

**Comité Scientifique Temporaire****« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »****Compte-rendu du 20 octobre 2022**

Etaient présents

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

En qualité de représentants de la Direction Générale de la Santé : Guillem Fite, Chantal Guillaume

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

Etaient excusés : Antoine Dupuis, Yannick Frelat,

Personnalités extérieures auditionnées :

Valéria Martinez, présidente de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD)

Nathalie Deparis, présidente de l'Association Francophone pour vaincre les douleurs (AFVD)

Serge Perrot pour la Société Française de Rhumatologie (SFR)

Françoise Alliot-Launois, présidente de l'Association Française de Lutte Antirhumatismale (AFLAR)

Anne Ducros, présidente de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC)

Sabine Debremaeker, présidente de La voix des migraineux (excusée)

Contributions écrites :

Carole Robert, présidente de Fibromyalgie France

Thierry Sibert de l'Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face (AFCAVF)

Patient anonyme de l'Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face (AFCAVF)

ORDRE DU JOUR

- I - Annonce des liens d'intérêts
- II - Adoption du compte rendu de la séance du 15 septembre 2022
- III - Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : « douleurs »
 - 1. Douleurs neuropathiques : SFETD, AFVD
 - 2. Fibromyalgie et douleurs ostéo-articulaires : SFR, Fibromyalgie France et AFLAR
 - 3. Algie vasculaire de la face, céphalées chroniques, migraines : SFEMC, AFCAVF, La voix des migraineux
- VI - Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs
- VII - Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)
- VIII - Tour de table retour d'expérience / Questions diverses

I. Annonce des liens d'intérêt

Parmi les membres, un lien sans restriction de participation a été relevé :

- Alexandra Boucher : intervention non rémunérée pour Bouchara en 2018 et 2019

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

- Serge Perrot : expertise pour Tilray en 2019

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.

II. Adoption du compte-rendu de la séance du 15 septembre 2022

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

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.

III. Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : Douleurs

1. Douleurs neuropathiques

SFETD

Le Pr Valéria Martinez, présidente de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, rappelle que la SFETD a publié en 2020ⁱ une méta-analyse de 11 études de bonne qualité, dont 4 positives, mais avec une taille d'effet faible. La SFETD avait alors indiqué qu'il était difficile de conclure devant l'hétérogénéité des études et qu'il n'était pas possible de recommander l'utilisation du cannabis dans les douleurs neuropathiques.

Dans la littérature scientifique récente, des méta-analyses apportent les éléments suivants :

- Dans une revue de 104 étudesⁱⁱ, 59958 participants sur la douleur non cancéreuse avec 48 essais cliniques randomisés sur la douleur neuropathique, il est observé une réduction de la douleur de 30 % chez 1 patient sur 24 (absence de différence sur une réduction de 50 %), une réduction de l'intensité de la douleur de 3 mm sur 100 sur l'échelle visuelle analogique (EVA), l'absence d'impact sur le fonctionnement physique et émotionnel, une faible preuve de l'amélioration du sommeil, et de « l'impression de changement globale ». Il n'y aurait pas d'intérêt d'utiliser du cannabis médical dans la douleur chronique en général.
- Une revue Cochraneⁱⁱⁱ sur la douleur neuropathique a retenu 16 études avec un niveau de preuve faible à modérée, avec 1750 participants sur 2 à 26 semaines. Une réponse de plus de 50 % est observée chez un patient sur 20, une réponse de plus de 30 % chez un patient sur 11 et une amélioration forte à très forte sur « l'impression de changement globale » (PGIC) chez un patient sur 11.
- Une revue^{iv} sur 18 essais contrôlés randomisés (ECR) et 7 cohortes chez 56 % des patients avec une douleur neuropathique, montre une efficacité différente en fonction du taux de THC avec une efficacité plus importante lorsque le THC est dominant, puis THC/CBD équilibré et enfin l'absence d'efficacité pour le CBD dominant.
- Une revue^v sur 36 ECR dans tout type de douleur, avec une analyse en sous-groupe, rapporte que la douleur neuropathique reste celle qui répond le mieux au cannabis médical.
- Une revue Cochrane^{vi} sur la sclérose en plaques rapporte une efficacité sur la spasticité chez un patient sur 3, sur la douleur chez un patient sur 3 et sur « l'impression de changement globale » (PGIC) chez un patient sur 5.

