



## Retour d'expérience et nouvelles questions suscitées par l'usage du cannabis médical

*Le cannabis a longtemps été considéré comme une substance récréative dans le monde occidental. La récente autorisation de mise sur le marché de certains médicaments d'origine industrielle et la mise sur le marché d'inflorescences à usage médical permettent désormais aux médecins de prescrire des médicaments à base de cannabis dans les pays qui l'autorisent.*

Selon la Loi du 3 juillet 1972 portant approbation de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, le cannabis (*Cannabis sativa*) est légiféré comme un stupéfiant, au même titre que la morphine, l'opium, la cocaïne ou l'héroïne.

Cependant, lors des dernières années une évolution d'idée par rapport au cannabis se remarque quant à son usage médical aussi bien que récréatif. En effet, les patients ainsi que les professionnels de santé s'intéressent aux effets médicaux du cannabis et en réponse l'intérêt scientifique augmente. Le cannabis est de moins en moins considéré comme une drogue illicite, mais comme une plante conte-

nant des composants ayant des effets thérapeutiques positifs sur de nombreux symptômes. À travers le monde, de plus en plus de pays introduisent un usage médical du cannabis, et certains même un usage récréatif.

Au milieu des années 1990, certains états des États-Unis légalisent le cannabis médical suivis en 1999 par le Canada, l'Israël en 2001, les Pays-Bas en 2003 et plus tard d'autres pays comme la Suisse en 2011, l'Australie en 2016, l'Allemagne en 2017, et plus récemment la France et l'Irlande en 2021.

Au Luxembourg, suite à un changement législatif survenu en 2012, des

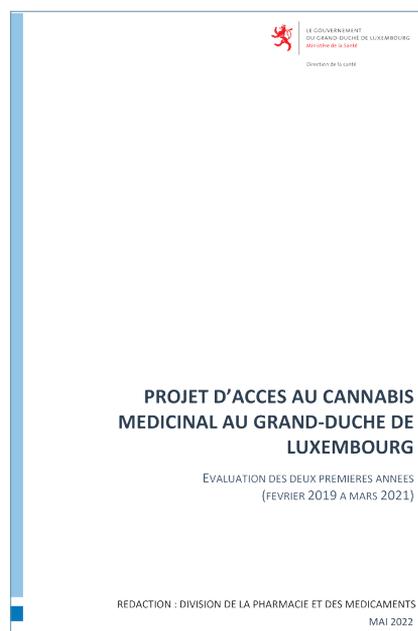
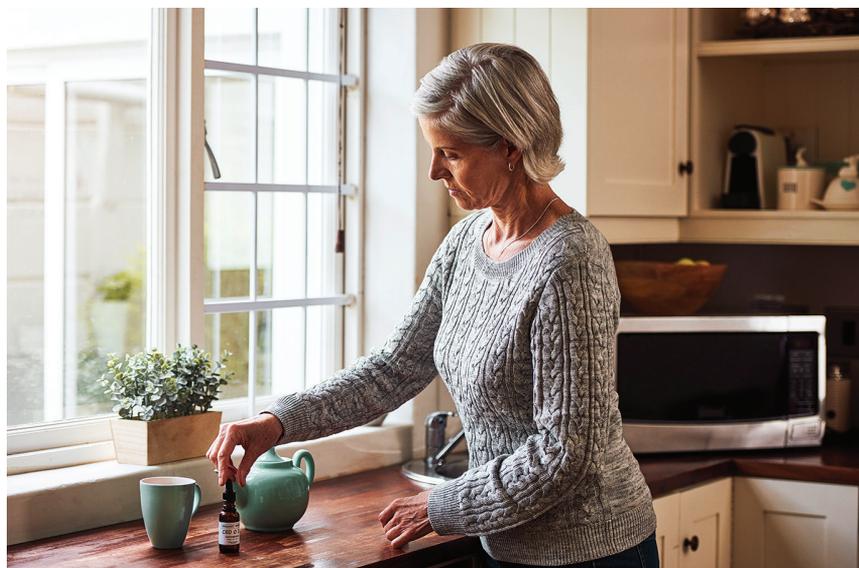
médicaments à base de cannabinoïdes dûment autorisés peuvent déjà être prescrits. Le médicament Sativex®, indiqué pour réduire les symptômes de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques, est autorisé au Luxembourg en 2015, et peut être prescrit sous conditions depuis lors.

