

**Comité Scientifique Temporaire****« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »****Compte-rendu du 7 juillet 2022**

Etaient présents

Membres avec voix délibérative : Nicolas Authier (président), Philippe Andrieux, Marine Auffret, Cécile Chevallier, Laure Copel, Bastien Herlin, Line Legrand, Karine Pansiot

ANSM : Nathalie Richard, Patricia Estrella, Emilie Monzon, Emilie Nenoff, Maud Verrecchia

Etaient excusées : Lucas Beurton-Couraud, Antoine Dupuis, Françoise Durand-Dubief, Yannick Frelat, Marie-Madeleine Gilanton

Personnalités extérieures auditionnées :

Florence Vorspan

Régis Bouquié, *PharmD, PhD, Pharmacologue*

Hervé Javelot, *PharmD, PhD*

Antoine Yroni, *MD, PhD*

ORDRE DU JOUR

- I** - Annonce des liens d'intérêts
- II** - Adoption du compte rendu de la séance du 28 avril 2022
- III** - Tour de table retour d'expérience
- IV** - Bilan de l'expérimentation au 4 juillet 2022 : Présentation du tableau de bord des indicateurs
- V** - Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)
- VI** - Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : Psychiatrie (trouble anxieux dont stress post-traumatique, schizophrénie, troubles bipolaires)
 - 1. Inserm UMR-S 1144 Optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie
 - 2. Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)
- VII** - Questions diverses

1. Annonce des liens d'intérêt

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

Parmi les experts auditionnés, les liens d'intérêt suivant ont été relevés :

Antoine YRONDI, AFPBN : Laboratoire JANSSEN, Laboratoire LUNDBECK, Laboratoire JAZZ

Hervé JAVELOT, AFPBN : Laboratoire OTSUKA, Laboratoire LUNDBECK, Laboratoire JANSSEN, Laboratoire EISAI

Antoine YRONDI de l'AFPBN a des liens d'intérêts terminés avec les laboratoires JANSSEN, LUNDBECK et JAZZ.

Hervé JAVELOT a des liens d'intérêts terminés avec les avec les laboratoires JANSSEN, LUNDBECK et OTSUKA et EISAI

Au sens de l'article 8-2 du règlement des CST, les liens identifiés n'empêchent pas les auditions jugées utiles à l'information des membres du CST et de l'ANSM, en la qualité d'expert des intervenants qui n'assistent pas aux discussions du CST.

2. Adoption du compte-rendu de la séance du 2 juin 2022

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

3. Tour de table de retours d'expérience

Les membres font part des retours d'expérience suivants :

L'inclusion des patients dans l'expérimentation continue. Il est remonté des retours positifs des patients et des professionnels de santé.

Suite aux modifications et corrections dans le registre RECANN, la saisie par les CRPV (Centre Régionaux de Pharmacovigilance) est maintenant facilitée et améliorée. Les CRPV peuvent maintenant saisir directement tous les effets indésirables et non plus uniquement les EI proposés dans un menu déroulant.

4. Bilan de l'expérimentation au 4 juillet 2022 : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 04/07/22, depuis le début de l'expérimentation, 1790 patients sont inclus (117 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1226 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 641 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 192 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 165 patients dans les épilepsies pharmaco résistantes ;
- 99 patients en situation palliative ;
- 81 patients en oncologie ;
- 48 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

540 patients ont quitté l'expérimentation depuis son lancement, dont 186 pour effets indésirables et 200 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1374 professionnels de santé sont formés dont 459 médecins de structure de référence, 337 pharmaciens de PUI, 411 pharmaciens d'officine, 68 référents CEIP-A/CRPV et 99 médecins relais de ville.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre que les prescriptions des huiles au ratio CBD dominant sont en baisse, alors que les prescriptions des huiles THC dominant augmentent ; celles des huiles au ratio CBD/THC équilibré sont stables ou en hausse ou baisse selon le dosage.

Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à se stabiliser ou augmenter pour le ratio CBD dominant. Le ratio THC dominant et le ratio équilibré sont aussi en augmentation ; les taux restant faibles.

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

Au 28/06/22, depuis le début de l'expérimentation, 545 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (84 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 1295 effets indésirables (+ 206), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 545 signalements est présentée selon l'indication et la répartition des inclusions par indication :

- 310 (57,3 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires ; indication représentant 51 % des inclusions
- 109 (20,2 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ; 14,5 % des inclusions
- 77 (14,3 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ; 12,7 % des inclusions
- 25 (4,6 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ; 7,1 % des inclusions
- 12 (2,2 %) dans les situations palliatives ; 10,8 % des inclusions
- 7 (1,3 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ; 3,9 % des inclusions
- 4 « indications inconnues »
- 1 « hors expérimentation »

La répartition des 545 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 63,5 % CBD dominant/seul (<1% de THC) ; représentant 53,7 % des dispensations
- 33,6 % CBD/THC équilibré ; représentant 33,8 % des dispensations
- 3,4 % THC dominant/seul ; représentant 12,5 % des dispensations

Les 545 signalements de PV concernent 458 patients ayant un âge moyen de 52 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,78).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 14-80), la dose médiane de THC de 2 mg/j (IQR : 0-15).

