

cannabis médical & VIH

je ne me drogue pas, je me soigne

Quels usages, quels effets du cannabis chez les personnes vivant avec le VIH et/ou du VHC ? Retour sur la Réunion Publique d'Information (RéPI) du 15 décembre dernier sur le cannabis thérapeutique où nous avons invité Fred Navarro (commission Drogues & Usages d'Act Up-Paris), Anne Pelet (médecin, Unité des dépendances du CHU de Genève) et Bertrand Lebeau, président de la Coordination pour l'Étude du Cannabis Thérapeutique (CECT).

Fred Navarro (Act Up-Paris) :

Je suis militant d'Act Up depuis sept ans, séropositif depuis 1989. Dans mes jeunes années, j'ai connu le cannabis récréatif. C'était pas mal, mais à cause de mon métier, j'ai dû arrêter. Au début des années 2000, je me suis retrouvé en stade sida avec une encéphalite à cryptococcose. Les douleurs étaient tellement insupportables que j'étais traité par de la morphine. Après, se sont installées des neuropathies dans tous les membres. Il m'a fallu réapprendre à marcher, à manger... J'avais du Sevredol et pour les neuropathies, on me donnait du Di-Antalvic ou quelques cachets d'Aspirine qui ne suffisaient pas. Alors je suis retourné voir le cannabis et particulièrement l'herbe. Ça m'a fait tout arrêter petit à petit, sauf la trithérapie, bien sûr. Le soir, je fume deux pétards d'herbe ou mange quelques gâteaux arrangés parce qu'en France on n'a pas de possibilité de se faire prescrire du cannabis. Depuis, j'ai retrouvé de l'appétit, je n'ai plus de douleurs et je vis à peu près en harmonie avec mon VIH. Je n'ai plus besoin de somnifères ni d'anti-dépresseurs.

Le problème, c'est que quand je vais chercher mes produits dans la rue, je suis obligé de tester la teneur en THC avant de trouver ce qu'il me faut. Du coup je perds du temps dans la recherche de la quantité juste nécessaire à me donner de l'appétit et à enlever mes douleurs. Si on me le prescrivait, il y aurait toujours les mêmes dosages de THC.

Anne Pelet (médecin, Unité des dépendances du CHU de Genève) : le lien entre VIH et cannabis

Récapitulons d'abord les effets du cannabis sur l'organisme humain :

- Au niveau pulmonaire : augmentation de l'effet irritant sur les bronches. On ne pense pas que ça augmente le risque de cancer mais c'est controversé. Il semblerait qu'il y ait une diminution de l'asthme, mais pas si le cannabis est fumé.
- Au niveau neurologique, on décrit clairement une diminution des douleurs.

- Le cannabis est décrit dans certaines études comme pouvant déclencher des psychoses. D'autres sont plus hésitantes. Aucune des grandes études menées ne permet vraiment de le savoir.
- On constate vraiment une augmentation de l'appétit.
- Le constat d'anomalies cardiaques est très rare.
- Au niveau du système endocrinale : le cannabis diminue la testostérone chez l'homme et la fertilité.
- C'est un immunomodulateur : il peut changer ou moduler l'immunité.
- Au niveau ophtalmologique, il est connu pour réduire la pression intraoculaire.

On connaît depuis les années 80 un récepteur au cannabis, le CB1, qui est dans le cerveau et est responsable de l'effet psychoactif du cannabis. On a découvert plus tard un autre récepteur, CB2, qui se trouve essentiellement dans les cellules immunitaires. Au début, on a pensé que ce n'était que les cellules immunitaires, puis on s'est rendu compte que c'était aussi dans le cerveau, les os, le tube digestif, le foie (mais seulement en cas d'inflammation ou de maladie) et les yeux.

