

Direction : SURV
Pôle : projet cannabis médical

Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » Compte-rendu du 15 décembre 2022

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|-----------|--|---|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | |
| 1.2 | Adoption du compte-rendu de la séance du 7 novembre 2022 | Adoption |
| 2. | Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs | Information |
| 3. | Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon) | Information |
| 4. | Présentation des travaux en cours sur la simplification du registre RECANN | Information |
| 5. | Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques 1. Pr Eric THOUVENOT, président de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP) 2. Emmanuelle PLASSART, direction scientifique de la Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP (ARSEP) et Estelle CHOLLIER, représente patient | Discussion |
| 7. | Tour de table retour d'expérience / Questions diverses | Information |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|--------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| AUTHIER Nicolas | Président | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANDRIEUX Philippe | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| AUFFRET Marine | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BEURTON-COURAUD Lucas | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BOUCHER Alexandre | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHEVALLIER Cécile | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| COPEL Laure | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DUPUIS Antoine | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DURAND-DUBIEF Françoise | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FITE Guillem | Représentant de la DGS | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FRELAT Yannick | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GUILHAUME Chantal | Représentante de la DGS | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GILANTON Marie Madeleine | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HERLIN Bastien | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PANSIOT Karine | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Expert(s) | | | |
| THOUVENOT Eric | Président de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PLASSART Emmanuelle | Direction scientifique de la Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP (ARSEP) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHOLLIER Estelle | Patiente pour la Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP (ARSEP) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres | | | |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | |
| RICHARD Nathalie | Modératrice - Directrice du projet cannabis médical (SURV) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MOUNIER Céline | Directrice de la Surveillance | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BENKEBIL Mehdi | Directeur adjoint de la Surveillance | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MONZON Emilie | Equipe projet cannabis médical | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| NENOFF Emilie | Equipe projet cannabis médical | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ESTRELLA Patricia | Equipe projet cannabis médical | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 7 novembre 2022

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

2. Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 13/12/22, depuis le début de l'expérimentation, 2296 patients inclus (76 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 2296 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 833 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 226 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 181 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 114 patients en situation palliative ;
- 111 patients en oncologie ;
- 61 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

741 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 237 pour effets indésirables/décès et 277 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1654 professionnels de santé sont formés dont 478 médecins de structures de référence, 392 pharmaciens de PUI, 643 pharmaciens d'officine, 70 référents CEIP-A/CRPV et 135 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 baisse.

Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à augmenter pour le ratio CBD dominant et se stabiliser pour le THC dominant et équilibré. Les prescriptions restent faibles pour les « fleurs séchées ».

Une analyse de l'évolution mensuelle depuis le début de l'expérimentation du nombre de patients en cours de traitement, du nombre de patients ayant quitté l'expérimentation et du taux de patients sortis montre que, depuis l'été 2022, le taux de sortis se stabilise autour de 32 % pour l'ensemble des indications, 31 % dans l'indication « douleurs neuropathiques », 24 % dans l'épilepsie, 38 % en oncologie, 56 % en soins palliatifs et 21 % en spasticité dans la SEP. Ce taux oscille entre 28 et 32 % dans la spasticité des autres pathologies du SNC.

Depuis le début de l'expérimentation, 611 patients ont eu 1 ou 2 consultations, 671 entre 3 et 5, 332 entre 6 et 8, 192 entre 9 et 11, 304 entre 12 et 17 et 122 patients, 18 consultations ou plus.

3. Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)

Au 06/12/22, depuis le début de l'expérimentation, 877 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (112 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 2282 effets indésirables (+355), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 877 signalements est présentée selon l'indication :

- 529 (61,1 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires

- 158 (18,2 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 107 (12,4 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 32 (3,7 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 28 (3,2 %) dans les situations palliatives ;
- 12 (1,4 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 6 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

Les 877 signalements de PV concernent 739 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,79).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 20-100), la dose médiane de THC de 5 mg/j (IQR : 0-20).

La répartition des 2282 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

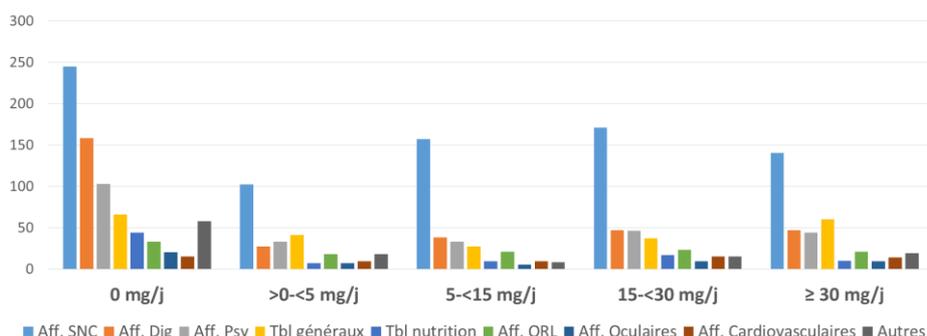
- le système nerveux central : 901 cas ;
- le système gastro-intestinal : 351 cas ;
- les affections psychiatriques : 292 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 245 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 136 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 103 cas ;
- les affections oculaires : 57 cas ;
- les affections cardiaques : 40 cas ;
- les affections vasculaires : 30 cas ;
- autres : 127 cas.

