



HAL
open science

Sativex : revue de la littérature de 2007 à 2017 dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques, méta-analyse et revue d'études médico-économiques

Charlotte Boulet

► To cite this version:

Charlotte Boulet. Sativex : revue de la littérature de 2007 à 2017 dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques, méta-analyse et revue d'études médico-économiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02140960

HAL Id: dumas-02140960

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02140960>

Submitted on 27 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND I

FACULTE DE MEDECINE

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BOULET Charlotte

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2018

SATIVEX : REVUE DE LA LITTERATURE DE 2007 A 2017 DANS LE TRAITEMENT DE LA SPASTICITE DANS
LA SCLEROSE EN PLAQUES, META-ANALYSE ET REVUE D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, Doyen de l'UFR de Médecine et des
Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres : Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur ESCHALIER Alain, Président honoraire de l'Université d'Auvergne, Professeur, UFR de
Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame LAPORTE Catherine, MCU, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-
Ferrand

Monsieur CORNILLON Pierre, directeur de thèse, Docteur, Centre médical Les Sapins à Ceyrat

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES

: **JOYON** Louis

UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **DOLY** Michel

: **TURPIN** Dominique

: **VEYRE** Annie

: **DULBECCO** Philippe

: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES

: **CABANES** Pierre

UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **FONTAINE** Jacques

: **BOUTIN** Christian

: **MONTEIL** Jean-Marc

: **ODOUARD** Albert

: **LAVIGNOTTE** Nadine

: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et

PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER : **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT : **DEQUIEDT** Vianney

VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION : **GUINALDO** Olivier

VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE : **HENRARD** Pierre

VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA

FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE : **PEYRARD** Françoise

DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES : **ESQUIROL** Myriam

◆◆◆◆◆

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES : **DETEIX** Patrice

: **HAZAL** Jean

DOYEN : **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis -
CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET
Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE
Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER
Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH
Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude
- MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger -
PONSONNAILLE Jean - Mlle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle
- MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND
Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE
Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain -
DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard -
KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

**PROFESSEURS DE
CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale

	et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale
	option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation
	Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

PROFESSEURS DE

1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie

M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale

M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. COSTES Frédéric	Physiologie
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles Médecine Générale

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Nutrition Humaine

M. VORILHON Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne Médecine Générale

M. CAMBON Benoît Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie

Mlle AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

M. POIRIER Philippe

Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement

et de la Reproduction

Mme CASSAGNES Lucie

Radiologie et Imagerie Médicale

M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. LEBRETON Aurélien

Hématologie

M. BOUVIER Damien

Biochimie et Biologie Moléculaire

M. BUISSON Anthony

Gastroentérologie

M. COLL Guillaume

Neurochirurgie

Mme SARRET Catherine

Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles Médecine Générale

M. BERNARD Pierre Médecine Générale

Mme ESCHALIER Bénédicte Médecine Générale

DEDICACES PERSONNELLES

A mon père, à Marie : merci pour votre soutien et votre amour, merci d'être le meilleur binôme de correcteurs orthographiques que je connaisse, merci pour tout.

A ma sœur, Régis et Marcel : à tous nos moments passés ensemble et à venir, à votre soutien et votre constance.

A ma famille, ma belle famille, mes proches et amis : à tous ceux que je n'ai pas eu la place de citer personnellement mais qui se reconnaîtront, je n'en doute pas. Je vous remercie.

A Emma : je suis sincèrement heureuse que tu sois dans notre vie. Je suis prête à repartir à l'aventure dès aujourd'hui à tes côtés.

A Raphaël : qui m'épaulé chaque jour et me comble. A notre nouvelle vie. Je t'aime.

A ma mère.

A Mr LE PRESIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur Pierre Clavelou.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury.

Je vous remercie d'apporter votre point de vue d'expert à ce travail.

AU JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur Alain Eschaliér.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Nicolas Authier.

Je suis honorée de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à cette thèse. Veuillez trouver l'expression de ma profonde considération.

A Madame le Docteur Catherine Laporte.

Je te remercie pour tes conseils et ton soutien durant ces trois années d'internat. Merci d'avoir été présente pour me guider au début de ce travail.

A Monsieur le Docteur Pierre Cornillon, mon directeur de thèse.

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse malgré tes engagements professionnels et d'avoir su te rendre disponible. Merci pour tes relectures et tes avis, ton écoute et ton soutien.

AUX PARTENAIRES DU PROJET

A Madame Nathalie Pinol-Domenech.

Merci pour votre aide dans la réalisation des équations et recherches bibliographiques.

A Monsieur Bruno Pereira.

Je vous remercie d'avoir réalisé une méta-analyse sur cette revue de la littérature. Merci pour votre disponibilité.

RESUME

Contexte : Le cannabis thérapeutique fait l'objet en France de nombreuses controverses depuis plusieurs années. Bien qu'ayant bénéficié d'une AMM en France en janvier 2014, la commercialisation du Sativex reste en suspens pour un problème médico-économique.

Objectifs : Evaluer l'efficacité du Sativex via une revue de la littérature, dans le traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP, lorsque les thérapeutiques utilisées présentent un bénéfice jugé insuffisant. Etudier le coût réel du traitement, dans une démarche d'économie de la santé.

Méthode : Revue systématique de la littérature réalisée à partir des bases de données Pubmed, PsycINFO et The Cochrane Library d'octobre 2007 à octobre 2017. Les critères d'inclusion étaient: essais contrôlés randomisés comparant un traitement par Sativex versus placebo, rédigés en français ou en anglais. La méthodologie des études a été évaluée par la grille EPOC.

Résultats : 4 essais sur 257 ont été retenus pour analyse. 3 avaient comme critère de jugement principal le changement d'EVS spasticité par rapport à l'EVS de base. Celui de 2012 étudiait le temps avant échec du traitement. Une étude a montré l'absence de résultat significatif : $p = 0,219$, 95% IC : -0,59 à 0,14. Celle de 2007 a prouvé une amélioration de l'EVS, avec une différence estimée due au traitement à 0,52 points : $p = 0,048$, 95% IC : -1,029 à -0,004. En 2011, les résultats se sont avérés significatifs : $p = 0,0002$, 95% IC : -1,29 à -0,40. Idem en 2012 : $p = 0,013$, 90% IC : 0,162 à 0,691. 5 études de coût-utilité ont été étudiées, réalisées au Royaume-Uni, Pays de Galles, Italie, Allemagne et Espagne. L'ICER/QALY (ratio coût-efficacité différentiel) a été calculé respectivement de : 49 257 livres sterling/QALY (soit environ 55 800,2 euros/QALY) ; 10 891 livres sterling/QALY (soit 12 337,74 euros/QALY) ; 4968 euros/QALY (environ 4385 livres sterling/QALY) ; 11 214 euros/QALY (9899 livres sterling/QALY). La disposition à payer était de 30 000 livres sterling/QALY (33 985 euros/QALY). Le QALY mesure le gain en années de vie ajustées par la qualité. L'étude espagnole n'a pas rapporté ce ratio, mais une économie à cinq ans de 3678,70 euros par patient.

Conclusion : Le faible nombre d'articles, leur manque de puissance, l'hétérogénéité des critères et l'absence de dose journalière standardisée empêchent de conclure formellement à une supériorité du Sativex par rapport au placebo.

Mots-clés : Sativex (THC/CBD), sclérose en plaques, spasticité

ABSTRACT

Context : Cannabis based-medicine in France is a controversial debate. Although having benefited from a full market approval in France in January 2014, the marketing of Sativex remains unsettled for a medico economic problem.

Objective : Estimate the efficiency of Sativex in the treatment of the spasticity in multiple sclerosis patients, for whom therapeutics to decrease the spasticity presents a profit considered insufficient. Study the real cost of the treatment, in an approach of health economics.

Method : A systematic review of the literature from the Pubmed, PsycInfo, Embase and The Cochrane Library Databases from October 2007 to October 2017. The inclusion criteria were : randomized controlled trials , with randomization of Sativex, written in English or French. The methodological quality of the studies was evaluated by the EPOC grid.

