



## Comité Scientifique Temporaire

### « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »

#### Compte-rendu du 2 juillet 2021

#### **Etaient présents :**

**Membres avec voix délibérative :** Nicolas Authier (président), Philippe Andrieux, Marine Auffret, Cécile Chevallier, Françoise Clergue, Laure Copel, Françoise Durand-Dubief, Yannick Frelat, Marie-Madeleine Gilanton, Bastien Herlin, Karine Pansiot.

**Direction Générale de la Santé :** Line Legrand.

**ANSM :** Céline Mounier, Nathalie Richard, Emilie Nenoff, Patricia Estrella et Héloïse Stainmesse

**Prestataires :** Ségolène Sibille, Matthieu De Badereau, (Cabinet Wavestone)

**Etaient excusés :** Lucas Beurton-Couraud, Antoine Dupuis.

#### **ORDRE DU JOUR**

1. Annonce des liens d'intérêt
2. Adoption du compte-rendu
3. Tour de table retour d'expérience
4. Bilan de l'expérimentation au 30 juin : présentation du tableau de bord des indicateurs
5. Pharmacovigilance et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)
6. Instruction des questions médicales posées pendant l'expérimentation : proposition de procédure
7. Leviers pouvant favoriser la participation de la médecine libérale et des MG ?
8. Leviers pouvant faciliter la dispensation (ou relais vers) par la pharmacie d'officine habituelle des patients ?
9. Points d'information :
  - Calendrier de mise à disposition des fleurs et vaporisateurs
  - Interactions anesthésiques / cannabis médical

#### **1- Annonce des liens d'intérêt**

Aucun lien d'intérêt n'a été relevé au vu de l'ordre du jour.

#### **2- Adoption du compte-rendu**

Le compte rendu de la séance du 9 juin a été adopté à l'unanimité.

### 3- Tour de table retour d'expérience

Chacun des membres fait un retour sur son vécu de l'expérimentation. Le bilan de l'expérimentation rapporté par les membres est dans l'ensemble positif.

Le sujet récurrent évoqué autant par les médecins les pharmaciens et les patients, porte sur la vente libre de CBD dans les bureaux de tabac et les boutiques spécialisées. Cela induit une confusion avec l'expérimentation du cannabis à usage médical. Les membres suggèrent qu'une action de communication soit faite, dans les meilleurs délais et en particulier pour rappeler qu'il est préférable d'entrer dans le circuit médical et échanger avec son médecin et son pharmacien. Il est signalé que certaines huiles disponibles dans ces boutiques sont dosées à 30mg/mL ce qui est dosage élevé, du même niveau de ce qui pourrait être prescrit au cours de l'expérimentation.

Dans les communications sur l'expérimentation prévues à la rentrée, ce point sera mis en exergue.

L'ANSM rappelle que suite à l'arrêt de la Cour de Justice de l'Union Européenne, des travaux concernant le CBD sont en cours,

*Note post réunion : le 21 juillet, une communication de la MILDECA notifie le projet du nouvel arrêté modifiant l'arrêté du 22 août 1990 qui permettra notamment d'autoriser la production de chanvre et son utilisation à des fins de production de CBD pour des utilisations autres que médicales (denrées alimentaires, cosmétiques, produits de vapotage ...). Il est cependant indiqué dans cette communication que, sous peine de sanctions pénales, les produits à base de CBD ne peuvent revendiquer des indications thérapeutiques à moins d'être autorisés comme médicaments par l'ANSM ou l'Agence Nationale du médicament vétérinaire ou la Commission européenne.)*

Par ailleurs, l'ANSM a été saisie du sujet des prescriptions de CBD, faites par des médecins hors expérimentation et en dehors des indications. L'ANSM se rapprochera de l'équipe hospitalière afin de faire le point sur ces prescriptions et proposer des actions de sécurisation le cas échéant.

A noter, la demande de certains patients qui souhaitent être inclus, mais en dehors des indications de l'expérimentation.

Concernant le registre, il devrait évoluer prochainement, afin que les CRPV et CEIP qui évaluent les effets indésirables puissent avoir accès à des données complémentaires afin de mieux documenter les cas. La CNIL a été ressaisie sur ce point. Comme au précédent CST, des remarques ont été faites pour qu'un champ libre soit mis en place dans le registre pour saisir les effets indésirables.