Il a été réalisé une extraction supplémentaire permettant de comptabiliser les effets indésirables en fonction de la dose de THC et CBD.

La répartition des 877 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 33 % CBD seul ;
- 26 % CBD dominant avec des doses de THC allant de 0,5 à 40 mg/j
- 34 % CBD/THC équilibré ;
- 1 % THC dominant ;
- 2 % THC seul ;
- 4 % inconnu.

La répartition des 877 signalements par SOC et selon le ratio et la dose de THC prescrite /CBD est représentée sur le graphe suivant :



Depuis le début de l'expérimentation, 59 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (80 %), « hospitalisation » (17%), « mise en jeu du pronostic vital » (1,5 %) et décès (1,5%).

Ces cas graves concernent 58 patients (un patient cité 2 fois pour le même EI mais avec 2 ratios différents), d'âge moyen 53 ans et presque autant d'homme que de femme (sexe ratio 0,90), traités par un ratio CBD/THC équilibré (55 %), CBD seul (23 %), CBD dominant (21 %) et inconnu (1 %).

En fonction de la dose de THC prescrite, on note une augmentation de la proportion des cas graves : environ 7% pour des doses de 0 à 5 mg/j de THC et environ 17 % pour des doses de plus de 15 mg/j.

Les 59 cas graves sont :

- cardiovasculaires : 1 accident ischémique transitoire, 1 accident vasculaire cérébral ischémique, 2 syndromes coronariens aigus, 1 syndrome coronarien chronique, 1 hypertension artérielle,
- psychiatriques : 5 cas d'idées suicidaires (2 cas pour le même patient avec des ratios différents), 2 dépressions, 1 tentative de suicide, 1 anxiété,
- neurologiques : 1 paralysie faciale, 3 aggravations des crises d'épilepsie,
- dermatologiques : 1 cas d'urticaire,
- oculaires : 1 cataracte,
- pulmonaires : 1 pneumopathie,
- digestives : 1 pancréatite,
- multiples : 29 troubles de l'équilibre avec plus ou moins des troubles cognitifs et/ou sédatifs et/ou digestifs, 4 malaises, 2 élévations de l'INR (International Normalized Ratio) et 1 atteinte hépatique et thrombopénie.

Sur cette période, 7 nouveaux cas graves ont été rapportés :

- Altération de l'attention avec trouble de l'équilibre, état confusionnel, dysarthrie, vertige chez une personne âgée traitée par CBD. Poursuite du traitement puis arrêt pour inefficacité.
- Somnolence, altération de la concentration, asthénie, douleur abdominal, sédation. Traitement CBD seul. Poursuite du traitement.
- Comportement et idées suicidaires chez une personne traitée par venlafaxine et par un ratio équilibré. Déclaration des mêmes EI précédemment avec un ratio CBD dominant chez cette même personne. Poursuite du traitement.
- Atteinte hépatique (sous valproate), thrombopénie. Dossier succinct (pas de valeurs biologiques, pas d'évolution). CBD seul. Poursuite du traitement.
- Altération de l'attention, sédation, étourdissement, atteinte de la mémoire, trouble de l'équilibre, troubles psychomoteurs, somnolence. CBD et THC. Poursuite du traitement.
- Asthénie (si prise de fleurs séchées pendant la journée), trouble de l'équilibre. Ratio équilibré. Poursuite du traitement.
- Sensation vertigineuse, trouble de la mémoire, trouble de l'équilibre, léthargie, irritabilité, insomnie, trouble de l'attention, sédation, anxiété, dépression, malaise, vision floue, diminution de la libido, appétit diminué, état confusionnel. Ratio équilibré. Arrêt du traitement.

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

4. Présentation des travaux en cours sur la simplification du registre RECANN

Des réflexions sont en cours afin de simplifier le remplissage du registre RECANN dans le cadre de la prolongation de l'expérimentation d'une année supplémentaire.

Ces allègements ont pour objectifs :

- une augmentation de l'implication et de la prise en charge par les médecins généralistes, qui est un des objectifs majeurs de cette année supplémentaire d'expérimentation ;
- un désengorgement des consultations hospitalières ;
- un allègement de charge de travail pour les médecins hospitaliers et pharmaciens, afin de réduire leur charge de travail liée au remplissage du registre.