Results : 4 trials on 257 were included in the analysis. 3 had for primary endpoint the change from baseline in mean 0-10 NRS spasticity score. The trial of 2012 studied the time to treatment failure. A study failed to show a statistically significant difference : $p = 0.219$, 95 % CI : -0.59, -0.14. In 2007, it proved the active preparation to be significantly superior, with an estimated treatment difference of 0.52 points : $p = 0.048$, 95 % CI : -1.029, -0.004. In 2011, primary outcome was significantly in favour of Sativex : $p = 0.0002$, 95 % CI : -1,29, -0,40. It was the same in 2012 : $p = 0.013$, 90 % CI : 0.162, 0.691. 5 cost-utility studies were used, realized in the United Kingdom, Wales, Italy, Germany and Spain. The ICER/QALY (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) was respectively calculated at : 49 257 £/QALY (55 800,2 €/QALY) ; 10 891 £/QALY (12 337,74 €/QALY) ; 4 968 €/QALY (4385 £/QALY) ; 11 214 €/QALY (9 899 £/QALY). The willingness to pay threshold was 30 000 £/QALY (33 985 €/QALY). QALY is Quality-Adjusted Life Year. The Spanish study didn't report this ratio, but a saving of 3 678,70 € by patient in a period of five years of time.

Conclusion: The low number of articles, their lack of power, the disparity of the criteria and the absence of standardized daily dose prevent a formal conclusion concerning a superiority of Sativex compared with placebo.

Key words : Sativex (THC/CBD, Nabiximols), multiple sclerosis, spasticity

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	25
1.1. Généralités	25
1.2. THC et CBD : cannabinoïdes exogènes	26
1.3. SEP et spasticité.....	26
1.4. Le Sativex.....	27
2. MATERIEL ET METHODE	29
2.1. Bases de données interrogées	29
2.2. Définition des algorithmes de recherche	30
2.3. Critères d'inclusion.....	31
2.4. Critères de non inclusion.....	31
2.6. Analyse des articles	32
3. RESULTATS.....	33
3.1. Processus de sélection des articles	33
3.2. Analyse des données	35
3.2.1. Données générales et participants.....	35
3.2.2. Objectifs	36
3.2.3. Méthode.....	36
3.2.4. Intervention	37
3.2.5. Résultats et méta-analyse.....	37
3.3. Analyse du risque de biais	41
4. DISCUSSION	41
4.1. Résultats principaux	42
4.2. Forces et limites de ce travail.....	48
4.3. Revue d'études médico-économiques.....	49
5. CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE.....	56
ANNEXES.....	62
ANNEXE I : Algorithmes de recherche.....	62
ANNEXE II : Caractéristiques principales des études incluses.....	63
ANNEXE III : Risque de biais /grille EPOC en fonction des études.....	64
ANNEXE IV : Questionnaire EQ-5D	65
ANNEXE V : Représentation graphique de la notion de QALY	67

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

1.	FIGURE 1 : Flow-Chart selon PRISMA.....	34
2.	FIGURE 2 : Risque de biais EPOC en pourcentage des études incluses.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : *Autorisation de mise sur le marché*

AVC : *Accident Vasculaire Cérébral*

CBD : *Cannabidiol*

CEPS : *Comité économique des produits de santé*

ECR : *Essai Contrôlé Randomisé*

EDSS : *Expanded disability status scale*

EMG : *Electromyogramme*

EPOC : *Effective Practice and Organization of Care review group*

EQ-5D : *EuroQol 5 Dimensions*

EVS : *Echelle Verbale Simple*

HAS : *Haute autorité de santé*

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

HR : *Hazard Ratio*

IC : *Intervalle de Confiance*

ICER : *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

MS : *Multiple Sclerosis*

NICE : *National Institute for health and Clinical Excellence*

OR : *Odds Ratio*

PP : *Primaire Progressive*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

QALY : *Quality-Adjusted Life Year*

RCT : *Randomized controlled trial*

RR : *Récurrente-Rémittente*

SEP : *Sclérose en plaques*

SMR : *Service médical rendu*

SP : *Secondairement Progressive*

THC : *Tetrahydrocannabinol ou delta-9-tetrahydrocannabinol*

WTP : *Willingness To Pay*

1. INTRODUCTION

1.1. GENERALITES

Les premières traces écrites d'un usage thérapeutique du cannabis remontent à 2700 ans avant Jésus-Christ, en Chine, sous le règne de l'empereur Shen Nung (1).

Ses applications sont retrouvées dans divers écrits au fil des ans, et le chanvre indien connaît un engouement marqué au dix-neuvième siècle, grâce à l'aliéniste Jacques Joseph Moreau de Tours (2,3). C'est à lui et à Théophile Gautier que revient la paternité du célèbre club des Haschischins (4,5).

A la fin de la seconde guerre mondiale, la prohibition s'est intensifiée aux Etats-Unis (6). Elle s'est déroulée de 1919 à 1933. De nombreux autres pays ont durci leur législation l'encontre de l'alcool et des drogues durant cette période. Dans ce climat d'interdits, le Marihuana Tax Act a vu le jour en 1937, taxant tous les acteurs de la filière chanvre (7–9).

En 1961, la convention unique sur les stupéfiants, ratifiée par la France, classe le cannabis parmi les produits stupéfiants (10–12). Deux autres traités des Nations Unis vont lui succéder : celui sur les substances psychotropes de 1972 et celui contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 (11).

Le THC, principal constituant psycho actif de la plante, a été isolé par Raphael Mechoulam et Yehiel Gaoni en Israël en 1964 (13).

De ces recherches ont découlé la découverte du système endocannabinoïde, à savoir les récepteurs CB1 et CB2, et les deux principaux endocannabinoïdes : l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (14).

Des thérapeutiques ciblant ces récepteurs ont vu le jour comme le Rimonabant (Acomplia), commercialisé en 2006 (15). Il s'agissait du premier antagoniste sélectif du récepteur CB1, mis sur le

marché en Europe comme traitement de l'obésité. Il a été retiré du marché en 2008 à cause d'une augmentation de l'incidence de troubles dépressifs, anxieux et d'idées suicidaires (16).

Le potentiel thérapeutique du cannabis et de ses constituants est à l'heure actuelle à l'étude dans des pathologies diverses. Il apparaîtrait bénéfique, entre autres, dans le traitement de l'épilepsie (17,18), de la douleur chronique (19–21), de certaines tumeurs dont les glioblastomes (22,23), des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies (24,25), du glaucome (26).

1.2. THC ET CBD : CANNABINOIDES EXOGENES

Le THC présente des propriétés analgésiques, antispasmodiques, anti inflammatoires, anti émétiques et orexigènes (27).

Le CBD est lui anti inflammatoire, anticonvulsivant, hypnotique, sédatif, antipsychotique, antioxydant, neuroprotecteur et immunomodulateur. Il serait dénué d'effets psychotropes et atténuerait les effets secondaires du THC. Il se fixe à la fois sur les récepteurs CB1 et CB2 (à la différence du THC qui se fixe essentiellement sur les récepteurs CB1).

1.3. SEP ET SPASTICITE

C'est une maladie auto-immune inflammatoire chronique de l'adulte jeune. L'âge moyen de début des symptômes est de 30 ans, avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes environ (28). La gaine de myéline est la cible du système immunitaire. Il existe également une atteinte axonale (29).

80000 à 100000 personnes en sont atteintes en France (30).

La forme rémittente-récurrente est la plus fréquente (31). Le traitement des poussées repose sur la corticothérapie, tandis que les traitements de fond actuels sont soit des immunomodulateurs, soit des immunosuppresseurs (31).

Les études montrent que jusqu'à 80% des patients diagnostiqués seraient atteints de spasticité ou hypertonie pyramidale (32). Celle-ci a un impact majeur sur la qualité de vie, pourtant les traitements classiquement utilisés ne présenteraient qu'un bénéfice modéré (33).

La définition historique de ce symptôme, encore d'actualité, émise par Lance en 1980, décrit la spasticité comme un « désordre moteur caractérisé par une augmentation vitesse-dépendante du réflexe tonique d'étirement (tonus musculaire) et par une augmentation des réflexes tendineux, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement dans le cadre d'un syndrome pyramidal » (34).

La spasticité est mesurable entre autres grâce à l'échelle d'Ashworth (35), discutée en terme de validité (36). Les données de la littérature rapportent une fiabilité de l'autoévaluation par l'EVS spasticité (0-10), bien que celle-ci soit subjective, pour les études d'efficacité des traitements anti-spasticité (37,38).

1.4. LE SATIVEX

Le Sativex est une solution pour pulvérisation buccale élaborée à partir de la plante entière. Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-THC et 2,5 mg de CBD. Chaque millilitre contient 38 à 44 mg et 35 à 42 mg de deux extraits (en tant qu'extraits mous) de *Cannabis sativa* L., folium cum flore (feuille et fleur de cannabis), correspondant à 27 mg de delta-9-THC et 25 mg de CBD (39).

Depuis janvier 2014, le Sativex a l'AMM en France (40), en tant que « traitement d'appoint utile pour le soulagement des symptômes de spasticité en présence de SEP chez des adultes qui n'ont pas bien répondu à d'autres traitements et chez qui un essai initial du traitement a produit une amélioration appréciable (15) ».