### Programme d'accès au cannabis médical au Grand-Duché de Luxembourg

En ce qui concerne le cannabis médical, la prescription est autorisée légalement depuis le 20 juillet 2018 dans le cadre d'une phase pilote

initialement prévue pour deux ans et qui a fait l'objet d'un rapport d'évaluation (données recueillies entre février 2019 et mars 2021).

Le but de cette évaluation était notamment de réfléchir à des améliorations dans le circuit médicamenteux du cannabis médicinal au Luxembourg et de définir les prochaines étapes de la pérennisation d'un accès à cette thérapie.



Le rapport complet de cette évaluation, réalisé par la Division de la Pharmacie et des Médicaments en collaboration avec le LIH est accessible sur le site Internet de la Direction de la Santé (<https://sante.public.lu/fr/publications/p/projet-dacces-au-cannabis-medicinal-au-luxembourg.html>).

## Conditions d'accès au cannabis médicinal au Luxembourg

Avec l'entrée en vigueur de la Loi du 20 juillet 2018, l'usage du cannabis à des fins médicinales est autorisé dans un cadre très restrictif lié à des conditions de santé et de résidence.

Par «cannabis médicinal», la législation luxembourgeoise retient les som-

mités fleuries séchées de la plante à taux définis de THC et de CBD, ainsi que l'ensemble des composantes et composés issus de la plante de cannabis, tel qu'extraits, teintures et huiles de qualité standardisées et certifiées, obtenus à partir d'une plante du genre cannabis de qualité standardisée et certifiée, autre que le chanvre industriel, approuvés par la Direction de la Santé pour leurs usages à des fins médicales.

Le cannabis médicinal est prescrit uniquement par un médecin ayant l'autorisation d'exercer au Luxembourg et ayant suivi au préalable une formation spéciale certifiée par la Direction de la Santé.

La délivrance du cannabis médicinal s'effectue actuellement uniquement auprès des pharmacies hospitalières, où il est délivré gratuitement au patient sur présentation d'une ordonnance spéciale, dont le modèle est fixé par voie de règlement grand-ducal.

Les médecins prescripteurs doivent veiller à établir cette ordonnance de manière claire et complète, de façon à respecter les indications telles que définies dans la législation, en réservant la prescription du cannabis médicinal uniquement aux patients souffrant de:

- pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée\* (ALD) visées à l'article 19bis, alinéa 1<sup>er</sup>, du Code de la sécurité sociale, en phase avancée ou terminale, entraînant des douleurs chroniques sévères et invalidantes n'ayant pas répondu aux traitements médicamenteux ou non disponibles;
- maladies cancéreuses, autres que celles visées au premier tiret, traitées par une chimiothérapie induisant des nausées ou des vomissements;
- sclérose en plaque accompagnée de la spasticité musculaire symptomatique.

*\* Dans le cadre d'une pathologie chronique grave qualifiée d'affection de longue durée (ALD), la législation précise que le cannabis médicinal*

- ne constitue pas un traitement de première intention,
- ne peut être prescrit que si le patient souffre d'une des ALD suivantes (cf. tableau ci-contre).

