

**Comité Scientifique Temporaire****« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »****Compte-rendu du 28 avril 2022**

Etaient présents

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

ANSM : Céline Mounier, Nathalie Richard, Patricia Estrella, Emilie Monzon, Emilie Nenoff

Etaient excusées : Françoise Clergue, Cécile Chevallier, Yannick Frelat, Antoine Dupuis

Personnalités extérieures auditionnées : Julie BOTTERO, Mariane De MONTALEMBERT, Narcisse ELENGA, Maryse ETIENNE-JULAN, Marie-Dominique HARDY-DESSOURCES, Yann LAMARRE, Maryannick LEPETIT

ORDRE DU JOUR

1. Annonce des liens d'intérêt
2. Adoption du compte-rendu de la séance du 22 mars 2022
3. Tour de table retour d'expérience
4. Bilan de l'expérimentation au 21 avril : présentation du tableau de bord des indicateurs
5. Pharmacovigilance et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)
6. Audition : Intérêt de l'usage médical du cannabis chez les patients VIH+/SIDA
7. Audition : Intérêt de l'usage médical du cannabis chez les patients drépanocytaires
8. Questions diverses

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 23 mars 2022

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

3. Tour de table de retours d'expérience

Les membres soulignent que le relais entre les centres spécialisés et les prescriptions par un médecin de ville est toujours difficile. Par conséquent, certains centres ont arrêté les inclusions.

L'ANSM a eu un échange avec le Collège de la médecine générale et fera un retour détaillé aux membres lors de la prochaine séance.

L'utilisation des fleurs avec un ratio CBD/THC équilibré semble entraîner des arrêts de la voie inhalée chez les patients en soins palliatifs ; l'effet rapporté étant jugé trop fort. L'utilisation de fleurs CBD dominant pourrait être plus adaptée pour ces patients. Certains patients souhaitent maintenir le ratio équilibré pour l'effet de mieux-être apporté. Certains membres du CSP confirment qu'en soins palliatifs, la notion de « plaisir » pour ces patients, sans risque d'effets indésirables graves, est positive et permet une amélioration de la qualité de vie qui les aide à mieux supporter la pathologie.

4. Bilan de l'expérimentation au 21 avril : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 21/04/22, depuis le début de l'expérimentation, 1556 patients inclus (107 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1090 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 563 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 178 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 156 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 68 patients en oncologie ;
- 83 patients en situation palliative ;
- 42 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

442 patients ont quitté l'expérimentation depuis son lancement, dont 166 pour effets indésirables et 162 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1313 professionnels de santé sont formés dont 453 médecins de structure de référence, 327 pharmaciens de PUI, 375 pharmaciens d'officine, 69 référents CEIP-A/CRPV et 90 médecins généralistes.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre une baisse de la prescription des huiles au ratio CBD dominant et une augmentation de la prescription des huiles au ratio CBD/THC équilibré et THC dominant. De plus, les prescriptions de la forme « fleurs séchées » continuent d'augmenter pour les ratios équilibré et THC dominant (stable pour CBD dominant) toutes consultations confondues mais les taux restent faibles.

Depuis le début de l'expérimentation, 167 vaporisateurs ont été dispensés.

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

Au 20/03/22, depuis le début de l'expérimentation, 413 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (133 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 964 effets indésirables (+ 270), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 413 signalements selon l'indication est la suivante :

- 232 (56,2 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 92 (22,3 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 58 (14 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 15 (3,6 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 8 (1,0 %) dans les situations palliatives ;
- 5 (1,2 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 2 (0,5 %) indication inconnue ;
- 1 (0,2 %) hors expérimentation.

La répartition des 413 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 32 % CBD seul (<1% de THC) ;
- 28 % CBD dominant ;
- 34 % CBD/THC équilibré ;
- 1 % THC dominant ;
- 3 % THC seul ;
- 2 % inconnu.

