairement les avis officiels des partenaires de l'Observatoire, des États membres ou des agences et institutions de l'Union européenne.

La traduction de ce rapport a été effectuée par le Centre de traduction des organes de l'Union européenne.

Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne, 2019

|       |                        |                    |                   |
|-------|------------------------|--------------------|-------------------|
| Print | ISBN 978-92-9497-407-5 | doi:10.2810/988921 | TD-06-18-186-FR-C |
| PDF   | ISBN 978-92-9497-406-8 | doi:10.2810/25727  | TD-06-18-186-FR-N |

© Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2019

Reproduction autorisée, moyennant mention de la source.

Crédits photos: couverture, iStockphotos.com

Toute utilisation ou reproduction de photos ou d'autres documents dont l'EMCDDA n'est pas titulaire des droits d'auteur est interdite sans l'autorisation des titulaires des droits d'auteur.

Cette publication doit être référencée comme suit: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2019), *Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes: questions et réponses à l'intention des décideurs politiques*, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg.



Observatoire européen des  
drogues et des toxicomanies

Praça Europa 1, Cais do Sodré, 1249-289 Lisbonne, Portugal

Tel. +351 211210200

[info@emcdda.europa.eu](mailto:info@emcdda.europa.eu) | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu)

[twitter.com/emcdda](https://twitter.com/emcdda) | [facebook.com/emcdda](https://facebook.com/emcdda)

## Table des matières

|    |   |
|----|---|
| 5  | Introduction  |
| 6  | Quels sont les sujets abordés dans ce rapport?  |
| 7  | Qu'entend-on par usage médical de cannabis et de cannabinoïdes?   |
| 11 | <b>PARTIE 1</b><br><b>Quelles données scientifiques attestent-elles d'un usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?</b>  |
| 11 | Comment évaluer l'efficacité des médicaments?   |
| 12 | Quels sont les données scientifiques récentes de l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes en tant que médicaments?   |
| 15 | Quels sont les risques pour la santé associés à l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?   |
| 19 | <b>PARTIE 2</b><br><b>Quels sont les cadres réglementaires pertinents pour l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?</b>  |
| 19 | L'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes est-il autorisé par les traités internationaux de contrôle des drogues?  |
| 19 | Quels cadres réglementaires autorisent le cannabis ou les cannabinoïdes pour un usage médical au niveau européen?   |
| 20 | Quels cadres réglementaires autorisent le cannabis ou les cannabinoïdes pour un usage médical au niveau national?   |
| 21 | Quelles sont les autres approches réglementaires adoptées pour permettre que le cannabis ou les cannabinoïdes soient accessibles à des fins médicales sans autorisation officielle de mise sur le marché? |
| 21 | Le cannabis pourrait-il être vendu comme médicament à base de plantes?  |
| 25 | <b>PARTIE 3</b><br><b>Quelles approches les pays ont-ils adoptées pour permettre l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?</b>  |
| 25 | Comment l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes est-il réglementé aux États-Unis et au Canada?   |
| 29 | Quelles approches ont été utilisées pour permettre l'usage médical du cannabis ou des cannabinoïdes dans l'Union européenne?  |
| 34 | Exemples d'approches adoptées par d'autres pays pour permettre l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes   |
| 39 | <b>PARTIE 4</b><br><b>Quels sont les défis réglementaires posés par le fait d'autoriser l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?</b>   |
| 41 | Glossaire   |
| 43 | Références  |
| 50 | Remerciements   |

**Préparé par** Wayne Hall

Université du Queensland - Centre for Youth Substance Abuse Research and National Addiction Centre, King's College London

**Groupe de projet EMCDDA:** Liesbeth Vandam, Brendan Hughes, Nicola Singleton, Jane Mounteney, Paul Griffiths



## Introduction

L'usage médical des préparations dérivées de la plante *Cannabis sativa* est ancien. Cependant, au XXe siècle, l'usage médical du cannabis avait largement diminué et sa consommation à des fins médicales était déjà très limitée lorsqu'en 1961, le cannabis fut inclus dans la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants et classé comme une drogue sans usage médical (voir «Un bref historique de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes», page 7). Au cours des 20 dernières années, cependant, on a pu noter une recrudescence de l'intérêt des patients à l'égard de la consommation du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter diverses affections, notamment les douleurs chroniques, les douleurs cancéreuses, la dépression, les troubles de l'anxiété, les troubles du sommeil et les troubles neurologiques, dont les symptômes semblent s'améliorer avec la consommation de cannabis (NASEM, 2017).

L'intérêt accru des patients pour l'usage médical du cannabis s'est accompagné d'un regain d'intérêt scientifique pour l'usage médical de substances présentes dans la plante de cannabis, à savoir les cannabinoïdes. Ceci fait suite à la découverte, au début des années 1990, du système endocannabinoïde dans le cerveau et le corps humain qui est impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions biologiques, comme la cognition, la mémoire, la douleur, le sommeil et le système immunitaire. Cependant, la classification du cannabis comme drogue sans usage médical a rendu difficile la recherche clinique (NASEM, 2017).

Au milieu des années 1990, les citoyens de plusieurs États américains ont répondu à la demande de cannabis de la part des patients en adoptant des référendums qui en ont légalisé l'usage médical pour les personnes souffrant de diverses pathologies, telles que douleurs chroniques, cancer en phase terminale et sclérose en plaques. Une approche similaire a été adoptée par la suite dans de nombreux autres États américains. En 1999, le Canada a mis en place un programme sur le cannabis médical qui s'est étoffé au cours des décennies suivantes en réponse aux décisions de tribunaux. Au début des années 2000, Israël (2001) et les Pays-Bas (2003), puis d'autres pays comme la Suisse (2011), la Tchéquie (2013), l'Australie (2016) et l'Allemagne (2017) ont légiféré pour autoriser l'usage médical du cannabis dans des conditions spécifiques. Durant la même période, des essais cliniques ont servi de base à l'autorisation de mise sur le marché dans de nombreux États membres de l'UE d'un médicament, principalement à base d'extraits de cannabis, qui s'est révélé efficace dans le traitement de la spasticité musculaire liée à la sclérose en plaques.

La plupart des pays de l'UE autorisent désormais, ou envisagent d'autoriser, l'usage médical du cannabis ou des cannabinoïdes sous certaines formes. Toutefois, les approches adoptées varient considérablement, tant du point de vue des produits autorisés que des cadres réglementaires qui régissent leur approvisionnement. Dans ce contexte, ce rapport résume brièvement nos connaissances et les plus récents développements concernant l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.

Il vise à aider un large public de lecteurs intéressés, décideurs, praticiens, patients potentiels et grand public, à comprendre les questions scientifiques, cliniques et réglementaires qui se posent lorsqu'on envisage d'autoriser le cannabis ou les cannabinoïdes pour traiter les symptômes d'affections médicales.

### Mises en garde importantes pour l'interprétation des conclusions de ce rapport

Ce rapport a été élaboré pour répondre à l'intérêt politique croissant que la question de l'usage du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales suscite. Il n'est toutefois pas aisé de donner un aperçu clair et concis d'un sujet aussi complexe. Il est important de noter qu'un certain nombre de mises en garde doivent être prises en compte lors de l'interprétation des conclusions de ce rapport.

Le champ concernant l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes connaît des transformations profondes. L'EMCDDA s'est efforcé de veiller à ce que le présent rapport soit aussi précis que possible au moment de sa rédaction. Toutefois, les données scientifiques dans ce domaine ainsi que les politiques et les pratiques évoluent rapidement.

L'interprétation des données scientifiques sur l'efficacité des médicaments à base de cannabis comporte un certain nombre de difficultés. L'analyse menée ici est fondée sur les données scientifiques disponibles au moment de la rédaction du rapport. Jusqu'à présent, l'intérêt médical pour ce sujet était limité, le grand nombre de pathologies concernées par l'action censément bénéfique des cannabinoïdes ne simplifiant pas les choses. Cela signifie que les études de grande envergure et correctement réalisées sont rares. De plus, la base de connaissances évolue constamment à mesure que de nouvelles études sont réalisées.

L'absence d'un cadre conceptuel commun ou convenu pour décrire l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes entrave également le suivi des évolutions observées dans ce domaine. Dans ce rapport, une typologie simple est fournie pour faire face à cette situation et faciliter l'interprétation des données. Toutefois, il n'est pas toujours possible de l'appliquer aux sources d'information sur lesquelles se fonde ce rapport.

Les cadres réglementaires nationaux sont également complexes et on note parfois un certain manque de clarté dans le détail des différentes approches et la manière dont elles sont mises en œuvre concrètement. De plus, ces cadres évoluent dans le temps et les experts ne s'accordent pas toujours sur la façon dont ils doivent être interprétés juridiquement.

### Quels sont les sujets abordés dans ce rapport?

La première partie synthétise les données scientifiques relatives aux propriétés médicinales du cannabis et des cannabinoïdes issus de revues systématiques d'essais cliniques randomisés contrôlés. Elle décrit la validité des éléments attestant du bénéfice médical dans diverses pathologies, évoque le rôle que les médicaments contenant des cannabinoïdes peuvent jouer dans le traitement de ces maladies, et souligne ce que nous savons sur les effets nocifs éventuels d'un usage médical de courte durée ou prolongé. Un document d'information accompagne ce rapport et fournit plus de détails sur les conclusions de ces récentes revues systématiques des données scientifiquement validées par des essais contrôlés sur l'efficacité et la sûreté du cannabis et des cannabinoïdes (Hall, 2018).

La deuxième partie expose les cadres juridiques et réglementaires pertinents permettant l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales. Elle décrit les obligations imposées aux gouvernements par les traités internationaux relatifs au contrôle des drogues. Elle décrit également le type d'éléments scientifiques que les autorités de



### Bref historique de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes

- Au 19<sup>e</sup> siècle, des teintures de cannabis sont utilisées en Grande-Bretagne et aux États-Unis pour soulager la douleur et les nausées (Grinspoon et Bakalar, 1993; Mechoulam, 1986; Nahas, 1984).
- Au début du 20<sup>e</sup> siècle, l'usage médical du cannabis diminue à mesure que se développent des produits pouvant être administrés en doses standardisées par voie orale ou par injection au lieu des extraits de cannabis dont la qualité et la teneur étaient variable (Kalant, 2001; Pisanti et Bifulco, 2017).
- En 1961, l'inclusion du cannabis dans la Convention unique sur les stupéfiants en tant que drogue sans usage médical met fin à son usage médical dans les pays qui ont signé le traité (Grinspoon et Bakalar, 1993).
- Un regain d'intérêt pour les usages médicaux du cannabis dans les années 1970 coïncide avec un usage récréatif du cannabis très répandu chez les jeunes aux États-Unis (Institute of Medicine, 1999).
- Les gouvernements craignent d'envoyer un «mauvais message» aux jeunes en autorisant son usage médical, et la classification juridique du cannabis rend difficile l'étude de ses usages médicaux aux États-Unis (Institute of Medicine, 1999).
- L'intérêt pour les usages médicaux potentiels est ravivé dans les années 1990 à la suite de la découverte du système endocannabinoïde présent dans le cerveau (Iversen, 2003; Pertwee, 1997), qui suggère que les cannabinoïdes pourraient être utilisés pour traiter des douleurs chroniques et des troubles neurologiques comme la sclérose en plaques et l'épilepsie (NASEM, 2017).

réglementation des produits pharmaceutiques exigent habituellement avant d'approuver l'utilisation clinique de médicaments dans les pays développés. Enfin, elle examine la question de savoir si le cannabis pourrait être réglementé pour un usage médical dans le cadre de systèmes d'accès spécifiques ou comme médicament à base de plante.

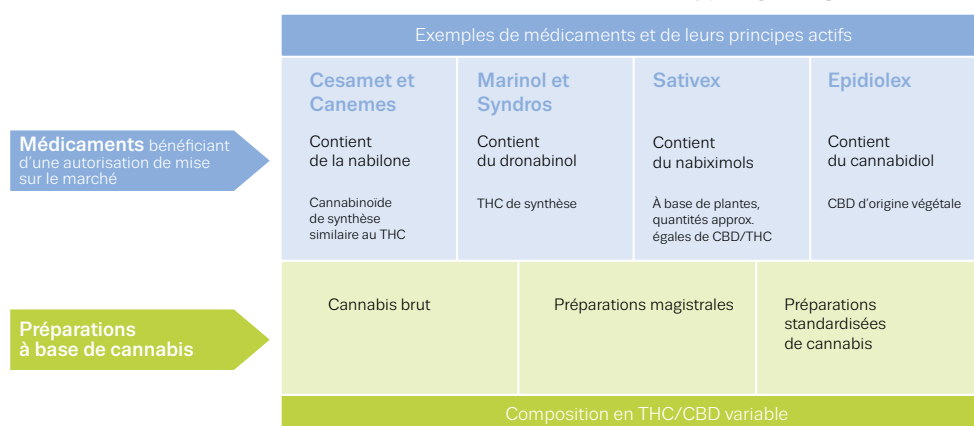
La troisième partie donne des exemples illustrant les diverses façons dont certains pays ont permis l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.

La quatrième partie résume les questions réglementaires que les gouvernements doivent aborder lorsqu'ils décident de permettre aux patients de consommer du cannabis ou des cannabinoïdes à des fins médicales. Parmi ces éléments figurent les types de produits à base de cannabis auxquels les patients pourront avoir recours, les problèmes de santé pour lesquels ces produits peuvent être utilisés et le type de surveillance médicale et réglementaire dans le cadre duquel les patients peuvent employer ces produits.

### Qu'entend-on par usage médical de cannabis et de cannabinoïdes?

L'«usage médical de cannabis et de cannabinoïdes» peut concerner un large éventail de produits et de préparations (voir figure 1) susceptibles de contenir différents ingrédients actifs et pouvant être administrés selon différentes voies. Bien que, dans la pratique, certains des termes utilisés dans ce domaine aient souvent été utilisés de manière assez vague, les différences qui les distinguent ont des implications à la fois réglementaires et médicales, il est donc important de définir comment nous les utilisons dans ce rapport.

FIGURE 1

**Cannabis et cannabinoïdes utilisés à des fins médicales - une typologie large**

Il convient de distinguer entre les différentes formes de préparations du cannabis et de produits à base de cannabinoïdes à usage médical celles qui ont une autorisation de mise sur le marché pour cet usage et celles qui n'en ont pas. Bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché signifie qu'une demande d'autorisation a été soumise à une autorité réglementaire et que, après évaluation de cette demande, l'autorité réglementaire a délivré une autorisation. Cela implique généralement que le produit ait fait l'objet d'essais cliniques approfondis et que la sûreté, l'efficacité et les effets indésirables du médicament aient été évalués. Les autorités de réglementation déterminent également si le produit peut être fabriqué au niveau de qualité requis.

Dans ce rapport, nous utilisons le terme «médicament» pour désigner les produits contenant des cannabinoïdes (dérivés de plantes ou de synthèse) bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. En dehors de l'Union européenne, d'autres termes, tels que «licence de produit», «autorisation de médicament» ou «certificat d'enregistrement», peuvent être utilisés pour désigner une «autorisation de mise sur le marché».

Le terme général «préparations à base de cannabis» est utilisé dans cette publication pour désigner des produits dérivés de la plante *Cannabis sativa* qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché pour usage médical. Il peut s'agir de cannabis brut, comme les sommités florales, la résine compressée ou le haschisch; d'huiles extraites de la plante; d'extraits de cannabis concentrés; et d'autres préparations à base de cannabis, comme les capsules molles, les teintures ou les produits comestibles.

Le cannabis brut peut être transformé par un pharmacien en une préparation magistrale destinée à la consommation conformément à une prescription médicale spécifique pour un patient donné, ou bien le cannabis brut peut déjà avoir été transformé par le fabricant (par exemple en gélules) sous forme de lots de taille plus importante (préparations standardisées de cannabis). Des exemples de préparations standardisées de cannabis sont des préparations de fleurs de cannabis, telles que Bedrocan; des granulés, tels que Bediol; et des extraits d'huile, tels que Tilray 10:10 Balance.

La composition des préparations à base de cannabis peut varier considérablement, en fonction, par exemple, de la variété de cannabis, des conditions de culture et de la manière dont les préparations sont stockées. Il peut donc être difficile d'en évaluer l'efficacité dans les essais cliniques. Dans ce rapport, l'expression «usage médical du cannabis» désigne l'usage de préparations à base de cannabis à des fins médicales par voie fumée,

vaporisation ou ingestion orale (voir «Usage médical des préparations à base de cannabis - modes de consommation», page 10).

Les cannabinoïdes sont des substances présentes dans la plante de cannabis qui agissent sur des récepteurs spécifiques du cerveau et du corps humain (NASEM, 2017). Ce sont les principaux ingrédients actifs des médicaments dérivés du cannabis et des préparations à base de cannabis. Les deux cannabinoïdes les plus étudiés sont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), mais certains des 102 autres cannabinoïdes et terpènes du cannabis peuvent également avoir un usage médical (Russo et Marcu, 2017). Les cannabinoïdes sont également présents dans le corps humain (endocannabinoïdes), mais ceux consommés à des fins médicales proviennent de la plante de cannabis (cannabinoïdes dérivés de plantes, également appelés phytocannabinoïdes) ou bien ils sont synthétisés en laboratoire (cannabinoïdes de synthèse). Les cannabinoïdes de synthèse sont en capacité de se lier aux récepteurs cannabinoïdes et/ou produire des effets similaires aux cannabinoïdes (Institute of Medicine, 1999; Iversen, 2007). Leur structure chimique peut ne pas ressembler à celle des cannabinoïdes naturels.

Le THC est le cannabinoïde qui produit les effets psychoactifs recherchés par les usagers récréatifs, par exemple l'euphorie, la relaxation et la perception d'expériences sensorielles accrues (NASEM, 2017). Il est également démontré scientifiquement que l'usage médical du THC calme les nausées et les vomissements, stimule l'appétit et réduit la douleur (voir ci-dessous). Le CBD peut modérer les effets psychoactifs du THC et possède des vertus médicinales, comme la diminution des crises d'épilepsie (NASEM, 2017).

La commercialisation de plusieurs médicaments contenant des cannabinoïdes a été autorisée, les plus couramment cités sont les suivants:

- Marinol et Syndros (principe actif - dronabinol) <sup>(1)</sup>: gélules orales ou solution orale contenant du THC de synthèse. Le dronabinol est indiqué pour (1) l'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et (2) les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse, généralement lorsque les traitements précédents ont échoué.
- Cesamet et Canemes (principe actif - nabilone): gélules orales contenant un cannabinoïde de synthèse similaire au THC. La principale indication de leur utilisation est les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie, généralement lorsque des traitements précédents ont échoué (Abuhasira et al., 2018).
- Sativex (principe actif - nabiximols): médicament contenant des quantités approximativement égales de THC et de CBD provenant de deux extraits de cannabis. Ce produit, pulvérisé à l'intérieur de la joue ou sous la langue, a été autorisé pour le traitement de la spasticité musculaire provoquée par la sclérose en plaques (Iversen, 2007; Russo et Guy, 2006).
- Epidiolex (principe actif - CBD): solution orale de CBD d'origine végétale indiquée pour le traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients âgés de plus de 2 ans.

Dans la présente publication, nous nous concentrons sur les préparations et les produits à base de cannabis dont l'usage médical est autorisé dans au moins un pays.

<sup>(1)</sup> Marinol et Syndros contiennent tous deux du delta-9-THC de synthèse (dronabinol). Cependant, le dronabinol peut parfois faire référence à du THC d'origine végétale.

### Usage médical des préparations à base de cannabis - modes de consommation

Une préoccupation majeure pour la fourniture des préparations à base de cannabis à usage médical est la manière dont ces préparations seront consommées.

