

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 6 juillet 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	Information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 11 mai 2023	Avis
2.	Audition sur l'intérêt du cannabis médical dans le syndrome de Gilles de la Tourette	Discussion
3.	Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs	Information
4.	Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)	Information
5.	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANDRIEUX Philippe	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
AUFFRET Marine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BEURTON-COURAUD Lucas	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CRISTOFINI Julien	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DURAND-DUBIEF Françoise	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
FITE Guillem	Représentant de la DGS	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
FRELAT Yannick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GILANTON Marie Madeleine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GUILHAUME Chantal	Représentante de la DGS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HERLIN Bastien	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
HUGERON Caroline	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RENOLLEAU Amandine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
BRADDEFER Catherine	Membre de la direction collégiale Syndrome de Gilles de la Tourette	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
HARTMANN Andreas	Praticien Hospitalier – Coordonnateur Centre de Référence National Maladie Rare : 'Syndrome Gilles de la Tourette' Département de Neurologie GH Pitié-Salpêtrière	Visioconférence	<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"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur 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	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ESTRELLA Patricia	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SEDILOT Capucine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

Absence de lien d'intérêt.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 11 mai 2023

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

2. Audition sur l'intérêt du cannabis médical dans le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)

Madame Catherine BRADEFER représente l'association française du syndrome de Gilles de la Tourette et le Dr Andreas HARTMANN est neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et dirige le centre de référence dédié au syndrome de Gilles de la Tourette depuis 2007.

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est caractérisé par des tics (mouvements et vocalises qui apparaissent dans un contexte et dans une fréquence « déplacés »). Les tics sont généralement précédés d'une sensation prémonitoire désagréable que la réalisation du tic sert à soulager. Le tic peut être contrôlé de manière transitoire. La prévalence de cette maladie dans le monde est estimée à 0,5% environ dans la population pédiatrique. Cependant, on ne connaît pas la prévalence exacte pour l'âge adulte car dans de nombreux cas, la maladie s'améliore à l'âge adulte. On comptabilise 130 000 personnes en France comprenant celles qui ont des tics mais qui ne perturbent pas leur quotidien. Les critères du DSM-5 permettant le diagnostic d'un syndrome de Gilles de la Tourette sont : apparition des tics avant 18 ans, depuis plus d'un an (permet de différencier le SGT des tics transitoires), présence de tics moteurs, au moins un tic vocal à un moment quelconque de l'évolution, à de nombreuses reprises au cours de la journée, presque tous les jours. Le SGT fait partie des troubles du neuro-développement ; y sont souvent associées des comorbidités comme des troubles obsessionnels compulsifs, un trouble déficitaire de l'attention - hyperactivité, un trouble de l'apprentissage etc.

Le docteur HARTMANN présente des études réalisées sur cannabis et SGT. Plusieurs études et séries de cas ont été publiées montrant un effet positif du cannabis sur les tics. Six études d'intérêt, contrôlées, sur l'effet du THC sur le SGT ont été publiées. Les 2 premières publiées en 2002 et 2003 en Allemagne et au Canada montrent une diminution des tics avec du THC administré par voie orale^{i,ii}.

Les 3 autres études sont plus récentes (2021 et 2022). Une étude montre une efficacité du THC et du THC/CBD par rapport au placebo alors que le CBD seul ne semble pas efficaceⁱⁱⁱ. Les 2 autres études utilisent un cannabinoïde (sans plus de précision) : l'une est positive^{iv} et l'autre non concluante^v.

La dernière étude vient d'être publiée : étude CANNA-TICS^{vi}. Elle a utilisé du Sativex ou un placebo chez 96 patients traités pendant 9 semaines. Le critère principal était une réduction de 25% des tics (YGTSS, échelle de référence). Le traitement a été plus efficace que le placebo mais la différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, les sous-analyses statistiques montrent un effet statistiquement significatif.

En conclusion, le Dr Hartmann indique que les différentes études montrent que, le cannabis pourrait avoir un impact très important chez les patients atteints du SGT. Un traitement personnalisé serait nécessaire pour ajuster la dose de THC et de CBD en fonction des patients. Le CBD n'agit pas de manière très efficace sur les tics mais semble améliorer la tolérance au THC. Le cannabis médical est déjà disponible pour le SGT sous de nombreuses formes dans d'autres pays comme le Canada ou l'Allemagne.