- Au niveau neuronal, lorsqu'un cerveau est enflammé ou malade (cas par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de douleurs neuropathiques - provoquées par une atteinte nerveuse), ce récepteur CB2 va être exprimé au niveau du cerveau et il y aura une activité claire, à ce niveau là, du cannabis. Et ce récepteur va agir principalement dans la modulation de la douleur. On sait par exemple que quand on injecte des agonistes* [molécule qui a les mêmes propriétés qu'une autre molécule et qui active certains récepteurs] purs de ce CB2 – donc pas du THC, mais vraiment des molécules totalement artificielles – on va diminuer la douleur.

Quoi de neuf ? Focus sur les dernières études

Les études menées entre 2005 et 2010 montrent un effet positif du cannabis, en particulier dans les douleurs neuropathiques et la stimulation de l'appétit, maintenant largement démontrée chez les

personnes qui ont des cancers, la sclérose en plaque ou des gens porteurs du VIH et/ou malades du sida.

Plusieurs cannabinoïdes - molécules présentes dans le cannabis - ont pu être synthétisées, comme le Dronabinol (Marinol®), le Cannabidiol, ou le THC pur synthétique. Deux substances intéressantes, parce qu'elles ont des effets un peu différents des autres, sont à l'étude : le Sativex® et le Cannador® faites à partir d'extraits de plantes naturelles.

Études 2005-2009 :

Les résultats montrent une meilleure tolérabilité des formes « naturelles » (les extraits de plantes) par rapport aux molécules synthétiques.

Exemple : dans l'étude concernant la généralisation des traitements du cannabis, on a donné 22 mg/j de THC (Sativex®) chez des volontaires qui n'étaient pas consommateurs de cannabis préalablement. C'est intéressant car c'est une question qu'on se pose lorsqu'on développe un médicament : est-ce que tout le monde le supporte ou non ? On craignait des troubles de la mémoire, on n'en a pas constatés. Vers des hautes doses, on a constaté une tendance à augmenter l'agressivité ; certains ont même décrit des pensées de type paranoïa.

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

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

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

Une troisième étude, avec cette fois des neuropathies liées au VIH : cannabis fumé versus placebo, trois fois par jour pendant cinq jours. On a vu clairement que les personnes qui avaient le cannabis avaient nettement moins de douleurs. Mais des effets secondaires sont mentionnés.

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

Utilisation du cannabis pour réduire les symptômes liés au VIH

54% des usagers déclarent recourir au cannabis pour traiter les symptômes liés à la maladie, 85% pour l'aide à la relaxation, 66% pour réduire

Utilisation du cannabis pour réduire symptômes liés au VIH

Table 4. Reasons for Using Cannabis

Purpose	n	%
Treat symptoms	77	54
Aid relaxation	121	85
Reduce anxiety	94	66
Relieve depression	75	52
Reduce symptom frequency	29	20
Increase energy levels	15	11
For a 'high'	62	43

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

l'anxiété, 52% pour diminuer la dépression et 43% pour « se défoncer ». 97% annoncent une nette amélioration de l'appétit et des douleurs. Certains pensent que ça entraîne des problèmes de mémoire ; Les consommateurs sont plutôt des hommes, plus âgés, avec plus d'années de vécu avec le VIH.

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

Traitement de substitution et trithérapie

Cette étude concerne 102 patients sous substitution (principalement la Méthadone), avec une trithérapie. On voit que le symptôme le plus important est la fatigue, suivie par la nausée, les maux de tête et les douleurs abdominales.

Les douleurs neuropathiques sont fréquentes en particulier avec le Videx®, le ddl, le Norvir®. Normalement le Videx® et le ddl ne sont pratiquement plus utilisés. D'autres problèmes : médication, alcool, etc. peuvent aussi jouer un rôle important.

Les mauvaises nouvelles : hépatite C et cannabis

Le cannabis fait que le corps emmagasine plus de nourriture et malheureusement au niveau du foie c'est la même chose, ce qui peut occasionner une stéatose (comme un foie gras). On voit clairement chez les patients qui ont une hépatite C et qui fument du cannabis (ou en consomment sous une autre forme), qu'il y a une accélération de la destruction hépatique via ce mécanisme. C'est une très mauvaise nouvelle. Mon expérience clinique m'a confirmé ces dernières années ce qui est dit dans la littérature : l'hépatite C va davantage tuer les patients VIH+ que le virus du sida. Malheureusement, l'hépatite C est plus fréquente chez les anciens patients toxicodépendants, qui eux-mêmes sont aussi plus fréquemment utilisateurs de cannabis.

