

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 14 septembre 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 6 juillet 2023	Avis
2.	Audition sur l'intérêt de l'usage médical du cannabis dans la maladie d'Alzheimer	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	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ANDRIEUX Philippe	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
AUFFRET Marine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BEURTON-COURAUD Lucas	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CRISTOFINI Julien	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DURAND-DUBIEF Françoise	Membre	Visioconférence	<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"/>
GILANTON Marie Madeleine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RENOLLEAU Amandine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
PARIENTE Jérémie	Unité de Neurologie Cognitive et Comportementale et Unité de Neuropsychologie, CHU de Toulouse pour la Société Française de Neurologie (SFN)	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DURAND Benoit	Directeur délégué de l'Association France Alzheimer	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
RABIANTE Kevin	Responsable recherche de l'Association France Alzheimer	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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

Absence de lien d'intérêt.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 6 juillet 2023

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

2. Audition sur l'intérêt du cannabis médical dans la maladie d'Alzheimer

Pr Jérémie PARIENTE, Unité de Neurologie Cognitive et Comportementale et Unité de Neuropsychologie, CHU de Toulouse pour la société française de neurologie (SFN) présente les données publiées sur l'usage du cannabis dans la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie fréquente qui se caractérise par trois piliers cliniques : cognitif (troubles de la mémoire, du langage), comportemental (agitation, agressivité, trouble du sommeil, déambulation) et la perte d'autonomie dans la vie quotidienne.

L'hypothèse est que le cannabis aurait un effet antiinflammatoire, antioxydant et sur la production de la protéine amyloïde qui joue un rôle majeur dans la maladie d'Alzheimer. Plusieurs recherches sur des modèles animaux laissent penser que le cannabis a un effet antiinflammatoire. En revanche, il n'y a pas de recherche chez le sujet sain ou atteint de la maladie d'Alzheimerⁱ.

Plusieurs études ont été publiées sur l'usage du cannabis chez les patients Alzheimer.

Une revue de la littératureⁱⁱ a sélectionné 2 essais en ouvert avec très peu de patients (6ⁱⁱⁱ et 11 patients^{iv}) et 3 essais randomisés.

Dans les essais randomisés, les patients inclus ont une maladie Alzheimer à un stade modéré à sévère et les études portent sur l'effet du cannabis sur les troubles psychocomportementaux.

Le premier essai de 1997 randomisé, croisé contre placebo mené chez 15 patients montre que les troubles du comportement diminuent lors de la prise de dronabinol et augmentent à l'arrêt de celui-ci et l'introduction du placebo^v. Il est également observé une prise de poids liée à une diminution des troubles du comportement alimentaire.

Le deuxième essai de 2015 évalue la pharmacocinétique de plusieurs doses de THC chez 10 patients atteints de démence mais pas les effets cliniques^{vi}.

Le troisième essai a évalué l'effet de la nabilone contre placebo chez 39 patients Alzheimer agités pendant 6 semaines. Un effet est observé sur l'agitation (CMAI total score) dès la deuxième semaine de traitement et est maintenu à 6 semaines. La différence est statistiquement significative mais la pertinence clinique de l'effet (moins de 10 points sur 110) est discutable^{vii}. Les effets indésirables rapportés sont la sédation et les chutes.

Depuis la revue de la littérature précédente, une étude en ouvert a été publiée sur le CBD chez 10 patients Alzheimer au stade démentiel sur l'agitation et la perte de poids^{viii}.

En conclusion, le Pr Jérémie PARIENTE indique que le cannabis pourrait sur le plan physiopathologique avoir un effet chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer sur les troubles psychocomportementaux qui sont les troubles les plus délétères de la maladie. Cependant, les données cliniques sont insuffisantes pour présumer d'un intérêt du cannabis dans la maladie d'Alzheimer. Les risques identifiés sont une aggravation des troubles cognitifs et de la perte d'autonomie, les chutes, les interactions médicamenteuses et le risque cardio-vasculaire.

M Benoit DURAND Directeur délégué et M. Kévin RABIAN responsable recherche de l'Association France Alzheimer rapportent que l'Association est souvent sollicitée par les patients ou proches sur les effets des cannabinoïdes et en particulier du CBD.