En octobre 2014, la commission de transparence de la HAS a jugé que le Sativex présentait un SMR faible, soit un remboursement par la sécurité sociale établi à 15% dans cette indication (40).

La troisième et dernière étape avant mise sur le marché est au point mort depuis, car il existe un désaccord entre le laboratoire espagnol Almirall et le CEPS sur le prix du médicament. Ceci est à l'origine du blocage de commercialisation de ce médicament.

En l'état actuel des choses, il semble nécessaire de clarifier la situation de la place de ce traitement dans la pharmacopée française, tant du point de vue des soignants que des patients. L'incompréhension vis-à-vis du retard de commercialisation grandit au fil des mois, ce d'autant que de nombreux pays voisins utilisent ce traitement depuis plusieurs années. Au vu du débat latent entre les représentants du ministère de la santé, les professionnels de santé et les patients (qui sont les premiers concernés), nous avons tenté d'apporter une réponse appuyée sur des données statistiques à partir d'études réalisées dans des pays déjà bénéficiaires du Sativex.



2. MATERIEL ET METHODE

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature en suivant les recommandations PRISMA (41).

L'objectif principal de ce travail est de juger de l'efficacité du Sativex contre placebo dans le traitement de la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques. L'objectif secondaire englobe la notion de répondeurs au traitement. Il s'agit d'étudier les sujets ayant montré une réduction de leur EVS spasticité d'au moins 30%.

Nous avons effectué une revue systématique des essais contrôlés randomisés publiés d'octobre 2007 à octobre 2017. L'aboutissement de ce travail de recherche est présenté sous la forme d'une méta-analyse.

En parallèle, une revue des études traitant du coût du traitement a été réalisée, pondérée par la qualité de vie puisque ce dernier semble être au cœur du débat.

2.1. BASES DE DONNEES INTERROGEES

Les bases de données Medline, Cochrane, PsycInfo et Embase ont été systématiquement explorées. Nous avons recherché les articles publiés rédigés en français ou en anglais, éligibles d'octobre 2007 à octobre 2017. La « littérature grise » a également été prise en compte.

2.2. DEFINITION DES ALGORITHMES DE RECHERCHE

L'algorithme de recherche initial a été développé pour PubMed à partir de mots clés MeSH, le six octobre deux mille dix-sept, avec l'aide de Madame PINOL-DOMENECH Nathalie, bibliothécaire et responsable de formation au sein de la bibliothèque universitaire de la faculté de médecine de Clermont-Ferrand. Cet algorithme a ensuite été adapté au langage spécifique de chacune des autres bases de données.

L'équation de recherche Medline est développée ci-dessous, à partir des trois mots-clés que sont « sclérose en plaques, Sativex et spasticité » et leurs arbres respectifs. Concernant l'item « spasticité », le seul terme Mesh « spasticity » a été applicable.

Exemple : "multiple sclerosis"[MH] OR ("multiple sclerosis"[TW] OR "disseminated sclerosis"[TW] OR "sclerosis, multiple"[TW] OR "ms (multiple sclerosis)"[TW] OR "sclerosis, disseminated"[TW] OR "Sclerose multiple"[TW] OR "DS - Disseminated sclerosis"[TW] OR "MS - Multiple sclerosis"[TW])

AND

("tetrahydrocannabinol"[TW] AND "cannabidiol"[TW]) OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination"[NM] OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination"[TW] OR "GW-1000"[TW] OR "nabiximols"[TW] OR "oromucosal"[TW] OR "sativex"[TW] OR "GW 1000"[TW] OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol"[TW])

AND

spasticity[TW].

Tous les mots Mesh inclus ont été séparés par l'opérateur « OR ». Les différents algorithmes de recherche sont détaillés dans l'annexe I.

257 articles ont été retenus. 76 doublons ont été exclus. 181 articles au total ont été utilisés.

Une sélection initiale sur le titre des articles a été réalisée. Les termes « Sativex » ou « THC/CBD » étaient requis.

La seconde sélection s'est faite via la lecture des résumés des articles retenus sur le titre.

La sélection finale (10 articles) a été approuvée par le Docteur Cornillon après lecture intégrale des articles.

2.3. CRITERES D'INCLUSION

Les articles étaient inclus si :

- le design était celui d'un essai contrôlé randomisé (ECR),
- ils étaient rédigés en anglais ou en français,
- les patients étaient âgés d'au moins 18 ans,
- le diagnostic de SEP était clairement nommé.

2.4. CRITERES DE NON INCLUSION

Les articles n'étaient pas inclus si :

- les études n'étaient pas des ECR,
- le Sativex n'était pas utilisé dans l'indication du traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP.

2.5. ANALYSE DES ARTICLES

Une lecture analytique complète des articles a été effectuée. Le critère de jugement principal était une supériorité du Sativex versus placebo. Le critère secondaire étudié était une efficacité supérieure d'au moins 30% du traitement par Sativex. Ceci définit les patients comme répondeurs au traitement.

Les articles ont été décomposés comme suit :

-Données générales : titre, auteur(s), années de déroulement et de publication, pays ;

-Objectifs ;

-Déroulement : lieu de réalisation, critères d'inclusion et d'exclusion, âge et genre des participants ;

-Méthode : critères de jugement, type d'étude, nombre de visites en cours d'étude, dose moyenne de Sativex ou placebo utilisée par jour, durée d'étude ;

-Résultats : nombre de patients analysés en ITT, description des groupes, résultats du critère de jugement principal et des critères secondaires ;

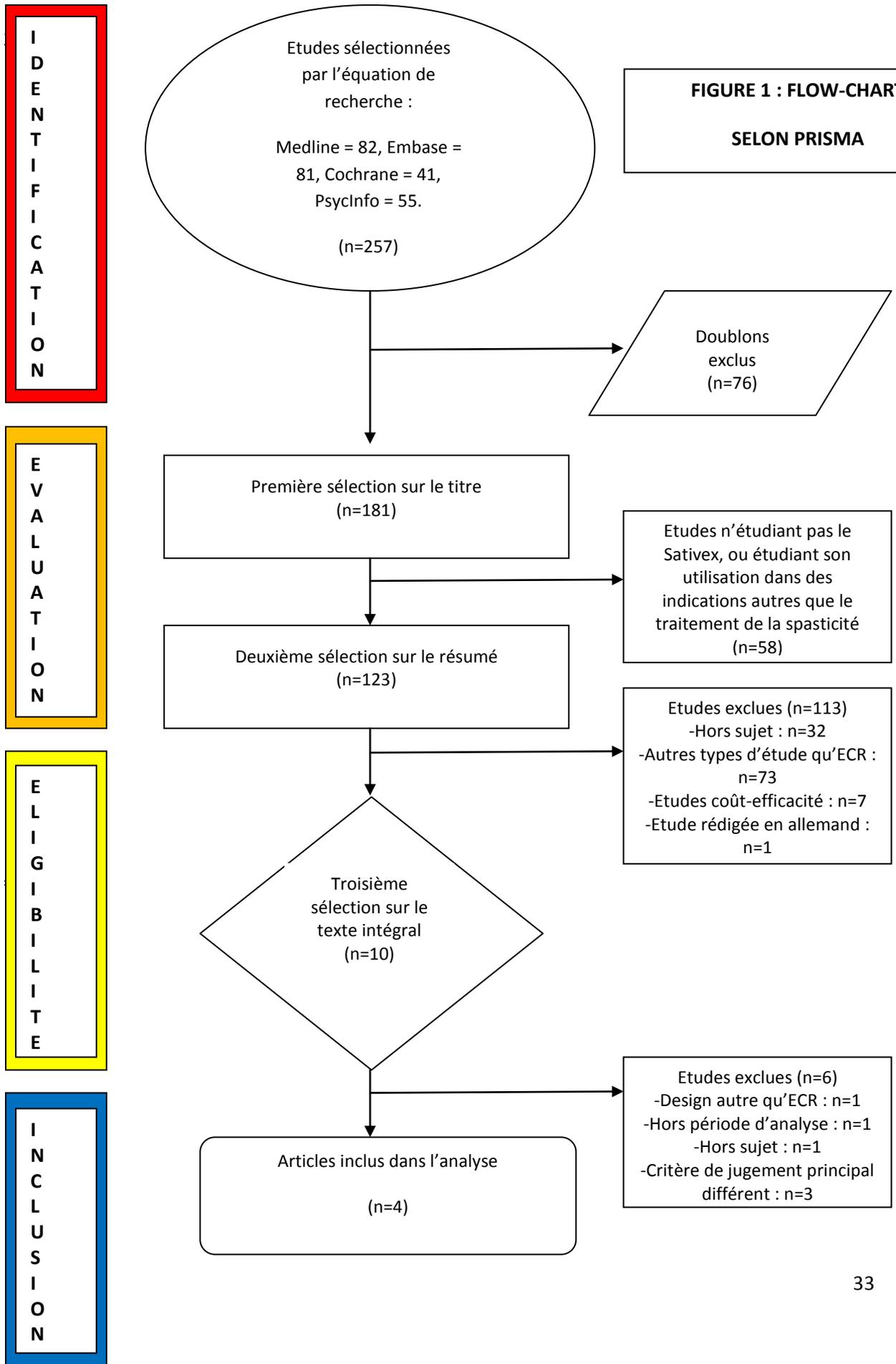
-Conclusion(s) ;

-Evaluation du risque de biais : grille EPOC.