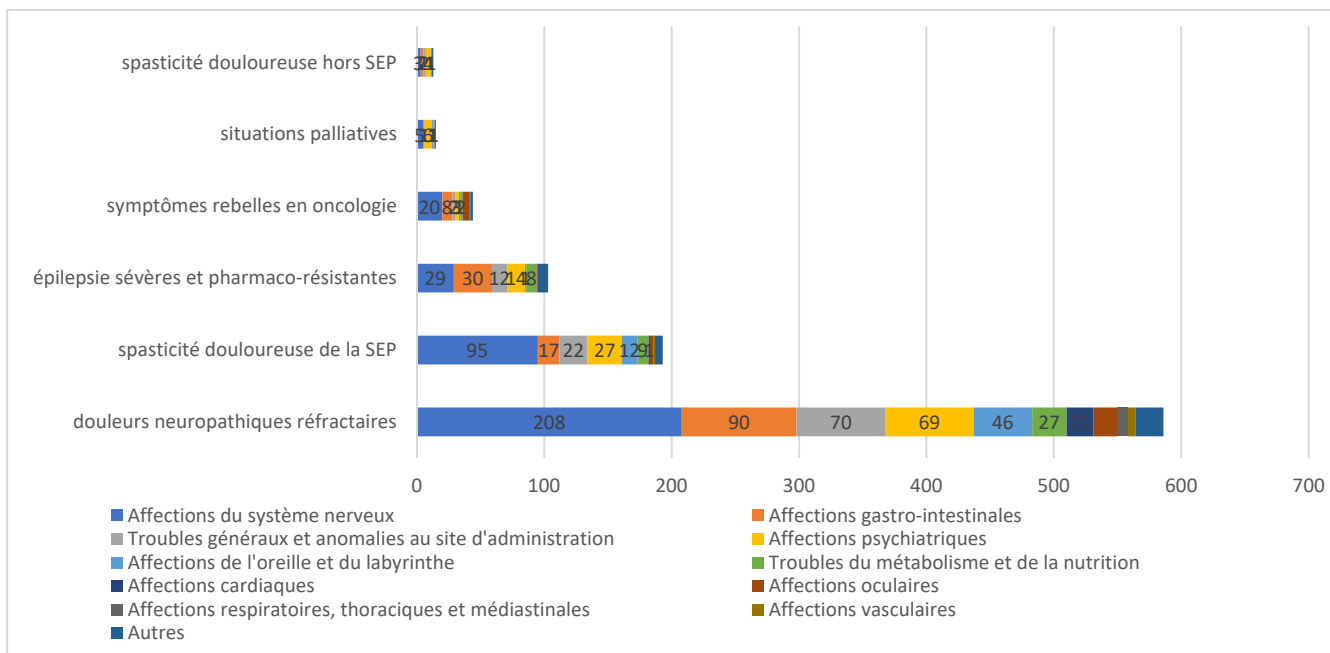
Les 413 signalements de PV concernent 352 patients ayant un âge médian de 54 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,8).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 17,5-80), la dose médiane de THC de 3 mg/j (IQR : 0-15).

La répartition des 964 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 361 cas ;
- le système gastro-intestinal : 151 cas ;
- les affections psychiatriques : 123 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 108 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 64 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 48 cas ;
- les affections oculaires : 31 cas ;
- les affections cardiaques : 22 cas ;
- les affections de la peau : 10 cas ;
- les affections vasculaires : 8 cas ;
- les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : 8 cas ;
- autres : 30 cas.

La figure suivante répartit les données de pharmacovigilance par SOC et indication :



Parmi ces cas, 4 nouveaux cas graves au sens de la pharmacovigilance ont été notifiés et un cas grave a été supprimé de la BNPV (non lié au cannabis), sur un total de 26 cas graves depuis le début de l'expérimentation :

- 1^{er} cas de syndrome coronarien aigu dans l'expérimentation avec possible rôle du cannabis médical (CBD et THC équilibré 17,5 mg/j). Arrêt du cannabis médical.
- 2^{ème} cas de surdosage en antivitamine K : interaction entre le CBD 1000 mg et la warfarine (le premier cas impliquait la fluindione). Poursuite du CBD avec surveillance de l'INR (*International Normalized Ratio*, marqueur qui permet de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation).
- Un cas de troubles de l'attention, confusion, troubles de l'équilibre, troubles psychomoteurs, palpitations, nausées, vomissement avec CBD/THC équilibré 20 mg/j. Baisse de la posologie du cannabis médical.
- Un cas de vertiges, sensation de malaise, hallucination, vision floue, dyspnée, troubles digestifs, baisse de l'appétit avec CBD/THC équilibré 17,5 mg/j. Doute sur l'observance. Poursuite de l'augmentation des doses de cannabis médical.

Un retour d'information sur un cas grave présenté précédemment (douleurs abdominales, augmentation de la lipase, diarrhées ; CBD/THC équilibré avec persistance après arrêt des douleurs abdominales et de l'hyperlipasémie avec hypothèse d'une pancréatite aiguë sur une pancréatite chronique) indique que 5 mois après l'arrêt du cannabis médical, le patient est rétabli.