Madame BRADEFER présente l'association française du syndrome de Gilles de la Tourette, AFSGT, créée en 1997, seule association en France pour le SGT. Elle a environ 400 adhérents. L'association aide les patients, informe le corps enseignant, médical et le grand public, et soutient la recherche. Ses principales actions sont l'accueil et le soutien par le biais de permanences, des réunions d'échanges avec des adhérents de chaque région, l'organisation de séjours familiaux chaque été. L'association participe également au congrès européen des experts du SGT. Madame BRADEFER insiste sur l'importance de se pencher sur la question du cannabis médical dans le SGT car ces patients sont en quête d'un traitement efficace et de nombreuses études ont montré des résultats positifs. Elle a réalisé un sondage auprès des 400 adhérents de l'association. 107 patients ont répondu. 44% utilisent du CBD, 17% consomment du cannabis illégal, 88% voudraient une prescription de cannabis médical s'il était

généralisé et 71% souhaitent être inclus dans l'expérimentation. Concernant les patients utilisant du THC plus de 2 fois par jour (5 réponses au sondage), ils ont répondu que le THC avait un effet important sur les tics (100%), important sur les crises de rage (100%) et important sur le sommeil (75%, aucun 25%). Les effets négatifs sont ressentis sur l'attention (50% des répondants), la motivation (100%) et la mémoire (50%) ; 75% se considèrent dépendants. L'association souhaite que les patients atteints d'un SGT soient ainsi inclus dans l'expérimentation afin d'être correctement pris en charge et suivis et ainsi de réduire le risque de dépendance dans la mesure où aucun cas de dépendance n'a été rapporté dans l'expérimentation.

En conclusion, les intervenants considèrent que le cannabis a un intérêt pour les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette. Le THC (plus que le CBD), est généralement efficace sur les tics et la sensation prémonitoire ; le CBD semble améliorer la tolérance au THC. En termes d'effets indésirables, les neuroleptiques induisent des effets métaboliques importants, ce qui n'est pas le cas du cannabis. Il serait cependant nécessaire d'avoir plus de données chez les mineurs.

Cette utilisation devra se faire dans un cadre maîtrisé, afin de contrôler les effets négatifs et prévenir toute addiction.

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

Au 30/06/2023, 2667 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation.

Parmi les 1646 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 939 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 237 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 157 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 131 patients en situation palliative ;
- 120 patients en oncologie ;
- 62 patients sont inclus pour spasticité douloureuse des pathologies du SNC hors SEP.

962 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 277 pour effets indésirables/décès et 341 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1988 professionnels de santé sont formés dont 506 médecins de structures de référence, 437 pharmaciens de PUI, 807 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 162 médecins relais de ville. 329 structures de référence sont engagées.

Il est constaté que le registre RECANN est moins renseigné. Un message va être envoyé à l'ensemble des professionnels de santé pour leur rappeler l'importance de continuer à remplir celui-ci.

Les taux de sortie pour chaque indication est en très légère augmentation ou reste constant.

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

Au 30/06/23, depuis le début de l'expérimentation, 1359 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV, rapportant un total de 3500 effets indésirables, avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des effets indésirables reste la même avec des troubles du système nerveux central en majorité puis des troubles du système gastro-intestinal et des affections psychiatriques

Depuis le dernier CST, il y a eu 3 nouveaux cas graves rapportés ce qui donne 78 au total. Il y a 16 hospitalisations, 2 mises en jeu du pronostic vital et 1 décès ; les autres cas sont codés « médicalement significatifs ».

Parmi les cas graves, une embolie pulmonaire est rapportée (2^{ème} cas depuis le début de l'expérimentation), un cas d'ataxie sous THC dominant et un cas de vertige sous ratio équilibré.

A noter, un cas d'exposition professionnelle aux fleurs de cannabis.

Concernant l'addictovigilance, un cas non grave a été signalé chez un patient traité par CBD. L'effet déclaré est un « abus de drogue » et une majoration de l'anxiété. Toutefois, après analyse, aucun trouble de l'usage n'est observé ; le cas va être enregistré dans la base de pharmacovigilance.

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

Concernant l'appel d'offre réalisé pour fournir les médicaments pour la 3^{ème} année de l'expérimentation, les fournisseurs qui n'ont pas été retenus ont été informés. Les dernières étapes administratives pour notifier le laboratoire retenu sont en cours.

Des médicaments ont été mis à disposition de manière transitoire pour pallier les ruptures d'approvisionnement, notamment du CBD seul ou faiblement dosé en THC. Il s'agit du CBD 25/THC 2mg de PANAXIA et du CBD25/THC 3mg qui remplacent le CBD20/THC1. Le CBD25/THC 2mg provient de 2 sites différents (Malte et Israël). Le CBD 50/THC 3mg est disponible depuis le 13 juin. On constate de nombreuses commandes de la part des PUI. L'ANSM rappelle l'importance de ne pas stocker les médicaments à base de cannabis afin de ne pas induire de rupture de stock. Les fleurs restent peu prescrites (345 vaporisateurs prescrit depuis 2021).

ⁱ Müller-Vahl et al. (2002)

ⁱⁱ Müller-Vahl et al. (2003)

ⁱⁱⁱ Abi-Jaoude et al. (2022)

^{iv} Müller-Vahl et al. (2022)

^v Müller-Vahl et al. (2021)

^{vi} Müller-Vahl et al. CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIIb superiority study. *Psychiatry Research* 323 (2023) 115135