- Une revue^{vii} sur 6 études de plus de 6 mois montre une efficacité cliniquement et statistiquement significative sur la douleur, modérée sur la fonction motrice et le sommeil, et faible sur la dépression et l'anxiété. Pas de différence sur la qualité de vie.

En conclusion, les nouvelles études confirment les effets, même s'ils restent très modestes, du cannabis médical dans les douleurs neuropathiques avec des effets secondaires à prendre en compte (sommolence et vertige). Le ratio THC dominant semble apporter plus d'efficacité mais la tolérance est moindre.

Par ailleurs, en plus de la revue de la littérature, la SFETD a interrogé des centres de la douleur participants à l'expérimentation et a obtenu 27 retours :

- 48,1 % ont inclus entre 11 et 20 patients, 18,5 % entre 20 et 30, 18,5 % plus de 30 et 14,8 % entre 1 et 10 patients.
- Majoritairement dans l'indication « douleur neuropathique » (89,3 %), puis en oncologie (10,7 %) et autre (3,6 %).
- La majorité des médecins répond qu'il est utile de disposer du cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique pour les patients douloureux chroniques, qu'il est nécessaire qu'il soit prescrit par un médecin et que la prescription initiale doit être réservée aux structures de douleurs chroniques.
- La qualité de vie des patients a été très améliorée (11,1 %), souvent (55,6 %), parfois (11,1 %), rarement (22,2 %).
- La douleur des patients a souvent été améliorée (39,3 %), parfois (35,7 %), très souvent (7,1 %), un peu (3,5 %), rarement (17,9 %) et jamais (0%).
- Le cannabis médical est parfaitement toléré (17,9 %), modérément toléré (75 %), présente des effets secondaires gênants (3,6 %), graves (0%).
- Les formules et dosages qui semblent les plus efficaces sont équilibrée (65,4 %), CBD dominant (50 %), THC dominant (23,1 %), posologie faible en THC < 10 mg (15,4 %), moyenne en THC (30,8 %), forte en THC > 40 mg (3,8 %).
- Les formules et dosages qui semblent les moins tolérés sont équilibrés (28 %), CBD dominant (8 %), THC dominant (40 %), posologie faible en THC < 10 mg (0 %), moyenne en THC (20 %) forte en THC > 40 mg (52 %).
- Les répondants souhaitent utiliser le cannabis médical dans les douleurs chroniques de tout type (55,6 %), dans les douleurs chroniques nociplastiques (11,1 %) et dans aucune autre indication que douleur neuropathique (33,3 %).

Les professionnels de santé ont accueilli le cannabis médical plutôt favorablement dans l'arsenal thérapeutique.

La SFETD conclut que l'expérimentation bouscule positivement la façon de prescrire et de prendre en charge les douleurs et les besoins du patient. Cette expérimentation permet de réfléchir à cela.

La SFETD confirme l'intérêt de l'usage médical du cannabis dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

AFVD

Nathalie Deparis, présidente de l'Association Francophone pour vaincre les douleurs, présente les retours des patients sur l'expérimentation. De nombreux patients n'ont pas été inclus dans l'expérimentation, et le regrettent. Les patients inclus rapportent une amélioration de leur qualité de vie, même si la douleur reste présente. Les patients sont moins anxieux et ont un sommeil amélioré. Concernant la conduite automobile, les patients sont déjà impactés par l'effet des médicaments « classiques » sur leur vigilance.

Mado Gilanton présidente de l'association de patients Apaiser et membre du CST rapporte que 6 patients atteints de syringomyélie ont été inclus dans l'expérimentation. Deux patients l'ont quittée : un pour effet indésirable et l'autre pour pouvoir continuer à conduire. Quatre sont en fin de titration et commencent à ressentir une diminution de leur douleur mais surtout une amélioration de leur qualité

de vie. De nombreux patients attendent d'être inclus, y compris certains patients pris en charge dans des centres participant à l'expérimentation mais n'ayant pas la possibilité d'initier un traitement par cannabis pour de nouveaux patients en raison du temps nécessaire aux consultations. Certains médecins sont inscrits mais n'ont pas commencé à inclure de patients par crainte de prescrire du cannabis médical.