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

Certificat médical d'utilisation

En Suisse, on remet au patient un « certificat médical d'utilisation », qui atteste que « le patient consomme du cannabis thérapeutique parce qu'il a telle ou telle maladie » – que l'on détaille ou pas, selon ce que préfère le patient. Cela n'a aucune valeur légale, mais en cas de problèmes liés à l'approvisionnement ou à la plantation de cannabis, ça peut aider : il n'y aura pas de condamnation. La vente, la consommation et la possession de cannabis sont illégales. On peut prescrire le Dronabinol, mais c'est assez compliqué. Les indications sont : nausées, vomissements, pertes de poids en cas de traitement anti-cancéreux et anti-VIH, spasmes en cas de sclérose en plaque, et douleurs neurogènes.

Cannabis médical et santé publique

Un nombre croissant d'études montrent clairement les effets positifs du cannabis thérapeutique. Mais il y a une difficulté à se positionner entre les désirs des patients et les lois qui, en général en Europe, considèrent le cannabis comme illégal.

Les questions sont : pourquoi peut-on cultiver le pavot et le commercialiser sous forme de morphine alors que c'est aussi une drogue ? Doit-on commercialiser le cannabis via des votes populaires ou des processus de reconnaissance scientifique – ou les deux ? Le processus scientifique est-il totalement neutre ? Quel est l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques ?

Globalement, les choses avancent. Dans beaucoup de pays, la prescription de Dronabinol est de plus en plus reconnue. Certains pays comme le Canada reconnaissent aussi la prescription d'extraits comme le Sativex®. Le changement de législation est lent mais bien réel et va dans la direction d'autoriser le cannabis, voire de le dépénaliser. L'industrie pharmacologique s'intéresse de plus en plus à cette molécule. Les médecins sont de plus en plus conscients de son utilité.

Côté patient comme côté soignant, il y a une action à mener pour faire évoluer les consciences via les médias, les politiques et le monde des médecins. Le cannabis est un médicament, comme un autre, qui a des effets notables. Il faut faire attention ni à le diaboliser, ni à l'angéliser.

En conclusion, si vous avez des problèmes liés à une trithérapie, parlez-en à votre médecin. S'il y a une substitution d'opiacé, procédez à un dosage de la Méthadone. Et hélas, soyez conscients des effets du cannabis avec l'hépatite C. C'est important de discuter avec son médecin de son usage du cannabis. Enfin se poser la question d'un traitement avec du Dronabinol, s'il y a besoin, même s'il semble qu'en France ce soit un vrai parcours d'obstacles.

Gérald Sanchez (Act Up-Paris) :

C'est vrai que dès qu'on parle de cannabis thérapeutique, tout le monde pense au THC, en se disant que c'est ça qui fait tout. Le THC c'est la molécule psychoactive, celle qui nous stone, mais quand on parle de cannabis thérapeutique, c'est peut-être pas principalement le THC qui est responsable. C'est là que la découverte des récepteurs au cannabis a permis de développer des antagonistes qui permettent de bloquer l'effet de stone, ce qui a été développé pour le Sativex®. Il y a des gens qui ne supportent pas cet effet stone donc avoir des thérapeutiques qui ne soient pas psychoactives présente un intérêt. Et ça permet de recadrer vraiment le débat du cannabis thérapeutique en le séparant du cannabis récréatif : contrairement à ce que l'on peut croire, **le débat sur le cannabis thérapeutique, en tout cas tel qu'on le perçoit à Act Up, ce n'est pas un débat déguisé de recherche pour se défoncer la tête, on est assez grand, on n'a pas besoin des médecins pour ça.**

Bertrand Lebeau, président de CECT (Coordination pour l'Étude du Cannabis Thérapeutique) :

L'histoire du cannabis est compliquée. Le cannabis comme médecine a été abandonné bien avant la prohibition du cannabis comme drogue récréative. A partir de la fin du 19ème, on utilise de moins en moins le cannabis dans le champ médical. Et ce n'est qu'en 1937 aux Etats-Unis que le cannabis récréatif est interdit. Que s'est-il passé ?