Le médecin prescripteur doit dès lors bien préciser sur l'ordonnance le type d'ALD dont souffre son patient (soit en toutes lettres, soit en mentionnant

## Les pathologies chroniques graves qualifiées d'affections de longue durée (ALD)<sup>1</sup>

- |  |   |
|--|---|
| 1. Accident vasculaire cérébral invalidant   | 17. Maladies métaboliques héréditaires  |
| 2. Insuffisance médullaire et autres cytopénies chroniques                                   | 18. Mucoviscidose   |
| 3. Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques                                 | 19. Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique  |
| 4. Bilharziose compliquée  | 20. Paraplégie  |
| 5. Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, cardiopathies valvulaires, congénitales graves | 21. PAN, LEAD, sclérodémie généralisée  |
| 6. Maladies chroniques actives du foie et cirrheses  | 22. Polyarthrite rhumatoïde   |
| 7. Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH  | 23. Affections psychiatriques de longue durée   |
| 8. Diabète de type 1 et diabète de type 2  | 24. Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives   |
| 9. Forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave                  | 25. Sclérose en plaques   |
| 10. Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères         | 26. Scoliose structurale évolutive  |
| 11. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves                       | 27. Spondylarthrite ankylosante grave   |
| 12. Hypertension artérielle sévère   | 28. Suites de transplantation d'organe  |
| 13. Maladie coronaire  | 29. Tuberculose active  |
| 14. Insuffisance respiratoire chronique grave  | 30. Tumeur maligne  |
| 15. Maladie d'Alzheimer et autres démences   | 31. Affections dites «hors liste» (ne considérant que les maladies graves de forme évolutive ou invalidante comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible > 6 mois).     |
| 16. Maladie de Parkinson   | 32. Polypathologies (ne considérant que les affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible > 6 mois). |

ALD et le numéro de celle-ci, sur base du tableau ci-dessus).

La conformité de l'ordonnance est essentielle dans la définition des responsabilités respectives dans le circuit du produit. Toute prescription non conforme peut de ce fait faire l'objet d'un refus de délivrance auprès des pharmacies hospitalières.

Par ailleurs, dans le cadre du programme pilote, il est important de pouvoir exploiter les données issues des prescriptions collectées par la Direction de la Santé et ce pour pouvoir proposer des améliorations dans le circuit d'accès au produit, mais aus-

si pour définir les prochaines étapes de la pérennisation de cet accès après la clôture de la phase pilote.

### Posologie et importance de la titration

A ces règles de prescription s'ajoute la nécessité de veiller à un bon usage du cannabis médical en respectant la posologie selon les besoins thérapeu-

«Ainsi, si les produits issus du cannabis se distinguent par leurs usages (récréatifs, thérapeutiques, «bien-être»...), c'est leur teneur en THC et CBD et leurs usages qui déterminent leur statut juridique.»

tiques des patients et dans le cadre des limites légales (Fleurs: maximum 100 g/28 jours, Huiles: maximum 1 g de THC/28 jours).

