

Comité Scientifique Temporaire

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

Compte-rendu du 16 décembre 2021

Etaient présents

Membres avec voix délibérative : Nicolas Authier (président), Marine Auffret, Lucas Beurton-Couraud, Cécile Chevallier, Laure Copel, Françoise Durand-Dubief, Yannick Frelat, Marie-Madeleine Gilanton, Bastien Herlin, Line Legrand, Karine Pansiot

ANSM : Céline Mounier, Nathalie Richard, Patricia Estrella, Emilie Monzon, Nathan Robert

Personnalités extérieures auditionnées : Céline Greco, Séverine Hatton, Julien Rossignol

Etaient excusés : Philippe Andrieux, Françoise Clergue, Antoine Dupuis

ORDRE DU JOUR

1. Annonce des liens d'intérêt
2. Adoption du compte-rendu de la séance du 18 novembre 2021
3. Tour de table retour d'expérience
4. Bilan de l'expérimentation au 15 décembre : présentation du tableau de bord des indicateurs
5. Pharmacovigilance et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon) jusqu'au 10 décembre
Point méthodologique
6. Examen des potentielles nouvelles indications du cannabis médical, dans la perspective de la généralisation : (1) Maladies rares/dermatologie

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 de la séance du 18 novembre 2021

Adoption du compte-rendu à l'unanimité par les membres du CST.

3. Tour de table de retours d'expérience

Chacun des membres fait un retour sur son vécu de l'expérimentation. Globalement, les retours sont positifs.

La demande des patients pour entrer dans l'expérimentation est forte. A cet effet, des structures de référence volontaires ayant atteint leur capacité maximale d'inclusion adressent des patients vers d'autres établissements de santé à proximité, engagés dans l'expérimentation.

Le nombre de patients inclus dans l'indication « spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC » reste faible. Dès janvier 2022, des actions de sensibilisation à destination des services de Médecine physique et de réadaptation seront menées, et également vers la société savante.

Plusieurs membres ont rapporté avoir initié des formations/réunions intra-indication afin de favoriser l'échange et les retours d'expérience entre professionnels de santé. Pour soutenir ces initiatives, de nouveaux staff intra-indications sont en cours de planification par l'ANSM, en particulier dans la douleur

4. Bilan de l'expérimentation au 15 décembre : présentation du tableau de bord des indicateurs

Le rythme d'inclusion reste soutenu malgré l'approche d'une nouvelle vague Covid-19.

1098 patients inclus depuis le lancement de l'expérimentation dont 833 actuellement dans l'expérimentation, avec une **répartition en fonction de l'indication** comme suit :

- 387 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 154 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 143 patients dans l'épilepsie pharmacorésistante;
- 62 patients sont traités en oncologie;
- 54 patients sont en situation palliative;
- 33 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

Par ailleurs, depuis son lancement, 98 patients ont quitté l'expérimentation pour effets indésirables et 88 pour inefficacité du traitement.

Concernant les **tendances de formation des professionnels de santé** :

- 427 médecins en structure de référence sont formés ;
- 295 pharmaciens de PUI ont suivi et terminé la formation ;
- 68 référents CEIP/CRPV sont actuellement formés ;
- 153 médecins généralistes ont été désignés par un patient dont seulement 56 sont formés ;
- 412 pharmaciens d'officine ont été désignés par un patient dont 234 sont formés.

5. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon) jusqu'au 10 novembre 2021

Au 10/12/21, depuis le début de l'expérimentation, 183 signalements de PV ont été notifiés (82 nouveaux signalements depuis le dernier point du 10/11/2021), rapportant un total de 383 effets indésirables (+ 155) (plusieurs effets indésirables possibles par signalement).

La répartition des 183 signalements selon l'indication est la suivante :

- 83 (45,4%) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 56 (30,6%) dans la spasticité douloureuse de la SEP
- 34 (18,6%) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes
- 6 effets dans les symptômes rebelles en oncologie
- 2 dans la spasticité douloureuse hors SEP
- 1 dans les situations palliatives
- 1 hors expérimentation

La répartition des 183 signalements selon la ratio THC/CBD est la suivante :

- 66% CBD dominant
- 30% CBD/THC équilibré
- 4% THC dominant

Cette répartition des signalements selon le ratio CBD/THC est cohérente avec la répartition du nombre de patients traités par ratio.