Dans une enquête récente de l'association, 60 % des patients disaient aller chercher du cannabis dans les boutiques de CBD, à l'étranger ou de manière illégale.

La SFETD et les membres indiquent que les professionnels de santé participant à l'expérimentation aimeraient avoir les résultats des données scientifiques et médicales réalisées au cours de l'expérimentation grâce en particulier aux échelles d'évaluation de la douleur et de la qualité de vie, renseignées dans le registre Recann et pouvoir les partager lors de congrès scientifiques.

2. Fibromyalgie et douleurs ostéo-articulaires

Société Française de Rhumatologie (SFR)

Serge Perrot présente un état des lieux de la littérature sur l'usage médical du cannabis dans les douleurs ostéo-articulaires :

- Chez l'Animal, plusieurs études sont disponibles sur l'importance des récepteurs cannabinoïdes sur les douleurs ostéo-articulaires, sur les effets antinociceptifs et la sensibilisation centrale dans la douleur de l'arthrite^{viii, ix, x}.
- Une méta-analyse de 2018^{xi} sur 104 études (47 randomisées et contrôlées et 57 observationnelles) incluant 9958 participants conclut que dans les pathologies ostéo-articulaires, l'efficacité du cannabis est très modérée à nulle.
- Une étude de 2006^{xii} avec Sativex montre un effet significatif contre placebo dans la polyarthrite rhumatoïde avec une amélioration du sommeil et de la douleur.
- Une méta-analyse Cochrane de 2016^{xiii} sur l'utilisation de la nabilone dans la fibromyalgie est plutôt négative.
- Concernant l'utilisation du CBD, une revue australienne^{xiv} recommande une dose maximale de 150mg/j et rappelle le risque d'interaction médicamenteuse.
- Les conclusions de la Fédération européenne de la douleur (EFIC) 2018^{xv} sont que les médicaments à base de cannabis peuvent être raisonnablement envisagés pour le traitement de la douleur neuropathique chronique, et que pour tous les autres états douloureux chroniques (cancer, douleurs non neuropathiques non cancéreuses), l'utilisation de médicaments à base de cannabis doit être considérée à l'échelon individuel.
- Une publication canadienne de 2019^{xvi} conclut que les preuves sont insuffisantes dans la fibromyalgie, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et les lombalgies. En extrapolant à partir d'autres pathologies, le cannabis médical peut apporter un certain soulagement des symptômes à certains patients. Cependant, il existe des risques non négligeables. Les risques à court terme d'effets psychomoteurs peuvent être anticipés, mais les risques à long terme n'ont pas été déterminés et sont préoccupants (complications cardiovasculaires, syndrome amotivationnelle, troubles psychiatriques, dépendance).

En conclusion, la SFR indique que le bénéfice du cannabis est modeste dans la douleur non neuropathique avec des risques modérés mais à surveiller. Le cannabis diminue l'anxiété et améliore les troubles du sommeil. Compte-tenu des données émergentes et l'absence d'alternative thérapeutique, l'usage médical du cannabis peut être envisagé. Toutefois, il est souhaitable d'attendre les données issues de l'expérimentation et de favoriser la recherche dans les pathologies ostéo-articulaires. Une proposition serait que le ministère de la santé prévoit un budget pour la recherche dédiée aux effets du cannabis médical.

AFLAR

Françoise Alliot-Launois, présidente de l'Association Française de Lutte Antirhumatisme représentant 20 millions de français atteints de maladies rhumatismales rappelle que les douleurs dans ces

pathologies telles que l'ostéoporose vertébrale sont sévères et invalidantes avec un impact sociétal important pour les patients. Les douleurs peuvent être neuropathiques chroniques ou inflammatoires aiguës. L'usage médical du cannabis pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge globale et individualisée du patient en lien avec tous les acteurs de santé l'entourant tels que le médecin, le pharmacien et l'infirmier.

Fibromyalgie France

Les résultats d'un questionnaire adressé à 1120 personnes souffrant de fibromyalgie ont été fournis par Fibromyalgie France par contribution écrite.