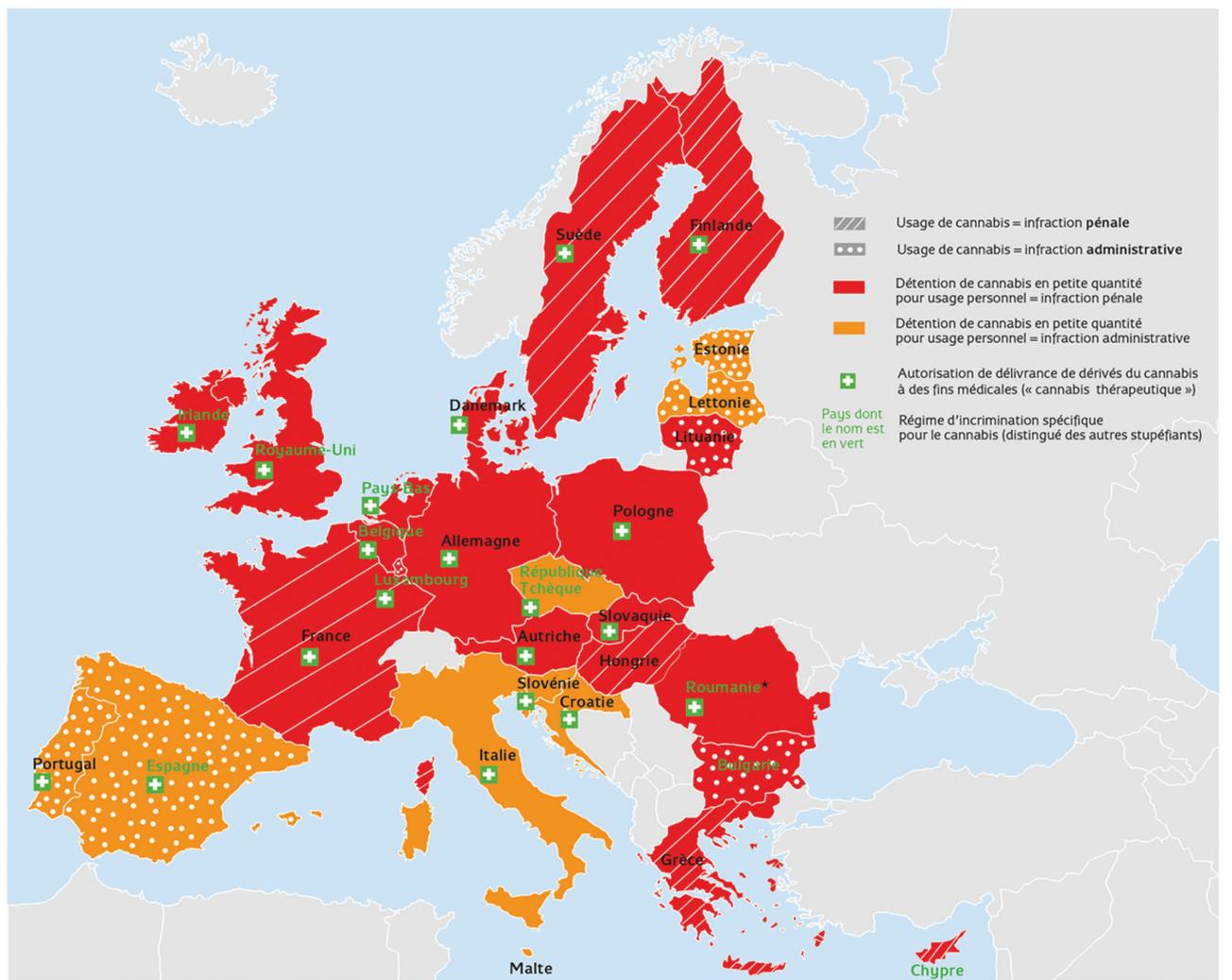
Conformément aux recommandations officielles de la Direction de la santé, la dose de cannabis médical «est à adapter via titration pour chaque patient». Un patient naïf ne devrait dès lors pas être initié à une thérapie à base de cannabis médical avec des doses journalières maximales.

Chaque initiation de traitement devrait faire l'objet d'une titration, c'est-à-dire de la recherche de la dose minimale efficace bien tolérée par augmentation progressive des doses. C'est un moyen de limiter les effets secondaires potentiels en prenant le temps de voir comment le patient réagira au médicament.

Des protocoles de titration ont été publiés (*notamment Bhaskar et al. Journal of Cannabis Research (2021) 3:22, <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>*) et qui permettent d'orienter le clinicien, dont:

- Protocole de routine pour le dosage et l'administration du cannabis médical: recommandé pour la plupart des patients.
- Protocole conservateur pour le dosage et l'administration de cannabis médical: recommandé pour les patients qui peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments.
- Protocole rapide de dosage et d'administration de cannabis médical: peut être envisagé pour les patients nécessitant une prise en charge urgente des douleurs intenses, des

## État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 28 (mars 2016)



\* Dans ce pays, l'usage est prohibé mais aucune sanction n'est définie dans les textes pour le sanctionner.  
 N.B. : cette carte représente les peines prévues en cas d'usage ou de détention de « petites quantités » de cannabis (les seuils variant d'un pays à l'autre), lorsque ces actes sont commis en public, pour la première fois (hors récidive), et hors circonstances aggravantes.