Une brève histoire moderne des drogues, en remontant à deux siècles : la morphine est isolée de l'opium en 1805, ensuite pendant tout le 19ème siècle, on isole les principes actifs des plantes qui sont habituellement les alcaloïdes. On isole ensuite un autre alcaloïde de l'opium, la codéine. Puis la cocaïne vers 1860. Pour le cannabis, on ne comprend pas pourquoi, mais on n'arrive pas à en isoler le principe actif. Première difficulté. Deuxième difficulté : le cannabis n'aime pas l'eau et se lie plutôt aux graisses. Or à l'époque, un médicament moderne se présente sous forme de poudre, soluble dans l'eau et idéalement injectable. Le cannabis ne répond donc à aucune des caractéristiques de ce qui est en train de devenir, fin 19ème, début 20ème, un médicament moderne. Et c'est pour ces raisons-là qu'il est abandonné. L'autre raison qui explique cet abandon, est que l'usage de cannabis par voie digestive est lent et que ses effets sont extrêmement erratiques : selon les personnes, selon qu'elles aient mangé ou pas, on a du mal à avoir des éléments de reproductibilité. Il y a donc ce paradoxe : lorsqu'il est interdit comme drogue récréative, ça fait bien longtemps qu'il a disparu de la pharmacopée.

Le cannabis réapparaît à l'occasion de l'épidémie de sida, en Californie dans les années 80, avec une de ses propriétés intéressantes qui est son effet orexigène, de stimulation de l'appétit. On dispose de substances puissantes pour couper l'appétit (cocaïne, amphétamines, etc.) mais peu stimulent l'appétit. A l'époque, il n'y a pas de traitement et les patients VIH sont fréquemment confrontés à des amaigrissements impressionnants, à des

syndromes cachectiques. Entre temps, le principal principe psychoactif du cannabis, le THC a été isolé (en 1964) et le cannabis va devenir le symbole de la contre-culture et sa consommation va beaucoup augmenter.

Qu'est-ce qui fait que la question du cannabis thérapeutique a tant de mal à avancer ?

D'abord, pour l'immense majorité des gens, qui sont prohibitionnistes - qui pensent que les drogues sont dangereuses et qu'il faut les interdire - le cannabis thérapeutique, c'est le faux-nez de la légalisation du cannabis récréatif. Pourtant le cannabis thérapeutique n'a pas de lien avec la question du cannabis récréatif.

Ensuite, le deuxième problème, c'est la question des galéniques* [Mise en forme des médicaments (sirop, comprimé, crème, suppositoire, formes injectables, etc.) avec un conditionnement adapté à l'âge.]. Aujourd'hui, quelle que soit la sympathie qu'on peut avoir pour le cannabis, on ne peut imaginer qu'un médicament se présente sous une forme fumable. La fumée comporte toutes sortes de substances toxiques pour les poumons et pour les bronches. Un certain nombre de galéniques non-fumables existent aujourd'hui : le Dronabinol, le Marinol® qui se présentent sous forme de gélules, mais c'est la voie digestive, la voie lente et compliquée, la voie un peu erratique.

Enfin, le THC est le principal cannabinoïde psychoactif mais il y en a beaucoup d'autres et beaucoup d'études montrent que l'utilisation du THC seul a des effets anxiogènes et que ça gêne souvent les gens. J'ai lu dans certaines études que le principal motif d'arrêt du THC seul était son effet anxiogène. Dès qu'il y a une association, par exemple dans le spray de Sativex® (THC) et de Cannabidiol (CBD), alors cet effet anxiogène est beaucoup diminué. Il y a un effet plutôt anxiolytique du CBD et on retrouve alors un équilibre qui est présent dans la plante.