Extraits

- Si le cannabis thérapeutique était autorisé, seriez-vous prêt à prendre un médicament à base de cannabis ? » : oui pour 60%, non pour 19 %, 11% sans avis et 9% ne se sont pas prononcés.
- Si votre médecin vous le prescrivait alors, le prendriez-vous sans hésitation ? : oui pour 64%, non pour 20%, 8% sans avis et 9 % ne se sont pas prononcés.
- Est-ce un sujet tabou ? : non pour 83 %, oui pour 10 %.
- Vous fumez déjà du cannabis pour atténuer vos douleurs : oui pour 9 %, non pour 88 %.
- J'ai essayé mais suis (fortement) intolérante : oui pour 5 %, non pour 81 %.

En conclusion, Fibromyalgie France indique que le cannabis médical devrait être proposé pour toute pathologie dont la douleur est intolérable et non soulagée par les médicaments tout en veillant au risque de dépendance.

Dans le cadre de l'expérimentation, les membres du CST rapportent qu'ils ont été sollicités pour les patients fibromyalgiques qui ne pouvaient pas être inclus.

Les intervenants précisent qu'il serait souhaitable d'accompagner les patients et en même temps poursuivre les recherches cliniques.

3. Algie vasculaire de la face, céphalées chroniques, migraines :

SFEMC

Le Pr Anne Ducros, présidente de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC), rapporte que les études sur l'usage médical du cannabis dans les céphalées primaires, migraines et algies vasculaires de la face sont peu nombreuses.

Concernant les céphalées primaires, dans une étude américaine^{xvii}, l'indication « céphalée » ne représente que 3,7 % des patients (sur un total de 2032 patients), dans une étude allemande^{xviii}, la migraine représente 6,6 % des patients et les céphalées, 3,6 % (sur 128 patients), et dans une étude d'un club d'acheteurs de cannabis^{xix}, la migraine représente 5 % (sur 2480 participants).

Dans la migraine, il existe des besoins thérapeutiques non couverts en France. Deux études de 2022 sont d'intérêt :

- Une méta-analyse^{xx} de 12 études très hétérogènes montre une réduction significative des nausées/vomissements lors de la crise migraineuse, les résultats sur les céphalées étant plus difficiles à interpréter. En prophylaxie, une réduction de la fréquence des crises comparable à l'amitriptyline est observée. Les effets indésirables sont légers mais une survenue de phénomènes de tolérance et de céphalées par surconsommation médicamenteuse est observée.
- Une revue narrative^{xxi} montre que les résultats des études hétérogènes ne sont pas toujours concordants, notamment pour le traitement de crise pour lequel il est difficile de dire si le cannabis est efficace ou pas.

Concernant l'algie vasculaire de la face, il existe un besoin thérapeutique non couvert notamment chez les patients chroniques et réfractaires avec une composante dépressive et suicidaire.

Une enquête française^{xxii} a décrit que 63 patients sur 139 migraineux consommaient du cannabis, dont 27 l'avaient essayé spécifiquement pour traiter les crises. Parmi eux, 27% pensaient que le cannabis pouvait provoquer une crise, 59% ne le pensaient pas, 19% n'ont pas fourni de réponse et 4 patients ont précisé que le cannabis pouvait soulager une crise mais que parfois il pouvait en provoquer une.

Cet effet non prévisible du cannabis sur la migraine a été confirmé dans une autre enquête réalisée aux Pays-Bas^{xxiii}.

Par ailleurs, le syndrome de vasoconstriction réversible est une affection rare liée à une dysrégulation du tonus vasculaire cérébrale qui se manifeste par des céphalées en coup de tonnerre répétées sur une à 4 semaines avec complications possibles (hémorragie sous-arachnoïdienne corticale, accident vasculaire cérébral ischémique, dissection). Ce syndrome serait plus présent chez les migraineux et d'après une enquête réalisée à l'hôpital Lariboisière, un des facteurs de risque serait l'usage récréatif du cannabis^{xxiv}.

D'après une neurologue au Canada interrogée par Anne Ducros, le nombre de crises n'est pas diminué par l'usage médical du cannabis mais les patients déclarent une amélioration de la qualité du sommeil et de l'appréhension de la douleur. Le THC semblerait plus efficace surtout pour des douleurs neuropathiques faciales.