Source : OFDT 2016

soins palliatifs, et pour ceux qui ont fait un usage antérieur important de cannabis.

### Quel statut juridique pour les produits issus du cannabis?

Le cannabis est une plante dont peuvent être tirés différents produits. Ces produits se distinguent chimiquement par leur teneur en THC (tétrahydrocannabinol) et CBD (cannabidiol). Il s'agit de deux molécules chimiques appelées cannabinoïdes aux propriétés distinctes. Le cannabis contient

une variété de cannabinoïdes et le pourcentage de chacun dépend de la variété de plante et des conditions de croissance.

Le cannabidiol a récemment été évalué par le Comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la pharmacodépendance (ECDD)

comme n'ayant «aucun potentiel d'abus et aucun potentiel de production de dépendance».

Il n'y a aucune mention explicite du cannabidiol dans les conventions sur les drogues des Nations Unies (ONU), ce qui conduit à des interprétations différentes quant à savoir si le

«Le cannabis est de moins en moins considéré comme une drogue illicite, mais comme une plante contenant des composants ayant des effets thérapeutiques positifs sur de nombreux symptômes.»

CBD dérivé de plantes est ou non un «extrait de cannabis» contrôlé en vertu de la Convention unique sur les stupéfiants de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime de 1961.

Une limite de THC pour les cultures de chanvre a été établie par la Communauté économique européenne au milieu des années 1980 pour identifier les variétés de cannabis qui pourraient être subventionnées si elles étaient cultivées à des fins industrielles (généralement appelées «chanvre») et, par conséquent, se situent en dehors du champ d'application de la Convention des Nations Unies.

Depuis 2017 environ, une gamme d'huiles, de crèmes, de produits à fumer et de produits prêts à consommer est également devenue plus largement disponible dans l'UE, dans les magasins spécialisés et grand public et dans les boutiques en ligne.

Ces produits sont commercialisés de différentes manières, comme contenant des extraits de cannabis, du CBD et/ou du THC à faible concentration.

### Pression accrue sur les circuits réglementaires conventionnels

Les développements récents introduisent une incertitude croissante quant à savoir si certains produits doivent être traités en vertu des réglementations de l'UE relatives au contrôle des drogues, aux médicaments, à la sécurité alimentaire, au tabac et aux produits à fumer, ou aux cosmétiques.

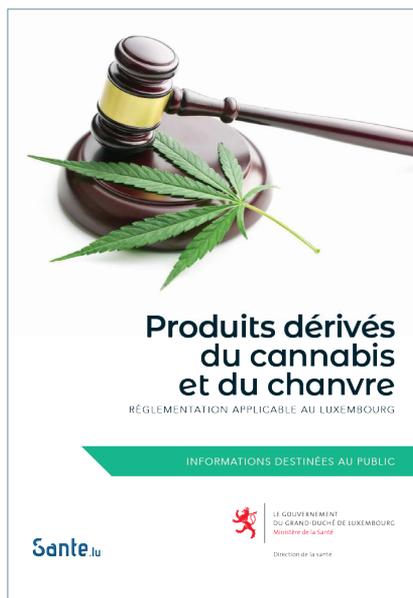
Il est important de noter que les définitions légales des «aliments» et des «cosmétiques» excluent le cannabis car il est inscrit sur la liste de la Convention de 1961.

Étant donné que les autorités réglementaires nationales doivent appli-



quer les réglementations de l'UE dans leur propre contexte, cela peut entraîner des incohérences légitimes entre les approches des pays vis-à-vis de produits particuliers.

Face à ce constat, la DPM a publié en juillet 2019 une brochure qui vise à éclairer le public sur les différentes réglementations applicables à ces produits.