Les CEIP-A se proposent de prendre en charge en partie les effets indésirables de l'expérimentation afin de soulager leurs collègues des CRPV quand ils sont trop pris par le suivi des effets indésirables des vaccins. Cette proposition tout à fait possible du côté ANSM.

Les représentantes des CRPV/CEIP signalent des doublons concernant des déclarations d'effets indésirables dans le registre, notifiés une première fois par le médecin puis une deuxième fois par le pharmacien. Elles proposent de créer des alertes afin d'éviter les doublons. L'ANSM étudiera avec les services informatiques la faisabilité de cette demande.

Les pharmaciens de PUI rapportent que la dispensation dans le cadre de l'expérimentation prend environ 1 heure par patient, ce qui est assez chronophage. Les pharmaciens de PUI restent cependant très motivés par l'expérimentation.

La question de la transmission des ordonnances sécurisées en cas de téléconsultation est soulevée. Certains médecins du CST précisent qu'un mode de prescription similaire a déjà été adopté notamment pendant les différents confinements en envoyant l'ordonnance sécurisée par la poste au patient et en transmettant le PDF de l'ordonnance sécurisée au pharmacien pour qu'il puisse commander par anticipation et délivrer les médicaments dans le respect du délai de carence. La crise sanitaire de la Covid-19 a permis de développer des solutions pratiques et respectant la réglementation concernant les ordonnances sécurisées de produits stupéfiants.

Les médecins présents confirment que l'ouverture des quotas pour les structures qui les avaient atteint a permis d'inclure plus de patients, ce qui est un point très positif.

Le relai avec les médecins généralistes reste compliqué et pas assez développé selon les membres.

#### **4- Bilan de l'expérimentation au 30 juin**

L'inclusion des patients progresse. D'après les premiers résultats d'un sondage réalisé auprès des structures n'ayant pas encore inclus, le principal frein aux inclusions principalement être le manque de temps lié aux activités des structures hospitalière dans la gestion de la crise de la Covid-19 (vaccination...).

452 patients inclus (+89 par rapport au 7 juin), avec la répartition suivante en fonction de l'indication :

- 175 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
  - 90 patients dans d'épilepsie pharmaco résistante ;
  - 81 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaque ;
  - 32 patients sont traités en oncologie ;
  - 27 patients sont en situation palliative ;
  - 9 patients sont inclus pour spasticités douloureuses dans les autres pathologies du SNC.
- 32 patients ont quitté l'expérimentation, majoritairement pour effets indésirables ou inefficacité.
  - 226 centres de référence se sont engagés (dont 188 ont au moins un médecin formé et 122 PUI ont un pharmacien prêt à dispenser).
  - 94 structures ont inclus au moins 1 patient.
  - 132 n'ont pas encore inclus de patient

Il est rappelé aux médecins qui incluent qu'il faut aller au bout de la procédure d'inclusion car beaucoup de patients sont « en attente de consentement » et de ce fait incluent partiellement dans l'expérimentation.

#### **Medicaments prescrits :**

- La forme orale CBD dominant est prescrite en majorité (60,6 %) suivies des formes équilibrées
- Les fleurs pour inhalation après vaporisation vont bientôt pouvoir être prescrites, le système de vaporisation étant disponibles vers la fin du mois de juillet.

#### **5- Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)**

Au 30 juin, 19 signalements de pharmacovigilance ont été rapportés dans le registre avec 47 effets indésirables, dont 1 cas grave : une paralysie faciale survenue après 2 mois de traitement chez un patient avec un produit équilibré en THC/CBD. Ce patient a poursuivi son traitement de cannabis médical. La majorité des effets indésirables rapportés sont attendus et concernent principalement le SNC (sommolence, euphorie, dépression) et le système gastro-intestinal (perte ou gain d'appétit, nausées et vomissements).

Deux patients ont présenté une exacerbation de leurs douleurs suite à la prise du médicament.

#### Difficultés rencontrées :

- Seuls 4 CRPV ont évalué les cas sur les 31 (manque de temps lié à la PV des vaccins).
- Manque d'informations (Adaptation du registre / Nécessité de revenir vers le déclarant)
- Doublons avec des signalements du médecin et du pharmacien (Evolution du registre pour créer une alerte quand un EI a été signalé ?)
- Difficultés pour la requête (codage et nécessité d'harmoniser les pratiques).