En conclusion, la SFEMC indique que bien que plusieurs arguments scientifiques pourraient suggérer un rôle pour la modulation cannabinoïde en traitement de la migraine, la preuve disponible est limitée et de pauvre qualité. Concernant l'algie vasculaire de la face ou la céphalée post-traumatique, aucune évidence n'est publiée. Les cannabinoïdes pourraient être efficaces pour des sous-groupes de patients, par exemple, avec une comorbidité anxieuse très importante.

Malgré les risques liés l'utilisation du cannabis (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, vomissement, dépendance), il reste préférable aux opioïdes. Enfin, l'effet du cannabis sur la chronicisation migraineuse reste inconnu.

AFCAVF

Une contribution écrite est fournie par un patient- Extraits :

Il s'agit du témoignage d'un patient atteint d'algie vasculaire de la face (AVF) chronique depuis 2001 avec entre 1 et 6 crises par jour à heures fixes. Il est traité par 6 gélules de vérapamil 120mg par jour répartis à heures fixes et par sumatriptan injectable en cas de crise (maximum 2 injections/24h). Il est régulièrement confronté à un surdosage en sumatriptan injectable avec pour effets secondaires une grande fatigue, une perte d'endurance à l'effort, une perte de tonus musculaire et une perte de l'appétit. Lors des périodes à très forte densité de crises, il bénéficie parfois d'infiltrations du grand nerf occipital avec des effets variables, le plus souvent bénéfiques (retour à 2 à 3 crises par jours parfois mieux).

Ce patient a participé à une étude canadienne sur l'usage thérapeutique du cannabis suite à une consultation aux urgences céphalées de l'hôpital Lariboisière à Paris.

A la suite de cette étude, il a utilisé du cannabis auto produit, consommé fumé avec du tabac en cigarette, fumé pur en pipe, dissous dans de l'huile ou de l'alcool, sans effets bénéfiques significatifs avec ces modes de consommation, que ce soit en traitement de crise ou de fond.

Plusieurs années plus tard, il a découvert un protocole en Espagne avec du cannabis en fleur par vaporisation, 5 à 10 minutes avant l'heure habituelle de la crise. L'effet bénéfique est immédiat ; la crise a lieu plus tard, avec un décalage de plusieurs heures pouvant aller jusqu'à l'heure habituelle de la crise suivante. Ainsi, l'intervalle entre deux injections de sumatriptan est suffisamment allongé pour se rapprocher au mieux de la limite de 2 injections par 24h. L'autre effet bénéfique est l'augmentation de l'appétit.

Les effets psychoactifs sont bien présents mais pas plus contraignants que lorsque le patient souffre de plusieurs crises quotidiennes (activités très réduites, pas de conduite automobile).

Le patient a essayé le CBD disponible en ville sans résultats. A priori, les cannabinoïdes de type THC sont plus efficaces.

Au final, ce protocole de cannabis médical s'inscrit dans une stratégie de soins globale.

Contribution écrite post réunion - Extraits

Il s'agit du témoignage d'un patient atteint d'AVF qui consomme le cannabis par vaporisation. La fréquence des crises a diminué ainsi que leur violence dans la majorité des cas. Les effets du cannabis sont bénéfiques sur la douleur mais également sur son appréhension avec moins d'angoisses, ce qui favorise l'arrêt des crises, une amélioration de la qualité de vie, de l'endormissement et de l'appétit.

La voix des migraineux

Une contribution écrite a été fournie post réunion - Extraits

Aucune étude ne permet de conclure à l'efficacité du CBD à usage médical dans le traitement de la migraine que ce soit en traitement de crise ou en traitement de fond.

Pourtant, comme pour d'autres pathologies, des patients rapportent un réel soulagement. Il est difficile d'interpréter ces retours. Les patients utilisent le produit soit en traitement de fond, soit en traitement de crise, soit les deux, sous différentes formes (huile, spray, gélules), à différentes concentrations (de 4 à 30%) et doses et ont généralement un traitement de fond en parallèle. Toutefois, les retours d'expérience positifs ne peuvent pas en l'état être retenus comme preuve de l'efficacité du CBD, et surtout pas comme une expérience à partager avec les autres malades.

Il est important de tenir compte des retours positifs. Les alternatives de traitements en matière de migraine sont très peu nombreuses et encore diminuées avec le non remboursement des anti-CGRP. Une extension de l'expérimentation permettrait de mieux connaître l'intérêt possible du CBD à usage médical et de définir des indications précises et sécurisées.