Cette brochure est accessible sur le site Internet de la Direction de la Santé (<https://sante.public.lu/fr/publications/c/cannabis-produits-derives-du-cannabis-et-du-chanvre-fr.html>)

En effet, nous sommes d'avis qu'une plus grande clarté dans ce domaine est nécessaire si nous voulons à la fois réduire les risques pour la santé et la sécurité des consommateurs et clarifier la situation juridique pour les producteurs.

Nous rejoignons en ce sens les auteurs de l'éditorial paru dans le journal *Addiction*<sup>2</sup> qui recommandent de veiller à l'élaboration d'un cadre opérationnel pour tous les produits contenant du «cannabis» en concertation avec les parties prenantes concernées.

Ce cadre devra se baser sur la distinction, entre autres, entre le(s) cannabinoïde(s) prédominant(s) présent(s) (THC, CBD); la forme du produit (graine, fibre, fleur, résine, huile, cristaux et produit fini); l'utilisation prévue ou attendue (récréative, ali-

mentaire, cosmétique, médicale, industrielle, etc.); la puissance du produit; le mode d'administration prévu; et l'intensité d'utilisation.

Un tel cadre faciliterait les discussions futures permettant de trouver un équilibre entre la nécessité d'autoriser une activité commerciale légitime et la nécessité de protéger la santé publique et de clarifier les limites du contrôle des drogues par rapport aux autres cadres réglementaires.

### Des questions encore ouvertes

Outre la variabilité en qualité inhérente aux caractéristiques du produit, le cannabis médical est mis à disposition des patients par le biais de projets pilotes, d'expérimentations et/ou d'autres cadres réglementaires et qui ont un impact sur la façon dont les données d'efficacité et de sécurité sont collectées.

C'est pourquoi, il existe encore une controverse considérable à ce sujet dans la communauté scientifique, portant notamment sur les espèces végétales à utiliser, les pathologies traitables et par conséquent l'efficacité et la sécurité d'utilisation, les voies d'administration, les méthodes de préparation, le type et le dosage des cannabinoïdes à utiliser, ainsi que les molécules actives d'intérêt.

Le cannabis médical est souvent considéré comme s'il s'agissait d'un seul composant actif, mais en fait, il existe d'innombrables variations possibles.

Il faudra donc un certain temps avant que la liste actuelle des pathologies



pour lesquelles chaque produit peut être utilisé puisse être mise à jour sur la base de données cliniques définitives sur l'efficacité des différents composants.

Certes, le développement de produits industriels standardisés facilitera la réalisation d'essais cliniques plus significatifs par rapport à ceux qui impliquent l'administration d'inflorescences ou d'extraits dérivés préparés selon des méthodes variées et donc très variables en termes de concentration des molécules actives.

Au final, l'influence des médias, les intérêts économiques et les revendications des associations représentant les patients touchés par ces maladies et affections, pour qui le cannabis

semble être une panacée, font que dans de nombreux pays, il est actuellement possible d'utiliser du cannabis médical même si les données scientifiques ne confirment pas entièrement les critères d'efficacité et de sécurité.

Il est donc important de songer à mieux encadrer ces pratiques afin de s'assurer de protéger la santé des patients, notamment à travers la mise en place de protocoles d'études standardisés pour faire progresser les connaissances médicales et les soins aux patients. ■

#### Références:

1. Regulatory approaches to cannabidiol in the European Union: are market developments sowing the seeds of confusion? *Addiction* 2021, 117, 3–4.

2. Baratta F, Pignata I, Ravetto Enri L and Brusa P (2022) Cannabis for Medical Use: Analysis of Recent Clinical Trials in View of Current Legislation. *Front. Pharmacol.* 13:888903. doi: 10.3389/fphar.2022.888903

«Le cannabis médical est prescrit uniquement par un médecin ayant l'autorisation d'exercer au Luxembourg et ayant suivi au préalable une formation spéciale certifiée par la Direction de la Santé.»