Les principales préoccupations sont de savoir si le CBD peut améliorer le comportement (déambulation, agressivité/agitation, insomnie) et si le CBD peut accélérer la maladie (déclin cognitif, absences).

Il n'existe pas de réponse consensuelle. Le conseil scientifique du village Alzheimer à Dax¹ a abordé ces questions à la demande des proches qui souhaitaient que les résidents puissent avoir accès à de l'huile de CBD qu'ils consommaient avant leur rentrée au village. Les témoignages rapportent que le CBD calme les patients et améliore leur sommeil. Cependant, compte-tenu de la bibliographie peu riche, il a été décidé de ne pas encourager à l'utilisation du CBD chez les patients malgré certaines de ses propriétés (anti-inflammatoire et antioxydante).

Deux problèmes doivent également être pris en compte, d'une part la provenance, la fiabilité et le prix du CBD, et d'autre part, les potentielles interactions médicamenteuses avec les traitements thérapeutiques innovants qui arriveront en 2025.

Conclusion du CST

Les membres s'entendent sur le fait que, tant du point de vue de la société savante que de celui de l'association de patients, l'usage médical du cannabis chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne semble pas envisageable à ce stade. Cependant, sur le plan physiopathologique, les membres confirment l'intérêt de poursuivre les études relatives aux effets du cannabis sur les troubles du comportement.

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

Au 12/09/2023, 2761 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation.

Parmi les 1674 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 951 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 241 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 158 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 137 patients en situation palliative ;
- 123 patients en oncologie ;
- 64 patients sont inclus pour spasticité douloureuse des pathologies du SNC hors SEP.

1028 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 354 pour inefficacité du traitement, 281 pour effets indésirables, et 244 autres dont 149 décès.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 2049 professionnels de santé sont formés dont 515 médecins de structures de référence, 448 pharmaciens de PUI, 840 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 170 médecins relais de ville. 333 structures de référence sont engagées.

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

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

Au 04/09/23, depuis le début de l'expérimentation, 1409 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (+50 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 3857 effets indésirables (+412), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 1409 signalements est présentée selon l'indication :

- 873 (62 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 251 (17,8 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 137 (9,7 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;

¹ Ouvert le 11 juin 2020, le Village est une expérimentation unique en France qui accueille 120 habitants touchés par la maladie d'Alzheimer ou apparentées.

- 53 (3,8 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 52 (3,7 %) dans les situations palliatives ;
- 26 (1,8 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 15 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 3857 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 1372 cas ;
- le système gastro-intestinal : 614 cas ;
- les affections psychiatriques : 475 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 375 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 258 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 136 cas ;
- les affections oculaires : 78 cas ;
- les affections cardiovasculaires : 115 cas ;
- autres : 227 cas.

Depuis le début de l'expérimentation, 79 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (74,7 %), « hospitalisation » (21,5 %), « mise en jeu du pronostic vital » (2,5 %) et « décès » (1,3 %).

Ces cas graves concernent plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,26), d'âge moyen 55 ans. Parmi ces 79 cas graves, on dénombre des effets indésirables graves neurologiques (103), psychiatriques (62), gastro-intestinaux (30), généraux (27), cardiovasculaires (19), oculaires (11), troubles de la nutrition (11), ORL (10), et autres (23).

Sur cette période, 1 nouveau cas grave a été rapporté :

- Episodes confusionnels ayant nécessité 2 hospitalisations, 10 mois après l'initiation du traitement par cannabis par CBD et THC et ayant entraîné l'arrêt du traitement.

A noter qu'un cas d'erreur médicamenteuse a été rapporté par le réseau des CAP-TV. Un patient âgé a pris par erreur 10 fois la dose prescrite ayant entraîné des nausées, des vertiges, une asthénie ayant nécessité un passage aux urgences.

Sur cette période, 2 nouveaux signalements d'addictovigilance ont été rapportés, soit un total de 12 depuis le début de l'expérimentation.