*A noter que ces points sont pris en compte et en cours d'instruction à l'ANSM*

### **Addictovigilance :**

Il n'y a pas de déclaration à ce jour de trouble de l'usage avec le cannabis médical, mais ce risque est difficile à évaluer dans le cadre de l'expérimentation et les médecins sont parfois embarrassés pour aborder ce point.

La pharmacodépendance peut concerner également les traitements associés au cannabis médical (BZD, prégabaline, autres antalgiques...), et l'usage d'autres substances psychoactives.

Les échelles non spécifiques d'évaluation d'un trouble de l'usage d'une substance (DSM5, CIM10) peuvent être utilisées pour identifier un usage problématique de médicaments dérivés du cannabis “.

### **6- Instruction des questions médicales posées pendant l'expérimentation : proposition de procédure**

L'ANSM reçoit des questions d'ordre médical qui nécessitent une réponse d'experts des différentes indications de l'expérimentation.

Une procédure est proposée pour traiter ces questions et identifier les différents experts et les sociétés savantes pouvant être sollicités :

- 1<sup>er</sup> niveau de traitement des questions : sollicitation directe d'un membre d'un CST cannabis (soit le CST actuel, soit des membres des anciens CST) selon l'expertise requise. L'accord des membres sera récolté individuellement ;
- Si nécessaire (arbitrage requis), 2<sup>e</sup> niveau de traitement des questions : sollicitation de la société savante par le membre d'un CST cannabis ;
- Si cela est pertinent (ex : question fréquente), des éléments de réponse seront présentés en CST, et publiés sur le site Internet de l'ANSM.

Cette proposition fait l'objet d'un vote. Elle est adoptée Avis à l'unanimité.

### **7- Leviers pouvant favoriser la participation de la médecine libérale et des MG**

Trop peu de médecins généralistes participent à l'expérimentation. Il faut trouver des leviers afin de les impliquer davantage. Suite à des échanges directs avec eux, il semble que beaucoup méconnaissent l'expérimentation mais la majorité reste intéressée avec la volonté d'inclure des patients.

Ils pourraient être sollicités pour faire une liste de « pré-inclusion » parmi leurs patients qui seraient ensuite orientés vers les structures de référence.

La formation peut être estimée comme longue par les généralistes et pourrait s'avérer être un frein auprès de certains.

Il est donc proposé de créer un sondage auprès des médecins généralistes afin d'identifier les freins à l'inclusion.

Des actions de communication pourraient être réalisées à la rentrée avec également des partages d'information sur les réseaux sociaux.

Avis adopté à l'unanimité.

### **8- Leviers pouvant favoriser la dispensation (ou relais vers) par la pharmacie d'officine habituelle des patients**

La dynamique d'engagement des pharmacies d'officine et le relai en ville sont globalement positifs.

Une fois désignés par leurs patients les pharmaciens d'officine se forment rapidement, quasiment sans délai.

La longueur de la formation obligatoire ne semble pas être un frein à l'engagement des pharmaciens d'officine. De nombreuses officines sont demandeuses et attendent d'être désignées par les patients.

Le problème résiderait plutôt dans le manque de relai en médecine de ville, avec un manque de médecins libéraux.

Il est proposé qu'un sondage soit fait auprès des officinaux également

Avis adopté à l'unanimité.

#### **9- Points d'information :**

- **Calendrier de mise à disposition des fleurs et vaporisateurs**
- **Interactions anesthésiques / cannabis médical**

#### **Calendrier de mise à disposition des sommités fleuries :**

Les sommités fleuries vont pouvoir s'ajouter au traitement de fond par les huiles orales.

Vaporisées, elles ont une action rapide, soulageant très rapidement le patient lors d'accès douloureux paroxystiques par exemple.

Il est rappelé que si plus de 2 crises surviennent en une semaine, il est nécessaire de modifier le traitement de fond avant de commencer les fleurs. (D'où l'utilité pour le patient de tenir un cahier de crises).

L'ANSM a lancé un appel d'offres pour sélectionner un vaporisateur de fleurs de cannabis médical. Les vaporisateurs sont financés par l'ANSM.