La répartition des 1295 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 501 cas ;
- le système gastro-intestinal : 208 cas ;
- les affections psychiatriques : 156 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 141 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 83 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 58 cas ;
- les affections oculaires : 39 cas ;
- les affections cardiaques : 30 cas ;
- les affections vasculaires : 13 cas ;
- autres : 65 cas.

Parmi ces cas, 5 nouveaux cas graves au sens de la pharmacovigilance ont été notifiés, soit un total de 35 cas graves depuis le début de l'expérimentation :

- 2^{ème} cas d'accident cérébrovasculaire : accident ischémique transitoire (CBD/THC équilibré). Antécédents d'hypertension artérielle et Parkinson. Arythmie retrouvée et augmentation du taux de LDL : instauration d'atorvastatine. Pas d'information sur la poursuite du cannabis médical.

- 3^{ème} cas de syndrome coronarien : hypercholestérolémie connue, mais non traitée (CBD/THC équilibré). Arrêt du cannabis médical.
- Un cas de malaise avec probable crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée accompagnée de prodromes : sueurs froides, nausées, vertiges, (CBD/THC équilibré). Peu documenté, personne sans antécédent d'épilepsie connu, prise de toxique possible. Pas d'instauration de traitement antiépileptique, poursuite du cannabis médical en baissant la posologie.
- Un cas de fatigue, somnolence et douleurs abdominales (CBD/THC équilibré). Pas de précision sur la prise en charge.
- Un cas de troubles de l'attention, euphorie et troubles de la mémoire (CBD/THC équilibré). Pas d'information sur la poursuite du cannabis médical.

74 cas de PV ont entraîné l'arrêt du traitement et la sortie de l'expérimentation, dont 9 cas graves. 54 sont survenus pendant la phase de titration.

Les ratios impliqués sont CBD dominant ou CBD seul dans 43 cas, CBD/THC équilibré dans 28 cas et THC dominant dans 2 cas.

Les 5 effets indésirables les plus rapportés par les patients ayant arrêté l'expérimentation sont des troubles sédatifs (19 effets), des vertiges (15), une fatigue (13), des troubles de l'attention (12) et des palpitations (6).

Sur cette période, 3 nouveaux signalements d'addictovigilance sont rapportés (total de 7 depuis le début de l'expérimentation). Un premier cas d'abus a été déclaré avec une augmentation de la consommation des fleurs par un patient restant dans une démarche de soins et étant soulagé par son traitement.

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 35 cas sur 545, soit 6,4 % des signalements.

Les effets indésirables à surveiller sur cette dernière période d'analyse sont les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Préambule concernant les auditions des sociétés savantes et associations de patients

Le CST procède lors de ses séances à des auditions de 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 en psychiatrie (trouble anxieux dont stress post traumatique, schizophrénie, troubles bipolaires)

1. Inserm UMR-S 1144 Optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie

Madame Florence VORSPAN présente une revue des données issues de la littérature.

Le Pr. Vorspan débute en rappelant que la littérature expérimentale en 2018ⁱ était très limitée et majoritairement descriptive des différents effets du cannabis fumé. Il était alors constaté une aggravation des troubles psychiques chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques, une aggravation des symptômes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires ainsi qu'une aggravation des troubles anxieux.

Deux évolutions majeures ont marqué ces trois dernières années : l'expérimentation du cannabis médical en France et la publication de plusieurs études, notamment des méta-analyses, dont certaines avec une méthodologie pertinente (essais randomisés) et qui ne se limitent plus au cannabis fumé.

Dans l'ensemble, la littérature est éparse, les niveaux de preuve sont non concluants, bas à, au mieux modérés dans les indications dépression, anxiété, syndrome Gilles de la Tourette, trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, troubles du stress post traumatique, psychoses. Plusieurs études

expérimentales confirment le risque d'induction de symptômes psychotiques par le THC et que l'effet propre du CBD, ou uniquement comme modérateur du THC, n'est pas établi dans ces indications. Par ailleurs, l'intérêt du cannabis médical dans la dépendance aux opioïdes n'a pas été démontré. La seule indication pour laquelle le niveau de preuve est satisfaisant est la réduction du syndrome de sevrage au cannabis.

En conclusion, de nombreuses avancées ont eu lieu, notamment, d'une part sur la galénique des formes du cannabis médical disponibles, et d'autre part, sur la pertinence de la méthodologie des études publiées. Des études cliniques plus robustes restent nécessaires en population psychiatrique/addictologique.