Une revue récente de la littérature rapporte 73 cas de pancréatite aiguë décrits en lien avec l'utilisation de cannabinoïdes, principalement dans un contexte récréatif avec une évolution favorable à l'arrêt dans la majorité des cas. Des rechallenges positifs ont été décrits. (*Drug Saf.* 2022 Mar;45(3):215-235.)

Il n'y a pas de nouveau cas d'addictovigilance rapporté sur cette période.

En conclusion, le cannabis médical présente un profil de sécurité attendu au regard de ses propriétés pharmacologiques. Le profil de sécurité est dominé par des EI neurologiques, digestifs et psychiatriques. La part de cas graves reste faible avec 26 sur 413 cas, soit 6,3 % des signalements. Les effets indésirables à surveiller sur cette dernière période d'analyse sont les syndromes coronariens aigus et les interactions médicamenteuses avec les antivitamines K.

Le rapporteur propose une analyse sur date de survenue de l'effet en fonction de la date du début du traitement par THC. Cette proposition est approuvée par le CST.

Préambule concernant les auditions des sociétés savantes et associations de patients

Le CST va procéder lors de ses séances à des auditions des sociétés savantes et représentants d'usagers sur l'intérêt du cannabis médical dans une indication donnée. Lorsque toutes les auditions se seront tenues, le CST rendra un avis global sur les potentielles nouvelles indications pouvant être retenues dans le cadre de la généralisation de l'usage médical du cannabis.

6. Audition : Intérêt de l'usage médical du cannabis chez les patients VIH+/SIDA

Audition du docteur Julie BOTTERO, membre de la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS).

Madame Julie Bottero présente une revue, qu'elle précise non exhaustive, de la littérature scientifique. Elle avait déjà été auditionnée en 2018, lors du CSST de l'ANSM qui avait permis de définir les indications thérapeutiques de l'expérimentation.

L'intérêt de l'usage médical du cannabis chez les patients VIH+/SIDA est un sujet peu abordé par les infectiologues. L'utilisation du cannabis n'est pas évoquée dans les recommandations françaises, anglaises, suisses, canadiennes et australiennes. Dans les recommandations aux Etats-Unis, son utilisation est déconseillée dans l'attente de données supplémentaires.

Dans le cadre du SIDA, les effets escomptés seraient antalgiques, avec réduction de la consommation d'opioïdes, neuroprotecteur, orexigène, amélioration du sommeil et réduction de la stéatose.

Depuis 2018, 8 études d'intérêt ont été publiées, sur les raisons de consommation des patients ainsi que sur les effets du cannabis sur l'infection au VIH, les effets immunomodulateurs et neurologiques.

En recherche clinique, une étude est en cours.

NB : la liste des références bibliographiques est à la fin de ce compte-rendu. Au total, ces études montrent que le cannabis médical pourrait avoir un intérêt sur le système immunitaire des personnes vivant avec le VIH, ainsi que des effets anti-neuro-inflammatoires spécifiques qui pourraient bénéficier au dysfonctionnement neurologique du VIH, des effets neurocognitifs et neuroprotecteurs.

Concernant l'utilisation du cannabis médical pour contrer les effets du SIDA ou les effets indésirables des traitements anti VIH, peu de données sont publiées. Il n'existe actuellement plus de situation non couverte par un traitement disponible autre que le cannabis médical.

Ainsi, les conclusions émises par les médecins infectiologues sur l'intérêt du cannabis médical chez les patients VIH+/SIDA restent les mêmes qu'en 2018, à savoir que cet intérêt est limité. Les effets notamment immunomodulateurs qui permettraient d'avoir un effet direct sur les effets du virus, ne sont pas démontrés et font l'objet d'essais cliniques dont les résultats sont attendus.

Il est cependant à noter que certains patients sont parfois très mobilisés pour l'usage du cannabis médical et sollicitent leur médecin.

Il est rappelé que les patients VIH+/SIDA peuvent entrer dans l'expérimentation, comme tout autre patient, s'ils sont concernés par l'une des indications retenues.

Ainsi, les douleurs neuropathiques dues aux traitements neurotoxiques pourraient être prises en charge par le cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation. Elles concernent surtout les anciens patients avec plus de 30 ans de traitement, qui sont de moins en moins représentés.