Les caractéristiques principales, les données et résultats des quatre études sont résumés en annexe II.

3. RESULTATS

3.1. PROCESSUS DE SELECTION DES ARTICLES



Sur les 181 études retenues, 58 ont été exclues soit car elles étudiaient d'autres molécules que le Sativex, soit car elles l'utilisaient dans une autre indication.

Sur les 123 études restantes : 1 étude rédigée en allemand a été écartée, 7 études coût-efficacité ont été mises de côté pour analyse ultérieure, 32 études se sont avérées hors sujet et 73 études n'avaient pas le design d'un ECR.

6 études sur les 10 sélectionnées ont été exclues.

Trois présentaient un critère de jugement principal différent :

-une se basait sur les anomalies de la voie cortico-spinale(44) ;

-une étudiait les effets du Sativex sur des mesures neurophysiologiques : ratio H/M (réflexe myotatique ou réflexe d'Hoffman et réponse M : réponse d'un muscle enregistrée à l'EMG à la stimulation d'un nerf moteur(45)) et sur l'excitabilité cortico-spinale (46) ;

-une évaluait les corrélations cliniques et neurophysiologiques du traitement par Sativex contre la spasticité dans la SEP (47).

Une étude datant de 2004 n'a pu être retenue car elle se situait hors période d'analyse (48).

Une étude n'avait pas le design d'un ECR (49).

La dernière étude exclue s'est avérée hors sujet (50).

3.2. ANALYSE DES DONNEES

3.2.1. DONNEES GENERALES ET PARTICIPANTS

Les articles retenus ont été publiés entre 2007 et 2012. Les 4 études se sont déroulées majoritairement au Royaume Uni. Christine Collin était l'investigatrice de deux des études analysées (51,52). Celles-ci se sont déroulées au Royaume Uni et en Roumanie (51) ou au Royaume Uni et en République Tchèque (52).

Alena Novotna a réalisé en 2011 l'étude de plus grande envergure (53), dans 51 sites européens : 18 au Royaume Uni, 11 en Espagne, 10 en Pologne, 8 en République Tchèque et 5 en Italie.

L'étude de William Notcutt en 2012 a eu lieu dans 5 sites au Royaume Uni. A la différence des trois autres, elle s'est appuyée sur le temps avant échec de traitement. Ce critère est défini comme le nombre de jours : du premier jour (randomisation) au premier jour d'échec de traitement.

Le premier jour d'échec de traitement englobait le jour d'arrêt de traitement après randomisation (arrêt prématuré), le premier jour de dégradation de l'EVS spasticité d'au moins 20% et au moins -1 point par rapport au chiffre de référence.

L'âge moyen des patients inclus était de 50,62 ans. 60,76% des participants étaient des femmes. Toutes les formes de SEP étaient confondues.

Les données de 796 patients ont été analysées en ITT.

Le nombre de participants inclus dans chaque étude était variable : d'un minimum de 36 patients (30) à un maximum de 335 patients analysés en ITT (52).

3.2.2. OBJECTIFS

Trois études présentaient comme objectif principal le changement par rapport au score d'EVS spasticité (0-10) de base (51–53). Pour la dernière, il s'agissait du nombre de sujets en échec de traitement (25). Dans cette même étude, l'objectif secondaire n'a pas été étudié.

Concernant les critères secondaires, l'échelle d'Ashworth (35) et l'impression globale de changement du point de vue du patient se sont avérées être des critères communs aux études.

Il est intéressant de noter l'hétérogénéité des critères secondaires. Beaucoup se sont avérés subjectifs, tels que la perturbation du sommeil ou l'impression globale de changement. D'autres se sont basés sur des échelles validées : index de Barthel pour les activités de la vie quotidienne (55), modification de l'humeur : inventaire de dépression de Beck (56), etc. Un critère semble se situer en marge des critères objectifs et subjectifs sus-cités : le temps nécessaire pour marcher 10 mètres (57).

3.2.3. METHODE

Toutes les études étaient des ECR, en double aveugle, versus placebo, avec une randomisation en groupes parallèles.

L'étude de Notcutt s'est basée sur des patients déjà traités par Sativex. Après une période observationnelle de 7 jours, réalisant le niveau de référence, les patients étaient randomisés dans le bras traitement ou dans le bras placebo pendant 28 jours.

L'étude de Novotna a réalisé une phase A de screening, pour identifier les sujets répondeurs au Sativex (réduction d'au moins 20% de l'EVS spasticité), qui ont ensuite été randomisés pour la phase B d'une durée de 12 semaines. S'ensuivait une période de suivi de 2 semaines.

La première étude de Collin s'est déroulée durant 6 semaines, après une phase de screening de 14 jours exempte de Sativex.

La seconde étude a mis en œuvre le même design, avec des phases de durées différentes : 1 semaine de référence, 14 semaines de traitement.

3.2.4. INTERVENTION

La durée d'étude moyenne des 4 études était de 11,75 semaines, avec une durée moyenne de traitement de 10 semaines.

4 ou 7 visites en cours d'étude ont été réalisées.

La dose moyenne de Sativex quotidienne était manquante pour l'étude de Collin de 2007 (51) et était en moyenne de 8,04 pulvérisations par jour concernant les 3 études restantes versus 11,16 pulvérisations quotidiennes pour le placebo.

Les doses des traitements pris en parallèle, majoritairement d'autres classes de traitements anti-spasticité, devaient rester stables durant la durée des études.

Une étude du profil de sécurité et de tolérance a été réalisée de manière constante.

3.2.5. RESULTATS ET META-ANALYSE

Nous nous sommes attardés volontairement ici uniquement sur les résultats des analyses en ITT, afin de minimiser les risques de biais. Un tableau récapitulatif des caractéristiques principales des études est présenté en annexe II.

Une étude a montré l'absence de résultat significatif concernant le critère principal de jugement : $p = 0,219$, 95% IC : -0,59 à 0,14 (52). Il en est de même pour les critères secondaires. 335 patients ont fait partie de l'analyse en ITT.

L'étude de Christine Collin de 2007, dont l'analyse en ITT porte sur 184 patients, a prouvé une amélioration dans le score d'EVS spasticité en faveur du Sativex, avec une différence estimée due au traitement à 0,52 points : $p = 0,048$, 95% IC : -1,029 à -0,004 (51). Aucune supériorité du Sativex n'a pu être démontrée vis-à-vis des critères secondaires.

Pour Alena Novotna en 2011, les résultats se sont avérés significatifs sur le critère de jugement principal : $p = 0,0002$, 95% IC : -1,29 à -0,40 (53). 241 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT. Concernant les critères secondaires : les résultats concernant l'impression globale de changement du point de vue des patients, l'EVS sommeil, la fréquence des spasmes et l'amélioration de l'EVS spasticité d'au moins 30% ou 50% ont montré des résultats significatifs.

L'étude de William Notcutt en 2012, originale de par son critère principal de jugement (le temps avant échec de traitement), s'est révélée en faveur du Sativex : $p = 0,013$, 90% IC : 0,162 à 0,691 (54). Celui-ci a été analysé comme un HR (HR=0,335). L'hypothèse était la suivante : le résultat 1 indiquait un résultat équivalent entre le traitement et le placebo. Cet HR < 1 est en faveur d'une diminution du risque d'arrêt prématuré de traitement dans le groupe Sativex, face à un HR trois fois supérieur (1,005) dans le groupe placebo.