Rouler un cigarette d'herbe de cannabis ou de résine de cannabis (souvent mélangée à du tabac) constitue à la fois la voie la plus rapide vers l'intoxication, et le mode traditionnel de consommation pour les usagers récréatifs. Lorsque la fumée est absorbée via les poumons dans la circulation sanguine, les effets du THC sur le cerveau se font sentir en moins d'une minute.

Les méfaits associés au tabagisme sont bien connus. Bien que quelques données scientifiques limitées semblent montrer que fumer du cannabis puisse être un peu moins nocif, cette voie peut néanmoins endommager les poumons. Il est également difficile d'établir un dosage exact lorsque le cannabis est fumé. Il existe des méthodes d'administration plus sûres et plus précises, comme la vaporisation en dessous du point de combustion, l'infusion dans de l'eau chaude («thé») ou l'introduction de gouttes d'huile dans la bouche. Les produits comestibles à base de cannabis, comme le chocolat et les gâteaux, sont devenus un mode d'administration important aux États-Unis. Les effets sont retardés en cas d'ingestion d'aliments, d'infusions ou de gélules - les effets du THC ne se font sentir qu'après 30 à 60 minutes - mais un dosage pharmaceutique plus affiné est possible.

Dans l'Union européenne, aucun des pays qui autorise l'usage médical des préparations à base de cannabis ne recommande de le consommer fumé.

Ces dernières années, des produits dérivés du cannabis (par exemple débris végétaux, chanvre ou huiles) ont été mis en vente libre dans plusieurs pays de l'UE, en vertu du fait qu'ils ont peu ou pas d'effet psychoactif car contenant de très faibles taux de THC et de ce fait ne sont donc pas soumis à des contrôles en application des lois nationales relatives aux drogues. On les appelle parfois «cannabis light» ou «cannabis allégé». Beaucoup d'entre eux, mettant parfois en avant leur teneur élevée en CBD, se présentent comme bénéfiques pour «la santé et le bien-être». Ces produits sortent du domaine d'étude de cette publication, car il n'existe aucun cadre réglementaire pour leur usage médical (voir «Produits à faible teneur en THC et produits à base de cannabis associés à la santé et au bien-être», page 22).

## Partie 1

# Quelles données scientifiques attestent-elles d'un usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?

### Comment évaluer l'efficacité des médicaments?

Dans la plupart des pays à fort revenu, les autorités de réglementation délivrent une autorisation de mise sur le marché après une évaluation approfondie d'une demande soumise pour un nouveau médicament. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché implique généralement que le produit a fait l'objet d'essais cliniques approfondis (2) et que sa sûreté, son efficacité et ses effets indésirables ont été évalués (Osakwe, 2016; Rago et Santoso, 2008).

Dans les études cliniques contrôlées, les patients sont répartis au hasard pour recevoir le médicament, un placebo, aucun traitement ou un autre traitement actif pour leur pathologie. Ces essais doivent généralement démontrer que le médicament est plus efficace que le placebo, ou qu'un autre médicament actuellement utilisé, pour soulager les symptômes de la maladie (Osakwe, 2016; Rago et Santoso, 2008). Il faut également apporter des preuves montrant que les bénéfices de la prise du médicament sont supérieurs aux inconvénients qu'il cause. Sur la base de l'ensemble des données scientifiques, l'autorité de régulation peut délivrer une autorisation de mise sur le marché pour le médicament. La nécessité de tenir compte à la fois de l'efficacité et des risques potentiels signifie que, dans certains cas, l'autorisation est accordée lorsque le nouveau médicament est aussi efficace ou légèrement moins efficace que les ceux déjà utilisés mais présente de meilleures garanties en termes de sûreté.

Après autorisation, des recommandations cliniques peuvent être rédigées pour certains médicaments afin de compléter les informations fournies par le fabricant du produit. Dans ce cas, une organisation telle que le National

Institute for Health and Care Excellence au Royaume-Uni, ainsi que des universités et sociétés de médecine spécialisées nationales et internationales, réunissent des groupes d'experts cliniciens pour élaborer ces recommandations afin de conseiller les médecins et les patients sur la façon dont le médicament peut être utilisé en pratique clinique (Shekelle et al., 2012). Les informations sur le produit et toutes les recommandations cliniques résument les données scientifiques en matière de sûreté et d'efficacité. Elles fournissent des renseignements tels que les formes posologiques, les dosages, les effets indésirables, les conditions cliniques dans lesquelles le médicament peut être contre-indiqué et les interactions avec d'autres médicaments couramment utilisés. Habituellement les recommandations cliniques contiennent aussi des conseils sur le «positionnement» du nouveau médicament par rapport aux formes de traitement déjà établies pour une pathologie (p. ex. comme traitement de première intention ou comme traitement d'appoint).

Dans de nombreux pays, et dans l'Union européenne, après qu'un médicament ait reçu une autorisation de mise sur le marché, les autorités sanitaires sont tenues de surveiller les événements indésirables chez les patients qui l'utilisent. Cette surveillance post-commercialisation vise à déceler les événements indésirables rares ou graves qui n'ont peut-être pas été détectés au cours des essais cliniques qui ont mené à l'autorisation. Les essais cliniques sont habituellement de courte durée et sont souvent réalisés sur des groupes de patients rigoureusement sélectionnés. Ce n'est que lorsqu'un médicament est utilisé pour traiter un grand nombre de patients sans sélection préalable que des effets indésirables moins fréquents peuvent être signalés (Osakwe, 2016; Rago et Santoso, 2008).

(2) Les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché n'ont pas tous fait l'objet d'essais cliniques approfondis; les médicaments génériques et les médicaments traditionnels ou bien établis en sont des exemples.

## Quels sont les données scientifiques récentes de l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes en tant que médicaments?

Cette section résume les données scientifiques relatives aux propriétés médicinales du cannabis et des cannabinoïdes issus de revues systématiques d'essais cliniques randomisés contrôlés. Comme on l'a vu précédemment, la disponibilité des données scientifiquement validées évolue rapidement, mais elles sont actuellement très limitées et fragmentées, ce dont il faut tenir compte lors de leur examen. Une difficulté particulière dans l'interprétation des données est que souvent, les produits et les préparations à base de cannabis utilisées sont variées et sont donc susceptibles d'avoir contenu des ingrédients actifs très différents. Pour faciliter la lecture, le terme «cannabinoïdes» a été utilisé dans cette section lorsque plusieurs substances étaient à l'étude. Des détails supplémentaires sur les cannabinoïdes spécifiques impliqués figurent dans le document d'information qui accompagne ce rapport (Hall, 2018).

Les données scientifiques issues d'essais cliniques contrôlés résumées ci-dessous (et dans le tableau 1, page 15) indiquent que les cannabinoïdes soulagent les symptômes de certaines maladies. Dans ces cas, les cannabinoïdes sont souvent utilisés en traitement d'appoint, ce qui signifie qu'ils sont adjoints à d'autres traitements médicaux plutôt qu'employés seuls. Ils sont aussi habituellement utilisés uniquement lorsque les traitements recommandés pour des pathologies ne fonctionnent pas pour le patient.

### En tant qu'antiémétiques

Des essais cliniques contrôlés ont comparé les effets antiémétiques du THC (administré par voie orale) à ceux d'un placebo ou d'un autre médicament antiémétique chez des patients présentant des nausées et des vomissements dus à une chimiothérapie anticancéreuse. Les revues systématiques des essais (p. ex. NASEM, 2017; Smith et coll., 2015; Tramer et coll., 2001; Whiting et coll., 2015) ont conclu que le THC et d'autres cannabinoïdes aux effets semblables (appelés agonistes cannabinoïdes) étaient plus efficaces que le placebo et avaient souvent des niveaux d'efficacité semblables à ceux des médicaments antiémétiques auxquels ils étaient comparés.

Les analyses les plus récentes divergent dans leur évaluation de la validité des données scientifiques sur

l'efficacité des cannabinoïdes comme antiémétiques. Whiting et al. (2015) ont jugé que la qualité de ces essais était «faible» parce que la majorité des auteurs n'ont pas inclus les patients ayant interrompu le traitement dans leur analyse des résultats. Une analyse Cochrane (Smith et al., 2015) a également conclu que les données étaient insuffisantes en raison de limites dans la conception des études et de l'utilisation de traitements de comparaison obsolètes. Toutefois, les NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) des États-Unis ont constaté qu'il existait des «preuves concluantes» de l'efficacité des cannabinoïdes oraux dans le traitement des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie (NASEM, 2017).

Ces essais cliniques présentent d'importantes limites, comme l'indiquent toutes les analyses. Premièrement, les nouveaux traitements de chimiothérapie anticancéreuse entraînent moins de nausées et de vomissements que les traitements utilisés dans les essais menés entre 1975 et 1991 (Smith et al., 2015). Deuxièmement, la substance active à laquelle le THC et les autres cannabinoïdes étaient le plus souvent comparés était la prochlorpérazine, or les nouveaux médicaments antiémétiques calment bien mieux les nausées et les vomissements que cette dernière (Institute of Medicine, 1999; Navari, 2009). Très peu d'essais cliniques ont comparé les effets antiémétiques des cannabinoïdes à ceux de ces nouveaux médicaments chez des patients atteints de cancer traités par les protocoles actuels de chimiothérapie (NASEM, 2017; Navari, 2009). Ces essais sont nécessaires pour clarifier le rôle des cannabinoïdes dans la prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients atteints de cancer. Les données scientifiques sur le rôle des cannabinoïdes dans le traitement des nausées et des vomissements causés par d'autres pathologies sont très peu nombreuses (NASEM, 2017).

### Pour stimuler l'appétit

Le Marinol a été approuvé aux États-Unis en 1999 comme stimulant de l'appétit chez les patients atteints de cachexie liée au sida. Cette approbation a été fondée sur un nombre très restreint d'essais cliniques de petite taille (Beal et al., 1995; Lutge et al., 2013; Tramer et al., 2001). Les revues systématiques ont conclu que ces essais fournissaient des données scientifiques insuffisantes pour recommander l'usage du THC comme stimulant de l'appétit, car il y avait un risque important de biais (Lutge et coll., 2013; NASEM, 2017; Whiting et coll., 2015). Il est maintenant beaucoup moins nécessaire de stimuler l'appétit chez les patients atteints du sida parce que très peu de personnes infectées par le virus de

l'immunodéficience humaine (VIH) développent une cachexie si elles reçoivent une thérapie antirétrovirale hautement active (NASEM, 2017). Les données scientifiques sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt du dronabinol dans la stimulation de l'appétit chez les personnes atteintes d'autres affections, comme l'anorexie mentale et la cachexie cancéreuse (NASEM, 2017).

### Pour traiter les douleurs neuropathiques et la spasticité liées à la sclérose en plaques

Des essais cliniques ont évalué l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement des spasmes musculaires et des douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaques, une maladie neurodégénérative. Le produit le plus souvent soumis à des essais a été le nabiximols (Sativex), un extrait de cannabis standardisé contenant des quantités approximativement égales de THC et de CBD délivré sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale.

Lors d'essais cliniques randomisés, certains patients ayant reçu du nabiximols (en plus de leur traitement habituel) ont signalé une spasticité musculaire moins importante que les patients ayant reçu un placebo (Collin et al., 2010; Novotna et al., 2011; Wade et al., 2004). Les évaluations des cliniciens sur la spasticité musculaire des patients ne font toutefois état que de réductions marginales (p. ex. Koppel et coll., 2014; NASEM, 2017; Whiting et coll., 2015; Zajicek et coll., 2003). Whiting et al. ont indiqué que les données scientifiques montrant une efficacité étaient de qualité «moyenne». L'étude NASEM a conclu que les cannabinoïdes «permettent probablement» de réduire la spasticité musculaire rapportée par les patients, mais elle décrit leurs effets cliniques comme étant «modestes».

### Pour traiter les douleurs chroniques non cancéreuses

L'une des raisons les plus fréquemment signalées pour la consommation de cannabis à des fins médicales aux États-Unis est le traitement des douleurs chroniques qui ont une cause autre que le cancer (douleurs chroniques non cancéreuses, DCNC) (NASEM, 2017). Cela inclut les douleurs neuropathiques, l'arthrite, les douleurs dorsales, les douleurs au cou et aux épaules et les maux de tête.

Andrae et al. (2015) ont présenté une méta-analyse bayésienne des données de 178 patients souffrant de divers types de douleurs neuropathiques dans cinq essais randomisés contrôlés (ERC) d'herbe de cannabis inhalée et vaporisée. Les patients ont été évalués pendant une

durée maximale de 2 semaines. Les auteurs ont constaté que les patients ayant consommé de l'herbe de cannabis par vaporisation étaient trois fois plus susceptibles [rapport des cotes («odds ratio») = 3,2] de déclarer une réduction de 30 % des douleurs que ceux ayant reçu un placebo.

Une analyse Cochrane a évalué des études comparant l'efficacité des cannabinoïdes (sous forme d'herbe, d'origine végétale, de synthèse) à celle d'un placebo pour réduire les douleurs neuropathiques chroniques chez les adultes (Mucke et al., 2018a). Elle portait sur 16 études menées auprès de 1 750 participants ayant reçu un médicament cannabinoïde (nabiximols ou THC et ses analogues) ou un placebo pendant 2 à 26 semaines. Les auteurs ont estimé que 2 études avaient une qualité faible, 12 études une qualité moyenne et 2 études une qualité élevée. Ils ont constaté que les cannabinoïdes augmentaient le pourcentage de patients (de 17 % à 21 %) ayant observé une réduction de 50 % de leurs douleurs par rapport au placebo. Le nombre de patients devant être traités pour bénéficier de cette réduction était de 20. Le pourcentage de ceux qui ont observé une réduction de 30 % de leurs douleurs était de 39 % par rapport à 33 % et le nombre de patients qui ont dû être traités pour bénéficier de cette réduction était de 11. Il y a eu plus d'arrêts du traitement à cause d'effets indésirables dans le groupe traité par des cannabinoïdes que dans le groupe placebo (10 % contre 5 %).

Stockings et al. (2018a) ont fait état d'un examen complet des essais cliniques contrôlés et des études observationnelles comparant les cannabinoïdes avec un placebo dans le traitement de divers types de DCNC. Ils ont étudié 91 publications impliquant 9 958 participants dans 47 ERC (24 essais en groupes parallèles et 23 essais croisés) et 57 études observationnelles. Quarante-huit études portaient sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques (16 sur des patients atteints de sclérose en plaques et 32 sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques causées par d'autres pathologies). Ont également été examinées 7 études menées sur des patients atteints de fibromyalgie, 1 étude sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et 48 études sur des patients souffrant d'autres types de DCNC (13 sur des patients atteints de sclérose en plaques, 6 sur des patients souffrant de douleurs viscérales et 29 sur des échantillons de patients atteints de DCNC mixtes ou indéterminées). Le pourcentage de patients atteints de DCNC qui ont observé une réduction de 30 % de l'intensité des douleurs, si on fait la moyenne de tous les ERC, était de 29 % pour les patients traités par des cannabinoïdes, par rapport à 26 % pour ceux qui ont reçu un placebo. Cette différence était statistiquement significative. Toutefois, une proportion

plus élevée de patients traités par des cannabinoïdes ont signalé des effets indésirables. Stockings et al. ont conclu que les données scientifiques démontrant l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement des DCNC étaient peu nombreuses. Les données scientifiques attestant de bénéfice dans d'autres domaines liés à la douleur, comme le sommeil, sont peu nombreuses.

### **Pour les soins palliatifs de patients atteints de cancer**

Les débats médiatiques sur les usages médicaux potentiels du cannabis mentionnent souvent les soins palliatifs aux patients atteints d'un cancer en phase terminale. L'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes a été préconisé pour gérer un large éventail de symptômes signalés par des patients atteints d'un cancer en phase terminale: enrayer la douleur, stimuler l'appétit, réduire l'anxiété et améliorer le sommeil.

Mucke et al. (2018b) ont effectué une revue systématique et une méta-analyse de l'efficacité, de la tolérabilité et de la sûreté des cannabinoïdes en médecine palliative. Ils ont trouvé neuf études menées auprès de 1 561 participants, pour l'ensemble desquelles un risque modéré de biais a été estimé. Ils n'ont trouvé aucune différence significative entre les cannabinoïdes et le placebo en ce qui concerne l'amélioration de l'apport calorique, de l'appétit, des nausées ou des vomissements, des douleurs ou du sommeil chez les patients atteints d'un cancer en phase terminale. Ils n'ont également trouvé aucune donnée scientifique probante montrant que les cannabinoïdes présentaient un intérêt dans le traitement de l'anorexie ou de la cachexie chez les patients atteints de cancer. La validité de ces conclusions était limitée par le faible nombre d'études de qualité et la petite taille des échantillons, ce qui a réduit les possibilités d'identifier des différences en faveur des cannabinoïdes. Des essais plus vastes et mieux conçus sont nécessaires pour évaluer l'intérêt du cannabis et des cannabinoïdes dans les soins palliatifs des patients atteints de cancer.

### **Pour traiter l'épilepsie réfractaire de l'enfant**

Les parents d'enfants atteints d'épilepsie réfractaire ont rapporté que les huiles riches en CBD réduisent la fréquence et la gravité des crises chez leurs enfants (Devinsky et al., 2016; Hussain et al., 2015; Press et al., 2015). Ces informations fournies par les parents ont été étayées par un vaste essai ouvert et un vaste ERC multisite (Devinsky et coll., 2016; Devinsky et coll., 2017; Dos Santos et coll., 2014; Friedman et Devinsky, 2015). Les revues

systématiques préliminaires (Gloss et Vickrey, 2014) ont conclu qu'aucune conclusion fiable ne pouvait être tirée quant à l'efficacité et à la sûreté du CBD. Une revue systématique des essais cliniques menés depuis lors (Stockings et al., 2018b) a révélé que l'ajout de CBD aux antiépileptiques classiques réduisait considérablement la fréquence des crises chez les enfants atteints du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut. L'examen a conclu qu'il fallait davantage d'essais cliniques contrôlés pour préciser les doses de CBD qui produisent de façon fiable des effets antiépileptiques avec un minimum d'effets indésirables et une interaction minimale avec d'autres médicaments antiépileptiques, comme les benzodiazépines. Des études pharmacologiques cliniques sont nécessaires pour mieux définir les doses et les interactions avec d'autres médicaments antiépileptiques. Des essais cliniques peuvent alors être nécessaires pour évaluer si le CBD est utile dans le traitement d'autres types d'épilepsie réfractaire chez les enfants ou les adultes (Stockings et al., 2018b).

### **Autres usages médicaux des cannabinoïdes**

Des groupes de patients et certains médecins ont préconisé d'utiliser le cannabis et les cannabinoïdes pour traiter une variété de pathologies en plus de celles décrites jusqu'ici. Ces pathologies incluent les troubles de l'anxiété, comme le syndrome de stress post-traumatique, les troubles dépressifs, les troubles du sommeil, les types de douleurs chroniques non incluses dans les essais cliniques menés à ce jour, les maladies neurodégénératives et les maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn. Certains patients atteints de ces pathologies ont observé des bénéfices cliniques de la consommation de cannabis ou de cannabinoïdes.