Les principaux changements seraient les suivants :

1) Les données d'efficacité ne seraient renseignées par les centres de référence volontaires (hospitaliers) que lors des consultations complexes M0, M1, M3, M6, M12 et M18.

2) Les médecins généralistes n'auraient que très peu d'items à renseigner lors des consultations simples.

Cela permettrait aux généralistes de fortement réduire cette contrainte de remplissage du registre (avec uniquement quelques items sur la prescription).

Certains membres du CST proposent que les médecins généralistes, moins familiers avec le registre RECANN, n'aient plus du tout à le renseigner afin de supprimer cette contrainte pour eux et favoriser ainsi le relai en ville. L'ANSM indique qu'elle se rapprochera des représentants des médecins généralistes afin de préciser avec eux les modalités de renseignement du registre lors de cette 3^{ème} année d'expérimentation.

Les propositions en cours permettraient de concilier un allègement pour tous les professionnels de santé tout en continuant à recueillir des données d'efficacité, comme souhaité par les autorités sanitaires, les sociétés savantes et les professionnels de santé.

3) La déclaration d'effets indésirables de pharmaco et addictovigilance se ferait dans le cadre du droit commun et ne seraient plus saisis dans le registre.

4) Les items sur le circuit (commandes, stockage, approvisionnement...) seraient retirés. En effet, ces données ont été évaluées et le circuit proposé dans l'expérimentation apparaît comme adapté, maîtrisé et sécurisé. (CR CST suivi expérimentation cannabis médical du 07/11/2022).

L'ANSM indique que la nouvelle version du registre suivi RECANN sera modifiée sur la base de ces propositions, des points discutés lors de ce CST et des concertations à venir avec les médecins généralistes.

Les professionnels de santé participant à l'expérimentation seront informés en amont de ces nouvelles modalités.

5. Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques

Pr Eric THOUVENOT, président de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP) présente l'évolution de la littérature concernant l'utilisation du cannabis dans la sclérose en plaques depuis 2018.

En 2018, une étude menée chez des patients répondeurs à Sativex puis randomisée contre placebo sur du plus long terme, montre un bénéfice par rapport au placebo sur les échelles de spasticitéⁱ.

Depuis, aucune étude de grande taille n'a été publiée mais plusieurs revues et méta-analyses ont été réalisées.

Une revue Cochraneⁱⁱ de 2022 a sélectionné les études randomisées conduites chez plus de 3000 patients traités par tout cannabinoïde (nabixol, THC, CBD, fleurs etc) indépendamment de la dose, de la voie, de la fréquence ou durée (de 3 à 48 semaines) d'utilisation dans la SEP.

La plupart des études montrent un bénéfice des cannabinoïdes sur l'échelle de spasticité MAS (Modified Ashworth Scale) de plus de 30 %. La qualité des études est moyenne mais acceptable.

Les résultats montrent un odd ratio :

- de 2,5 (216 patients sur 1000) pour la réduction de plus de 30 % de la spasticité,
- de 4,23 pour la douleur neuropathique réduite de plus de 50 %,
- de 1,80 pour l'impression globale de changement.

Les données concernant la qualité de vie ne sont pas suffisamment concluantes.

Les auteurs concluent que le cannabis médical semble diminuer à court terme la spasticité et que l'effet reste incertain sur la douleur neuropathique et la qualité de vie.

La tolérance est bonne dans la spasticité et la douleur.

En Argentineⁱⁱⁱ, une étude évaluant l'effet du cannabis dans la SEP montre que peu de patients ont une bonne ou très bonne réponse. Les 3 éléments qui semblent le mieux répondre aux cannabinoïdes sont la spasticité, la douleur et l'insomnie.

Au Canada^{iv}, un questionnaire chez 459 patients restitue que 2/3 ont essayé le cannabis médical. Ils rapportent une efficacité modérée à importante dans le traitement de différents symptômes de la maladie avec peu d'effets indésirables.

Aux Etats-Unis^v, un questionnaire chez 636 patients indique qu'un tiers avait déjà utilisé du cannabis, dont 20 % l'utilisaient encore pour soulager la spasticité, les spasmes et crampes (80 %) et la douleur (60%), alors que les attentes des patients étaient une amélioration de l'insomnie et du sommeil (61 %) et de l'anxiété (36 %).

En France, un questionnaire chez 104 réponders montre que les effets les plus intéressants pour les patients sont une amélioration de la douleur, de la spasticité et de l'insomnie. La SFSP voit une augmentation croissante d'utilisation du CBD obtenu en boutique par les patients, sans encadrement ni contrôle du produit (ratio et doses).