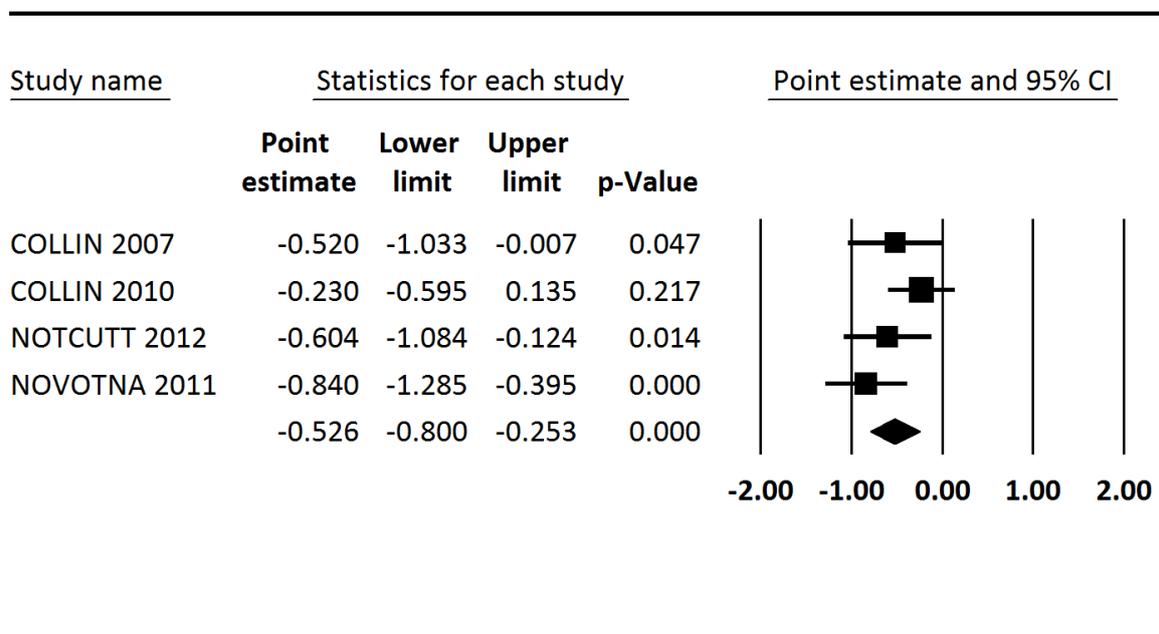
36 patients ont été inclus. Le critère secondaire concernant l'impression globale de changement du point de vue des patients s'est avéré significativement en faveur du Sativex.

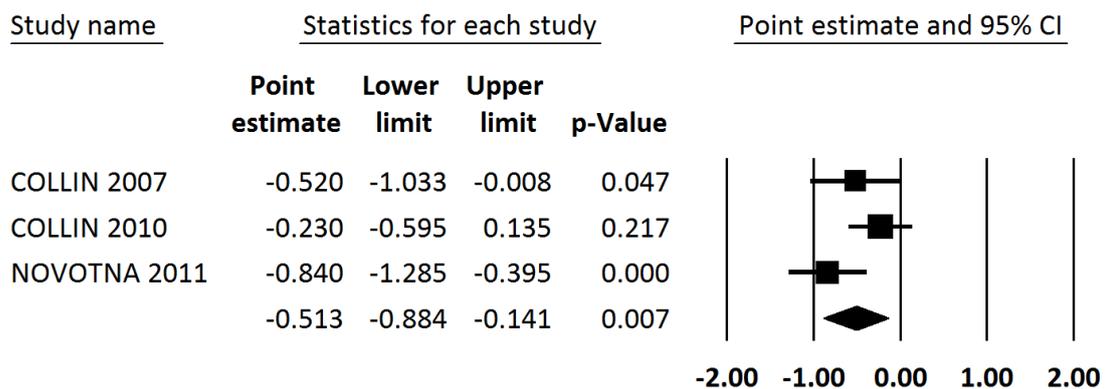
Cette étude est la seule à étudier l'efficacité et la tolérance du traitement sur le long terme.

La méta-analyse des résultats de ces quatre études a été réalisée par le docteur Bruno Pereira, biostatisticien à la Délégation de Recherche Clinique et Innovation de Clermont-Ferrand, sous la forme d'un essai de supériorité. Le degré d'hétérogénéité retrouvé est de 34%. L'hétérogénéité statistique entre les résultats a été évaluée en étudiant des graphiques en forêt, des intervalles de confiance et le test du Chi 2. Les valeurs du test du Chi 2 sont comprises entre 0 et 100%. Un résultat à 34% signifie que les valeurs du test du Chi 2 sont considérées comme modérées.

Le diagramme en forêt est une représentation graphique des résultats de la méta-analyse.

Le « point estimate » correspond à la taille d'effet, à savoir la différence entre les groupes pondérée par l'écart-type commun aux groupes. Ainsi une taille d'effet de 1 indique que la différence est aussi importante que l'écart-type.





Model

Effect size and 95% Confidence Interval

Model	Number studies	Point estimate	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit
Fixed	4	-0.511	0.112	0.013	-0.730	-0.291
Random	4	-0.526	0.139	0.019	-0.800	-0.253

Test of null (2-Tail)

Heterogeneity

Z-value	P-value	Q-valued	df (Q)	P-value	I-squared
-4.553	0.000	4.522	3	0.210	33.664
-3.776	0.000				

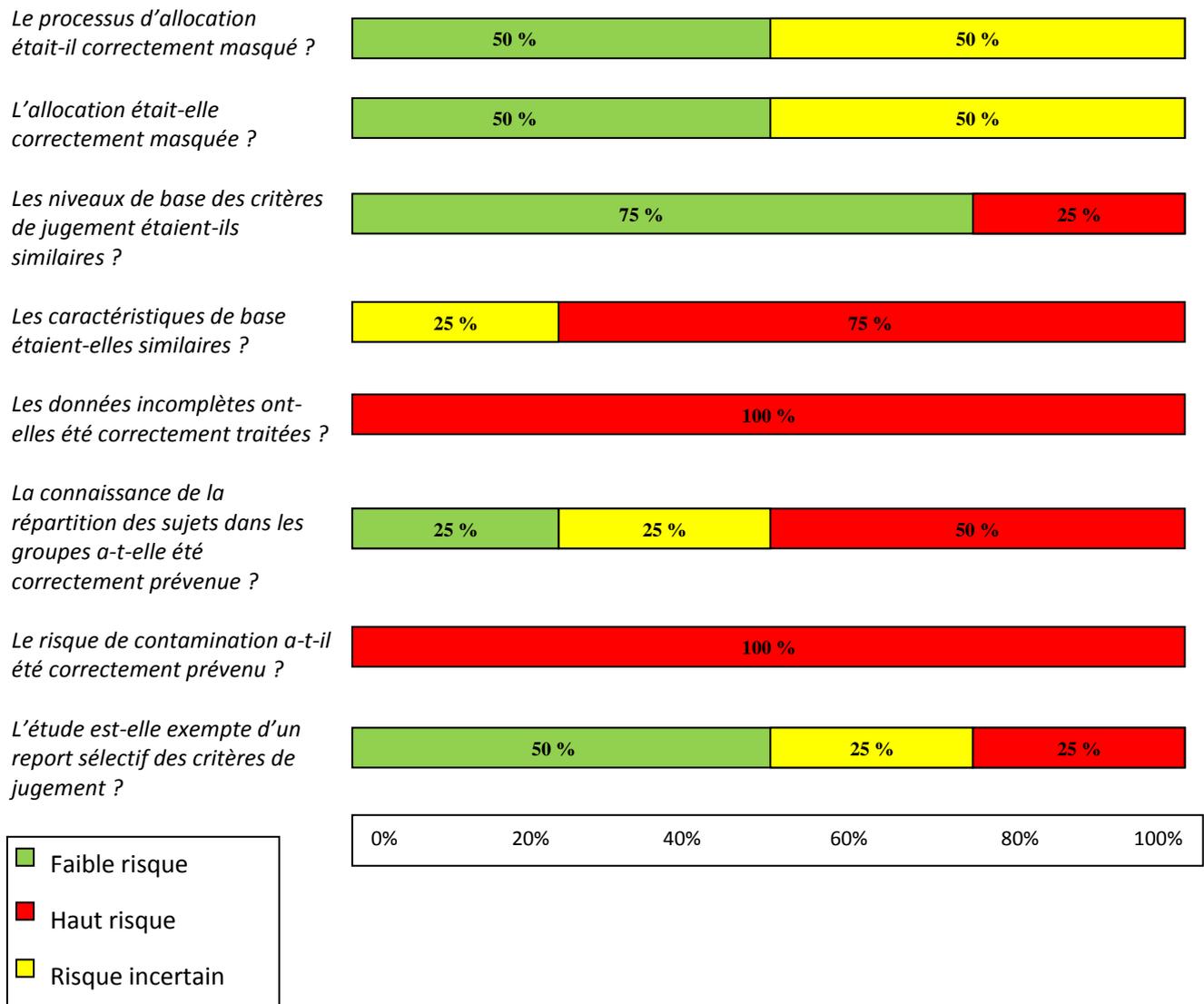
Tau-squared

Tau-squared	Standard error	Variance	Tau
0.026	0.064	0.004	0.162

3.3. ANALYSE DU RISQUE DE BIAIS

L'échelle EPOC pour chaque étude est incluse en annexe III.