Pour la grande majorité de ces pathologies, aucune preuve d'efficacité n'est démontrée par les essais cliniques contrôlés, ou alors les données scientifiques, peu nombreux, sont tirés d'études jugées susceptibles d'être biaisées parce qu'elles utilisent de petits échantillons de patients, sont mal contrôlées ou ne comparent pas le cannabis ou les cannabinoïdes avec un placebo ou un médicament actif (NASEM, 2017; Whiting et al., 2015). Les professionnels de la santé qui traitent ces affections peuvent hésiter à utiliser des cannabinoïdes en dehors des essais cliniques en l'absence de telles données scientifiques (p. ex. Martin et coll., 2018). Les patients consomment néanmoins du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter ces symptômes dans les pays où ils peuvent le faire. Cela souligne la nécessité d'élargir la base des données scientifiques validées en menant des études robustes qui couvrent toute la gamme des



TABLEAU 1

**Résumé des données scientifiques sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes**

| Maladie/symptômes   | Produits testés           | Validité des données | Limites   |
|---|---------------------------|----------------------|---|
| Nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse  | Cannabinoïdes             | Faible               | Peu d'études évaluent des antiémétiques plus récents et plus efficaces.<br>Les nouveaux protocoles de chimiothérapie causent moins de nausées.<br>Il existe peu de preuves de leur utilisation pour traiter d'autres types de nausées.  |
| Stimulant de l'appétit chez les patients atteints de cachexie liée au sida  | Dronabinol/THC            | Faible               | Le nombre de cas liés au sida est désormais plus limité.<br>Il existe peu de preuves de leur utilisation pour stimuler l'appétit chez les personnes atteintes d'autres affections.  |
| Spasme musculaire chez les patients atteints de sclérose en plaques   | Nabiximols                | Modérée              | Les patients font état de réductions, mais l'influence est plus limitée sur les évaluations des cliniciens.   |
| DCNC, y compris douleurs neuropathiques   | Cannabis et cannabinoïdes | Modérée              | Effet faible (mais statistiquement significatif) par rapport au placebo.  |
| Soins palliatifs en cas de cancer   | Cannabinoïdes             | Insuffisante         | Des essais plus vastes et mieux conçus sont nécessaires.  |
| Épilepsie infantile réfractaire   | CBD                       | Modérée              | Données montrant l'utilisation dans un traitement d'appoint chez les personnes atteintes du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut.<br>D'autres études sont nécessaires pour évaluer la posologie, les interactions et l'utilisation chez les personnes atteintes d'autres formes d'épilepsie. |
| Autres usages médicaux, comme les troubles du sommeil, les troubles de l'anxiété, la dépression, les troubles neurodégénératifs et les maladies inflammatoires de l'intestin. | Cannabis ou cannabinoïdes | Insuffisante         | Données montrant des effets à court terme pour certaines pathologies (p. ex. troubles du sommeil), mais des essais plus vastes et mieux conçus sont nécessaires, avec un suivi plus long.   |

préparations à base de cannabis utilisées, notamment en prenant en compte les expériences dont témoignent certains patients selon lesquelles l'utilisation de la plante entière est plus bénéfique que l'utilisation d'extraits de cannabinoïdes isolés, ce qu'on appelle l'effet d'entourage (Russo, 2011).

### Résumé

Le tableau 1 donne un aperçu des données scientifiques récentes de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes et souligne les limites et les lacunes importantes que comportent ces éléments. Cela souligne la nécessité de mener des recherches et des études cliniques supplémentaires, y compris des essais plus vastes et mieux conçus, des études portant sur la posologie et les interactions entre les médicaments, et des études avec un suivi à long terme des participants.

## Quels sont les risques pour la santé associés à l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?

### Quels sont les risques à court terme?

Les effets indésirables à court terme des cannabinoïdes et du cannabis à usage médical ont été évalués dans les essais cliniques randomisés contrôlés résumés ci-dessus. Le suivi des essais sur l'efficacité du THC dans le traitement des nausées et des vomissements a duré de 1 à 6 jours et le suivi des essais sur l'efficacité des cannabinoïdes dans la stimulation de l'appétit, la réduction de la douleur et de la spasticité musculaire a duré de 8 à 15 semaines (Whiting et al., 2015). En général, les effets indésirables à court terme signalés étaient semblables à ceux des autres médicaments couramment utilisés et étaient liés à des symptômes tels que: vertiges, sécheresse de la bouche, désorientation, nausées, euphorie, confusion et somnolence. Les effets indésirables graves étaient rares.

Une analyse effectuée en 1999 par les *National Academies of Science* des États-Unis (désormais la section Santé et Médecine, NASEM) a conclu que les effets indésirables à court terme des cannabinoïdes étaient semblables à ceux des autres médicaments couramment utilisés (Institute of Medicine, 1999). L'examen de ces essais par Wang et al. (2008) n'a pas révélé d'augmentation du risque d'effets indésirables graves chez les patients prenant des cannabinoïdes (extraits de plantes ou préparations à base de THC) par comparaison avec un placebo. Ils ont toutefois mis en garde contre le fait que bon nombre de ces essais avaient une capacité limitée en matière de détection des effets indésirables rares mais graves en raison de la petite taille des échantillons et du fait que les patients interrompant leur traitement n'étaient plus suivis.

Whiting et al. (2015) ont effectué une méta-analyse des effets indésirables à court terme dans 79 essais randomisés évaluant l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement des nausées et des vomissements, des douleurs chroniques, de la spasticité liée à la sclérose en plaques, de la dépression, de l'anxiété, des troubles du sommeil, des psychoses, du glaucome et des troubles moteurs, et dans la stimulation de l'appétit. L'incidence de ces effets indésirables ne diffère pas entre les cannabinoïdes. Les patients ayant reçu des cannabinoïdes sont plus susceptibles de signaler un effet indésirable que ceux ayant reçu un placebo (RC = 3,03) et légèrement plus susceptibles de signaler un effet indésirable grave (RC = 1,41). Les patients ayant reçu des cannabinoïdes sont également plus susceptibles de se retirer d'une étude en raison d'effets indésirables que ceux ayant reçu un placebo (RC = 2,94). Les effets indésirables les plus souvent signalés par les patients ayant reçu des cannabinoïdes sont les suivants: vertiges, sécheresse de la bouche, désorientation, nausées, euphorie, confusion et somnolence. Les effets indésirables graves, tels que confusion, hallucinations, paranoïa et symptômes de psychose, sont beaucoup plus rares.

### Quels sont les risques à long terme?

On dispose de moins de données scientifiques sur les risques liés à l'usage médical prolongé de cannabinoïdes, mais en général, les risques signalés sont semblables à ceux associés à l'usage de courte durée. Avec le temps, un plus grand nombre de personnes signalent des effets indésirables, mais ceux-ci sont généralement légers

à modérés. D'autres recherches sont toutefois nécessaires, notamment sur l'usage prolongé de CBD pour traiter l'épilepsie infantile réfractaire.

Des recherches ont été menées sur les effets indésirables signalés par des personnes qui prennent des cannabinoïdes quotidiennement pendant des mois ou des années pour traiter leurs douleurs chroniques ou la spasticité musculaire liée à la sclérose en plaques (Wang et al., 2008). Serpell et al. (2013) ont mentionné le plus long suivi d'effets indésirables chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par le nabiximols pour réduire la spasticité. Ils ont évalué les effets indésirables chez des patients qui ont participé à un ERC de 6 semaines sur le nabiximols et qui ont ensuite reçu le médicament dans une phase ouverte pouvant atteindre 3 ans. Quatre-vingt-quatre pour cent ( $n = 145$ ) ont poursuivi l'essai ouvert; 35 ont utilisé le nabiximols pendant une durée pouvant aller jusqu'à un an, 43 jusqu'à deux ans et 4 jusqu'à trois ans. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients ont présenté un effet indésirable (léger ou modéré pour la majorité d'entre eux) au cours du suivi. Les plus fréquents étaient: vertiges, fatigue et maux de tête. Vingt-trois patients (16 %) se sont retirés de l'étude à cause des effets indésirables.

Deux études observationnelles ont montré des effets indésirables chez des patients atteints de cancer (Bar-Lev Schleider et al., 2018) et chez des patients âgés (Abuhasira et al., 2018) traités dans un grand hôpital de cancérologie israélien entre janvier 2015 et octobre 2017. Les effets indésirables ont été évalués lors d'un entretien téléphonique réalisé six mois après le début du traitement. Parmi les patients atteints de cancer, 31 % ont signalé un effet indésirable, le plus souvent des vertiges (8,0 %), une sécheresse de la bouche (7,3 %), une augmentation de l'appétit (3,6 %), une somnolence (3,3 %) ou des effets psychoactifs (2,8 %) (Bar-Lev Schleider et al., 2018). La prévalence et le type d'effets indésirables sont très semblables chez les patients âgés traités par du cannabis pour des pathologies plus variées (Abuhasira et coll., 2018).

Aucune étude n'a encore été menée sur les effets indésirables associés à une utilisation régulière de CBD chez les enfants traités pour l'épilepsie réfractaire. Il s'agit là d'une priorité de recherche, compte tenu des préoccupations concernant l'incidence possible de l'usage médical prolongé sur le développement du cerveau chez les enfants et les adolescents.

## Quelles informations sur les risques potentiels peut-on tirer des études sur l'usage récréatif prolongé de cannabis?

Certains des effets nocifs signalés par les consommateurs chroniques de cannabis à des fins récréatives pourraient se produire chez les consommateurs de longue durée de cannabis ou de cannabinoïdes à des fins médicales. Il s'agit notamment du développement de la dépendance ainsi que de divers problèmes éventuels de santé physique et mentale. Cette section résume les risques de l'usage récréatif prolongé de cannabis; les détails figurent dans le document d'information qui accompagne ce rapport (Hall, 2018).

### Dépendance au cannabis

La dépendance au cannabis ou des troubles liés à la consommation de cannabis sont des conséquences éventuelles d'un usage prolongé (Hall, 2015). Ces troubles se caractérisent par une difficulté à contrôler sa consommation ou une incapacité à cesser de consommer pour une personne qui le souhaite. Par conséquent, cette personne peut continuer à consommer du cannabis même si cela nuit à sa santé ou à son bien-être ou perturbe l'exercice de ses rôles sociaux.

La dépendance au cannabis a été étudiée principalement chez les usagers récréatifs qui commencent habituellement à l'adolescence et qui fument quotidiennement des produits fortement dosés pendant des mois et des années. Au début des années 1990, le risque au cours d'une vie de développer une dépendance chez les usagers récréatifs de cannabis était estimé à 9 % aux États-Unis (Anthony, 2006), contre 32 % pour la nicotine, 23 % pour l'héroïne, 17 % pour la cocaïne, 15 % pour l'alcool et 11 % pour les stimulants (Anthony et al., 1994; Hall et al., 1999).

### Autres risques

Des études épidémiologiques sur les usagers récréatifs de cannabis ont examiné les effets d'une consommation quotidienne soutenue à l'adolescence et au début de l'âge adulte sur les résultats psychosociaux de jeunes adultes (Hall et al., 2016; NASEM, 2017). Seul un petit nombre d'études correctement contrôlées sur les effets indésirables pour la santé, comme les cancers et les maladies cardiaques, a été mené chez les fumeurs de cannabis chroniques (Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006; NASEM, 2017). Ces études indiquent que fumer du cannabis sur une longue durée est

associé à un risque accru de bronchite chronique (Hall et coll., 2016; NASEM, 2017). L'usage récréatif prolongé de cannabis a également été associé à des troubles de la mémoire, de l'attention, de la prise de décision et de la planification (Crean et coll., 2011; Solowij et coll., 2002), ainsi qu'à des troubles psychologiques (Hall et coll., 2016; NASEM, 2017), bien qu'il existe peu de recherches prospectives sur ces troubles (Hall et coll., 2016; NASEM, 2017).

Des examens récents des données épidémiologiques sur les effets cardiovasculaires suggèrent que fumer du cannabis peut déclencher un infarctus du myocarde (Franz et Frishman, 2016; Hall et al., 2016; NASEM, 2017) ou un AVC chez les jeunes usagers récréatifs (Hall et al., 2016). Il n'est pas certain que fumer du cannabis augmente les risques de cancer. Les résultats des études épidémiologiques ne concordent pas: certaines n'ont pas permis de démontrer une augmentation du risque de cancer tandis que quelques études de cas témoins ont montré une légère augmentation du risque chez les très gros fumeurs chroniques de cannabis (Aldington et al., 2008; Hall et al., 2016; Hashibe et al., 2006).

Il peut être difficile d'estimer dans quelle mesure les risques associés à l'usage récréatif prolongé de cannabis s'appliquent à l'usage prolongé de cannabis sous surveillance médicale. En général, il n'existe pas d'études et les risques sont influencés par un certain nombre de facteurs, comme le type de produit et le mode de consommation, qui peuvent être différents lorsque le cannabis ou les cannabinoïdes sont utilisés à des fins médicales. Par exemple, si un patient consomme des cannabinoïdes sous forme de gélule ou d'huile, les risques respiratoires associés au fait de fumer du cannabis sont évités. De même, une utilisation par vaporisation réduit également le risque, mais on ne sait pas dans quelle mesure.

### Résumé

Les risques à court terme pour la santé associés à un usage médical du cannabis et des cannabinoïdes, tels que rapportés dans les essais cliniques, sont semblables à ceux des autres médicaments couramment utilisés dont les symptômes incluent: vertiges, bouche sèche, désorientation, nausées, euphorie, confusion et somnolence. Les effets indésirables graves sont rares. On dispose de moins de données scientifiques sur les risques pour la santé liés à un usage médical prolongé de cannabinoïdes, mais en général, les risques signalés sont semblables à ceux associés à un usage de courte durée. Certains des effets signalés chez les consommateurs

chroniques de cannabis à des fins récréatives pourraient s'appliquer à un usage médical prolongé de cannabis et de cannabinoïdes, mais d'autres recherches sont nécessaires pour aboutir à des conclusions étayées.

## Partie 2

# Quels sont les cadres réglementaires pertinents pour l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?

Cette partie décrit les conditions nécessaires à un usage médical du cannabis et des cannabinoïdes, en vertu des traités internationaux de contrôle des drogues et les approches généralement utilisées pour évaluer et approuver les médicaments dans les pays européens et les autres pays à revenu élevé. Elle décrit les protocoles conçus pour permettre aux patients gravement malades d'utiliser des médicaments non autorisés dans certaines circonstances. Elle décrit également brièvement les approches en matière de réglementation des médicaments à base de plantes.

### L'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes est-il autorisé par les traités internationaux de contrôle des drogues?

En vertu des traités internationaux de contrôle des drogues, l'usage du cannabis est limité à des fins scientifiques et médicales (ONUUDC, 2013). Les traités imposent aux pays signataires des conditions permettant un usage médical du cannabis ou d'autres substances sous contrôle international (OICS, 2017). Les traités exigent une réglementation du cannabis plus stricte que celle des médicaments qui ne sont pas sous contrôle international. Par exemple, ils exigent des gouvernements qu'ils établissent une agence nationale contrôlant la production et l'offre de cannabis à usage médical. Cette agence doit communiquer à l'organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) les quantités de cannabis utilisées à des fins médicales et le nombre de patients traités par des médicaments à base de cannabis.

Les traités exigent également que l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes soit supervisé par des médecins et que ces substances soient délivrées sur prescription. Ces substances ne peuvent être utilisées que lorsqu'il existe des données scientifiquement validées à propos de leur qualité, de leur sûreté et de leur efficacité

à des fins médicales. Au niveau national, l'usage médical du cannabis ou d'autres drogues contrôlées peut impliquer la surveillance du comportement des prescripteurs et des patients afin de s'assurer que les médicaments à base de cannabis sont prescrits de manière appropriée et qu'ils ne sont pas détournés à des fins non médicales ou qu'ils ne font pas l'objet d'un mésusage de la part de patients par des patients.

Récemment, le comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la santé (ECDD-OMS) a consacré une session spéciale au cannabis et a entrepris un examen critique du CBD (juin 2018). L'ECDD-OMS a recommandé que les préparations considérées comme étant du CBD pur ne soient pas placées sous contrôle international parce que cette substance n'a pas de propriétés psychoactives et qu'aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été signalé. En outre, l'ECDD-OMS a entrepris un examen critique de l'usage du cannabis et des substances liées au cannabis en novembre 2018 <sup>(3)</sup>. La décision d'adopter ou non les recommandations sera soumise au vote de la commission des stupéfiants des Nations unies, qui se réunira en mars 2019 (OMS, 2018).

### Quels cadres réglementaires autorisent le cannabis ou les cannabinoïdes pour un usage médical au niveau européen?

La réglementation des médicaments en Europe repose sur un réseau de 50 autorités de réglementation des médicaments dans 31 pays de l'Espace économique européen (EEE) (comprenant les 28 États membres de l'UE, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège). Ce système garantit une réglementation cohérente des produits pharmaceutiques dans l'ensemble de l'Union européenne

<sup>(3)</sup> Pour les recommandations de l'ECDD-OMS, voir le site web de l'OMS (en anglais): [https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd\\_41\\_meeting/en/](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_41_meeting/en/)

afin de protéger la santé publique et de garantir l'accès des citoyens européens à des médicaments de qualité, sûrs et efficaces (EMA, 2016).

Les médicaments peuvent être autorisés dans l'Union européenne par l'une des trois procédures suivantes. La première est une procédure centralisée sous la responsabilité de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui permet une autorisation unique de mise sur le marché d'un médicament valide dans toute l'UE. La procédure d'autorisation centralisée est obligatoire pour la plupart des médicaments innovants, y compris les médicaments issus de la biotechnologie, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments contenant une nouvelle substance active indiqués dans les principaux domaines thérapeutiques (sida, cancer, troubles neurodégénératifs, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, et maladies virales) et les médicaments pour le traitement des maladies rares (médicaments orphelins).

La deuxième est une procédure décentralisée grâce à laquelle un médicament peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres de l'UE, s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'UE et s'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée.

La troisième est une procédure de reconnaissance mutuelle, grâce à laquelle les entreprises dont un médicament est autorisé dans un État membre de l'UE peuvent demander la reconnaissance de cette autorisation par d'autres pays de l'UE. Toutes les procédures réglementaires obligent les entreprises à présenter des données scientifiques de la qualité, de l'efficacité et de la sûreté d'un médicament, tirés principalement d'essais cliniques contrôlés pour la pathologie pour laquelle l'autorisation est demandée (EMA, 2016).

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des nouveaux médicaments soumis dans le cadre de la procédure centralisée et la Commission européenne accorde une autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE pour les médicaments dont le rapport bénéfice/risque est positif sur la base de ces évaluations. Les décisions en matière de prix et de remboursement sont prises par les États membres en fonction du rôle que le médicament peut jouer dans chacun de leurs systèmes de santé. L'EMA, par le biais du système de pharmacovigilance, assure également un contrôle de routine de la sûreté des médicaments autorisés selon la procédure centralisée et selon la procédure nationale, impose des mesures de gestion des risques et tient une

base de données sur les effets indésirables présumés des médicaments.

À ce jour, à l'exception d'Acomplia, un agoniste inverse du récepteur CB<sub>1</sub>, qui a été retiré du marché en 2008, aucune autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE n'a été accordée pour des médicaments contenant des cannabinoïdes. Toutefois, le nabiximols a été approuvé dans plusieurs pays dans le cadre des procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen à l'EMA pour un produit dont la substance active est le CBD. Ce produit est destiné à être utilisé comme traitement d'appoint pour les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet.

### Quels cadres réglementaires autorisent le cannabis ou les cannabinoïdes pour un usage médical au niveau national?

Les autorités nationales de réglementation autorisent l'utilisation d'un médicament sur la base des exigences européennes en matière d'autorisations de mise sur le marché, c'est-à-dire lorsqu'il est prouvé que le médicament peut être fabriqué au niveau de qualité requis et que des données scientifiques tirées d'essais cliniques montrent qu'il est sûr et efficace dans le traitement de patients présentant des affections médicales spécifiques (Osakwe, 2016; Rago et Santoso, 2008). La qualité est démontrée par une évaluation chimique ou biologique spécifique et nécessite l'utilisation de règles de bonne fabrication. La sûreté et l'efficacité sont démontrées par des recherches pharmacologiques et toxicologiques précliniques ainsi que par des essais cliniques. Une confirmation est généralement apportée par des essais cliniques randomisés contrôlés qui comparent les effets du médicament à ceux d'un placebo, ou d'un traitement actif, chez des patients atteints de la pathologie spécifiée.