Les 183 signalements de PV concernent des patients ayant un âge médian de 49 ans (4-77 ans) et plus de femmes que d'hommes (sex ratio de 0,80).

La répartition des 383 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) et par fréquence est la suivante :

- le système nerveux central : 147 cas
- le système gastro-intestinal : 61 cas
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 44 cas
- les affections psychiatriques : 41 cas
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 27 cas
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 21 cas
- les affections oculaires : 12 cas
- les affections cardiaques : 10 cas
- autres : 20 cas

La répartition des effets indésirables (en nombre de cas) selon le SOC et le ratio THC/CBD est :

	CBD dominant	CBD/THC équilibré	THC dominant
Affections du SNC	83	59	5
Affections gastro-intestinales	42	15	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	26	13	5
Affections psychiatriques	23	18	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	17	9	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	15	5	1
Affections oculaires	7	5	0
Affections cardiaques	4	4	2
Autres	4	2	0

Parmi les effets indésirables rapportés dans le groupe CBD dominant, la posologie moyenne en mg/jour de CBD et THC était :

EI (LLT)	Ratio CBD dominant		
	n	CBD*	THC*
Somnolence (n=61)	31	107 ± 144	1,5 ± 4
Vertiges (n=26)	19	79 ± 95	4 ± 11
Douleurs abdominales (n=19)	15	459 ± 397	0,6 ± 1, 3
Appétit diminué (n=17)	12	292 ± 305	5 ± 7
Trouble de l'attention (n=15)	7	43 ± 37	8 ± 13
Trouble de la mémoire (n=12)	4	82 ± 50	0,2 ± 0,4
Vision floue (n=10)	6	94 ± 103	0,5 ± 1,0

*Posologie en mg/j ; Moyenne ± sd ; NC : non connu

Parmi ces cas, 3 nouveaux **cas graves** ont été notifiés (total de 12 cas graves depuis le début de l'expérimentation) :

- une mort subite inattendue et inexpliquée en épilepsie (MSIE / SUDEP) avec facteurs de risque, sans observation de la fréquence des crises depuis l'initiation du traitement par CBD (6 mois). Le rôle du CBD sur un trouble cardio-respiratoire est questionné mais semble peu probable compte-tenu des facteurs de risque de MSIE et du traitement par CBD dominant, a priori moins à risque de troubles cardiovasculaires.
- une somnolence chez un enfant traité par 440 mg/j de CBD pour une épilepsie avec poursuite du traitement et majoration de la posologie du CBD ;
- des douleurs abdominales et diarrhées chez un adolescent traité par 1200 mg/j de CBD pour une épilepsie avec poursuite du traitement et diminution de la posologie de CBD.

Un cas d'erreur médicamenteuse avec sous-dosage en lien avec des difficultés d'utilisation de la pipette a été rapporté : administration de 0,2 ml au lieu de 2 ml par une infirmière.

En addictovigilance, 3 premiers signalements ont été rapportés :

- Un syndrome de sevrage sur rupture de traitement CBD dominant pour des douleurs neuropathiques (caractérisation du syndrome de sevrage ou perte d'efficacité du traitement ?) D'après une revue de la littérature, pas de phénomène de tolérance rapporté avec le CBD ni de potentiel d'abus/dépendance mais manque d'étude au long cours.
- Une tolérance avec une impression de perte d'efficacité du traitement CBD dominant 1 mois après son instauration et après une période d'amélioration initiale. Poursuite du traitement en augmentant la posologie.
- Un effet indésirable relevant de la pharmacovigilance.

6. Examen des potentielles nouvelles indications du cannabis médical, dans la perspective de la généralisation : (1) Maladies rares/dermatologie

Audition (entre 11h30 et 12h30) du Dr Céline GRECO, unité fonctionnelle de médecine de la douleur et médecine palliative, Hôpital Necker-enfants malades, Séverine HATTON, infirmière, et Dr Julien ROSSIGNOL, service d'hématologie adultes.