FIGURE 2 : RISQUE DE BIAIS EPOC EN POURCENTAGE DES ETUDES INCLUSES



4. DISCUSSION

4.1. RESULTATS PRINCIPAUX

Il ressort de ce travail une supériorité du Sativex par rapport au placebo dans le traitement de la spasticité dans la SEP. Ces résultats demeurent toutefois à nuancer.

L'étude de Notcutt présente l'intérêt d'explorer la tolérance et l'efficacité sur le long terme. Peu de patients (n=37) ont accepté d'y participer. La faible puissance de l'étude est probablement liée à un refus de la randomisation par les patients. En effet ces patients étaient déjà traités depuis au moins 12 semaines par Sativex et ils ont pu craindre de se voir attribuer le placebo. Le nombre initial de participants estimé nécessaire était de 60.

L'impression globale de changement du point de vue du patient s'est révélée en faveur du Sativex, avec un OR à 4,55 (90% IC 1,59-14 ; p = 0,017). Ceci signifie que le traitement a fourni une chance d'amélioration des symptômes.

L'impression globale de changement du point de vue des soignants a montré des résultats en faveur du traitement. Cependant, concernant les capacités fonctionnelles, seuls 24 patients ont complété le questionnaire, donc il existe un biais.

L'étude la plus ancienne, réalisée par Christine Collin de 2002 à 2004, publiée en 2007, s'est déroulée sur six semaines. Un bémol est à apporter concernant l'analyse en ITT des données de 184 patients, puisqu'après randomisation, on dénombrait 189 participants. Ces exclusions post

randomisation, à hauteur de 2,65%, sont en lien avec une inclusion précoce, avant l'obtention de résultats nécessaires.

La méthode de randomisation par bloc, avec un ratio 2:1 (2 patients dans le groupe traitement, 1 dans le groupe placebo), est en lien avec l'hypothèse de supériorité et permet de limiter les déséquilibres entre les groupes.

Les analyses statistiques, réalisées par un organisme indépendant anglais, ont été basées sur l'analyse de covariance, avec comme référence les résultats initiaux aux échelles utilisées.

Les résultats de base étaient une EVS spasticité de 5,49 dans le groupe traitement, contre 5,39 dans le groupe placebo. A la fin du traitement, il a été noté une diminution de ce score de 1,18 contre 0,63.

La différence estimée due au traitement a été calculée à 0,52 points, en faveur du Sativex, $p=0,048$; 95% IC -1,029—0,004. Ce résultat est très faiblement significatif.

Concernant les critères secondaires : l'échelle d'Ashworth, la fréquence des spasmes et l'index de motricité (jambes et bras), aucun résultat significatif n'a été démontré. Ces résultats ne nous apparaissent clairement pas suffisants pour conclure à une efficacité du traitement par Sativex versus placebo.

La deuxième étude réalisée par Christine Collin, publiée en 2010, a suivi 337 patients randomisés pendant 15 semaines. L'analyse en intention de traiter a été réalisée à partir des données de 335 patients, suite au décès de deux patients, non en lien avec le Sativex.

Une diminution de 1,05 point de l'EVS spasticité a été observée dans le groupe traitement, initialement à 6,77, contre -0,82 point dans le groupe placebo (EVS initiale à 6,48).

La différence estimée due au traitement a été de -0,23 point. Ce résultat n'était pas significatif : $p=0,219$. Si l'on s'arrête à ce résultat, le bénéfice du Sativex semble faible.

L'analyse per-protocole a inclus 265 patients, soit 79% de la population d'étude. La différence estimée a été calculée à -0,46 point en faveur du Sativex. Ce résultat était significatif : $p=0,035$. Cependant, on peut noter que cette différence est minime.

Concernant les autres critères secondaires, seules les analyses en per-protocole des résultats du temps nécessaire pour marcher 10 mètres ($p=0,042$) et de l'impression globale de changement du point de vue des soignants ($p=0,013$) ont montré des résultats significatifs. Le temps nécessaire pour marcher 10 mètres est le critère le plus objectif utilisé, même s'il n'est pas spécifique à l'étude de la spasticité ou de la SEP (57).

Les résultats des analyses en ITT de l'index de Barthel, l'échelle d'Ashworth modifiée, les questionnaires de qualité de vie EQ-5D et MSQoL-54, les EVS : sévérité des spasmes, douleur, fatigue, tremblements, symptômes urinaires, qualité du sommeil ne se sont pas avérés significatifs. Les résultats de cette étude sont décevants.

Il apparaît qu'aucun résultat de l'analyse en ITT n'a pu démontrer une supériorité du Sativex contre placebo. L'analyse en per-protocole a exclu 72 patients, majoritairement en raison d'un arrêt prématuré de traitement, donc ceux-ci peuvent être qualifiés de non ou de mauvais répondeurs. Les analyses en per-protocole sont connues pour engendrer une inflation du risque d'erreur donc un risque de surestimation de l'efficacité.

Alena Novotna, après un screening de 7 jours, a sélectionné lors d'une phase de traitement de 4 semaines les patients qui présentaient une amélioration de l'EVS spasticité d'au moins 20%. Cette phase était en simple aveugle. Les participants ne savaient pas s'ils prenaient le Sativex ou un placebo. L'investigateur savait qu'aucun placebo n'était utilisé. Ceci peut constituer un biais de

mesure par subjectivité de l'enquêteur. A cela s'ajoute un biais dans la sélection des patients, qui avaient une EVS spasticité de base supérieure ou égale à 4.

A l'issue de cette étape, l'EVS spasticité moyenne s'est vue diminuée de 3 points. Ceci nous apparaît comme étant une valeur importante.

Sur les 660 patients issus du screening, seuls 241 sont entrés dans la phase B. Ceci signifie que 63,5% de la population initiale ont été écartés. Ce biais potentiel ne peut être qualifié de biais d'attrition car il se situe avant randomisation.

Concernant la puissance de l'étude, elle estimait un minimum de patients nécessaire à 244. Cet objectif n'a pas été atteint.

A l'issue de la phase B, l'EVS spasticité moyenne était améliorée de 0,04 points dans le groupe traitement, alors qu'elle s'était détériorée de 0,81 point par rapport au résultat de référence dans le groupe placebo.

La différence estimée entre les deux groupes concernant l'EVS spasticité moyenne a été retrouvée à 0,84 points ; 95% IC : -1,23- -0,40 ; $p = 0,0002$. Ce résultat reste très modeste.

Vis-à-vis des autres critères secondaires : la fréquence des spasmes, l'échelle EVS de perturbation du sommeil, l'index de Barthel, l'impression globale de changement du point de vue du patient, du médecin, du soignant (absence de significativité concernant la facilité de transfert mais résultats significatifs en ce qui concerne l'impression fonctionnelle) ont montré une supériorité du Sativex versus placebo. Cette étude montre les résultats les plus encourageants.

La notion de patients répondeurs (amélioration d'au moins 30% de l'EVS spasticité grâce au traitement) n'est pas évoquée dans l'étude de Notcutt.

Ce seuil arbitraire, validé dans une étude de 2008 comme étant une différence clinique importante, n'a jamais été étudié comme critère principal de jugement (37).

Dans l'étude de Novotna, la différence clinique minimale retenue est de 18%. Le nombre de répondeurs dans le groupe traitement s'est révélé significativement supérieur par rapport au groupe placebo : 74% contre 51%, OR = 2,73 ; 95% IC : 1,59-4,69 ; p = 0,0003. Les patients ayant vu une amélioration supérieure à 50% de leur EVS spasticité étaient de 45% dans le groupe Sativex contre 33% dans le groupe placebo. Ces résultats ont approché le seuil de significativité, avec un p = 0,061.

Dans l'étude de Collin de 2007, une analyse en sous groupe a montré que dans le groupe traitement, 48 patients, soit 40% des sujets ont présenté une diminution de l'EVS spasticité d'au moins 30%, contre 14 patients, soit 21,9% dans le groupe placebo. La différence estimée due au traitement était de 18,1%, p=0,014 ; 95% IC 4,73-31,52.

Les résultats ne se sont pas avérés significatifs concernant une diminution de l'EVS spasticité d'au moins 50%.

Dans celle de 2010, les résultats ont été significatifs uniquement en per-protocole :

-En ITT : OR=1,34, p=0,231 ; 95% IC : 0,83-2,167.

-En per-protocole : OR=1,74, p=0,04 ; 95% IC : 1,024-2,96.

On peut remarquer que les résultats sont loin d'approcher le seuil de significativité concernant les résultats en ITT.