Une fois qu'un médicament a été agréé par les autorités nationales, sa sûreté est contrôlée par le système de pharmacovigilance au niveau national ou au niveau européen lorsqu'il a été autorisé dans plusieurs États membres. Cette surveillance permet de détecter des effets indésirables graves rares et parfois inattendus qui n'ont peut-être pas été détectés au cours de la durée relativement courte des essais cliniques menés (auprès de populations de patients sélectionnés) pour obtenir une autorisation d'usage médical.

## Quelles sont les autres approches réglementaires adoptées pour permettre que le cannabis ou les cannabinoïdes soient accessibles à des fins médicales sans autorisation officielle de mise sur le marché?

De nombreux systèmes de réglementation pharmaceutique prévoient des régimes qui permettent aux patients d'accéder, sous contrôle médical, à des médicaments non approuvés. Ces systèmes sont généralement utilisés par des patients atteints de maladies graves, telles qu'un cancer en phase terminale ou une maladie neurodégénérative, réfractaires aux traitements conventionnels. Ils permettent souvent un accès rapide aux médicaments qui font l'objet d'essais cliniques ou dont l'utilisation a été approuvée dans d'autres pays (Martinalbo et al., 2016).

Dans le cadre de ces systèmes, l'accès aux médicaments non approuvés requiert habituellement une prescription d'un praticien agréé et l'approbation de l'organisme de réglementation pharmaceutique pour que le patient puisse obtenir et utiliser le médicament. Souvent, les patients paient les frais d'obtention; parfois, la société pharmaceutique les leur délivre à titre compassionnel. Le prescripteur peut être tenu de déclarer les résultats sur la santé du patient et tout effet indésirable. Une minorité de patients des pays développés utilisent cette méthode pour accéder à des médicaments non approuvés, généralement pour traiter des maladies graves réfractaires aux traitements classiques.

De nombreux États membres de l'UE disposent d'un certain type de programme permettant un accès à titre compassionnel aux produits pharmaceutiques non autorisés (Balasubramanian et al., 2016). Ces programmes sont connus sous différents noms selon les pays: programmes d'accès précoce, programmes d'accès spécial, programmes d'accès par nom d'un patient nommément désigné et programmes d'accès géré. Quoi qu'il en soit, tous ces programmes permettent qu'un médicament soit accessible pour un patient avant son autorisation et son lancement commercial dans le pays (Balasubramanian et al., 2016).

En Europe, l'accès aux préparations à base de cannabis, y compris les préparations magistrales lorsqu'elles sont autorisées, semble être assuré principalement par des programmes d'utilisation à titre compassionnel ou exceptionnelle (HPRA, 2017). Dans les pays où l'accès aux préparations à base de cannabis est accordé de cette manière, il est généralement octroyé pour le traitement

d'une gamme étroite de pathologies. Une caractéristique commune de ces programmes d'accès est l'implication d'un prescripteur spécialisé qui possède une licence spécifique pour prescrire des préparations à base de cannabis non autorisées (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018). D'autres pays européens autorisent l'accès aux préparations à base de cannabis par le biais de programmes d'accès élargi. Ces programmes utilisent des outils réglementaires spécifiques à chaque pays qui permettent aux patients faisant état de besoins médicaux non satisfaits d'accéder à un médicament en phase de développement clinique avant son lancement officiel (HPRA, 2017; Krcevski-Skvarc et al., 2018).

La manière dont ces programmes sont mis en œuvre au niveau national varie considérablement d'un pays à l'autre et chaque pays a ses propres règles et procédures pour permettre la délivrance de préparations à base de cannabis aux patients.

## Le cannabis pourrait-il être vendu comme médicament à base de plantes?

La plupart des systèmes de réglementation pharmaceutique autorisent l'utilisation de médicaments à base de plantes qui ne répondent pas aux mêmes exigences que les médicaments pharmaceutiques (Ekor, 2014; OMS, 2015). Par exemple, les fabricants de médicaments traditionnels à base de plantes dont l'usage est bien établi ne sont généralement pas tenus de fournir des données scientifiques de leur efficacité et de leur sûreté sur la base d'essais cliniques. Ils sont uniquement tenus de démontrer la qualité et la cohérence de leurs produits afin de garantir que les consommateurs recevront des doses standardisées de produits à base de plantes exempts de contaminants et d'adultérants. Ces médicaments à base de plantes sont distincts des aliments diététiques et analogues qui ne sont pas visés par ce rapport (voir «Produits à faible teneur en THC et produits à base de cannabis associés à la santé et au bien-être», page 22).

Cette approche réglementaire minimale se justifie par le fait que les médicaments à base de plantes ont un usage traditionnel ou bien établi, généralement en l'absence de rapports signalant des effets indésirables graves. Les critiques faites aux médicaments à base de plantes soulignent l'absence de données scientifiquement validées à l'appui de bon nombre des allégations thérapeutiques de ces médecines traditionnelles à base de plantes. De plus, de nombreux médicaments à base de plantes sont utilisés

en complément de médicaments conventionnels (plutôt que de s'y substituer) et peuvent avoir une interaction parfois méconnue avec des médicaments pharmaceutiques qui peut nuire aux patients (Ekor, 2014; Sammons et al., 2016).

La préférence exprimée par certains patients pour l'usage médical de préparations à base de cannabis faites à partir de la plante entière plutôt que pour des produits pharmaceutiques présente de fortes similitudes avec les raisons d'utiliser des médicaments traditionnels à base de plantes. L'herbe de cannabis est parfois préférée en raison de l'effet d'entourage supposé, qui signifie que la combinaison des cannabinoïdes et d'autres substances contenues dans la plante a un effet médical plus important que les cannabinoïdes isolés qui en sont extraits (Russo, 2011).

En vertu de la directive de l'Union européenne (du Parlement européen et du Conseil) sur les médicaments (2001), les drogues sous contrôle international doivent être délivrées uniquement sur prescription médicale, alors que les médicaments à base de plantes, bénéficiant d'une procédure d'enregistrement simplifiée (basée sur l'usage traditionnel), sont généralement délivrés sans prescription. Dans ce contexte, il serait difficile de réglementer le cannabis comme médicament traditionnel à base de plante dans l'Union européenne alors qu'il est une drogue sous contrôle international et que la législation nationale de nombreux pays le classe comme un stupéfiant sans usage médical. Réglementer les produits à base de cannabis comme des médicaments à base de plantes continuerait de poser des problèmes, même si ces obstacles étaient levés. Il s'agirait notamment de caractériser et de normaliser les cannabinoïdes et les autres constituants chimiques de l'herbe de cannabis (Martin et Bonomo, 2016), d'évaluer leur stabilité dans les médicaments stockés (Martin et Bonomo, 2016) et de s'assurer que les produits à base d'herbe de cannabis ne soient pas contaminés par des microbes (p. ex. des champignons ou des moisissures), des métaux lourds ou des pesticides (Dryburgh et al., 2018).

## | Résumé

La réglementation du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales forme une mosaïque complexe d'approches. Au niveau international, les traités des Nations Unies relatifs au contrôle des drogues, en vertu desquels l'usage médical du cannabis est très strictement limité, servent de toile de fond aux cadres réglementaires régissant l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes dans tous les pays signataires. En outre, au

### Produits à faible teneur en THC et produits à base de cannabis associés à la santé et au bien-être

Cette publication porte sur la réglementation des préparations à base de cannabis et de produits à base de cannabinoïdes à usage médical. Toutefois, ces dernières années, une série de produits dérivés du cannabis (herbes, chanvre, huiles) ont été mis en vente libre dans plusieurs pays de l'UE, en vertu du fait qu'ils ont peu ou pas d'effet psychoactif car ils contiennent des taux de THC inférieurs au taux minimum légal et ne sont donc pas soumis aux contrôles législatifs relatifs aux drogues. Ces produits ainsi que d'autres se targuent d'une teneur élevée en CBD, non soumise aux contrôles législatifs dans la plupart des pays (par exemple, en Finlande, ils sont classés comme médicaments).

Le CBD peut aider à contrôler les symptômes de l'épilepsie, mais des allégations de vertus thérapeutiques sont aussi faites pour un large éventail d'autres maladies ou symptômes pour lesquels il n'existe actuellement pas suffisamment d'éléments pour réaliser une évaluation adéquate. Toute allégation que ces produits préviennent ou traitent une maladie, ou en soulagent les symptômes, ferait qu'ils seraient assujettis à la loi sur les médicaments, qui exige une licence pour leur vente. La commercialisation de ces produits contient donc souvent des termes ou des expressions non spécifiques, tels que «santé et bien-être», «mieux-être», «produits nutriceutiques», etc. Une réglementation sur la sûreté des aliments et d'autres textes législatifs pourraient être nécessaires pour codifier ces produits afin de s'assurer qu'ils contiennent ce que qu'ils prétendent contenir. Ces produits ne sont pas traités dans cette publication.

niveau de l'UE, l'EMA est chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sûreté des médicaments et coordonne un réseau d'autorités nationales de réglementation.

Les médicaments peuvent faire l'objet d'une autorisation transnationale en Europe de trois façons. La première consiste à leur accorder un accès dans l'ensemble de l'UE et les deux autres à permettre une autorisation dans plusieurs pays de l'UE. Jusqu'à présent, aucune autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant des cannabinoïdes n'a été accordée à l'échelle de l'UE, bien que, par exemple, le nabiximols ait été approuvé dans plusieurs pays de l'UE dans le cadre de



procédures alternatives. Les médicaments peuvent également être autorisés au niveau national. Les procédures réglementaires des nouveaux médicaments tiennent compte des preuves de leur efficacité clinique et de leur sûreté. Les autorités de réglementation assurent également la surveillance des effets indésirables après la mise sur le marché. Bon nombre de ces réglementations pharmaceutiques prévoient également des systèmes, souvent appelés programmes d'utilisation à titre compassionnel, qui permettent aux médecins de prescrire des médicaments non approuvés dans certaines circonstances. Dans de nombreux cas, ces programmes sont utilisés pour donner accès à des médicaments pour lesquels des essais sont en cours ou dont les données scientifiques sont en cours d'évaluation.



## Partie 3

# Quelles approches les pays ont-ils adoptées pour permettre l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?

Cette partie du rapport donne des exemples de la manière dont divers pays ont rendu accessible une forme ou une autre de cannabis ou de cannabinoïdes à des fins médicales, quels produits ou préparations ont été autorisés et quels instruments juridiques et réglementaires ont été mobilisés. Cela illustre les différentes approches adoptées et leur évolution. Une sélection d'études de cas européennes et internationales est présentée. Les études de cas ont été sélectionnées pour illustrer la diversité des cadres réglementaires appliqués, tels que le programme d'accès élargi et d'accès exceptionnel, et les différents produits et préparations autorisés. Les systèmes nord-américains sont décrits en détail parce que ce sont ceux qui sont en vigueur depuis le plus longtemps.

### Comment l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes est-il réglementé aux États-Unis et au Canada?

L'Amérique du Nord a été la première à introduire l'usage médical du cannabis. Pour la première fois au milieu des années 1990, plusieurs États des États-Unis ont organisé des référendums d'initiative citoyenne pour légaliser l'usage médical du cannabis. En 1999, les tribunaux canadiens ont ordonné au gouvernement fédéral d'élaborer une approche nationale de l'usage médical du cannabis. Le programme qui en a résulté était initialement très restrictif, mais sa mise en œuvre a été étendue à la suite d'une série de contestations judiciaires de la part de patients insatisfaits de l'accès permis par le système initial.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes aux États-Unis

#### Types de produits et préparations accessibles à des fins médicales

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé divers cannabinoïdes à usage médical par la voie de la réglementation pharmaceutique, c'est-à-dire sur la base de preuves issues d'essais cliniques montrant que les cannabinoïdes sont sûrs et efficaces pour un usage médical. Le Marinol a été approuvé en 1985 par la FDA comme médicament antiémétique pour les patients atteints de cancer sous chimiothérapie. Le Cesamet a été approuvé en 1992 comme stimulant de l'appétit chez les patients atteints de cachexie liée au sida (Institute of Medicine, 1999).

Aucun de ces cannabinoïdes n'a été largement utilisé aux États-Unis. Lorsqu'il est pris par voie orale, le THC ne fait pas immédiatement sentir ses effets et souvent, les patients n'obtiennent pas d'effet thérapeutique ou éprouvent des effets secondaires indésirables qui les poussent à interrompre le traitement (Grotenhermen, 2004; Iversen, 2007). Cette fenêtre thérapeutique étroite (où les concentrations sanguines efficaces sont proches ou recoupent des symptômes de toxicité) est commune à de nombreux autres médicaments à action centrale.

Pour différentes raisons, les sociétés pharmaceutiques américaines ont cessé de développer de nouveaux cannabinoïdes à partir des années 1990. En premier lieu parce qu'il est coûteux de développer et de tester de nouveaux médicaments dont la rentabilité est compliquée par le fait que bon nombre des pathologies traitées potentiellement ne sont pas courantes (Institute of Medicine, 1999). Les douleurs chroniques sont plus fréquentes, mais, comme l'indique l'examen ci-dessus, les essais cliniques ont montré que les cannabinoïdes sont

des analgésiques d'efficacité modeste. Deuxièmement, le statut juridique du cannabis a rendu difficile la recherche sur la sûreté et l'efficacité des cannabinoïdes.

Troisièmement, il y aurait des restrictions à l'usage médical de ces cannabinoïdes agréés, ce qui pourrait décourager les médecins de les prescrire (Bostwick, 2012; Cohen, 2008; Institute of Medicine, 1999). Cependant, en juin 2018, la FDA a agréé l'Epidiolex, un produit à base de CBD développé par une société basée au Royaume-Uni, pour traiter les patients à partir de 2 ans souffrant d'épilepsie résultant du syndrome de Lennox-Gastaut ou du syndrome de Dravet (FDA aux États-Unis, 2018). Il s'agit de maladies rares et il est trop tôt pour savoir dans quelle mesure ce produit sera utilisé.

Aux États-Unis, les défenseurs des droits des patients ont eu recours à des référendums d'initiative citoyenne pour légaliser l'usage médical de l'herbe de cannabis (appelée en Amérique du Nord «marijuana médicale»). Ils ont fait valoir que les rapports des patients sur le bénéfice médical de la consommation de cannabis leur donnaient un droit légal de consommer du cannabis à des fins médicales, très largement défini. Les propositions visant à légaliser l'usage médical du cannabis ont été soumises au vote populaire lors de référendums d'initiative citoyenne, une procédure qui existe dans près de la moitié des États américains et permet d'inscrire une proposition sur un bulletin de vote si elle obtient les signatures d'un pourcentage déterminé d'électeurs. Si la proposition obtient la majorité des voix, la législature de l'État doit promulguer une loi pour la faire adopter par cet État.

Une initiative visant à légaliser l'usage médical du cannabis a été adoptée en Californie en 1996, lorsque les électeurs ont soutenu la Proposition 215 avec 56 % des voix en faveur et 44 % contre. Cette initiative a permis l'usage médical du cannabis pour un large éventail d'indications, notamment les nausées, la perte de poids, les douleurs et les spasmes musculaires, ainsi que toute «pathologie grave» pour laquelle le cannabis pourrait apporter un soulagement (Conboy, 2000). Au cours des deux décennies suivantes, des référendums d'initiative citoyenne, puis des lois adoptées par les gouvernements des États, ont permis l'usage médical du cannabis dans un total de 29 États américains et dans le District de Columbia (à la date d'écriture de ce rapport).

### Problèmes de disponibilité

Les États américains divergent à propos des définitions des indications pour un usage médical du cannabis et de la possibilité ou non de se procurer pour les patients du cannabis dans des dispensaires commerciaux (Pacula et

Smart, 2017; ProCon.org, 2017). Les dispositions les plus restrictives de certains États autorise la nécessité médicale comme moyen de défense contre des poursuites uniquement si un patient est arrêté pour consommation de cannabis. D'autres États autorisent uniquement l'usage médical de préparations de cannabis à base de CBD. D'autres États encore permettent que l'usage médical du cannabis soit défini par les médecins et les patients et autorisent la vente de cannabis médical dans des dispensaires de vente au détail à toute personne ayant une recommandation médicale (Pacula et Smart, 2017).

Les lois étatiques relatives à l'usage médical du cannabis ont créé des problèmes de réglementation au niveau des États comme au niveau fédéral aux États-Unis. Les lois des États relatives à l'usage médical du cannabis sont en contradiction avec la loi fédérale relative aux substances placées sous contrôle des États-Unis, qui interdit tous les usages du cannabis, y compris l'usage médical. En vertu de la Constitution américaine, les lois fédérales l'emportent sur les lois des États lorsque les deux sont en contradiction (Bostwick, 2012; Conboy, 2000; Hoffmann et Weber, 2010). L'administration Bush a appliqué des lois fédérales contre les vendeurs de cannabis dans les États qui autorisaient son usage médical. En 2009, le gouvernement Obama a annoncé qu'il estimerait comme non prioritaire la loi fédérale dans ces États s'ils réglementaient l'usage médical du cannabis de manière à protéger la santé et l'ordre publics (Hoffmann et Weber, 2010). L'administration a continué d'appliquer les lois fédérales contre la culture et l'offre commerciale de cannabis mais s'est abstenue de poursuivre les patients et les médecins qui se conformaient aux lois des États (Eddy, 2009).

Dans de nombreux États américains dotés de lois autorisant l'usage médical du cannabis, certains médecins hésitent à le recommander, leur argument étant qu'en l'absence de preuves tangibles, il leur est difficile de décider à qui ils devaient prescrire du cannabis, à quelles doses et pour combien de temps (Barnes, 2000; Cohen, 2006; Hall et Degenhardt, 2003). Les médecins craignent également d'être légalement responsables de tout préjudice subi par les patients (Hoffmann et Weber, 2010; Pacula et al., 2004).

Les patients trouvent souvent difficile d'obtenir légalement du cannabis dans les États qui en autorisent l'usage médical. Dans certains États, ils ont dû recourir au marché noir et dans d'autres, il leur est permis de cultiver leur propre cannabis ou de le faire cultiver par une tierce personne. Les lois des États qui autorisent la culture pour plusieurs patients par des tierces personnes ont permis la création de clubs d'acheteurs de cannabis qui cultivent et

## Conséquences potentielles imprévues de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes

Lorsqu'on examine le résultat des évolutions réglementaires permettant l'accès au cannabis et aux cannabinoïdes à des fins médicales, outre la prise en compte des risques pour la santé et des bénéfices pour les patients, il est important de considérer les éventuelles répercussions plus larges sur le plan social et la santé publique. Un nombre croissant d'études, principalement américaines, se penchent maintenant sur ces divers impacts. Toutefois, comme pour les données scientifiques concernant l'efficacité clinique de divers produits et préparations à base de cannabis, la diversité des approches, les définitions et les sources de données rendent difficile l'établissement de conclusions définitives, les études présentant souvent des résultats contradictoires ou non concluants.

L'EMCDDA prépare actuellement un rapport qui donnera un aperçu des évaluations des nouveaux modèles de réglementation dans les Amériques, où certaines de ces questions seront abordées. Dans cet encadré, nous soulignons certaines des questions déjà abordées dans les études sur le cannabis médical pour illustrer les types de conséquences potentielles imprévues, tant positives que négatives, dont il peut s'avérer nécessaire de tenir compte lorsque l'on permet que le cannabis ou les cannabinoïdes soient accessibles à des fins médicales. De plus amples détails sur les diverses études figurent dans le document d'information qui accompagne ce rapport (Hall, 2018).