J'en viens à la **situation française**. Peu de temps avant qu'il quitte le Ministère de la Santé, vers 2001 ou 2002, Bernard Kouchner a demandé à ce qu'il y ait un accès possible au cannabis thérapeutique en France. Un dispositif a été mis en place mais très contraignant : l'ATU* [Autorisation Temporaire d'Utilisation] nominative. Contrairement à l'ATU de cohorte, elle est donnée à une personne, pour une situation particulière et habituellement pour une durée limitée. On peut avoir accès par cet ATU au Dronabinol, le Marinol®. Problèmes de cette ATU nominative : 1) la plupart des médecins ne savent pas qu'elle existe 2) quand on veut la demander pour une personne on se rend compte qu'elle a été faite pour dissuader les médecins de l'utiliser. A ma connaissance il n'y a pas de liste explicite de pathologie relevant de cette ATU nominative. Donc, lorsqu'on fait une demande concernant un patient, il y a une réponse de l'AFSSAPS - l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - et il y a une unité des ATU et à l'intérieur de cette unité une personne qui est en charge des ATU de Marinol® - on reçoit une réponse dans laquelle on nous demande une bibliographie, et/ou une liste de médicaments que le patient a essayés. On doit donc justifier longuement cette demande et on finit par abandonner.

Il faut distinguer deux situations différentes.

Il y a les gens qui sont déjà des usagers de cannabis récréatif ; leur situation n'est pas formidable, mais ils savent déjà comment s'en procurer, ils connaissent le produit. L'autre situation concerne des personnes, parfois âgées, qui n'ont jamais fumé un joint de leur vie mais qui ont entendu dire que pour la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaque, le cannabis avait une certaine efficacité et veulent essayer le Marinol®. Et là le cannabis thérapeutique a manifestement une existence au-delà du cheval de Troie de la légalisation du cannabis récréatif.

A propos des liens entre hépatite C et cannabis.

Je travaille dans le champ de l'addictologie. J'avais beaucoup de patients qui étaient VIH+, ou VHC+, ou co-infectés VIH-VHC. Avant que ne sortent les études qui semblent indiquer que la fibrose est accélérée par la consommation de cannabis, beaucoup de patients me disaient que sans cannabis, ils auraient arrêté depuis longtemps leurs bithérapies du VHC, Interféron / Ribavirine - un traitement avec des effets secondaires lourds. Par ailleurs, certains patients avaient tendance à mieux contrôler leur consommation d'alcool, voire à la diminuer franchement s'ils consommaient du cannabis. Là-dessus sont tombées les études en question et je ne savais plus quoi dire à mes patients. J'ai eu des discussions avec un hépatologue respectable, qui m'a dit que cet effet est dose dépendant (plus on fume, plus il va se manifester). Et aussi qu'un traitement, pour l'hépatite C, ça dure entre six mois et un an, et après c'est terminé, si ça marche (même si ça ne marche pas toujours du premier coup, mais en tout cas ce n'est pas comme avec le VIH). En conséquence, il faudrait peut-être essayer de limiter la consommation de cannabis à la période du traitement ?

A la Coordination pour l'Etude du Cannabis Thérapeutique (CECT), nous souhaitons :

- entrer en discussion avec l'AFSSAPS pour demander d'abandonner l'ATU nominative et passer à l'ATU de cohorte pour le Marinol®.
- demander qu'on dispose au moins des trois dosages de Marinol® : 2,5, 5 et 10, et qu'on dispose aussi du Sativex®. Le Sativex® est un spray qui contient du THC et du Cannabidiol (du CBD).

Aujourd'hui, environ quatre-vingt personnes ont eu accès à du Marinol®. Et il y a eu quelques demandes de Sativex® qui ont toutes été refusées, sans qu'on sache pourquoi, à ma connaissance. Ce qu'il faudrait, c'est submerger l'AFSSAPS de demande d'utilisation.

Nous voulons aussi recueillir des témoignages de gens sur l'utilisation qu'ils font du cannabis à des fins thérapeutiques. Et aider les personnes malades inculpées.