- Un patient traité par CBD et THC a arrêté le THC en raison d'effet indésirable et le CBD en raison de la rupture de stock de cet été après 14 mois de traitement. Il a présenté une recrudescence majeure des douleurs, céphalées, crampes, nervosité, irritabilité, crises d'angoisse/pleurs, troubles du sommeil, bouffées de chaleur. Sur avis médical, il s'est procuré du CBD en vente libre en boutique, sans pouvoir obtenir un équilibre satisfaisant. Suite au réapprovisionnement du médicament à base de cannabis de l'expérimentation et la reprise du traitement, il observe la persistance des symptômes (céphalées, crampes, pleurs, angoisses, insomnies) qui le motivent à contacter quotidiennement son équipe référente d'algologie et à fractionner le traitement pour en prendre toutes les 3 heures.
- Un patient traité par CBD et THC depuis octobre 2021, qui s'automédiquait avant l'expérimentation par du cannabis pour ses douleurs neuropathiques a quitté l'expérimentation suite aux ruptures de stock de cet été et a recommencé à se traiter avec du cannabis illicite.

Le suivi de pharmacovigilance et addictovigilance sur cette période n'a pas identifié de nouveau signal.

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

L'ensemble des membres du CST, professionnels de santé et patients, expriment leur très vive inquiétude quant au futur statut des médicaments à base de cannabis. Les membres considèrent que la mise en place d'un accès compassionnel (AAC) leur semble extrêmement contraignante, à la fois

pour les prescripteurs, spécialistes hospitaliers et médecins généralistes, et les pharmaciens de PUI, mais également pour les patients.

En effet, cela générerait des demandes d'AAC auprès de l'ANSM par patient et par produit ainsi qu'une prescription et délivrance mensuelles réservées à l'hôpital. Ils soulignent que l'accès serait ainsi trop restrictif et également hétérogène sur le territoire. Il est rappelé par les représentants des pharmaciens que les trajets pour se rendre à l'hôpital pour la majorité des patients sont parfois longs et que la délivrance par les pharmacies de ville est gage de proximité.

Ils rappellent que la prolongation de l'expérimentation d'une année supplémentaire avait d'ailleurs été justifiée par la nécessité de favoriser la participation des médecins libéraux et pharmaciens de ville à la prescription de cannabis médical, de façon à avoir une couverture nationale complète. Par ailleurs, certaines PUI sont souvent très sollicitées par le nombre de demandes concernant le cannabis médical et ne veulent plus suivre de nouveaux patients.

Les membres du comité précisent que l'expérimentation a permis de démontrer que les prescriptions du cannabis médical étaient réalisées dans le cadre strict notamment en prenant en considération les critères d'inclusions. Les prescriptions ont été réalisées en tenant compte du contexte clinique du patient. Ils rappellent qu'aucun cas de détournement, de perte ou de vol n'a été rapporté depuis le début de l'expérimentation. Les membres indiquent que l'entrée en droit commun n'induirait pas de changement des pratiques des prescripteurs.

Les membres souhaitent unanimement que les discussions et décisions sur l'entrée en droit commun des médicaments à base de cannabis se fassent sur la base des données récoltées et analysées au cours des deux années de l'expérimentation, à savoir les données sur le circuit de distribution des médicaments, les données d'efficacité et les données de pharmacovigilance et addictovigilance. Ils souhaitent la publication des différents rapports d'évaluation qui selon les textes doivent être transmis au parlement au plus tard 6 mois avant la fin de l'expérimentation. Ces rapports permettront également des choix éclairés de la représentation nationale lors des discussions du PLFSS 2024.

ⁱ Esposito et al., 2006 ; Aso and Ferrer, 2014 ; Cooray et al., 2020 ; Li et al., 2020

ⁱⁱ Lacroix et al., What do we know about medical cannabis in neurological disorders and what are the next steps? *Frontiers in Pharmacology*.2022

ⁱⁱⁱ Walther et al. (2006)

^{iv} Shelef et al. (2016)

^v Volicer. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, vol.12:913-919(1997)

^{vi} Ahmed. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-THC in older persons with dementia. *Psychopharmacology* (2015)232:2587-2595.

^{vii} Herrmann et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease.

Am J Geriatr Psychiatry. 2019 Nov;27(11):1161-1173.

^{viii} Palmieri. Oral THC:CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease : agitaion and weight loss. *Clin Ter*. 2023 Jan-Feb;174(1):53-60.