

Direction : SURV
Pôle : projet cannabis médical
Personne en charge : Patricia Estrella

Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » Compte-rendu du 12 janvier 2023

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 23 novembre et 15 décembre 2022	Adoption
2.	Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) 1. Pr David LAHARIE pour la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) 2. Anne BUISSON, directrice adjointe de l'AFA (Association François Aupetit) Crohn RCH France	Discussion
3.	Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans spasticité douloureuse des autres pathologies du système nerveux central 1. Dr Caroline HUGERON invitée par la Fédération française de médecine physique et de réadaptation-Conseil national professionnel de médecine physique et de réadaptation (FEDMER CNP de MPR)	Discussion
4.	Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs	Information
5.	Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)	Information
6.	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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
Pr David LAHARIE	Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BUISSON	Directrice adjointe de l'AFA (Association François Aupetit) Crohn RCH France	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Caroline HUGERON	Spécialiste en médecine physique et de réadaptation – Hôpital Raymond Poincaré	<input checked="" 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

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Cannabis médical	LAHARIE David	Conseils, transports et/ou interventions auprès de ABBVIE			Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

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.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 23 novembre et 15 décembre 2022

Adoption des comptes rendus à l'unanimité par les membres du CST.

2. Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH)

1. Association François Aupetit Crohn RCH France (AFA)

Anne BUISSON, directrice adjointe de l'AFA rappelle que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) touchent 8 000 nouveaux cas en France par an. 20 % sont des enfants et avec un pic de diagnostic entre 15 et 35 ans. Les causes de ces maladies ne sont pas identifiées. Ces maladies évoluent par poussées avec des périodes de rémission. Les symptômes sont invalidants avec des douleurs abdominales intenses liés aux poussées de la maladie, des diarrhées impérieuses, une perte d'appétit et amaigrissement, une grande fatigue ou parfois de la fièvre lors les poussées. Les symptômes extra digestifs sont articulaires avec des douleurs mais aussi des manifestations oculaires ou cutanées. Les traitements médicamenteux agissent sur les poussées mais ne sont pas curatifs, de même que la chirurgie.

L'AFA a mandaté une étude IPSOS en 2020 « Regarde croisé sur les MICI » pour donner une image de l'impact de la maladie chez 2582 patients ayant répondu :

- la fréquence de la poussées des maladies est importante avec un quart des patients en ayant une tous les moins de 6 mois et un quart une à 2 fois par an,
- au moment des poussées, les patients vont en moyenne 9,5 fois aux toilettes par jour,
- 71 % déclarent avoir des complications dont des sténoses, abcès, occlusion, perforation etc.
- Les manifestations extra digestives à type de douleurs articulaires sont très fréquentes,
- Le score moyen de la douleur ressentie sur les 7 derniers jours est de 3,1 et au cours des 12 derniers mois de 5,5.

Sur les forums des patients, le cannabis fait l'objet de plusieurs discussions avec des partages d'expériences : il est relativement efficace sur les symptômes tels que les nausées, les diarrhées, la douleur, mais ne semble pas avoir d'effet sur la fatigue. Les patients constatent une amélioration importante de leur qualité de vie et de leur moral.

Pour conclure, les symptômes des MICI sont parfois insupportables et selon le ressenti des patients, le cannabis a un effet positif sur ces derniers. L'utilisation du cannabis doit faire l'objet d'une information complète, d'une prévention d'utilisation et d'un suivi.

2. Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)

Pr David LAHARIE, représentant la SNFGE, présente un état des lieux des données issues de la littérature concernant l'utilisation du cannabis dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) touchent environ 250 000 patients en France. Les traitements disponibles sont la chirurgie, des corticoïdes, des salicylés, des immunosuppresseurs et des biothérapies et petites molécules.

Sur la base d'enquêtes déclaratives, la consommation de cannabis chez les patients atteints de MICI est de 17,5 % en Allemagneⁱ et 6 % en Suisseⁱⁱ.

Il existe des récepteurs cannabinoïdes sur la muqueuse intestinale. Ils joueraient un rôle sur la motricité du tube digestif de par leur action sur la perméabilité, la sensibilité à la douleur et la motricité de la muqueuse intestinale. Ils auraient également un effet direct antiinflammatoire démontré chez l'Animalⁱⁱⁱ.

Deux premiers essais cliniques contrôlés contre placebo dans la maladie de Crohn ont été réalisés l'un avec du THC^{iv} et l'autre avec du CBD^v. Une amélioration statistiquement significative sur le CDAI (Indice d'activité de la maladie de Crohn) a été observée avec le THC mais pas avec le CBD.