- Répercussions sur l'usage récréatif. Les données des enquêtes sur la consommation de drogue des ménages américains suggèrent que la consommation de cannabis chez les adultes de plus de 21 ans pourrait avoir augmenté entre 2004 et 2012 après l'adoption des lois relatives à l'usage médical du cannabis (Wen et al., 2015). Il n'existe aucune différence de prévalence de l'usage de cannabis entre les adultes résidant dans les États dotés de lois relatives à l'usage médical du cannabis et ceux résidant dans des États qui en sont exempts, mais les adultes résidant dans les États dotés de ces lois étaient plus susceptibles d'avoir consommé du cannabis au cours des 30 derniers jours, d'être des consommateurs quotidiens de cannabis et de signaler des symptômes d'abus ou de dépendance au cannabis que les adultes résidant dans des États qui en sont exempts.
- Usage chez les jeunes. Si les lois sur le cannabis médical permettent que le cannabis devienne plus accessible et envoient le message d'une consommation sans risques, la crainte est que l'usage chez les jeunes n'augmente. Toutefois, les comparaisons de l'usage de cannabis chez les adolescents dans les enquêtes auprès des ménages et les enquêtes en milieu scolaire n'ont généralement pas révélé de différence d'usage entre les États américains dotés de lois relatives à l'usage médical du cannabis et ceux qui n'en ont pas (par exemple, Ammerman et al., 2015; Cerda et al., 2012; Choo et al., 2014; Harper et al., 2012; Lynne-Landsman et al., 2013; Schuermeyer et al., 2014; Wall et al., 2011, 2012).
- Intoxications accidentelles. Les études sur les intoxications au cannabis chez les jeunes enfants et les séjours en services de soins aigus soulèvent des inquiétudes quant à la possibilité d'une augmentation des intoxications accidentelles (Wang et coll., 2016, 2017). Les intoxications accidentelles de très jeunes enfants soulignent l'importance d'un emballage de sécurité pour la protection des enfants et de réglementations de la vente aux mineurs lors de la mise en place de programmes.
- Accidents mortels de la route liés au cannabis. Les résultats des études sur l'impact des lois relatives à l'usage médical du cannabis sur les accidents mortels de la route liés au cannabis sont mitigés. Certaines études (p. ex. Masten et Guenzburger, 2014) ont révélé une augmentation des conducteurs présentant des facultés affaiblies par le cannabis dans les accidents mortels dans les États qui ont adopté des lois relatives à l'usage médical du cannabis. D'autres études n'ont pas montré cette implication (p. ex. Anderson et coll., 2013).
- Suicides. Anderson et al. (2014) ont indiqué des baisses plus marquées du suicide chez les hommes âgés de 20 à 30 ans dans les États américains où l'usage médical du cannabis est légalisé que dans ceux où il ne l'est pas, mais d'autres études tiennent compte des différences entre les États (Grucza et al., 2015) ou examinent l'association entre le taux de suicide et le nombre de patients utilisant du cannabis à des fins médicales et n'étaient pas cette constatation (Rylander et al., 2014).

- Cannabis médical comme substitut à d'autres substances. Une question importante est de savoir si le cannabis médical peut se substituer à d'autres substances potentiellement plus risquées. Une analyse des décès par overdose d'opioïde aux États-Unis a révélé une augmentation plus faible de ces décès dans les États dotés de lois relatives à l'usage médical du cannabis que dans ceux qui n'en ont pas (Bachhuber et al., 2014). Il est nécessaire de

recueillir de meilleures données montrant que le cannabis a été substitué à des opioïdes et que l'association ne peut s'expliquer par d'autres différences politiques entre les États qui ont adopté des lois relatives à l'usage médical du cannabis et ceux qui en sont exempts (p. ex. taux d'emprisonnement des consommateurs d'opioïdes et traitement par la méthadone) (Campbell et al., 2018; Hayes et Brown, 2014).

vendent du cannabis aux patients sur la recommandation d'un médecin. Ces clubs ne sont pas titulaires d'une licence de production de cannabis et se fournissent donc sur le marché illicite (Hoffmann et Weber, 2010). La décision de l'administration Obama de ne pas appliquer la loi fédérale dans les États qui ont efficacement autorisé l'usage médical signifie que les États dotés de lois libérales et de dispensaires (Californie, Colorado et État de Washington) avaient un marché quasi légal où le cannabis peut être vendu à tout consommateur ayant une recommandation médicale (Cohen, 2010; Regan, 2011; Samuels, 2008).

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes au Canada

Au Canada, l'usage de certains médicaments à base de cannabinoïdes a été autorisé, mais il a également été permis que le cannabis soit accessible à des fins médicales dans le cadre de systèmes d'accès spécial qui ont évolué au fil du temps en réponse à la pression exercée par les patients et aux décisions des tribunaux.

En ce qui concerne les médicaments autorisés, le Sativex est approuvé pour le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques sous certaines conditions. Les autres indications comprennent le traitement d'appoint pour soulager les symptômes de douleurs neuropathiques chez les adultes atteints de sclérose en plaques et le traitement analgésique d'appoint chez les patients adultes atteints d'un cancer avancé qui éprouvent une douleur d'intensité modérée à forte alors qu'ils sont sous traitement opioïde fort à la dose maximale tolérée contre une douleur de fond persistante. La nabilone est accessible pour le traitement des nausées et des vomissements sévères associés à la thérapie du cancer. Le Marinol a été approuvé pour l'anorexie liée au sida associée à une perte de poids et pour les nausées et vomissements sévères associés à la chimiothérapie anticancéreuse. Il a été retiré du marché canadien par le fabricant en février 2012, mais ce n'était pas pour des raisons de sécurité (Abuhasira et al., 2018).

En outre, le Canada a été l'un des premiers pays à établir un programme national pour l'usage médical du cannabis. En 1999, le gouvernement fédéral a établi un système d'accès exceptionnel qui exigeait que le ministre donne une approbation à chaque patient. Les actions en justice des patients qui se plaignaient que le système était trop restrictif ont fait évoluer le programme au cours des deux décennies suivantes, d'un programme d'accès exceptionnel à un programme d'accès élargi comme celui de la Californie (Freckelton, 2015; Ries, 2016).

En 1998, un patient séropositif a fait valoir devant le tribunal qu'il devait être exempté de poursuites pénales pour lui permettre de consommer du cannabis pour traiter sa maladie et, en juin 1999, le ministre de la Santé a publié des directives sur l'exemption de poursuites pénales dans des cas exceptionnels. Toutefois, ces exemptions étaient accordées à la discrétion du ministre. En 2000, la Cour supérieure de justice de l'Ontario a statué que l'interdiction fédérale de l'usage du cannabis, sans exemption bien définie et fonctionnelle pour un usage médical, violait les droits d'un patient souffrant d'épilepsie réfractaire en vertu de la Charte canadienne des droits et libertés. Le tribunal a statué que le gouvernement devait permettre aux patients de consommer du cannabis à des fins médicales et qu'il devait permettre un approvisionnement légal en cannabis afin que les médecins puissent prescrire du cannabis à leurs patients.

En avril 2001, le gouvernement canadien a légiféré pour permettre aux patients d'avoir accès à du cannabis à des fins médicales (Bogdanoski, 2010; Lucas, 2008) s'ils (1) souffraient d'une maladie en phase terminale et avaient une espérance de vie inférieure à 12 mois; (2) étaient atteints d'une sclérose en plaques, d'une lésion ou d'une maladie de la moelle épinière, de douleurs cancéreuses, du sida, d'arthrite ou d'épilepsie; (3) souffraient d'une autre «pathologie grave» qui ne pouvait être résolue par les «traitements conventionnels» (Lucas, 2012; Moffat, 2002). Les patients atteints de ces affections (ou une personne leur prêtant assistance) peuvent obtenir du cannabis auprès du gouvernement, ou obtenir une licence pour cultiver du cannabis pour leur propre usage médical

ou le faire cultiver pour leur compte par une tierce personne.

Relativement peu de patients ont eu recours à ce programme. Par exemple, on estimait à 290 000 le nombre de patients utilisant du cannabis à des fins médicales en Colombie-Britannique en 2007 (Lucas, 2008), mais seulement 1 816 disposaient d'un accès approuvé au cannabis médical et seulement 356 avaient obtenu du cannabis auprès du gouvernement (Fischer et al., 2015). Les autres patients étaient titulaires d'une licence de culture de cannabis parce qu'ils étaient insatisfaits de la qualité et du coût du «cannabis gouvernemental» (Lucas, 2008). Ce système de réglementation a également été contesté avec succès devant les tribunaux en 2008. La nouvelle législation de mars 2014 a entraîné une augmentation du nombre de licences octroyées aux producteurs de cannabis, une faculté de prescription étendue pour les médecins, la suppression de la supervision fédérale de la prescription et la possibilité pour les patients de recevoir du cannabis directement des producteurs titulaires d'une licence (Ablin et al., 2016). Le coût de l'herbe de cannabis [estimé à 500 CAD (environ 330 EUR) par mois] n'était pas couvert par l'assurance maladie (Ablin et al., 2016).

Face à toutes les évolutions de la politique canadienne, les médecins hésitent à prescrire du cannabis (Ablin et coll., 2016; Lucas, 2012). L'Association médicale canadienne et l'Association canadienne de protection médicale ont déconseillé aux médecins de le faire (Abraham, 2002; Lucas, 2008; Ries, 2016) du fait de l'absence de données scientifiques démontrant l'efficacité du cannabis soit pour la plupart des indications demandées et parce que les prescripteurs pouvaient être poursuivis si leurs patients présentaient des effets indésirables (Lucas, 2012). Le fait que la plupart des médecins hésitent à prescrire du cannabis a créé un créneau commercial pour d'autres médecins prêts à prescrire du cannabis contre rémunération (Ablin et coll., 2016).

## Quelles approches ont été utilisées pour permettre l'usage médical du cannabis ou des cannabinoïdes dans l'Union européenne?

Les nouvelles approches politiques de l'usage médical du cannabis aux États-Unis et au Canada ont incité d'autres pays, dont certains en Europe, à permettre aux patients d'utiliser le cannabis et les cannabinoïdes à des fins médicales<sup>(\*)</sup>. L'approche initiale la plus courante a consisté à utiliser une forme de régime d'accès spécial, généralement en créant un système d'approbation et de supervision médicales, en limitant l'usage médical à un ensemble restreint de pathologies et souvent en restreignant les préparations à base de cannabis que les patients peuvent utiliser. La décision de subventionner ou de rembourser les frais du patient pour se procurer le médicament ou la préparation, ou de leur faire assumer l'intégralité du coût, est également susceptible d'avoir un impact sur l'étendue de son utilisation.

Les médicaments contenant des cannabinoïdes sont autorisés dans de nombreux pays de l'UE (Abuhasira et al., 2018; Bramness et al., 2018; Krcevski-Skvarc et al., 2018). Le tableau 2 montre que les médicaments contenant du nabiximols sont accessibles dans la majorité des pays de l'UE. Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone sont moins répandus et sont accessibles dans environ un tiers des pays de l'UE. Dans certains de ces pays, les systèmes nationaux d'assurance maladie remboursent les frais sous certaines conditions, comme l'approbation préalable ou la prescription par un spécialiste. L'utilisation d'Epidiolox n'est pas autorisée en Europe; la décision de l'EMA à ce sujet a été revue en 2018.

(\*) Les cadres réglementaires nationaux sont compliqués et on peut parfois noter un certain manque de clarté en ce qui concerne à la fois les détails des différentes approches et la manière dont elles sont mises en œuvre dans la pratique. De plus, ils évoluent dans le temps et les experts ne s'entendent pas toujours sur la façon dont les cadres doivent être interprétés juridiquement.

TABLEAU 2

## Disponibilité des médicaments contenant des cannabinoïdes dans l'Union européenne, en Turquie et en Norvège

|            | Médicaments contenant du |          |            | Remarques  |
|------------|--------------------------|----------|------------|--|
|            | dronabinol               | nabilone | nabiximols |  |
| Belgique   | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Bulgarie   | Non                      | Non      | Non        |  |
| Tchéquie   | Non                      | Non      | Oui        | Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché mais n'est pas commercialisé.  |
| Danemark   | Oui                      | Oui      | Oui        | Les médicaments contenant de la nabilone et du dronabinol sont délivrés à titre compassionnel.   |
| Allemagne  | Non                      | Oui      | Oui        | Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant du dronabinol, mais le dronabinol est accessible en préparations magistrales.  |
| Estonie    | Non                      | Non      | Oui        | Sur demande d'un médecin, l'Agence nationale estonienne des médicaments (ESAM) peut autoriser l'utilisation pour un patient spécifique. Un grossiste en médicaments est tenu de présenter une demande d'importation du médicament, qui est évaluée par l'ESAM. Trois demandes pour le Sativex ont été soumises (deux ont été approuvées).  |
| Irlande    | Oui                      | Oui      | Oui        | La commercialisation des médicaments contenant de la nabilone et du dronabinol n'est pas autorisée mais ils peuvent être prescrits et importés.  |
| Grèce      | Non                      | Non      | Non        |  |
| Espagne    | Oui                      | Oui      | Oui        | Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone sont autorisés dans des cas exceptionnels (importés).  |
| France     | Oui                      | Non      | Oui        | Les médicaments contenant du dronabinol bénéficient d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 1999 et de l'Epidiolex® (médicament dérivé du cannabis et riche en cannabidiol) depuis 2017. Une autorisation de mise sur le marché a été accordée au nabiximols (dont le nom commercial en France est le Sativex®) en janvier 2014, mais il n'a pas été commercialisé. |
| Croatie    | Oui                      | Oui      | Oui        | Pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments, mais ils peuvent être importés s'ils ont été prescrits à des patients donnés.   |
| Italie     | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Chypre     | Non                      | Non      | Non        |  |
| Lettonie   | Non                      | Non      | Non        |  |
| Lituanie   | Non                      | Non      | Oui        | Le Nabiximols est utilisé uniquement pour des essais cliniques.  |
| Luxembourg | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Hongrie    | Non                      | Non      | Non        |  |
| Malte      | Non                      | Non      | Oui        | Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché mais n'est pas commercialisé.  |
| Pays-Bas   | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Autriche   | Non                      | Oui      | Oui        | Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant du dronabinol, mais le dronabinol est accessible en préparations magistrales.  |



TABLEAU 2 (suite)

|             | Médicaments contenant du |          |            | Remarques  |
|-------------|--------------------------|----------|------------|--|
|             | dronabinol               | nabilone | nabiximols |  |
| Pologne     | Oui                      | Oui      | Oui        | Le Sativex dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Les deux autres produits n'en ont pas, mais peuvent être accessibles aux patients sur autorisation spéciale (importation pour un patient donné).  |
| Portugal    | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Roumanie    | Non                      | Non      | Non        |  |
| Slovénie    | Oui                      | Oui      | Oui        | Le Sativex, le Marinol et le Cesamet n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, mais ils peuvent être accessibles aux patients sur autorisation spéciale (importation pour un patient donné).   |
| Slovaquie   | Non                      | Non      | Non        | Le Sativex a été autorisé mais son autorisation de mise sur le marché a expiré en juin 2017.   |
| Finlande    | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Suède       | Oui                      | Non      | Oui        | Dronabinol: autorisation spéciale pour un patient donné. Aucune objection juridique pour la nabilone (à des fins médicales et pour usage personnel), mais aucune autorisation spéciale pour un patient donné n'a été demandée au cours des trois dernières années. |
| Royaume-Uni | Non                      | Oui      | Oui        |  |
| Turquie     | Non                      | Non      | Oui        |  |
| Norvège     | Oui                      | Oui      | Oui        | Les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone sont destinés à un usage à titre compassionnel pour un patient donné.  |

N.B. Dans plusieurs pays, les médicaments contenant des cannabinoïdes n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, mais ils sont accessibles par le biais de divers systèmes (sous contrôle médical) qui permettent aux patients d'accéder à des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché officielle (voir partie 2). Ces informations sont tirées des publications d'Abuhasira et al. (2018), de Bramness et al. (2018), de Krceviski-Skvarc et al. (2018) et des retours d'information du réseau de correspondants juridiques et politiques de l'EMCDDA. L'Epidiolex (CBD) n'a pas été inclus dans cet exercice, mais peut être accessible dans certains pays par le biais de programmes d'utilisation à titre compassionnel.

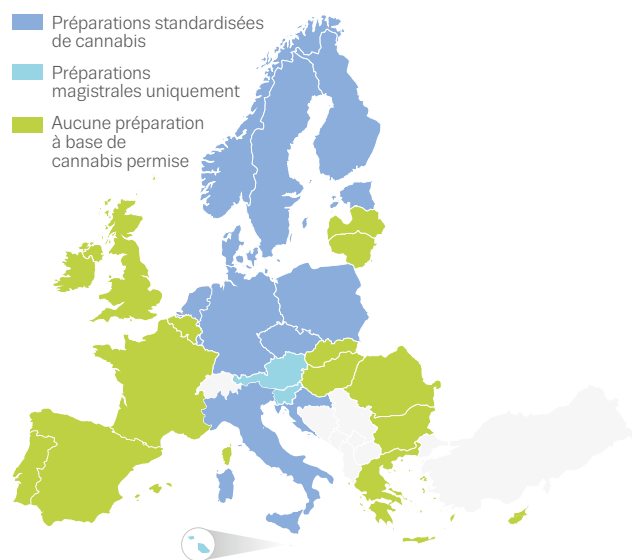
Il est rare dans l'Union européenne que l'utilisation de l'herbe de cannabis brute à des fins médicales soit autorisée. Certains pays permettent aux patients d'avoir accès à des préparations standardisées de cannabis (importées ou cultivées dans le pays). D'autres pays donnent accès aux patients à du cannabis à des fins médicales sous forme de préparations magistrales (c'est-à-dire du cannabis brut transformé en un format de consommation finale par un pharmacien) (figure 2).

Plusieurs pays européens ont mis en place une forme de programme d'utilisation exceptionnelle/à titre

compassionnel ou de système d'accès spécial pour permettre l'accès à des préparations à base de cannabis destinées au traitement d'une gamme étroite de pathologies. Les pays qui disposent actuellement de tels programmes sont la Croatie, le Danemark, la Finlande, la Norvège, la Pologne, la Suède et la Finlande. Quatre pays européens disposent d'un programme d'accès établi: la Tchéquie, l'Allemagne, l'Italie et les Pays-Bas. Le Luxembourg et le Portugal ont tous deux adopté des lois relatives à l'usage médical du cannabis en 2018, mais les modalités d'application de ces lois n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

FIGURE 2

### Disponibilité des préparations à base de cannabis à usage médical dans l'Union européenne et en Norvège



N.B.: Dans la majorité des pays où des préparations standardisées de cannabis sont disponibles, des préparations magistrales sont également autorisées: Estonie, les demandes de préparations standardisées doivent être soumises à l'Agence nationale estonienne des médicaments; Finlande, l'usage médical est partiellement permis; Suède et Norvège, seul un petit nombre de patients ont obtenu l'autorisation d'utiliser des préparations à base de cannabis; Pologne, au moment de la rédaction de ce rapport, les préparations standardisées de cannabis ne sont pas accessibles, mais une autorisation a été délivrée à un fournisseur. Dans le cas du Portugal, on ne disposait, au moment de la rédaction de ce rapport, d'aucun renseignement sur l'application de la loi portugaise relative à l'usage médical du cannabis qui a été adoptée en juillet 2018. De même, la situation au Royaume-Uni était en cours d'examen au moment de la rédaction de ce rapport. Ces informations sont tirées des publications d'Abuhasira et al. (2018), de Bramness et al. (2018), de Krcevski-Skvarc et al. (2018) et des retours d'information du réseau des correspondants politiques et juridiques de l'EMCDDA.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes aux Pays-Bas

Le cadre néerlandais est un exemple de système établi de longue date qui permet un accès relativement large aux médicaments à base de cannabinoïdes et aux préparations à base de cannabis, la prescription pouvant être émise par n'importe quel médecin.