Certaines questions ont été posées au professeur Vorspan :

- Est-il possible d'élargir les indications au vu du profil bénéfice/risque autre qu'expérimental et si oui y a-t-il un profil de patient ?
- Pas de niveau de preuve suffisant sauf pour la diminution des symptômes du syndrome de sevrage au cannabis.
- Prescription par tous médecins ou structures spécialisés ?
- Les patients sont déjà pris en charge dans des centres spécialisés au vu de leur pathologie. Il n'existe pas d'inconvénient à les réserver à ces centres.
- Le traitement est-il de courte durée ?
- Les études couvrent seulement quelques jours et au plus quelques semaines, pour le moment c'est donc un traitement de courte durée.
- Quelle forme pour la diminution des symptômes du syndrome de sevrage ?
- Le THC seul ou un ratio équilibré THC/CBD (100-150mg/jour d'un ratio 50 :50). Le CBD seul n'a pas été étudié en contrôlé randomisé.
- Existe-t-il des comportements liés au mésusage ?
- Pas de mésusage observé pour le moment, dans les conditions très contrôlées et limitées des études cliniques.
- Est-ce que l'élargissement du cannabis médical dans l'indication des troubles psychotiques concernerait beaucoup de patients ? Comment positionner en soins courants ce traitement par rapport aux autres traitements qui sont utilisés pour gérer le syndrome de sevrage, traitement de dernière intention ?
- A ce jour, il n'existe aucune recommandation. Il est difficile de placer le cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique.
- Existe-t-il une action sur l'anxiolyse ?
- Les effets sont modérés avec des niveaux de preuves modérés, c'est insuffisant aujourd'hui pour le prescrire (opinion personnelle).

2. Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)

Le professeur Yrondi ainsi que les docteurs Régis Bouquié et Hervé Javelot ont présenté et se sont partagés la parole sur les cannabinoïdes et leurs effets sur différents troubles psychiatriques.

Les cannabinoïdes sont indiqués dans certaines pathologies telles que les douleurs chroniques, les effets indésirables pour les patients sous chimiothérapie comme les nausées et les vomissements et dans l'épilepsie.

En psychiatrie, la littérature sur l'intérêt de l'usage médical du cannabis est croissante. D'après cette dernière, le niveau de preuve est faible pour les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, avec quelques résultats sortant sur le CBD mais sur une population extrêmement limitée.

Le Greenbook, texte de référence en Israël sur l'utilisation du cannabis médical) regroupe les différentes indications, contre-indications et effets indésirables liés aux cannabinoïdes. En psychiatrie, on y retrouve 2 principales indications avec les recommandations posologiques suivantes :

- Le syndrome Gilles de la Tourette : initiation par un ratio THC10/CBD2, puis augmentation progressive avec du cannabis enrichi en THC en passant du THC10/CBD2 à THC15/CBD3 à THC20/CBD4.

- Le stress post traumatique chez des patients adultes : initiation par un ratio équilibré THC10/CBD10 ou THC dominant THC10/CBD2 ; puis une phase de titration avec du cannabis riche en CBD : THC5/CBD10 à THC3/CBD15 à THC1/CBD20 à THC0/CBD24. Si nécessaire, il est possible de les combiner à des produits plus riches en THC pour le traitement immédiat des symptômes, sans dépasser THC15/CBD3.

Plusieurs méta-analyses se sont intéressées à d'autres indications psychiatriques, telles que les TDAH (Troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité), les troubles du comportement alimentaire (anorexie/boulimie), les troubles anxieux, de l'humeur, la schizophrénie, les TOC (troubles obsessionnels compulsifs), ainsi que les deux pathologies citées précédemment.

Concernant les troubles de l'humeur, il n'existe aucune étude randomisée et contrôlée et l'utilisation du cannabis entraîne une aggravation du cours des pathologies dépressives et bipolaires. Concernant les troubles anxieux, les études réalisées sont de faible niveau de qualité, avec de faibles effets cliniques observés.

En ce qui concerne les contre-indications du cannabis médical, le Greenbook israélien indique que l'utilisation de ce dernier est contre-indiquée en cas d'antécédent de psychose et de toxicomanie. De nombreuses interactions sont notifiées, notamment avec les inhibiteurs du système nerveux central, l'alcool, la cocaïne... Cependant, il n'existe pas beaucoup de données pour établir avec précision les différentes interactions, ni pour établir une interaction avec certains cytochromes lorsque le cannabis n'est pas fumé.

A noter que ces données sur les interactions et les effets indésirables du cannabis sont également clairement identifiées dans les documents relatifs à l'expérimentation française et publiés sur le site internet de l'ANSM.

La majorité des études en population générale décrivent les usagers de cannabis sans différenciation entre THC/CBD, avec des résultats contradictoires et sans données sur les usagers de CBD.

Les études sont concluantes avec le CBD sur le modèle animal (anxiété, schizophrénie) mais peu transposables à l'Homme compte tenu des métabolismes différents.

En conclusion, les professionnels de santé auditionnés soulignent l'absence de données suffisamment pertinentes et robustes pour recommander l'utilisation médicale du cannabis en psychiatrie. Plus d'investigations sont nécessaires, sur une population plus importante avec des durées d'évaluation plus longues.

La seule utilisation envisageable est l'aide au sevrage au cannabis chez des consommateurs présentant un trouble d'usage sévère. Cependant, pour cette indication il resterait à définir plus précisément d'une part, la population cible, à savoir avec ou sans co-morbidité psychiatrique, et d'autre part, la prise en charge, en confrontant les données présentées lors de cette séance et de la précédente.

ⁱ En 2018, le professeur Vorspan a été auditionné dans le cadre du CSST « Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » de l'ANSM.