Des liens d'intérêt ont été identifiés pour Madame GRECO et Monsieur ROSSIGNOL avec des laboratoires autres que ceux impliqués dans l'expérimentation de l'usage médical du cannabis.

Au sens de l'article 8-2 du règlement des CST, ces liens n'empêchent pas leur audition jugée utile à l'information des membres du CST et de l'ANSM, en leur qualité d'experts de certaines maladies génétiques. Ils n'assistent ni à la délibération, ni au vote du CST reportés à la prochaine séance.

Le Dr Céline GRECO explique que son équipe a commencé à utiliser des préparations magistrales à base de CBD en soin courant suite à, d'une part l'observation de nombreux patients en consultation douleur qui se fournissaient dans les boutiques de CBD en ville, et d'autre part, face au manque d'efficacité des traitements antalgiques classiques dans certaines maladies rares dermatologiques douloureuses.

Dans ce cadre et au vu des données issues de la littérature, l'équipe a sélectionné 3 indications : les maladies du mastocyte et drépanocytose, l'automutilation sévère et troubles du comportement dans l'autisme, et les maladies génétiques à expression cutanée (épidermolyse bulleuse, érythermalgie, maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey).

Le traitement utilisé est une préparation magistrale de CBD synthétique avec moins de 0,1 % de THC qui se présente sous forme de gélules pouvant être ouvertes et le contenu mélangé à l'alimentation si besoin, et qui ne contiennent pas d'excipients huileux. Les gélules ont été analysées par les laboratoires de contrôle de l'ANSM.

Au total, sur 224 patients, 120 ont terminé l'étude.

Des données sont disponibles chez 120 patients ayant reçu du CBD avec une posologie moyenne de 712 mg/jour. En moyenne, une diminution du score de la douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) a été observée de 7,8/10 à 4/10 après 3 mois de traitement.

Les posologies utilisées sont en accord avec celles proposées dans le RCP d'Epidyolex®, voire inférieures chez l'adulte. Le traitement par CBD montre un bénéfice sur la douleur, une épargne morphinique et un moindre recours aux spécialistes. Peu d'effets indésirables ont été observés ; deux augmentations des transaminases réversibles à l'arrêt du traitement ont été observées. Un contrôle du bilan hépatique régulier des patients a été réalisé.

Deux types de maladies rares semblent pouvoir bénéficier du traitement par CBD : les maladies génétiques à expression cutanée (l'érythermalgie, l'épidermolyse bulleuse, les maladies de Hailey Hailey et de Darier, le syndrome d'Olmsted et la pachyonychie congénitale) et les maladies du mastocytose.

Le CBD ne semble pas adapté aux maladies courantes (arthrose, migraine, polyarthrite).

Discussion :

Le CBD a été prescrit à des patients atteints de pathologies sévères et qui étaient très anxieux, sans qu'une amélioration de leur anxiété ne soit observée. Cela semble différent dans la mastocytose du fait que les patients souffrent d'un déficit d'expression de la sérotonine. Comme le CBD restaure les taux de sérotonine chez ces patients, il est observé à la fois une amélioration des douleurs et un effet apaisant.

Le CBD pourrait être proposé en première intention dans les maladies génétiques à expression cutanée et les mastocytoses en particulier chez les enfants, sans prescription d'opioïdes.

Par ailleurs, les schémas de titration utilisés sont plus rapides et plus élevés que ceux utilisés dans le cadre de l'expérimentation car ils ont montré une meilleure efficacité avec une bonne tolérance.

L'intérêt des gélules en préparation magistrale de CBD par rapport aux huiles est qu'elles n'entraînent pas de diarrhées ; les doses peuvent être plus facilement augmentées.

L'utilisation du CBD est à privilégier dans certaines pathologies par rapport au THC qui ne semble pas adapté aux pathologies à manifestation cognitives importantes.

Les échanges seront poursuivis lors du prochain CST.