Aux Pays-Bas, les médicaments contenant du nabiximols sont accessibles en tant que médicaments autorisés. Cependant, depuis 2003, la loi néerlandaise permet également à tout médecin de prescrire de l'herbe de cannabis pour traiter les symptômes de pathologies, notamment, mais pas exclusivement, la sclérose en plaques, le VIH, le cancer, les douleurs et le syndrome de Tourette. Les directives du Bureau du Cannabis Médical (OMC, Office of Medicinal Cannabis) du ministère de la santé, du bien-être et des sports reconnaissent que des expériences positives ont été rapportées pour de

nombreuses autres indications, et permettent au médecin de juger si le cannabis peut améliorer l'état de santé d'un patient. Un médecin ne doit prescrire du cannabis que si les traitements classiques et les médicaments répertoriés n'ont pas eu l'effet désiré ou causent trop d'effets indésirables.

Dans le cadre du système néerlandais, le cannabis est produit sous licence par une société privée, Bedrocan, pour satisfaire aux normes de qualité. Il est délivré par un pharmacien aux patients sur prescription médicale (Bogdanoski, 2010). La société fabrique cinq produits, avec différents niveaux de THC et de CBD, sous forme de fleurs séchées et de granulés. Cette société fournit également plusieurs autres pays européens qui ont lancé de nouveaux programmes sur l'usage médical du cannabis.

Les caractéristiques des patients ont été recueillies dans deux études. Hazekamp et Heerdink (2013) ont communiqué les caractéristiques de 5 540 patients auxquels on a prescrit du cannabis à des fins médicales aux Pays-Bas entre 2003 et 2010. Le taux de nouveaux usagers a culminé à 5 pour 100 000 au cours des deux premières années du système et a ensuite baissé à 3 pour 100 000. La prévalence annuelle de l'usage médical du cannabis est passée de 8 à 10 pour 100 000 entre 2005 et 2010. Les co-prescriptions de médicaments aux patients néerlandais ont montré que le cannabis était utilisé principalement pour traiter les douleurs chroniques. Plus récemment, de Hoop et al. (2018) ont fourni des informations sur les patients qui ont eu accès au cannabis entre 2013 et 2016. La prévalence de l'usage médical du cannabis est passée de 6,9 pour 100 000 en 2010 à 24,6 pour 100 000 en 2016. La proportion de patientes a légèrement diminué (de 57 % à 51 %), mais l'âge, la dose quotidienne moyenne de cannabis (0,64 g et 0,73 g) ou la durée moyenne de consommation (251 et 254 jours) n'ont pas changé. Les auteurs attribuent cette augmentation de prévalence au fait que les huiles de cannabis sont également permises depuis 2015.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Tchéquie

La Tchéquie applique une politique qui montre comment un pays peut autoriser les médicaments à base de cannabinoïdes et le cannabis à des fins médicales de manière strictement limitée. En Tchéquie, les médicaments contenant du dronabinol ou de la nabilone ne sont pas accessibles en tant que médicaments autorisés. Le Sativex est un médicament autorisé, mais il n'est pas remboursé par le système national de santé ou

les compagnies d'assurance et il n'est actuellement pas commercialisé.

La Tchéquie autorise les patients à utiliser des préparations à base de cannabis à des fins médicales. Une loi permettant aux individus d'utiliser de l'herbe de cannabis à des fins médicales a été adoptée en décembre 2013. Seul un nombre limité d'indications médicales peuvent faire l'objet d'une prescription (cancer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques et psoriasis), comme l'indique un arrêté ministériel de 2015. Le droit de prescription est limité à des médecins spécialement qualifiés (actuellement 57), comme des oncologues et des psychiatres. La délivrance est actuellement limitée à 41 pharmacies. Depuis 2018, la quantité maximale pouvant être prescrite à un patient est de 180 g par mois. L'offre provenait initialement de la société néerlandaise Bedrocan, mais une culture locale par un producteur monopolistique fournit à présent des variétés définies de cannabis au gouvernement qui les distribue. La première récolte locale a été livrée aux pharmacies en mars 2016. Le prix final pour le patient est d'environ 3,70 EUR par gramme, qui n'est pas remboursé par le système national de santé ou les compagnies d'assurance.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Croatie

La politique menée en Croatie offre un meilleur accès aux cannabinoïdes et au cannabis à usage médical qu'en Tchéquie, mais un accès plus limité qu'en Allemagne ou qu'aux Pays-Bas.

En Croatie, les médicaments contenant du dronabinol, du nabiximols et de la nabilone sont accessibles, les médicaments contenant du dronabinol étant prescrits pour traiter les symptômes du cancer et du sida. Aucun de ces médicaments n'est remboursé par le système national de santé ou les compagnies d'assurance sociale. Il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour ces produits, mais ils peuvent être importés s'ils ont été prescrits à des patients donnés par des médecins généralistes sélectionnés, sur recommandation d'un médecin spécialiste.

Suite à la pression des médias et de l'opinion publique en soutien à certains patients, la législation nationale a été modifiée en octobre 2015 pour autoriser la prescription de médicaments contenant du THC, y compris les préparations à base de plantes. Seul un nombre limité d'indications médicales peuvent faire l'objet d'une prescription, à savoir la sclérose en plaques, le cancer, l'épilepsie et le sida. Bien qu'une recommandation initiale

d'un neurologue, d'un infectiologue ou d'un oncologue soit nécessaire, tout généraliste ou médecin de famille peut rédiger la prescription. La prescription doit indiquer la quantité de THC contenue dans une dose unique, le nombre de doses individuelles, la forme pharmaceutique, la posologie et la méthode d'utilisation et, s'il y a lieu, préciser également le type de médicaments et de préparations à base de plantes qui doivent être utilisés. La quantité prescrite peut être suffisante jusqu'à 30 jours d'utilisation, la quantité maximale admissible est de 7,5 g de THC. Les produits de la société Tilray sont importés en Croatie et ne sont pas remboursés.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Allemagne

Le cadre juridique allemand s'est mis en place sur plusieurs années à la suite de contestations judiciaires contre l'État<sup>(5)</sup>. Il en résulte une politique qui fournit un large accès aux cannabinoïdes et cannabis à des fins médicales.

En Allemagne, les médicaments contenant de la nabilone et du nabiximols sont soumis à prescription; ils peuvent être remboursés par le système national de santé ou les compagnies d'assurance sociale.

En mars 2017, la loi autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales a créé un mécanisme de contrôle de la qualité de l'offre de cannabis, y compris de la production nationale. Les patients pour lesquels toutes autres possibilités de traitement ont été épuisées peuvent obtenir une prescription médicale pour des fleurs de cannabis séchées et des extraits de qualité standardisée délivrés en pharmacie. La prescription de préparations à base de cannabis n'est pas limitée à certains spécialistes et leur utilisation n'est pas limitée à des indications médicales spécifiques.

La loi de 2017 permet de prescrire du cannabis pour toute maladie engageant le pronostic vital du patient ou qui affectera de façon permanente la qualité de vie du patient en raison de graves problèmes de santé. Elle autorise un maximum de 100 g par mois, et les compagnies d'assurance doivent couvrir ces coûts pour les patients atteints de maladies chroniques et en phase terminale.

<sup>(5)</sup> En 2000, huit patients souffrant de pathologies différentes ont obtenu gain de cause devant la Cour constitutionnelle fédérale et ont obtenu un accès légal aux composants végétaux de la plante de cannabis. En 2007, l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux du ministère fédéral de la santé autorisait les pharmacies locales à vendre des fleurs et des extraits de cannabis importés. Environ 900 patients ont reçu une autorisation, mais ils ont affirmé que le cannabis importé n'était pas abordable.

Afin d'établir la production nationale et de s'assurer que les préparations à base de cannabis fournies sont de qualité standardisée, une «agence du cannabis» gouvernementale a été mise en place. En avril 2017, un appel d'offres a été attribué à 10 entreprises pour la culture d'environ 2 000 kg de cannabis à des fins médicales, mais il est peu probable que la production commence avant 2019.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Italie

La politique italienne montre comment un pays peut limiter les produits médicinaux tout en investissant dans la production de préparations standardisées de cannabis. Les médicaments contenant du dronabinol ou de la nabilone ne sont pas autorisés. Le seul médicament à base de cannabinoïde autorisé est le Sativex, qui est remboursé par le système national d'assurance maladie.

En 2007, un décret du ministère de la santé a inscrit les dérivés de cannabinoïdes naturels et de synthèse sur la liste des substances ayant un effet thérapeutique, ce qui permet de les prescrire. En 2013, des extraits de plantes de cannabis et des composés actifs d'origine végétale ont été ajoutés à la liste, permettant aux médecins de prescrire des préparations à base de cannabis à usage médical. En 2015, les indications médicales ont été clarifiées pour inclure les douleurs de la sclérose en plaques, les douleurs chroniques résistantes aux traitements conventionnels, les nausées, vomissements et cachexie associés au cancer ou au sida. Tout médecin peut prescrire du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales et les préparations peuvent être faites par n'importe quelle pharmacie, en suivant la prescription médicale d'un patient donné. Les extraits de cannabis ne doivent être administrés que par voie orale, en infusion, sous forme d'huile ou par inhalation, et non en les fumant. Actuellement, on estime que 9 000 à 10 000 patients reçoivent du cannabis à des fins médicales. Dans un premier temps, les produits de la société Bedrocan ont été importés des Pays-Bas; importation de 280 kg en 2017. Cependant, la culture locale a commencé en 2014 dans une installation pharmaceutique d'État sécurisée, sous la supervision du ministère de la santé, avec un rendement prévu de 100 kg par an. La distribution a débuté fin 2016.

Le cannabis est cultivé à partir de deux variétés de plantes et est certifié conforme aux bonnes pratiques agricoles et aux bonnes pratiques de fabrication. Les préparations standardisées de cannabis sont accessibles en deux formulations, FM1 (13-20% de THC et < 1 % de CBD) et

FM2 (6 % de THC et 8% de CBD), ces deux produits étant vendus à environ 42 EUR les 5 g.

### Exemples d'approches adoptées par d'autres pays pour permettre l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes

#### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Israël

Le cas d'Israël offre un exemple d'un système dans lequel un médicament à base de cannabinoïdes est autorisé et remboursé et où les politiques sur l'utilisation de l'herbe de cannabis comme médicament ont évolué avec le temps. Les professionnels de la santé ont joué un rôle important dans l'évolution de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Israël. Le nombre d'indications médicales pour lesquelles l'herbe de cannabis est permise est limité, mais Israël, contrairement aux pays de l'UE, autorise les patients à le fumer. Une nouvelle réglementation de 2016 visait à améliorer et à standardiser la qualité de l'offre, de la prescription et des pratiques cliniques. Elle a conduit à une augmentation du nombre de patients enregistrés, en exigeant seulement des prescriptions standard plutôt que spécifiques et en permettant la distribution de cannabis par les pharmacies plutôt que par les cultivateurs comme auparavant.

En Israël, les médicaments contenant du dronabinol et de la nabilone ne sont pas accessibles comme médicaments autorisés. Le Sativex est autorisé pour le traitement de la spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques et comme traitement d'appoint des douleurs cancéreuses. Il est remboursé par les caisses d'assurance maladie ou le système de sécurité sociale de l'État.

Israël a été l'un des premiers pays en dehors de l'Amérique du Nord à autoriser l'usage médical du cannabis, sous l'approbation et la supervision de l'actuelle IMCA (Israeli Medical Cannabis Agency) au sein du ministère de la Santé. L'IMCA autorise les cultivateurs à produire du cannabis (neuf cultivateurs recensés en février 2018). Pendant quelques années, le cannabis était vendu directement aux patients, mais suite à la réglementation de 2016, les producteurs le fournissent aux pharmacies enregistrées. Le cannabis est fourni sous forme d'huile ou de fleurs séchées pour être consommé par voie fumée ou par vaporisation. Il contient 12 % de THC et une quantité de CBD spécifiée par le médecin. De plus, conformément

à la réglementation de 2016, les cultivateurs et les transformateurs doivent suivre le guide de l'IMCA intitulé «Medical Grade Cannabis Cannacopeia» pour de bonnes pratiques agricoles, de fabrication, de distribution, de sécurité, et cliniques. Seuls 30 médecins sont autorisés à prescrire du cannabis, mais la réglementation de 2016 a proposé un programme de formation standard qui devrait augmenter ce nombre. L'herbe de cannabis n'est pas subventionnée par les pouvoirs publics et les patients paient environ 30 EUR pour 10 grammes.

Depuis juillet 2014, l'usage du cannabis est permis pour une liste restreinte d'indications médicales, et uniquement lorsqu'un médecin a indiqué que la réponse d'un patient aux traitements reconnus est insatisfaisante. Les indications approuvées comprennent le cancer, les maladies inflammatoires de l'intestin, les douleurs neuropathiques après plus d'un an de traitement dans un centre antidouleur, la cachexie liée au sida, les maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et le syndrome de Tourette, le syndrome de stress post-traumatique et les maladies en phase terminale. Le programme israélien indique également les contre-indications à l'usage médical du cannabis: insuffisance cardiaque congestive, psychose, trouble anxieux, avoir un parent au premier degré atteint d'un trouble psychiatrique (en particulier un parent au premier degré de moins de 30 ans) et avoir des antécédents personnels d'abus de drogues ou d'addiction.

Dans des circonstances exceptionnelles, les patients israéliens peuvent utiliser du cannabis pour d'autres pathologies si un médecin expert sollicite une «autorisation exceptionnelle». Le médecin doit présenter des données détaillées à l'unité du cannabis médical, décrire comment il évaluera la réponse du patient à un traitement par du cannabis et indiquer qu'il signalera tout effet indésirable (Ablin et al., 2016).

Il existe peu de données sur le nombre de patients ayant reçu du cannabis en Israël. Le ministère de la santé a indiqué en 2013 que 8 713 patients avaient obtenu une licence pour utiliser du cannabis à des fins médicales, dont 1 518 atteints de cancer et 4 864 de douleurs chroniques. Smith et al. (2015) ont présenté des données sur des patients atteints de cancer traités par du cannabis dans un grand hôpital de cancérologie israélien. Parmi eux, 270 patients avaient obtenu une autorisation d'utiliser du cannabis à des fins médicales sur un total estimé de 17 000 patients traités à l'hôpital en une année (1,7 % des patients). Ils ont reçu du cannabis pour traiter la douleur, la perte d'appétit et les nausées. Près de la moitié (46 %) sont décédés dans les 6 mois suivant le début du traitement. Parmi les personnes encore en vie après

6 mois de traitement, 46 % ont renouvelé leur autorisation d'utilisation de cannabis médical. Les auteurs attribuent le faible taux d'utilisation dans cet hôpital à la réticence des patients à consommer une substance illicite et à la réticence des médecins à prescrire du cannabis. Cette réticence des médecins a déjà été signalée par ailleurs. Cependant, les attitudes peuvent changer en fonction de l'expérience de prescription du cannabis (Sharon et al., 2018) et au fur et à mesure de la mise en œuvre du nouveau programme de formation des médecins. Le nombre de patients titulaires d'une licence d'utilisation de cannabis médical a augmenté ces dernières années, pour atteindre, en mars 2017, 28 000 patients en possession d'une licence valide (Zarhin et al., 2017).

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Suisse

Le modèle suisse, qui date de 2011, est un exemple de système qui limite le choix du prescripteur à un médicament à base de cannabinoïde approuvé ou à une préparation magistrale de cannabis et qui limite les prescriptions aux demandeurs nominativement désignés. Bien que les pathologies concernées ne soient pas identifiées individuellement, elles sont précisées comme étant «potentiellement mortelles».

En Suisse, le dronabinol (sur autorisation spéciale) et le nabiximols sont accessibles comme médicaments autorisés. Le remboursement du nabiximols se fait au cas par cas, sur demande à la compagnie d'assurance.

En 2011, la Suisse a légiféré pour permettre l'usage médical du cannabis dans des circonstances exceptionnelles sous la supervision de l'Office fédéral de la santé publique (Kilcher et al., 2017). Les médecins doivent demander une licence pour chaque patient afin de pouvoir utiliser soit un THC de synthèse (dronabinol) disponible dans le commerce, soit une teinture de *Cannabis sativa* contenant 5 % de THC préparée par un pharmacien. Le prescripteur doit attester que le patient est atteint d'une affection potentiellement mortelle, décrire le bénéfice attendu du THC et pouvoir affirmer avec certitude que le patient a donné son consentement éclairé à l'utilisation du produit à base de cannabis.

Kilcher et al. (2017) ont présenté des données sur des patients traités dans le cadre de ce système en 2013 et 2014. Seulement 8 demandes sur 1 656 ont été rejetées et 1 193 patients ont été traités (542 en 2013 et 825 en 2014) par 332 spécialistes en médecine interne (55 %) et neurologues (14 %). La plupart des patients (91 %) ont payé entre 400 et 500 USD par mois parce que ces

médicaments n'étaient pas couverts par une assurance. Un peu plus de la moitié (57 %) étaient des femmes, l'âge moyen étant de 57 ans. Les principaux diagnostics étaient des troubles neurologiques (49 %), des troubles musculo-squelettiques (25 %) et des cancers (10 %), et les principales raisons d'utilisation étaient les douleurs chroniques (49 %) et la spasticité (40 %). La plupart des patients (62 %) n'ont pris aucun autre médicament. Pour ceux qui l'ont fait, les médicaments les plus couramment utilisés étaient des analgésiques. Des licences ont été délivrées pour une durée de 6 mois mais ont pu être prolongées et la proportion qui a été prolongée est passée de 26 % en 2013 à 39 % en 2014.

En juillet 2018, l'Office fédéral de la santé publique a annoncé son intention d'élargir l'accès à ce système, une nouvelle loi devant être proposée pour l'été 2019.

### Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes en Australie

En 2016, le gouvernement fédéral australien a légiféré pour permettre aux patients d'obtenir des produits à base de cannabis pour usage médical non approuvés en vertu des dispositions d'accès spécial de la Therapeutic Goods Act (Freckelton, 2015). Les gouvernements des États de Nouvelle-Galles du Sud, du Queensland et de Victoria ont également apporté des modifications législatives qui permettent l'usage et la culture du cannabis médical.

Le programme australien pour l'usage médical du cannabis s'est heurté à une résistance considérable de la part des oncologues, des neurologues et des spécialistes de la douleur, qui sont les seuls médecins à pouvoir initier un traitement. Ces spécialistes soutiennent qu'il y a peu de données scientifiques étayant l'usage médical du cannabis et qu'il existe de bien meilleurs traitements pour les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie, les douleurs neuropathiques, la spasticité musculaire et l'épilepsie (voir, par exemple, ANZCA Faculty of Pain Medicine, 2015; Cancer Council Australia and Clinical Oncology Society of Australia, 2016; Martin et al., 2018). La responsabilité légale des prescripteurs pour tout préjudice causé aux patients est également une préoccupation. Les patients ont donc eu des difficultés à obtenir une prescription de cannabis. Les patients se plaignent également de la complexité du processus d'approbation due aux chevauchements entre les exigences fédérales et les exigences des États/territoires. Pour de nombreux patients, le système de santé australien ne couvre pas les coûts d'importation des produits à base de cannabis. Les patients doivent donc prendre en charge les frais importants liés à l'importation du médicament,

par exemple 400 AUD (environ 250 EUR) par mois pour du CBD de qualité pharmaceutique pour traiter l'épilepsie.