Discussion en CST :

Peu de données permettent de conclure sur l'intérêt de l'usage médical de cannabis dans la migraine, les céphalées et l'algie vasculaire de la face, que cela soit pendant les crises ou en préventif. Les données suggèrent une piste de recherche pour les patients atteints de migraines réfractaires associées à un abus médicamenteux (surconsommation) d'antalgiques opioïdes. Cependant, le témoignage des patients montre une grande hétérogénéité dans la réponse au cannabis médical. Un des intérêts serait de permettre aux patients de mieux appréhender les crises et d'être moins anxieux dans l'attente d'une crise. Toutefois, la priorité reste la recherche et l'accès sur tout le territoire national aux traitements ayant une AMM.

IV. Bilan de l'expérimentation au 20 octobre : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 18/10/22, depuis le début de l'expérimentation, 2125 patients inclus (145 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1429 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 766 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 216 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 177 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 109 patients en situation palliative ;
- 98 patients en oncologie ;
- 63 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

674 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 215 pour effets indésirables/décès et 253 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1625 professionnels de santé sont formés dont 477 médecins de structures de référence, 381 pharmaciens de PUI, 577 pharmaciens d'officine, 69 référents CEIP-A/CRPV et 121 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, celles des huiles THC dominant augmentent ; celles des huiles au ratio CBD/THC équilibré sont en hausse ou en baisse selon le dosage. Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à augmenter pour le ratio CBD dominant et THC dominant. Les taux restent faibles pour les prescriptions de « fleurs séchées ».

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

Au 11/10/22, depuis le début de l'expérimentation, 691 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (42 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 1705 effets indésirables (+129), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 691 signalements est présentée selon l'indication :

- 365 (57,7 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 135 (19,7 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 94 (13,4 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 28 (4,1 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 22 (3,2 %) dans les situations palliatives ;
- 10 (1,6 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 5 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 691 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 33 % CBD seul ;
- 28 % CBD dominant (<1% de THC) ;
- 32 % CBD/THC équilibré ;
- 2 % THC dominant ;
- 2 % THC seul ;
- 3 % inconnu.

Les 691 signalements de PV concernent 592 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,76).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 20-100), la dose médiane de THC de 4 mg/j (IQR : 0-40).

La répartition des 1705 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 661 cas ;
- le système gastro-intestinal : 278 cas ;
- les affections psychiatriques : 201 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 189 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 104 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 79 cas ;
- les affections oculaires : 48 cas ;
- les affections cardiaques : 32 cas ;
- les investigations : 19 cas ;
- les affections vasculaires : 19 cas ;
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané : 18 cas ;
- autres : 57 cas.

Parmi ces cas, 2 nouveaux cas graves au sens de la pharmacovigilance (« médicalement significatifs »), ont été notifiés depuis le dernier CST, soit un total de 45 cas graves depuis le début de l'expérimentation :

- Sueurs profuses survenant 30 minutes après la prise CBD10/THC10 et durant 2 heures, pollakiurie, oppression thoracique, faiblesse musculaire (chute sur un manque de force de la jambe gauche), paresthésies. Question du neurologue sur une éventuelle poussée de SEP dans un contexte de consommation d'alcool (3 à 4 verres/j). Poursuite du cannabis médical et arrêt de l'alcool.
- 1 mois après début du CBD dominant : somnolence, larmoiements, irritabilité, fatigue sans bénéfice sur ses douleurs. Arrêt de la forme CBD dominante et début de la forme CBD/THC équilibrée - dose cible : 15 mg/j. 1 mois plus tard : vertiges, troubles de l'attention, troubles de

l'équilibre, hypotension et sensation de malaise - pas de bénéfice voire douleur exacerbée et crampes. Arrêt progressif du CBD, pas d'information sur la poursuite ou l'arrêt du THC.

Complément d'informations sur 2 cas graves présentés précédemment :

- Douleurs abdominales, augmentation des lipases (8N), diarrhées après prise de CBD/THC ayant entraînés une hospitalisation, l'hypothèse d'une pancréatite aiguë sur une pancréatite chronique. L'arrêt du traitement a permis une rémission. A la dernière imagerie : pas d'anomalie suspecte pancréatique.
- Cataracte sous-capsulaire postérieure de l'œil gauche : baisse de l'acuité visuelle survenue en moins de 24h après le début du traitement (CBD10/THC10). Opération de la cataracte prévue courant nov. 2022. En attente d'autres examens. Baisse de la posologie du cannabis médical. Imputabilité du cannabis peu probable.