Mi-juillet une notification sera envoyée au fournisseur retenu. Les prescriptions de fleurs pourront alors débuter (début août 2021).

Les PUI et officines recevront un kit de commande et un premier stock de vaporisateurs sera constitué au sein des PUI disposant d'au moins 1 pharmacien formé (aucun stock n'est prévu au sein des officines). Par la suite et pour les officines, les vaporisateurs ne pourront être commandés que lors de la première prescription et dispensation de fleurs pour un patient. Ainsi, le médecin prescripteur pourra informer la pharmacie en amont de cette prescription afin que les commandes, en particulier de vaporisateurs, puissent être anticipées.

La première dispensation de fleurs devra être faite en même temps que la dispensation du vaporisateur (1 vaporisateur par patient).

Un sondage a été fait auprès des médecins ayant déjà inclus des patients sur leur intention de prescrire des fleurs : 2/3 des répondants ont l'intention de prescrire des fleurs séchées, compte-tenu des inclusions qui ont été réalisées jusque-là. Il est rappelé que la vaporisation des fleurs ne doit pas être utilisée dans l'indication épilepsie.

*Note post réunion : afin d'éviter des commandes de vaporisateurs sans assurance qu'ils seront bien délivrés à un patient, la procédure sera en fin de compte la même pour les PUI et les pharmacies de ville: il n'y aura pas de stocks de vaporisateurs, ni dans les PUI ni dans les pharmacies. La commande de vaporisateur ne sera enclenchée que s'il y a une prescription médicale. Il est ainsi recommandé que les prescripteurs se rapprochent de la pharmacie pour anticiper cette commande.*

#### **Interactions anesthésiques et cannabis médical :**

Le THC et le CBD sont des substrats de différents cytochromes CYP 3A4, 2C9 et 2C19, induisant une interaction médicamenteuse avec l'ensemble des médicaments métabolisés par ces cytochromes. Le CBD est un inhibiteur enzymatique des CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19.

Il existe des interactions du cannabis avec les médicaments sédatifs et l'alcool surtout si le THC est dominant. Il n'y pas de données disponibles concernant les effets du cannabis médical sur l'anesthésie

mais il existe des recommandations de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation) pour l'usage du cannabis récréatif : le risque de syndrome de sevrage est très faible pour un arrêt du cannabis de courte durée, même en cas de consommation chronique. Des risques de perturbation de la pression artérielle (PA) et fréquence cardiaque (FC) ont été observés. Les interactions du cannabis avec médicaments de l'anesthésie ont principalement été notifiés avec les dépresseurs du SNC (barbituriques, opiacés, benzodiazépines et phénothiazines)

Certains médicaments modifient la fonction cardiaque, la pression artérielle ou la contractilité myocardique en interaction avec le cannabis à usage thérapeutique : kétamine, pancuronium, atropine, éphédrine, adrénaline, halothane.

Il est recommandé de ne pas fumer (*consommer de cannabis*) dans les 6 à 12 heures avant une intervention. Les médecins anesthésistes doivent prendre en compte l'activation sympathique induite par le cannabis et les potentielles complications respiratoires (bronchospasme, laryngospasme). Le cannabis potentialise les effets des opiacés et risque de majorer la somnolence postopératoire et une dépression respiratoire.

*En pré-opératoire avec consommation de cannabis :*

- Ratio THC/CBD
- EI
- Dose
- Durée de traitement
- Symptôme de sevrage si arrêt
- ECG, écho cardiaque
- Arrêt du cannabis 2 à 6h avant la chirurgie

*En intra-opératoire avec consommation de cannabis :*

- Hyperréactivité bronchique (inhalation)
- Doses d'anesthésiques parfois supérieures
- IAM ??? (warfarine, sympathomimétique)
- Surveillance cardiaque (IdM)
- EEG (AVC)

*En post-opératoire :*

- Syndrome de sevrage
- Majoration des opioïdes possible

**Conclusion : Eléments à prendre en compte lors d'une anesthésie :**

- Cannabis : Ratio THC/CBD, tolérance, risque de sevrage si arrêt
- Antécédents du patient (cardiaque)
- Interactions médicamenteuses, monitoring cardiaque ++