### Résumé et discussion

Il est clair qu'aucun cadre réglementaire standard applicable aux préparations et produits à base de cannabis et de cannabinoïdes n'a été élaboré et que les approches adoptées varient considérablement d'un pays à l'autre, en fonction de divers facteurs historiques et culturels. Dans la plupart des pays, l'approvisionnement en produits et en préparations à base de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales a évolué au fil du temps, souvent en réponse à la demande des patients ou selon le développement des produits et la situation continue se modifier rapidement. Néanmoins, en général, trois grands types d'approches peuvent être observés, bien que les pays en utilisent souvent plusieurs en parallèle.

#### Autoriser l'usage de médicaments contenant des cannabinoïdes

Comme décrit ci-dessus, plusieurs cannabinoïdes pharmaceutiques ont été approuvés à des fins médicales (p. ex. le Marinol et le Cesamet), mais ils sont généralement peu utilisés parce que les patients trouvent difficile d'obtenir le bénéfice thérapeutique escompté sans ressentir également des effets psychoactifs indésirables. De plus, certains de ces médicaments ont eu des retombées financières limitées pour les entreprises qui les ont commercialisés, ce qui en a peut-être ralenti le développement. Le Sativex et l'Epidiolex ont été développés et approuvés pour un usage médical dans le traitement des douleurs neuropathiques et l'épilepsie réfractaire, respectivement, sur la base de données scientifiques tirées d'ERC montrant leur efficacité. En outre, des essais cliniques portant sur des préparations standardisées de cannabis sont en cours, certaines d'entre elles pourraient donc également recevoir à l'avenir une autorisation de mise sur le marché comme produits pharmaceutiques.

Cependant, de nombreux gouvernements sont confrontés à une demande de la part de patients qui veulent utiliser du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter les symptômes de maladies pour lesquelles il existe actuellement peu ou pas de données scientifiques de leur efficacité ou de leur sûreté. Il s'agit notamment de plusieurs pathologies pour lesquelles le cannabis a été utilisé dans les pays qui ont mis en place des systèmes d'accès large, à savoir les troubles de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, d'autres troubles

neurologiques, les cancers et les maladies inflammatoires de l'intestin. À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données d'essais cliniques sur lesquelles fonder un accord pour l'utilisation dans le traitement de ces pathologies, ce qui peut inciter les patients à recourir au marché noir des produits à base de cannabis. Cela a conduit, dans certains pays, au développement de méthodes alternatives d'accès au cannabis et aux cannabinoïdes.

### **Autoriser l'usage médical de produits ou de préparations non autorisés**

Les systèmes d'accès spécial permettant l'usage médical de produits ou de préparations non autorisés revêtent diverses formes. Dans certains cas, l'usage médical du cannabis peut être permis en vertu d'une variante d'un système d'accès spécial pour les médicaments non approuvés, à savoir une mesure provisoire dans l'attente des résultats des essais cliniques ou d'une autorisation. Cette approche a été adoptée, par exemple, en Australie, en Israël et aux Pays-Bas. Ces systèmes permettent aux médecins de prescrire du cannabis et des cannabinoïdes en tant que médicaments non approuvés à diverses fins médicales.

D'autres systèmes permettent de délivrer du cannabis et des cannabinoïdes aux patients sur prescription, souvent à titre compassionnel. Certains systèmes limitent leur utilisation à des pathologies pour lesquelles il existe des preuves de son efficacité (p. ex. nausées et vomissements, spasticité musculaire et douleurs chroniques). Parfois, l'accès est approuvé au cas par cas à des patients nommément désignés. Certains systèmes limitent les produits à base de cannabis qui peuvent être utilisés aux cannabinoïdes de qualité pharmaceutique ou aux extraits de plantes standardisés. D'autres permettent l'utilisation de produits à base de plantes de cannabis qui ont été standardisés et dont la qualité a été contrôlée. D'une manière générale, ces systèmes sont toujours comparables à l'approche de réglementation des médicaments.

La réticence des médecins à prescrire du cannabis pour des raisons éthiques et médico-légales a constitué un défi majeur dans beaucoup de ces approches. Les patients se plaignent également de la lourdeur des processus d'approbation, de la qualité et du coût du cannabis et des cannabinoïdes accessibles, ainsi que des restrictions concernant les produits à base de cannabis dont l'usage leur est permis.

### **Programmes autonomes nouveaux sur le cannabis médical**

Certains programmes autonomes sur le cannabis médical ont été mis en place en dehors des systèmes de réglementation des médicaments. Par exemple, aux États-Unis, les exigences réglementaires relatives aux médicaments ont été contournées via la tenue de référendums d'initiative citoyenne qui autorisent les patients à fumer du cannabis et à consommer d'autres produits à base de cannabis pour des raisons médicales définies d'une manière très large. Les médecins ont parfois hésité à «recommander» le cannabis dans le cadre de tels systèmes en raison de l'incertitude relative aux indications cliniques et par crainte d'être tenus légalement responsables de tout préjudice que les patients pourraient subir. Dans certains États américains, cette question a été contournée en légalisant l'offre commerciale de cannabis par le biais de dispensaires.

En général, ces programmes autonomes ne facilitent ni la conduite d'essais cliniques ni la création d'une base de données probantes permettant d'évaluer les bienfaits et méfaits de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. D'autres méthodes, comme les études de cohortes à grande échelle utilisant le couplage de dossiers ou la tenue de registres des usagers de cannabis médical afin de surveiller les taux de continuité et les effets indésirables, sont nécessaires. Le financement gouvernemental de ces études pourrait être nécessaire.





## Partie 4

# Quels sont les défis réglementaires posés par le fait d'autoriser l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes?

De nombreux pays de l'UE autorisent désormais, ou envisagent d'autoriser, l'usage médical du cannabis ou des cannabinoïdes sous certaines formes. Toutefois, les approches adoptées pour permettre leur accès sont très variables, tant en ce qui concerne les médicaments et les préparations autorisés que les cadres réglementaires régissant leur approvisionnement. L'examen de ces diverses approches met en lumière un certain nombre de questions clés qui doivent être abordées dans le cadre de tout processus de mise à disposition de produits ou de préparations contenant du cannabis ou des cannabinoïdes à usage médical.

Les médicaments qui ont suivi la voie de la réglementation pharmaceutique (y compris le Cesamet, le Marinol, le Sativex et l'Epidiolex) auront fait l'objet de nombreuses décisions prédéterminées par ce processus, telles que celles relatives aux doses, aux indications et aux voies d'administration. Toutefois, lorsque les pays envisagent d'autoriser des préparations à base de cannabis à usage médical, ils doivent prendre en considération ces questions clés ainsi qu'un certain nombre d'autres aspects réglementaires. Ces questions clés sont les suivantes:

- Quels types de médicaments ou de préparations à base de cannabis devraient être permis? Les gouvernements peuvent décider de n'autoriser que les médicaments qui ont suivi la voie de la réglementation pharmaceutique et dont la commercialisation est autorisée dans le pays. Les gouvernements peuvent également envisager de donner accès à des produits et préparations non autorisés par le biais d'une série d'autres mécanismes, tels que les programmes d'utilisation exceptionnelle, d'utilisation à titre compassionnel, d'accès pour des patients nommément désignés ou des programmes d'accès élargi (voir partie 2 du présent rapport).
- Quelles formes de préparations à base de cannabis devraient être autorisées? Les gouvernements pourraient envisager d'autoriser le cannabis brut, les préparations magistrales réalisées par un pharmacien, d'autres préparations à base de cannabis, telles que des extraits de cannabis standardisés, des huiles de cannabis et/ou d'autres formes de cannabis.
- Quelles voies d'administration devraient être autorisées pour les préparations à base de cannabis? Le cannabis peut se présenter sous forme de préparations orales, comme des gélules ou des huiles; sous forme de préparations pouvant être vaporisées ou sous d'autres formes.
- Pour quelles pathologies le traitement par des préparations ou des médicaments à base de cannabis devrait-il être permis? Les gouvernements peuvent envisager d'autoriser des préparations à base de cannabis pour ne traiter que les affections pour lesquelles il existe des preuves de leur efficacité (nausées et vomissements, spasticité musculaire et douleurs chroniques, par exemple) ou d'approuver, sous certaines conditions préalables, toute affection pour laquelle certains patients ont signalé des bénéfices.
- S'il est permis que des préparations à base de cannabis soient accessibles, doivent-elles faire l'objet d'une prescription? Dans l'affirmative, qui serait autorisé à prescrire (par exemple, uniquement les médecins spécialistes, tout médecin praticien et/ou les infirmiers prescripteurs)?
- Si le cannabis est accessible à des fins médicales, comment les gouvernements traiteront-ils la réticence éventuelle des médecins à prescrire du cannabis pour des raisons éthiques ou médico-légales et l'incertitude relative aux indications cliniques et aux dosages, en particulier lorsqu'un médecin est autorisé à prescrire des préparations à base de cannabis? Des recommandations et des formations seraient-elles fournies et, le cas échéant, par qui?

- Pour tout programme proposé, quelle part du coût sera prise en charge par les patients? Les médicaments ou les préparations à base de cannabis seront-ils remboursés aux patients? Le coût de ces médicaments ou préparations à base de cannabis sera-t-il pris en charge par le système national de santé ou les régimes d'assurance maladie?
- Comment les cannabinoïdes doivent-ils être intégrés aux traitements existants pour les pathologies pour lesquelles ils peuvent être utilisés (p. ex. traitement d'appoint ou traitement de première intention)?
- Comment les prescriptions peuvent-elles être limitées? Comment la surveillance des résultats sur la santé et des effets indésirables ressentis par les patients doit-elle être effectuée, et par qui?
- Quel type de normes de qualité faut-il appliquer? Dans le cas où le cannabis serait cultivé par des particuliers à des fins médicales, des normes seront-elles applicables et comment seront-elles appliquées?
- Dans le cas où le cannabis entrerait comme une substance active dans la fabrication de préparations à base de cannabis telles que huiles ou gélules, le fabricant respectera-t-il les normes de qualité pertinentes, comme les normes de bonnes pratiques de fabrication ou de bonnes pratiques de distribution de l'UE?
- Comment les gouvernements peuvent-ils autoriser la fabrication et la distribution de cannabis à des fins médicales? Les gouvernements doivent-ils passer des contrats avec des entreprises privées? Peut-il être permis aux patients de cultiver leur propre cannabis à des fins médicales? Comment le cannabis doit-il être distribué aux patients? Cela pourrait-il se faire par l'intermédiaire d'une pharmacie, d'un réseau spécifique de pharmacies ou d'autres canaux de distribution?
- Comment seront organisés les systèmes de pharmacovigilance et la collecte des données nécessaires à la notification à l'OICS?
- Des systèmes de données seront-ils mis en place pour recueillir les données relatives aux conséquences plus larges sur le plan sociétal et de la santé publique des modifications réglementaires? Et pour aider à étoffer les éléments scientifiquement validés? Quelle en sera l'organisation et quels rôles le gouvernement, les organismes de recherche et l'industrie y joueront (par exemple, en facilitant ou en menant des études de cohortes à grande échelle ou en tenant des registres de patients)?
- Dans l'Union européenne, il pourrait être nécessaire de tenir compte des problèmes potentiels d'accès transfrontalier pour les patients, qui pourraient survenir lorsque des pays voisins ont des régimes nationaux différents.

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive. Elle met en lumière la complexité de toute prise de décision concernant la disponibilité du cannabis ou des cannabinoïdes à des fins médicales. Il faut tenir compte des nombreux problèmes qui surviennent tout au long de la chaîne d'événements, depuis le développement jusqu'à la production et la distribution du produit, en passant par la surveillance des résultats en matière de sûreté et d'efficacité. Dans un domaine qui évolue très rapidement et qui se caractérise par un débat souvent fortement sujet à controverses, ce rapport s'est efforcé de fournir un regard objectif sur les données, les pratiques et les expériences en cours. Il illustre la diversité des approches actuellement adoptées et souligne l'importance d'élaborer un cadre conceptuel convenu et une terminologie pour aider à disposer d'une base pour l'évaluation de l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes.

## Glossaire

**Sida** - syndrome d'immunodéficience acquise.

**Cannabinoïdes** - substances présentes dans la plante de cannabis qui agissent sur des récepteurs spécifiques du cerveau et du corps humain; ce sont les principaux ingrédients actifs des médicaments dérivés du cannabis et des préparations à base de cannabis. Les deux cannabinoïdes les plus étudiés sont le THC et le CBD. Les cannabinoïdes sont également présents dans le corps humain (endocannabinoïdes) mais ceux consommés à des fins médicales proviennent soit de la plante de cannabis (cannabinoïdes dérivés de plantes, également appelés phytocannabinoïdes) soit d'une synthèse en laboratoire (cannabinoïdes de synthèse).

**Préparation magistrale de cannabis** - cannabis brut transformé par un pharmacien et destiné à la consommation, conformément à une prescription médicale spécifique pour un patient donné.

**Préparations à base de cannabis** - dans ce rapport, produits dérivés de la plante *Cannabis sativa* qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché pour un usage médical. Il peut s'agir de cannabis brut, comme les sommités florales, la résine compressée ou le haschisch; d'huiles extraites de la plante; d'extraits de cannabis concentrés; ou d'autres préparations à base de cannabis, comme les capsules molles, les teintures ou les produits comestibles.

**CBD** - cannabidiol; voir *cannabinoïdes*.

**DCNC** - douleurs chroniques non cancéreuses.

**Dronabinol** - THC de synthèse; principe actif de médicaments autorisés tels que le Marinol ou le Syndros. Cependant, le dronabinol peut parfois faire référence à du THC d'origine végétale.

**EEE** - Espace économique européen.

**EMA** - Agence européenne des médicaments.

**EMCDDA** - Observatoire européen des drogues et des toxicomanies.

**Endocannabinoïdes** - voir *cannabinoïdes*.

**UE** - Union européenne.

**FDA** - Food and Drug Administration aux États-Unis.

**Généraliste** - médecin généraliste.

**VIH** - virus de l'immunodéficience humaine.

**OICS** - Organe international de contrôle des stupéfiants.

**Nabilone** - cannabinoïde de synthèse similaire au THC; principe actif de médicaments autorisés tels que le Cesamet ou le Canemes.

**Nabiximols** - extrait de cannabis d'origine végétale contenant des quantités approximativement égales de THC et de CBD; principe actif de médicaments autorisés tels que le Sativex.

**NASEM** - National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine.

**RC** - rapport des cotes («*odds ratio*»).

**Phytocannabinoïdes** - voir *cannabinoïdes*.

**ERC** - essai randomisé contrôlé.

**Préparations standardisées de cannabis** - cannabis brut transformé par le fabricant (par exemple en gélules) en lots plus importants, contenant une composition constante de cannabinoïdes (des exemples sont des préparations de fleurs de cannabis comme celles de la marque Bedrocan, des granulés comme ceux de la marque Bediol et des extraits huileux comme le Tilray 10:10 Balance).

**Cannabinoïdes de synthèse** - cannabinoïdes synthétisés en laboratoire.

**THC** - tétrahydrocannabinol; voir *cannabinoïdes*.

**NU** - Nations Unies.

**OMS** - Organisation mondiale de la santé.

**ECDD-OMS** - comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS.

## Références

- Ablin, J., Ste-Marie, P. A., Schafer, M., Hauser, W., Fitzcharles, M. A. (2016), *Medical use of cannabis products: lessons to be learned from Israel and Canada*, *Schmerz* 30, pp. 3-13.
- Abraham, C. (2002), *Medicinal-marijuana harvest on hold*, *The Globe and Mail*, 22 April 2002, p. A4.
- Abuhasira, R., Schleider, L. B.-L., Mechoulam, R., Novack, V. (2018), *Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly*, *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 44-50.
- Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., et al. (2008), *Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study*, *European Respiratory Journal* 31, pp. 280-286.
- Ammerman, S., Ryan, S., Adelman, W. P. (2015), *The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update*, *Pediatrics* 135, e769-785.
- Anderson, D. M., Hansen, B., Rees, D. I. (2013), *Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcohol consumption*, *Journal of Law and Economics* 56, pp. 333-369.
- Anderson, D. M., Rees, D. I., Sabia, J. J. (2014), *Medical marijuana laws and suicides by gender and age*, *American Journal of Public Health* 104, pp. 2369-2376.
- Andreae, M. H., Carter, G. M., Shaparin, N., Suslov, K., Ellis, R. J., Ware, M. A., et al. (2015), *Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data*, *Journal of Pain* 16, pp. 1221-1232.
- Anthony, J. (2006), *The epidemiology of cannabis dependence*, Roffman, R. A., Stephens, R. S. (eds.), *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 58-105.
- Anthony, J., Warner, L., Kessler, R. (1994), *Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey*, *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2, pp. 244-268.
- ANZCA Faculty of Pain Medicine (2015), *Statement on «medicinal cannabis» with particular reference to its use in the management of patients with chronic non-cancer pain*, Faculty of Pain Medicine, Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Melbourne (<http://fpm.anzca.edu.au/documents/pm10-april-2015.pdf>).
- Bachhuber, M. A., Saloner, B., Cunningham, C. O., Barry, C. L. (2014), *Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010*, *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1668-1673.
- Balasubramanian, G., Morampudi, S., Chhabra, P., Gowda, A., Zomorodi, B. (2016), *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*, *Intractable and Rare Diseases Research* 5, pp. 244-254.
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., et al. (2018), *Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer*, *European Journal of Internal Medicine* 49, pp. 37-43.
- Barnes, R. E. (2000), *Reefer madness: legal and moral issues surrounding the medical prescription of marijuana*, *Bioethics* 14, pp. 16-41.
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., et al. (1995), *Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS*, *Journal of Pain and Symptom Management* 10, pp. 89-97.
- Bogdanoski, T. (2010), *Accommodating the medical use of marijuana: surveying the differing legal approaches in Australia, the United States and Canada*, *Journal of Law and Medicine* 17, pp. 508-531.
- Bostwick, J. M. (2012), *Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana*, *Mayo Clinic Proceedings* 87, pp. 172-186.
- Bramness, J. G., Dom, G., Gual, A., Mann, K., Wurst, F. M. (2018), *A survey on the medical use of cannabis in Europe: a position paper*, *European Addiction Research* 24, pp. 201-205.