Complément d'informations sur un cas grave hors expérimentation présenté précédemment :

- Après administration de gélule de CBD (préparation magistrale hors expérimentation : poudre dans une gélule) par sonde de gastrostomie : occlusion du bouchon de la gastrostomie, difficulté d'administration malgré plusieurs solvants essayés, entraînant des vomissements. Le traitement a été poursuivi. A ce jour aucun autre cas rapporté dans l'expérimentation ni dans la BNPV avec Epidyolex. Le RCP d'Epidyolex prévoit cette administration : « toutefois, si cela s'avère nécessaire, les sondes [...] de gastrostomie peuvent être utilisées pour une administration entérale ».

Sur cette période, aucun nouveau signalement d'addictovigilance n'a été rapporté (total de 7 depuis le début de l'expérimentation).

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 6,5 % des signalements.

VI. Questions diverses

Le CRPV de Lyon rapporte pour information, une publication d'août 2022^{xv} faisant état des résultats d'une enquête réalisée en juin et juillet 2022 auprès d'un échantillon de médecins généralistes de la Région Sud de la France sur les motivations et barrières de la prescription du cannabis médical. 134 réponses ont été obtenues : 60% de femmes, 48,5% entre 30 et 39 ans, 77,6% volontaires pour prescrire du cannabis médical.

Les principaux facteurs influençant favorablement la prescription de cannabis médical sont :

- Exercer loin d'un centre de référence
- Faire partie d'une communauté professionnelle territoriale de santé
- Avoir une bonne connaissance (auto-déclarée) sur le CBD et le THC
- Suivre des patients présentant des pathologies éligibles à l'expérimentation actuelle.

Les barrières à la prescription de cannabis médical sont :

- Sécurité personnelle
- Que le cannabis médical ouvre la voie de la légalisation du cannabis non médical

ⁱ Rev Neurol (Paris). 2020 May;176(5):325-352

-
- ii Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. E. Stockings and col. Pain 2018
 - iii Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults M. Mücke and col. Cochrane Database Syst Rev 2018
 - iv Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. M. S. McDonagh and col. Ann Intern Med 2022
 - v Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials Fisher, Emma . PAIN: July 2021 Volume 16
 - vi Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis 2022
 - vii Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. P. Bialas and col. Eur J Pain 2022
 - viii La Porta et al Pain 2013
 - ix Malfait et al, PNAS 2000
 - x Burston et al, Plos One 2013
 - xi Stockings et al. Pain 2018
 - xii Blake et al, Rheumatology 2006
 - xiii Wallit et al, Cochrane 2016
 - xiv Fitzcharles et al Arthritis Care Res 2020
 - xv Hauser et al, Eur J Pain 2018
 - xvi Fitzcharles et al, Canadian Rheumatology Association. Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases. J Rheumatol. 2019
 - xvii Baron 2018
 - xviii Schnelle 1999
 - xix Gieringer 2002
 - xx Okusanya BO,. Medical Cannabis for the Treatment of Migraine in Adults: A Review of the Evidence. Front Neurol. 2022 May 30;13:871187.; Cuttler C. Short- and long-term effects of cannabis on headache and migraine. J Pain. (2020) 21:722–30.; Zhang N, Woldeamanuel YW. Medication overuse headache in patients with chronic migraine using cannabis: a case-referent study. Headache. (2021) 61:1234–44.
 - xxi Lo Castro F, Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S. Clinical Evidence of Cannabinoids in Migraine: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Mar 8;11(6):1479.
 - xxii Leroux, Use of cannabis among 139. cluster headache sufferers, Cephalalgia 2013
 - xxiii Andersson M, Persson M, Kjellgren A. Psychoactive substances as a last resort-a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. Harm Reduct J. 2017 Sep 5;14(1):60
 - xxiv Ducros, Brain 2007
 - xxv T.Barré, H. Venturino. Exploring the medical cannabis prescribing behaviors of french general practioners. Drug and alcohol review. August 2022
- Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. W. Häuser and col. J Pain 2018