Les résultats concernant le temps nécessaire pour obtenir une amélioration d'au moins 30% n'ont été significatifs qu'en per-protocole :

-En ITT : OR= 1,418, p=0,068.

-En per-protocole ; OR=1,609, p=0,025.

Les résultats approchent le seuil de significativité en ITT. Il faut noter qu'à la fin des quatre semaines de traitement, dans le groupe des patients répondeurs au Sativex, 73% des patients (soit 37 patients) avaient vu une amélioration d'au moins 30% de leur EVS spasticité.

Aucune période de wash-out n'a été appliquée dans ces études.

L'étude de Novotna a été la seule à préciser l'origine ethnique des participants. Environ 99,95% des patients étaient caucasiens. Cette sur-représentation dans cette population est retrouvée dans de nombreux écrits traitant du rôle de la génétique dans la SEP, notamment le HLA DR2 (58).

En France, 75% des personnes diagnostiquées comme atteintes de SEP chaque année sont des femmes. Dans nos quatre études réunies, il y avait 689 femmes pour 1134 participants, soit quasiment 61% de femmes. Ceci semble en accord avec les données de littérature car il existe une incidence plus élevée de cette pathologie chez les femmes (59).

La variabilité des doses moyennes journalières de Sativex utilisées peut interroger. Elles ne sont pas rapportées dans l'étude de Collin de 2007, et sont de 8,5 pulvérisations par jour dans celle de 2010. Dans l'essai de Novotna, elles sont respectivement de 6,9 pulvérisations par jour pendant la phase A et de 8,3 pulvérisations par jour durant la phase B. L'étude de Notcutt retrouve une dose moyenne de 7,33 pulvérisations par jour. La dose maximale quotidienne recommandée est de 12 pulvérisations par jour (39). Certains auteurs affirment que les doses quotidiennes retrouvées dans les études observationnelles à moyen et long terme semblent inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques (60). Les doses moyennes journalières de Sativex avoisinent plutôt 5 à 7 pulvérisations par jour (61,62). Ceci va clairement à l'encontre du principe de tolérance retrouvé en addictologie. Les auteurs n'avancent pas d'hypothèse concernant ce phénomène.

Enfin, l'index de Barthel (55), utilisé dans l'étude de Collin de 2010 et dans l'étude de Novotna comme critère secondaire, est discutable quant à sa validité ici. C'est une échelle validée en rééducation, initialement appliquée aux patients après un AVC (63). Son extension a fait qu'elle est désormais utilisée de façon plus large en neurologie (64).

4.2. FORCES ET LIMITES DE CE TRAVAIL

Les articles inclus étaient des ECR, donc à haut niveau de preuve.

Le faible nombre d'études retenues pour analyse, de qualité en raison d'une méthodologie rigoureuse, constitue la limite principale d'une plus grande utilisation du Sativex. Les registres d'essais cliniques en cours ou prévus n'évoquent pas de nouvel essai de phase III concernant l'indication du Sativex dans le traitement de la spasticité dans la SEP. Les résultats d'un essai de phase IV réalisé par Carlos Vila Salvan sont en attente de publication. Cet essai, nommé «Sativex as add-on therapy versus further optimized first-line antispastics : the SAVANT trial », semblerait montrer une supériorité du Sativex (65). Un essai de phase III est en cours étudiant l'efficacité de ce traitement dans le syndrome Gilles de la Tourette (66).

Quatre bases de données fiables ont été interrogées. D'autres sources auraient pu être explorées.

Trois études sur les quatre ont montré une supériorité du Sativex contre placebo. La dernière étude a révélé une supériorité du critère principal et des critères secondaires de jugement en ce qui concerne l'analyse per-protocole.

Les données incomplètes ont majoré le risque de biais. Certains résultats, notamment certaines analyses de données en ITT, sont manquantes. Ces résultats ne sont peut-être pas significatifs, ce qui expliquerait que les auteurs ne se sont pas attardés à les expliciter.

La randomisation des professionnels de santé et non pas des patients dans ce cas de figure n'est pas réalisable.

Le financement des études a été uniquement réalisé par le laboratoire qui produit le Sativex, à savoir GW Pharmaceuticals.

Les données retrouvées sont en accord avec la littérature explorée à ce sujet (67,68).

Les études de sécurité et de tolérance du traitement de ces quatre études ont été rassurantes. Les effets secondaires relatés ont été minimes à modérés, étaient connus pour la plupart et réversibles à l'arrêt du traitement (69).

Il semble qu'il y ait un bon recul en termes de sécurité vis-à-vis de ce traitement, comme le montre l'étude de phase IV réalisée par Etges en 2016 (70). Il s'agit d'une étude observationnelle post-AMM réalisée de 2011 à 2015. Un registre a été tenu au Royaume Uni, en Allemagne et en Suisse. Les données de 941 patients ont été analysées, tout particulièrement les effets secondaires liés au traitement, dont les plus fréquents ont été la sensation de vertige (2,3% des patients) et la fatigue (1,7% des patients). 23% des patients ont présenté un effet indésirable significatif lié au traitement. Ces résultats sont un peu supérieurs à l'étude de Flachenecker de 2014, qui retrouve un taux à 17% (71). Il en est même pour l'étude de Patti en Italie, avec un taux à 16,3% (69).

4.3. REVUE D'ETUDES MEDICO-ECONOMIQUES

Les enjeux actuels de santé publique concernent de plus en plus les citoyens. Les patients et les soignants doivent être informés des coûts des soins et traitements pour les utiliser à bon escient. Le système de sécurité sociale français apparaît comme unique en son genre.

Nous avons réalisé ce travail sous la forme d'une revue à partir des études coût-utilité mises de côté lors des recherches bibliographiques précédemment citées.

L'ICER retrouvé dans la littérature peut être défini comme le ratio coût-efficacité différentiel.

Il se calcule selon la formule : coût (C2 - C1) / (U2*années de vie – U1*années de vie). L'unité est la monnaie utilisée que divise le QALY.

U représente l'utilité à savoir que 0 représente le décès et 1 représente une santé parfaite. Elle est calculée en appliquant le questionnaire de qualité de vie validé EQ-5D (72). Ce dernier explore cinq domaines (voir annexe IV) que sont la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, les douleurs/la gêne et l'anxiété/la dépression.

Le QALY est un indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie. Un QALY à 0 représente le décès, un QALY à 1 représente une année en bonne santé (73,74). Sa définition d'après le NICE est « une mesure de l'état de santé d'une personne ou d'un groupe pour lesquels les bénéfices en termes de durée de vie sont ajustés pour refléter la qualité de vie » (75).

Le nombre d'années de vie gagnées est pondéré par la qualité de vie. L'annexe V illustre la notion de QALY.

Ces études se sont basées sur un modèle de Markov. La transition d'un état de santé à un autre constitue un cycle de Markov (76). L'horizon du modèle définit la période à l'étude. On parle aussi de projection temporelle.

Au Royaume Uni, le NICE a introduit l'analyse coût-efficacité dans toutes les recommandations de pratiques cliniques et de santé publique. Ceci fait aussi office de référence dans les autres pays où est repris le seuil de 30 000 livres sterling/QALY comme comparaison à l'ICER (77), ou l'intervalle entre 20 000 et 30 000 livres sterling (78).

Nous avons retenu six articles pour cette recherche : 5 études de coût-utilité, un article préalable à une étude de cohorte de 2014 (71).

Ils mettent en parallèle un traitement standard (Baclofène, Tizanidine et Gabapentine) versus un traitement standard auquel s'ajoute un traitement par Sativex. Elles sont issues de l'essai de Novotna de 2011 (53). Une seule n'a pas été financée par les laboratoires (79).

L'article préliminaire, publié en 2013 et basé sur une étude réalisée en Allemagne, conclut à un ICER à 11 060 euros/QALY soit 9763,09 livres sterling/QALY. Ceci signifie que le ratio est en faveur du Sativex, le coût-utilité étant inférieur à 30 000 livres sterling/QALY.

Le modèle de Markov appliqué incluait quatre états de santé, calqués sur les résultats d'EVS spasticité. Il faut ajouter à cela l'état « décès ». Deux groupes de patients étaient comparés : traitement standard et traitement standard plus Sativex. Les coûts annuels utilisés comportaient les médicaments, les visites et les examens de laboratoire. Les doses journalières de Sativex prises en compte étaient de 6,9 pulvérisations par jour initialement puis 6,7 pulvérisations par jour à partir du troisième mois.

Concernant les cinq études de coût-utilité, elles se sont toutes déroulées en Europe : Royaume-Uni, Pays de Galles, Espagne, Italie et Allemagne.