A noter que les associations de patients ont été sollicitées mais n'ont pas pu être présentes lors de cette séance. Une nouvelle invitation leur sera adressée pour une audition à l'automne.

7. Audition : Intérêt de l'usage médical du cannabis chez les patients drépanocytaires

- Audition de Maryse ETIENNE-JULAN, coordonnateur du Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs en Guadeloupe, Mariane De MONTALEMBERT, pédiatre, responsable du Site Necker pour les Syndromes drépanocytaires majeurs, Narcisse ELENGA, pédiatre, responsable du centre intégré de drépanocytose, CHU de Cayenne, Marie-Dominique HARDY-

DESSOURCES, INSERM / Université des Antilles, CHU Pointe à Pitre, Yann LAMARRE, INSERM 1134, Paris

- Audition de Maryannick LEPETIT, présidente de SOS Globi (association de patients)

Madame Maryse Etienne-Julan et ses collaborateurs, présentent l'intérêt du cannabis médical dans le traitement de la douleur chronique du patient drépanocytaire.

Un rappel est réalisé sur la physiopathologie de la drépanocytose et les mécanismes d'action impliqués depuis la mutation ponctuelle et jusqu'à un dysfonctionnement systémique et la douleur.

Les douleurs aiguës et les crises vaso-occlusives sont plutôt présentes pendant l'enfance mais évoluent à l'âge adulte en douleur chronique et sensibilisation périphérique avec cependant chez certains patients adultes la persistance de douleurs aiguës relativement fréquentes.

Ainsi, 4 types de douleurs sont identifiés dans la drépanocytose : les crises vaso-occlusives aiguës (plainte la plus fréquente des patients, cause la plus fréquente de consultations dans les services d'accueil des urgences et d'hospitalisations ; évolutions possibles : syndrome thoracique aigu, défaillance multiviscérale, décès), les douleurs neuropathiques, les douleurs chroniques de cause identifiée (ostéonécrose des têtes fémorale/humérale, vertèbres en poisson...), et les douleurs chroniques sans cause évidente ou douleurs persistantes.

Associés aux antalgiques de niveau 1 et 2, les morphiniques sont les traitements actuels des crises intenses ; ils présentent des effets indésirables importants (constipation, activation des mastocytes, trouble de l'usage, addiction, dépression respiratoire). L'efficacité est parfois modeste sur la douleur rendant nécessaire l'utilisation de doses élevées.

D'après les études publiées chez l'Animal, les cannabinoïdes atténueraient l'activation des mastocytes, l'inflammation systémique et neurogénique *via* deux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Ils corrigeraient les anomalies physiopathologiques de la maladie ainsi que l'hyperalgie. De plus, l'utilisation combinée des opioïdes / cannabinoïdes pourrait diminuer la dose d'opioïdes nécessaire permettant de soulager la douleur (Vincent et al, Haematologica 2016).

Chez l'Homme, un essai pilote a montré, après inhalation de fleurs, une amélioration de l'humeur des patients sujets à une douleur chronique mais l'absence de réduction statistiquement significative de la douleur.

Madame Maryannick LEPETIT rapporte des témoignages de patients utilisant le cannabis sous forme d'huile ou en infusion et qui constatent une amélioration de leur douleur chronique.

Ainsi, les conclusions émises par les spécialistes de la drépanocytose auditionnées sont que les données cliniques sur l'utilisation du cannabis sur les différents types de douleur des patients drépanocytaires sont insuffisantes pour conclure et recommander dès à présent son utilisation.

Un essai clinique est en cours de préparation et pourra apporter plus de données.

Toutefois, les patients drépanocytaires présentant des douleurs neuropathiques, telles que observées par exemple dans les ulcères de jambe ou alors au décours de crises hyperalgiques. Le CST et l'ANSM proposent d'ouvrir l'expérimentation à des centres de référence des syndromes drépanocytaires majeurs afin de faciliter l'accès au cannabis médical pour ces patients.

8. Questions diverses

Allongement de la durée des inclusions dans l'expérimentation

Au début de l'expérimentation, il avait été estimé que 6 mois de traitement par cannabis médical au minimum étaient nécessaires pour évaluer les effets du traitement. Ce délai n'était pas rendu obligatoire par les textes réglementaires qui définissaient l'expérimentation.

Au vu des retours recueillis depuis le début de l'expérimentation, il a été observé que les données au bout de 3 mois de traitement étaient déjà très contributives et suffisantes pour permettre une évaluation.