Un essai clinique^{vi} randomisé contre placebo a été conduit chez 56 patients présentant une maladie de Crohn active (CDAI > 200 et SES-CD > 2). Le traitement était de l'huile de CBD 36 mg/j jusqu'à 80 mg/j; THC 4 mg/j minimum. Après 8 semaines de traitement, une amélioration statistiquement significative est observée sur le CDAI et la qualité de vie des patients. Cependant, il n'y a pas d'effet sur les marqueurs inflammatoires (calprotectin). Il est également rapporté une amélioration du sommeil, de l'humeur, de l'appétit et de l'état général, ainsi que des troubles mnésiques.

En conclusion : d'après les données disponibles, il existe un rationnel quant à l'usage du cannabis médical dans les MICI.

Le cannabis médical pourrait avoir un intérêt chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux disponibles ou chez les patients qui après une intervention chirurgicale et une rémission inflammatoire, présentent toujours des symptômes fonctionnels de type douleur.

Il existe une réelle demande de la part des patients.

3. Auditions sur l'intérêt du cannabis médical dans spasticité douloureuse des pathologies du système nerveux central hors sclérose en plaques

Dr Caroline HUGERON invitée par la Fédération française de médecine physique et de réadaptation-Conseil national professionnel de médecine physique et de réadaptation (FEDMER CNP de MPR) présente les données publiées depuis 2018 :

- Une revue systématique^{vii} sur 34 études chez des patients blessés médullaire rapporte un effet du cannabis médical sur la douleur et la spasticité.
- Une récente étude^{viii} randomisée en double aveugle contre placebo chez 41 patients n'a pas mis en évidence d'effet sur la spasticité et la douleur, ni d'effet indésirable.
- Une étude observationnelle^{ix} a questionné 51 blessés médullaires et 65 victimes de traumatismes crâniens sur leur motif d'utilisation de cannabis. Pour les blessés médullaires, il s'agissait de : réduire la spasticité (70 %), d'un usage récréationnel (63 %), d'améliorer le sommeil (63 %) et de réduire la douleur (59 %). Pour les traumatisés crâniens, il s'agissait d'un usage récréationnel (72 %), de diminuer le stress et l'anxiété (62 %) et d'améliorer le sommeil (55 %). Les effets indésirables rapportés sont une baisse de motivation, une fatigue mais sont moins fréquents qu'avec les traitements conventionnels.

Dr Caroline HUGERON fait un retour d'expérience sur ses patients inclus dans l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. Sur 17 patients inclus, 9 ont quitté l'expérimentation : 5 pour absence d'efficacité, 1 pour effet indésirable, 1 pour pouvoir continuer à conduire, 1 pour décès non lié au cannabis, 1 pour adaptation du traitement par toxine botulinique. Les patients sont suivis dans l'expérimentation entre 6 et 16 mois. Ils présentent une amélioration de la spasticité, ainsi que du sommeil ; un patient a diminué les antalgiques.

En conclusion, le Docteur HUGERON indique que le cannabis médical est un traitement intéressant dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la spasticité avec ou sans douleur et qu'il conviendrait de le mettre au même plan que les autres traitements adjuvants. A titre d'exemple, le cannabis pourrait être indiqué dans la spasticité des membres supérieurs dans la mesure où le baclofène intrathécal n'est efficace que sur les membres inférieurs.

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

Au 12/01/2023, 2356 patients inclus depuis le début de l'expérimentation (dont 60 nouveaux patients pour le mois précédent).

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

- 862 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 229 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 189 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 117 patients en situation palliative ;
- 110 patients en oncologie ;
- 62 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

765 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 250 pour effets indésirables/décès et 284 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1752 professionnels de santé sont formés dont 482 médecins de structures de référence, 398 pharmaciens de PUI, 663 pharmaciens d'officine, 70 référents CEIP-A/CRPV et 139 médecins relais de ville.

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

Au 04/01/23, depuis le début de l'expérimentation, 973 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (+256 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 2538 effets indésirables (+256), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 973 signalements est présentée selon l'indication :

- 583 (60,4 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 171 (17,7 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 120 (12,4 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 41 (4,2 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 36 (3,7 %) dans les situations palliatives ;
- 14 (1,5 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 6 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

Les 973 signalements de PV concernent 815 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,77).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 20-115), la dose médiane de THC de 5 mg/j (IQR : 0-20).

La répartition des 2538 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 996 cas ;
- le système gastro-intestinal : 406 cas ;
- les affections psychiatriques : 325 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 269 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 142 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 111 cas ;

- les affections oculaires : 63 cas ;
- les affections cardiaques : 42 cas ;
- les affections vasculaires : 33 cas ;
- autres : 151 cas.

La répartition des 2538 effets indésirables selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 33 % CBD seul ;
- 27 % CBD dominant avec des doses de THC variant de 0,5 à 80 mg/j
- 33 % CBD/THC équilibré ;
- 1 % THC dominant ;
- 2 % THC seul ;
- 4 % inconnu.

Depuis le début de l'expérimentation, 62 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (79 %), « hospitalisation » (18%), « mise en jeu du pronostic vital (1,6 %) et décès (1,6%)».