En France, en parallèle des données de l'expérimentation recueillies par l'ANSM dans le registre RECANN, la SFSP recueille également des données grâce à l'observatoire français de la SEP¹. Des résultats, chez 104 patients, ont montré une consommation de médicaments à base de cannabis par inhalation dans 31,7% des cas, et une autre voie dans 45,2%, au moins une fois par jour, chez 69,2% des patients. Il a été observé une amélioration de la douleur, du sommeil, de la spasticité, de la fatigue et des troubles sensitifs.

Les résultats à un an de l'expérimentation à partir de RECANN indiquent que sur 1450 patients inclus, 215 patients (15 %) ont une indication spasticité douloureuse (SEP et autre pathologie du SNC), avec un âge moyen de 55 ans, un EDSS de 7 correspondant à un handicap important (en moyenne au fauteuil), une initiation par du CBD seul ou dominant (73 %) puis à 6 mois, un ratio équilibré (71 %), et un faible recours aux fleurs (7 %). Les valeurs moyennes des différentes échelles sont majoritairement améliorées entre M0 et M6, avec des troubles neurologiques assez rares. Les premiers résultats de l'expérimentation du cannabis médical montrent une certaine efficacité ressentie par les patients (spasmes, douleurs, confort) et une bonne tolérance avec des ratios de CBD seuls, dominants ou équilibrés.

La SFSP encourage l'expérimentation française avec des produits contrôlés et observe des améliorations sur la douleur, la spasticité et la qualité de vie avec une bonne tolérance. Il est indiqué que les antispastiques autorisés ont une efficacité et une tolérance moins bonnes que ce qui est observé avec le cannabis médical de l'expérimentation.

Concernant la comparaison avec le Sativex®, il est difficile de comparer les données issues de la littérature sur le cannabis médical aux données d'efficacité de Sativex®. En effet, les patients inclus dans l'expérimentation sont à un stade de la maladie nettement plus avancé que ceux inclus dans les essais cliniques du dossier d'AMM de Sativex®. Le Pr THOUVENOT indique que l'intérêt du cannabis médical de l'expérimentation par rapport à Sativex® est que plusieurs ratios THC/CBD sont mis à disposition, permettant une adaptation posologique plus fine et individualisée ; pour certains patients, Sativex® est trop dosé en THC.

Les neurologues indiquent regretter la faible implication des médecins traitants dans l'expérimentation.

Emmanuelle PLASSART, représentant la direction scientifique de la Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP (ARSEP) fait un retour sur utilisation du cannabis médical chez des patients de son association.

Elle indique que le cannabis médical a une efficacité réelle sur les spasmes et la spasticité avec une diminution des douleurs associées. Cela permet aux patients d'être plus autonomes avec une facilité de réaliser des gestes au quotidien, une meilleure image de soi et un bénéfice également pour l'entourage. Le cannabis médical améliore le sommeil induisant une fatigue moins importante en journée, une meilleure efficacité au travail et une amélioration des relations sociales.

Certains patients rapportent une diminution, voire un arrêt des traitements antalgiques et par conséquent des effets indésirables qui leur sont associés.

La représentante de l'ARSEP indique également qu'un des avantages du cannabis médical est la personnalisation des doses et du mode d'administration en fonction du patient. L'utilisation des huiles semble être privilégiée pour l'instant par rapport à la vaporisation des sommités fleuries. Une

¹ <https://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/constitution-de-la-cohorte>

présentation sous forme de capsule d'huile à avaler serait nécessaire pour les patients ayant des difficultés de motricité fine.

Elle indique enfin que l'interdiction de conduire pour les patients de l'expérimentation est un véritable problème.

En conclusion, les médecins spécialistes de la SEP participant à l'expérimentation ont bien intégré le cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique. Les patients sont soulagés, les effets observés semblent supérieurs à ceux des antispastiques disponibles et les patients préfèrent un traitement par cannabis médical qui entraîne moins d'effet indésirable. La SFSEP et les patients confirment l'intérêt de l'usage médical du cannabis dans la spasticité douloureuse de la SEP et souhaitent son utilisation en pratique courante.

ⁱ Markova et al., Int J Neurosci. 2018 Sep 13:1-10

ⁱⁱ Filippini. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 5. Art. No.: CD013444.

ⁱⁱⁱ Contentti et al. Use of cannabis in patients with multiple sclerosis from Argentina. Multiple sclerosis and related disorders. 51. 2021

^{iv} Santarossa. Medical cannabis use in Canadians with multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 59. 2022

^v Salter. A survey of cannabis use in a large US-based cohort of people with multiple sclerosis. Int. J. MS. Care. 2021;23:245-252.