- | Campbell, G., Hall, W. D., Peacock, A., Lintzeris, N., Bruno, R., Larance, B., et al. (2018), *Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study*, *Lancet Public Health* 3, e341-e350.
- | Cancer Council Australia, Clinical Oncology Society of Australia (2016), *Position statement — medical use of cannabis* (<https://www.cosa.org.au/media/332295/medical-use-of-cannabis-position-statement-17052016.pdf>)
- | Cerda, M., Wall, M., Keyes, K. M., Galea, S., Hasin, D. S. (2012), *Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence*, *Drug and Alcohol Dependence* 120, pp. 22-27.
- | Choo, E. K., Benz, M., Zaller, N., Warren, O., Rising, K. L., McConnell, K. J. (2014), *The impact of state medical marijuana legislation on adolescent marijuana use*, *Journal of Adolescent Health* 55, pp. 160-166.
- | Cohen, P. J. (2006), *Medical marijuana, compassionate use, and public policy: expert opinion or vox populi?*, *Hastings Center Report* 36, pp. 19-22.
- | Cohen, P. J. (2010), *Medical marijuana 2010: it's time to fix the regulatory vacuum*, *Journal of Law, Medicine and Ethics* 38, pp. 654-666.
- | Cohen, S. P. (2008), *Cannabinoids for chronic pain*, *BMJ* 336, pp. 167-168.
- | Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., et al. (2010), *A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis*, *Neurological Research* 32, pp. 451-459.
- | Conboy, J. R. (2000), *Smoke screen: America's drug policy and medical marijuana*, *Food and Drug Law Journal* 55, pp. 601-617.
- | Crean, R. D., Crane, N. A., Mason, B. J. (2011), *An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions*, *Journal of Addiction Medicine* 5, p. 1.
- | de Hoop, B., Heerdink, E. R., Hazekamp, A. (2018), *Medicinal cannabis on prescription in the Netherlands: statistics for 2003-2016*, *Cannabis Cannabinoid Res* 3, pp. 54-55.
- | Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., et al. (2016), *Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial*, *Lancet Neurology* 15, pp. 270-278.
- | Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., et al. (2017), *Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome*, *New England Journal of Medicine* 376, pp. 2011-2020.
- | Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Leite, J. P., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. (2014), *Phytocannabinoids and epilepsy*, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 40, pp. 135-143.
- | Dryburgh, L. M., Bolan, N. S., Grof, C. P. L., Galettis, P., Schneider, J., Lucas, C. J., Martin, J. H. (2018), *Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 2468-2476.
- | Eddy, M. (2009), *Medical marijuana: review and analysis of federal and state policies*, Congressional Research Service, Washington, DC.
- | Ekor, M. (2014), *The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety*, *Frontiers in Pharmacology* 4, p. 177.
- | EMA (Agence européenne des médicaments) (2016), *Le système européen de réglementation des médicaments. Une approche cohérente de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne*, EMA, Londres ([https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf)).
- | Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *Journal officiel* n° L 311/67.
- | FDA (Food and Drug Administration aux États-Unis) (2018), *FDA news release: FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy*,

Food and Drug Administration des États-Unis, Silver Spring, MD, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>.

- | Fischer, B., Kuganesan, S., Room, R. (2015), *Medical marijuana programs: implications for cannabis control policy — observations from Canada*, *International Journal of Drug Policy* 26, pp. 15-19.
- | Franz, C. A., Frishman, W. H. (2016), *Marijuana use and cardiovascular disease*, *Cardiology in Review* 24, pp. 158-162.
- | Freckelton, I. (2015), *Medicinal cannabis law reform: lessons from Canadian litigation*, *Journal of Law and Medicine* 22, pp. 719-738.
- | Friedman, D., Devinsky, O. (2015), *Cannabinoids in the treatment of epilepsy*, *New England Journal of Medicine* 373, pp. 1048-1058.
- | Gloss, D., Vickrey, B. (2014), *Les cannabinoïdes pour le traitement de l'épilepsie*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD009270.
- | Grinspoon, L., Bakalar, J. (1993), *Marihuana: the forbidden medicine*, Yale University Press, New Haven.
- | Grotenhermen, F. (2004), *Cannabinoids for therapeutic use: designing systems to increase efficacy and reliability*, *American Journal of Drug Delivery* 2, pp. 229-240.
- | Grucza, R. A., Hur, M., Agrawal, A., Krauss, M. J., Plunk, A. D., Cavazos-Rehg, P. A., et al. (2015), *A reexamination of medical marijuana policies in relation to suicide risk*, *Drug and Alcohol Dependence* 152, pp. 68-72.
- | Hall, W. D. (2015), *What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?*, *Addiction* 110, pp. 19-35.
- | Hall, W. D. (2018), *A summary of reviews of evidence on the efficacy and safety of medical uses of cannabis and cannabinoids* ([http://www.emcdda.europa.eu/publications\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications_en)).
- | Hall, W. D., Degenhardt, L. D. (2003), *Medical marijuana initiatives: are they justified? How successful are they likely to be?*, *CNS Drugs* 17, pp. 689-697.
- | Hall, W. D., Teesson, M., Lynskey, M., Degenhardt, L. (1999), *The 12-month prevalence of substance use and ICD-10 substance use disorders in Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being*, *Addiction* 94, pp. 1541-1550.
- | Hall, W. D., Renström, M., Poznyak, V. (2016), *The health and social effects of nonmedical cannabis use*, Organisation mondiale de la santé, Genève ([http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/msb\\_cannabis\\_report.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/msb_cannabis_report.pdf)).
- | Harper, S., Strumpf, E. C., Kaufman, J. S. (2012), *Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension*, *Annals of Epidemiology* 22, pp. 207-212.
- | Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D. P., Zhang, Z.-F., Cozen, W., et al. (2006), *Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 15, pp. 1829-1834.
- | Hayes, M. J., Brown, M. S. (2014), *Legalization of medical marijuana and incidence of opioid mortality*, *JAMA Internal Medicine* 174, pp. 1673-1674.
- | Hazekamp, A., Heerdink, E. R. (2013), *The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands*, *European Journal of Clinical Pharmacology* 69, pp. 1575-1580.
- | Hoffmann, D. E., Weber, E. (2010), *Medical marijuana and the law*, *New England Journal of Medicine* 362, pp. 1453-1457.
- | HPRA (Health Products Regulatory Authority) (2017), *Cannabis for medical use — a scientific review* (<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>).
- | Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., et al. (2015), *Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome*, *Epilepsy and Behavior* 47, pp. 138-141.

- | OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) (2017), *Alert on control of narcotic drugs: the therapeutic use of cannabis*, OICS, Vienne ([https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert\\_on\\_Control\\_of\\_Narcotic\\_Drugs\\_June\\_2017.pdf](https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert_on_Control_of_Narcotic_Drugs_June_2017.pdf)).
- | Institute of Medicine (1999), *Marijuana and medicine: assessing the science base*, National Academy Press, Washington, DC.
- | Iversen, L. (2003), *Cannabis and the brain*, *Brain* 126, pp. 1252-1270.
- | Iversen, L. (2007), *The science of marijuana*, Oxford University Press, Oxford.
- | Kalant, H. (2001), *Medicinal use of cannabis: history and current status*, *Pain Research and Management* 6, pp. 80-91.
- | Kilcher, G., Zwahlen, M., Ritter, C., Fenner, L., Egger, M. (2017), *Medical use of cannabis in Switzerland: analysis of approved exceptional licences*, *Swiss Medical Weekly* 147, w14463.
- | Koppel, B. S., Brust, J. C., Fife, T., Bronstein, J., Yousof, S., Gronseth, G., Gloss, D. (2014), *Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*, *Neurology* 82, pp. 1556-1563.
- | Krceviski-Skvarc, N., Wells, C., Hauser, W. (2018), *Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: a survey of the status in the chapters of the European Pain Federation*, *European Journal of Pain* 22, pp. 440-454.
- | Lucas, P. G. (2008), *Regulating compassion: an overview of Canada's federal medical cannabis policy and practice*, *Harm Reduction Journal* 5, p. 5.
- | Lucas, P. G. (2012), *It can't hurt to ask: a patient-centered quality of service assessment of Health Canada's medical cannabis policy and program*, *Harm Reduction Journal* 9, p. 2.
- | Lutge, E. E., Gray, A., Siegfried, N. (2013), *Utilisation médicale du cannabis dans la diminution de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints du VIH/SIDA*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD005175.
- | Lynne-Landsman, S. D., Livingston, M. D., Wagenaar, A. C. (2013), *Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use*, *American Journal of Public Health* 103, pp. 1500-1506.
- | Martin, J. H., Bonomo, Y. A. (2016), *Medicinal cannabis in Australia: the missing links*, *Medical Journal of Australia* 204, pp. 371-373.
- | Martin, J. H., Bonomo, Y., Reynolds, A. D. B. (2018), *Compassion and evidence in prescribing cannabinoids: a perspective from the Royal Australasian College of Physicians*, *Medical Journal of Australia* 208, pp. 107-109.
- | Martinalbo, J., Bowen, D., Camarero, J., Chapelin, M., Demolis, P., Foggi, P., et al. (2016), *Early market access of cancer drugs in the EU*, *Annals of Oncology* 27, pp. 96-105.
- | Masten, S. V., Guenzburger, G. V. (2014), *Changes in driver cannabinoid prevalence in 12 U. S. states after implementing medical marijuana laws*, *Journal of Safety Research* 50, pp. 35-52.
- | Mechoulam, R. (1986), *The pharmacohistory of cannabis sativa*, Mechoulam, R. (ed.), *Cannabinoids as therapeutic agents*, CRC Press, Boca Raton, FL., pp. 1-9
- | Moffat, A. C. (2002), *The legalisation of cannabis for medical use*, *Science and Justice* 42, pp. 55-57.
- | Mucke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., Hauser, W. (2018a), *Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD012182.
- | Mucke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., et al. (2018b), *Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine*, *Journal of Cachexia, Sarcopenia, and Muscle* 9, pp. 220-234.
- | Nahas, G. G. (1984), *Toxicology and pharmacology*, Nahas, G. G. (ed.), *Marihuana in science and medicine*, Raven Press, New York, pp. 102-247.
- | NASEM (2017), *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, National Academies Press for the National Academies of Sciences Engineering and Medicine, Washington, DC.



- Navari, R. M. (2009), *Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments*, *Drugs* 69, pp. 515-533.
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., et al. (2011), *A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis*, *European Journal of Neurology* 18, pp. 1122-1131
- OMS (2015), *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey*, OMS, Genève (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s7916e/s7916e.pdf>).
- OMS (2018), *Q&A: WHO Expert Committee on Drug Dependence review of cannabis* ([http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis\\_Review\\_QA\\_26July2018.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cannabis_Review_QA_26July2018.pdf?ua=1))
- ONU DC (Office des Nations unies contre la drogue) (2013), *The International Drug Control Conventions: Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972; Protocol Convention on Psychotropic Substances of 1971; United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988; with final acts and resolutions*, United Nations, New York ([https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/Ebook/The\\_International\\_Drug\\_Control\\_Conventions\\_E.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf)).
- Osakwe, O. (2016), *Pharmaceutical regulation: the role of government in the business of drug discovery*, Osakwe, O., Rizvi, S. A. A. (eds.), *Social aspects of drug discovery, development and commercialization*, Elsevier, London, pp. 3-27.
- Pacula, R. L., Smart, R. (2017), *Medical marijuana and marijuana legalization*, *Annual Review of Clinical Psychology* 13, pp. 397-419.
- Pacula, R. L., Chriqui, J., King, J. (2004), *Marijuana decriminalization: what does it mean in the United States?*, RAND, Santa Monica, CA, [http://www.rand.org/pubs/working\\_papers/WR126/](http://www.rand.org/pubs/working_papers/WR126/).
- Pertwee, R. G. (1997), *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors*, *Pharmacology and Therapeutics* 74, pp. 129-180.
- Pisanti, S., Bifulco, M. (2017), *Modern history of medical cannabis: from widespread use to prohibitionism and back*, *Trends in Pharmacological Sciences* 38, pp. 195-198.
- Press, C. A., Knupp, K. G., Chapman, K. E. (2015), *Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy*, *Epilepsy and Behavior* 45, pp. 49-52.
- ProCon.org (2018), *31 legal medical marijuana states and DC*, ProCon.org, Santa Monica, CA, <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=00881>.
- Rago, L. K., Santoso, B. (2008), *Drug regulation: history, present and future*, van Baxtel, C. J., Santoso, B., Edwards, I. R. (eds.), *Drug benefits and risks: an international textbook of clinical pharmacology*, OIS Press and Uppsala Monitoring Centre, pp. 65-77.
- Regan, T. (2011), *Joint ventures: inside America's almost legal marijuana industry*, Wiley, New York.
- Ries, N. M. (2016), *Prescribe with caution: the response of Canada's medical regulatory authorities to the therapeutic use of cannabis*, *McGill Journal of Law and Health* 9:2, pp. 215-254.
- Russo, E. B. (2011), *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*, *British Journal of Pharmacology* 163, pp. 1344-1364.
- Russo, E. B., Guy, G. W. (2006), *A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol*, *Medical Hypotheses* 66, pp. 234-246.
- Russo, E. B., Marcu, J. (2017), *Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads*, *Advances in Pharmacology* 80, pp. 67-134.
- Rylander, M., Valdez, C., Nussbaum, A. M. (2014), *Does the legalization of medical marijuana increase completed suicide?*, *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 40, pp. 269-273.
- Sammons, H. M., Gubarev, M. I., Krepkova, L. V., Bortnikova, V. V., Corrick, F., Job, K. M., et al. (2016), *Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 9, pp. 1117-1127.

- Samuels, D. (2008), *Dr Kush: how medical marijuana is transforming the pot industry*, *The New Yorker* (<https://www.newyorker.com/magazine/2008/07/28/dr-kush>).
- Schuermeyer, J., Salomonsen-Sautel, S., Price, R. K., Balan, S., Thurstone, C., Min, S.-J., Sakai, J. T. (2014), *Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003-11*, *Drug and Alcohol Dependence* 140, pp. 145-155.
- Serpell, M. G., Notcutt, W., Collin, C. (2013), *Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 260, pp. 285-295.
- Sharon, H., Goldway, N., Goor-Aryeh, I., Eisenberg, E., Brill, S. (2018), *Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain*, *Journal of Pain Research* 11, pp. 1411-1419.
- Shekelle, P., Woolf, S., Grimshaw, J. M., Schunemann, H. J., Eccles, M. P. (2012), *Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development*, *Implementation Science* 7, p. 62.
- Smith, L. A., Azariah, F., Lavender, V. T., Stoner, N. S., Bettiol, S. (2015), *Les cannabinoïdes pour les nausées et les vomissements chez les adultes ayant un cancer et recevant une chimiothérapie*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11, CD009464.
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., et al. (2002), *Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment*, *JAMA* 287, pp. 1123-1131.
- Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., et al. (2018a), *Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies*, *Pain* 159, pp. 1932-1954.
- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., et al. (2018b), *Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence*, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, pp. 741-753.
- Tramer, M. R., Carroll, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J. M., Moore, R. A., McQuay, H. J. (2001), *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*, *British Medical Journal* 323, pp. 16-21.
- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H., Bateman, C. (2004), *Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients*, *Multiple Sclerosis* 10, pp. 434-441.
- Waissengrin, B., Urban, D., Leshem, Y., Garty, M., Wolf, I. (2015), *Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience*, *Journal of Pain and Symptom Management* 49, pp. 223-230.
- Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S., Hasin, D. S. (2011), *Adolescent marijuana use from 2002 to 2008: higher in states with medical marijuana laws, cause still unclear*, *Annals of Epidemiology* 21, pp. 714-716.
- Wall, M. M., Poh, E., Cerda, M., Keyes, K. M., Galea, S., Hasin, D. S. (2012), *Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension*, *Annals of Epidemiology* 22, pp. 536-537.
- Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S., Ware, M. A. (2008), *Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review*, *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 178, pp. 1669-1678.
- Wang, G. S., Le Lait, M. C., Deakne, S. J., Bronstein, A. C., Bajaj, L., Roosevelt, G. (2016), *Unintentional pediatric exposures to marijuana in Colorado, 2009-2015*, *JAMA Pediatrics* 170, e160971.
- Wang, G. S., Hall, K., Vigil, D., Banerji, S., Monte, A., VanDyke, M. (2017), *Marijuana and acute health care contacts in Colorado*, *Prevention Medicine* 104, pp. 24-30.
- Wen, H., Hockenberry, J. M., Cummings, J. R. (2015), *The effect of medical marijuana laws on adolescent and adult use of marijuana, alcohol, and other substances*, *Journal of Health Economics* 42, pp. 64-80.

- | Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., et al. (2015), *Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis*, *JAMA* 313, pp. 2456-2473.
- | Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Thompson, A. (2003), *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial*, *Lancet* 362, pp. 1517-1526.
- | Zarhin, D., Negev, M., Vulfsons, S., Szintman, S. (2017), *Medicalization of cannabis: What does it mean?*, *International Journal of Drug Policy* 49, pp. 54-57.

## Remerciements

**Relecture par des évaluateurs externes:** Jørgen Bramness (Norwegian Centre for Addiction Research, Université d'Oslo), Anne Line Bretteville-Jensen (Norwegian Institute of Public Health), Mary-Ann Fitzcharles (Division of Rheumatology, Université McGill), Ian Freckelton (Université de Melbourne), Eva Hoch (Université Ludwig Maximilian de Munich), Jenny Martin (School of Medicine and Public Health, Université de Newcastle), Rosalie Liccardo Pacula (RAND Drug Policy Research Center, RAND Corporation).

**Relecture et autres contributions par l'EMCDDA:** Danilo Ballotta, Joanna De Morais, Roumen Sedefov, Anna Wcislo.

Les membres du groupe des correspondants juridiques et politiques («policy and legal correspondents») de l'EMCDDA ont contribué à la présente publication.

Sarah Yeates et Daniel Stjepanovic ont aidé à effectuer des recherches pour ce rapport.

L'OFDT a révisé la traduction française.





## COMMENT PRENDRE CONTACT AVEC L'UNION EUROPÉENNE?

### En personne

Dans toute l'Union européenne, des centaines de centres d'information Europe Direct sont à votre disposition. Pour connaître l'adresse du centre le plus proche, visitez la page suivante: [https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)

### Par téléphone ou courrier électronique

Europe Direct est un service qui répond à vos questions sur l'Union européenne. Vous pouvez prendre contact avec ce service:

- par téléphone:
  - o via un numéro gratuit: 00 800 6 7 8 9 10 11 (certains opérateurs facturent cependant ces appels),
  - o au numéro de standard suivant: +32 22999696;
- par courrier électronique via la page [https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)

## COMMENT TROUVER DES INFORMATIONS SUR L'UNION EUROPÉENNE?

### En ligne

Des informations sur l'Union européenne sont disponibles, dans toutes les langues officielles de l'UE, sur le site internet Europa à l'adresse [https://europa.eu/european-union/index\\_fr](https://europa.eu/european-union/index_fr)

### Publications de l'Union européenne

Vous pouvez télécharger ou commander des publications gratuites et payantes à l'adresse <https://publications.europa.eu/fr/publications>. Vous pouvez obtenir plusieurs exemplaires de publications gratuites en contactant Europe Direct ou votre centre d'information local ([https://europa.eu/european-union/contact\\_fr](https://europa.eu/european-union/contact_fr)).

### Droit de l'Union européenne et documents connexes

Pour accéder aux informations juridiques de l'Union, y compris à l'ensemble du droit de l'UE depuis 1952 dans toutes les versions linguistiques officielles, consultez EUR-Lex à l'adresse suivante: <http://eur-lex.europa.eu>

### Données ouvertes de l'Union européenne

Le portail des données ouvertes de l'Union européenne (<http://data.europa.eu/euodp/fr>) donne accès à des ensembles de données provenant de l'UE. Les données peuvent être téléchargées et réutilisées gratuitement, à des fins commerciales ou non commerciales.

## À propos de ce rapport

Ce rapport examine les données scientifiques et les cas pratiques de mise à disposition du cannabis ou de médicaments à base de cannabis à des fins thérapeutiques. Ce sujet suscite un intérêt croissant, non seulement parce qu'un certain nombre de pays européens sont en train d'élaborer des politiques dans ce domaine, mais aussi parce que le cadre international pourrait changer à la suite de la récente étude du comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS portant sur le cannabis.

## À propos de l'EMCDDA

L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) est la source centrale et l'autorité confirmée dans le domaine des questions liées aux drogues en Europe. Depuis plus de 20 ans, il collecte, analyse et diffuse des informations scientifiques sur les drogues et les toxicomanies et sur leurs conséquences, offrant ainsi à ses publics un aperçu du phénomène des drogues au niveau européen sur la base de données factuelles.

Les publications de l'EMCDDA sont une source essentielle d'informations pour un large éventail de publics, et notamment les responsables politiques et leurs conseillers, les professionnels et les chercheurs actifs dans le domaine des drogues et, plus généralement, les médias et le grand public. Basé à Lisbonne, l'EMCDDA est une des agences décentralisées de l'Union européenne.