Ces cas graves concernent 62 patients, d'âge moyen 53 ans et plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,3), traités par un ratio CBD/THC équilibré (57 %), CBD seul (22 %), CBD dominant (19 %) et inconnu (2 %).

Parmi les cas graves sont rapportés les effets indésirables suivants :

- cardiovasculaires : 1 accident ischémique transitoire, 1 accident vasculaire cérébral ischémique, 3 syndromes coronariens aigus, 1 syndrome coronarien chronique, 1 hypertension artérielle,
- psychiatriques : 4 cas d'idées suicidaires, 2 dépressions, 1 tentative de suicide, 1 anxiété,
- neurologiques : 2 cas de paralysie faciale, 3 aggravations des crises d'épilepsie,
- dermatologiques : 1 cas d'urticaire,
- oculaires : 1 cataracte,
- pulmonaires : 1 pneumopathie, 1 « étouffement »
- digestives : 1 pancréatite,
- multiples : 24 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 2 atteintes dentaires.

Sur cette période, 4 nouveaux cas graves ont été rapportés (à noter qu'un cas grave a été recodé non grave) :

- « Etouffement » ayant nécessité un passage aux urgences d'un homme âgé traité par CBD. Le cas est très peu documenté.
- Paralysie faciale et émail dentaire endommagé après un an de traitement par une forme équilibrée chez un jeune homme. Le traitement a été poursuivi.
- Carie dentaire et sécheresse buccal chez un homme âgé traité par une forme équilibrée depuis 6 mois. Le traitement a été modifié par une forme THC dominant.
- Un syndrome coronarien (SCA) aigu chez un homme âgé traité par une forme équilibrée et ayant des antécédents d'AVC (accident vasculaire cérébral), HTA, arythmie et stent. Le traitement a été arrêté. Il s'agit du 4^{ème} cas de SCA depuis le début de l'expérimentation. Tous les patients ont plus de 73 ans et présentent des facteurs de risque.

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

6. Tour de table retour d'expérience / Questions diverses

L'ANSM informe les membres des points suivants :

Un défaut qualité a été signalé sur les sommités fleuries 20:1. Lors des contrôles, le taux de THC s'est révélé être inférieur à celui défini dans les spécifications. Un nouveau lot va être mis à disposition et une information va être envoyée aux pharmaciens pour qu'ils procèdent au changement de médicament. Un rappel de lot auprès des patients n'a pas été jugé nécessaire dans la mesure où il

s'agirait d'un sous-dosage, sans aucun risque pour le patient, qui gère le nombre de bouffées inhalées en fonction de sa réponse clinique. (Note post CST : mesure effective le 17/01/2023).

L'ANSM a été informée le 10/01/2023, d'une rupture temporaire du stock de Tilray Solution Orale THC10 CBD10, flacon de 25 ml, jusqu'au 13 février 2023, date de réapprovisionnement. L'ANSM a actionné immédiatement le fournisseur secondaire (LGP), comme prévu par le décret du 07/10/2020, qui met à disposition le médicament 10:10 LGP classic, en flacon de 15 et 50 ml.

En raison d'un risque d'erreur de dose dû à une différence de graduation des pipettes entre ces 2 médicaments, l'information sur la rupture de stock auprès de tous les professionnels de santé participant à l'expérimentation, sera accompagné d'une information de sécurité. (Note post CST : mesure effective le 13/01/2023).

Dans le cadre de la poursuite de l'expérimentation d'une année, la DGS avec la collaboration technique de l'ANSM, va lancer un appel d'offre pour sélectionner les fournisseurs qui mettront à disposition les médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation pour sa 3^{ème} année.

Par ailleurs, le CST Suivi de l'expérimentation sera prolongé. Les membres seront sollicités et devront donner leur accord pour poursuivre leur participation. Des membres supplémentaires seront également sollicités notamment un médecin de médecine physique et de réadaptation, un oncologue et un second médecin généraliste.

ⁱ Neufeld M et al Z Gastro 2021

ⁱⁱ Martinho-Grueber M, Eur J Gastro 2023

ⁱⁱⁱ Leinwand KT et al, IBD 2018

^{iv} Naftali. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct;11(10):1276-1280.e1.

^v Naftali. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. Dig Dis Sci. 2017 Jun;62(6):1615-1620.

^{vi} Naftali T et al, Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis. 2021 Nov 8;15(11):1799-1806.

^{vii} The Therapeutic Potential and Usage Patterns of Cannabinoids in People with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review Current Neuropharmacology, 2021, 19, 402-432

^{viii} Cannabinoid Effect and Safety in Spasticity Following Stroke: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study frontiers in neurology juin 2022

^{ix} Cannabis Use in Individuals With Spinal Cord Injury or Moderate to Severe Traumatic Brain Injury in Colorado Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2018;99:1584-90