Par ailleurs, les évolutions récentes, en particulier sur les critères d'inclusion en oncologie et soins palliatifs permettent maintenant de rendre plus de patients éligibles au cannabis médical et d'en bénéficier.

Ainsi, en concertation avec le CST, l'ANSM a été décidé que les inclusions pouvaient se poursuivre jusqu'au 26 décembre 2022, soit 3 mois avant la fin de l'expérimentation.

A noter que la phase de titration et d'adaptation du traitement a lieu dans les 3 premiers mois de traitement dans l'expérimentation, avec un relais possible après 3 mois. Lors de la généralisation, en vie réelle, le relais s'effectuera certainement plus tôt.

Concernant les travaux relatifs au CST « Culture en France du cannabis à usage médical - Spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament », l'ANSM a reçu 35 contributions d'opérateurs économiques. L'audition de 6 groupements est programmée au CST du 4 mai. Ces contributions et auditions n'ont pas pour objectifs de désigner les futurs acteurs économiques de la filière française mais de contribuer de par leur expérience, à permettre à l'ANSM de définir les spécifications techniques de la chaîne de production de la plante au médicament. Ces spécifications, après avis du CST Culture, seront proposées par la Directrice Générale de l'ANSM au Ministre de la santé qui prendra alors un arrêté.

^{i i} Liste des références bibliographiques sur l'intérêt de l'usage du cannabis chez les patients VIH+/SIDA

- Effet antalgique : réduction de la consommation d'opioïdes : OR 0.57; 95% CI: 0.38-0.87 [Cannabis Use is Associated with Lower Odds of Prescription Opioid Analgesic Use Among HIV-Infected Individuals with Chronic Pain. Sohler NL et al. Subst Use Misuse. 2018 Aug]
- Effet neuroprotecteur [Neuroprotective effects of fatty acid amide hydrolase catabolic enzyme inhibition in a HIV-1 Tat model of neuroAIDS. Hermes DJ et al. Neuropharmacology. 2018 Oct]
- Sommeil : Pas d'effet délétère chez les PVVIH vs non infectés [Differential relationships between cannabis consumption and sleep health as a function of HIV status. Lim AC, Thames AD. Drug Alcohol Depend. 2018 Nov]
- Effet orexigène [Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. Badowski ME, Yanful PK. Ther Clin Risk Manag. 2018]
- Réduction de la stéatose [Cannabinoids and reduced risk of hepatic steatosis in HIV-HCV co-infection: paving the way for future clinical research. Marcellin F, Fontaine H, Serfaty L, Sogni P, Carrieri MP. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018 May]
- ⁱCannabis Consumption in People Living with HIV: Reasons for Use, Secondary Effects, and Opportunities for Health Education. Cecilia T. Costiniuk et al. Cannabis Cannabinoid Res. 2019; 4(3): 204–213.
- Self-reported Cannabis Use and Changes in Body Mass Index, CD4 T-cell Counts, and HIV-1 RNA Suppression in Treated Persons with HIV, James T. Lee, AIDS Behav 2019
- HIV-infected cannabis users have lower circulating CD16R monocytes and IFN-g-inducible protein 10 levels compared with nonusing HIV patients. Michael D. Rizzoa,b, AIDS 2018
- Cannabinoids and inflammation: implications for people living with HIV. Cecilia T. Costiniuk and Mohammad-Ali Jenabian. AIDS 2019.
- Recent cannabis use in HIV is associated with reduced inflammatory markers in CSF and blood. Ronald J. Ellis et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020
- Targeting cannabinoid receptor 2 on peripheral leukocytes to attenuate inflammatory mechanisms implicated in HIV-associated neurocognitive disorder. MD Rizzo, JE Henriquez, LK Blevins, A Bach et al - Journal of Neuroimmune Pharmacology volume 15, pages 780–793 (2020)
- Cannabinoids Reduce Extracellular Vesicle Release from HIV-1 Infected Myeloid Cells and Inhibit Viral Transcription. Catherine DeMarino et al. Cells 2022
- Mini-review: The therapeutic role of cannabinoids in neuroHIV. Barkha J. Neuroscience Letters 2021
- Oral cannabinoids in people living with HIV on effective antiretroviral therapy: CTN PT028—study protocol for a pilot randomised trial to assess safety, tolerability and effect on immune activation. Cecilia T Costiniuk et al. BMJ Open 2018