Celle réalisée au Royaume-Uni, non financée par le laboratoire qui produit le Sativex, démontre que ce traitement ne serait pas rentable, avec un ICER à 49 257 livres sterling/QALY soit environ 55 800,2 euros/QALY, pour une disposition à payer (WTP) de 30 000 livres sterling/QALY (33 985 euros/QALY). La projection temporelle se situe à cinq ans.

Le modèle de Markov utilisé comportait trois états de santé : répondeurs au traitement, retirés du traitement (non répondeurs ou autres raisons), décès.

Les résultats se sont avérés similaires concernant la dose journalière moyenne. Pour la dose minimale de 4 pulvérisations par jour, l'ICER était de 25 000 livres sterling/QALY ; pour la dose maximale de 12 pulvérisations par jour, l'ICER était de 70 000 livres sterling/QALY. L'analyse de seuil suggère que pour la dose moyenne efficace issue des essais contrôlés randomisés, une réduction de prix de 40% serait nécessaire. Le Sativex est ici jugé trop cher par rapport au service qu'il rend. Le prix appliqué est de 125 livres sterling par flacon de 90 pulvérisations, soit 141,70 euros.

Les coûts supplémentaires en lien avec des injections de toxine botulique ou une pompe intrathécale de Baclofène ont été exclus de l'analyse initiale mais utilisés pour l'analyse de sensibilité. Les coûts des médicaments jugés similaires dans les deux groupes ont été de même exclus (c'est-à-dire les traitements classiques). Les coûts liés au Sativex ont inclu le gaspillage, les visites médicales de suivi (six visites au total). Les doses appliquées étaient celles retrouvées dans l'essai de Novotna : 6,9 pulvérisations par jour pendant un mois puis 8,3 pulvérisations par jour pour les cycles suivants.

A l'inverse, les quatre autres études concluent qu'un traitement par Sativex serait rentable.

L'étude réalisée au Pays de Galles, se basant sur une projection temporelle à trente ans, retrouve un ICER à 10 891 livres sterling/QALY (soit 12 337,74 euros/QALY) (80). Cet empan temporel est le plus grand rapporté. Le prix utilisé pour un flacon reste de 125 livres sterling.

Cinq états de santé, basés sur l'EVS spasticité (inférieure ou égale à 2 ; supérieure à 2 et inférieure ou égale à 4 ; supérieure à 4 et inférieure ou égale à 6 ; supérieure à 6 et inférieure ou égale à 8 et supérieure à 8 et inférieure ou égale à 10), ont défini le modèle de Markov utilisé auquel a été rajouté l'état « décédé ».

L'écart réduit du QALY par patient se situe à 0,35. Les coûts liés aux soins à domicile ont été exclus de l'analyse de base, mais ont été inclus : les accidents et passages aux urgences, les admissions à l'hôpital, les soins infirmiers, les soins à domicile, le matériel (aides à la marche et barres d'appui).

Les doses de Sativex utilisées ne sont pas clairement explicitées.

L'étude italienne, avec une projection dans le temps à cinq ans, calcule un ICER à 4968 euros/QALY (environ 4385 livres sterling/QALY) (81). Le coût supplémentaire par patient à l'issue des cinq ans serait de 2152 euros par rapport au traitement standard. Un flacon de Sativex de 90 pulvérisations est au prix d'environ 147 euros en Italie. Les doses utilisées pour le modèle étaient identiques à celles de l'étude conduite au Royaume-Uni. Les coûts liés au personnel à domicile, aux injections de toxine botulique et à la pompe intrathécale de Baclofène n'ont pas été inclus.

Un modèle double de Markov a été mis en œuvre : spasticité légère (EVS de 1 à 3), modérée (EVS de 4 à 6) et sévère (EVS de 7 à 10) et traitement standard versus traitement standard plus Sativex. Un potentiel décès a aussi été modélisé.

Slof et Gras ont réalisé une étude double en Allemagne et en Espagne en 2012 (82). Trois états de santé ont là encore été modélisés : spasticité légère (EVS inférieure à 3,3) ; modérée (EVS comprise entre 3,3 et 6,6) et sévère (EVS supérieure à 6,6). Trois statuts supplémentaires ont été définis : traitement standard, traitement standard plus Sativex et décès. Le coût d'un flacon en Espagne est le même qu'en Italie (sans inclure les taxes des pharmacies hospitalières), et il est, taxes comprises, de 199 euros en Allemagne. L'horizon temporel étudiée se trouve là aussi être de cinq ans.

Ces deux études ont inclu le plus grand nombre de coûts annexes : médicamenteux, consultations, visites médicales et soins à domicile ; IRM et analyses de laboratoire ; injections de toxine botulique, pompe intrathécale de Baclofène (mise en place et suivi) ; chirurgie (ténotomie et rhizotomie). Les doses journalières appliquées ont été calquées une fois de plus sur l'étude de Novotna.

L'ICER retrouvé en Allemagne est de 11 214 euros/QALY (9899 livres sterling/QALY). Le coût supplémentaire par patient à l'issue des cinq ans serait de 3597 euros par rapport au traitement standard. En Espagne, où le prix du Sativex est plus bas, il est décrit une économie à cinq ans de 3678,70 euros par patient. Le Sativex est considéré comme supérieur et l'ICER n'est pas rapporté.

Cette différence est supposée être liée à la baisse de consommation d'autres traitements et soins, comme les séances de physiothérapie (83).

En pratique, les coûts pris en compte sont sensiblement différents d'une étude à l'autre. De même, la stratégie thérapeutique diffère d'un pays à l'autre. Aucune de ces études n'est vraiment adaptée au système de soins français. Cette notion anglo-saxonne de « disposition à payer » est peu applicable en France. Cette stratégie n'a, par ailleurs, pas été mise à l'épreuve dans des pays tels que le Canada ou les Etats-Unis, bénéficiaires du Sativex de longue date.

Aucun modèle de Markov n'a appliqué les mêmes règles, notamment concernant les seuils d'EVS spasticité appliqués, car il n'existe pas de consensus permettant de classer la spasticité en légère, modérée ou sévère.

5. CONCLUSION



UFR DE MÉDECINE
ET PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

Service de la formation 3ème cycle Médecine générale

CONCLUSION

Le « cannabis médical » est un vaste sujet. Les potentialités thérapeutiques sont à l'heure d'aujourd'hui toujours à l'étude, et pourraient représenter une option intéressante pour de nombreux patients. La place du Sativex dans la pharmacopée française reste une problématique actuelle. Ce traitement nous est apparu comme une alternative intéressante. Les données mises à disposition semblent favorables quant à son innocuité toutefois des études de sécurité à plus long terme semblent nécessaires. La ministre de la santé a récemment mentionné le retard de la France à ce sujet et évoqué une possible commercialisation en France.

Cette revue de la littérature conclut que le Sativex serait efficace dans le traitement de la spasticité dans la SEP. Elle s'est appuyée sur uniquement quatre études, qui se sont révélées hétérogènes vis-à-vis de leur puissance, du nombre de patients inclus, de la durée d'étude, des critères principaux et secondaires et de leur qualité méthodologique.

Les études coût-utilité étudiées ont émis, dans la majorité des cas, l'hypothèse selon laquelle le Sativex pourrait être une option intéressante dans une démarche d'économie de la santé, avec un ratio coût-utilité favorable.

Malgré des résultats encourageants concernant les études observationnelles, l'efficacité du Sativex reste à nuancer. D'autres études de phase III, notamment avec un nombre de patients inclus supérieur, permettraient d'approfondir les recherches à ce sujet.

Clermont-Ferrand, le 5.06/2018

Pierre CLAVELOU

Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 5.06/2018

Le Président du Jury

BIBLIOGRAPHIE

1. Backes M. Cannabis médicinal. Hugo et compagnie; 2016. 504 p.
2. Moreau J-J (1804-1884) A du texte. Du hachisch et de l'aliénation mentale : études psychologiques / par J. Moreau (de Tours),... [Internet]. Paris: Fortin, Masson; 1845 [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k768978>
3. Biographie. Moreau de Tours [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/pers/bio/moreau.htm>
4. Gautier T. Le club des Haschischins. In Paris: A. Lemerre; 1897. p. 467-99. Disponible sur: https://fr.wikisource.org/wiki/Romans_et_Contes_de_Th%C3%A9ophile_Gautier/Le_Club_des_Haschischins
5. Meunier E. Le haschich entre l'Orient et l'Occident au xixe siècle. J Psychol. 2006;(241):64-7.
6. Leibovici BL. Drogues : sortir de la prohibition ? Chimères. 2010;(74):113-21.
7. Marion NE, Oliver WM. Drugs in American Society: An Encyclopedia of History, Politics, Culture, and the Law [3 volumes]. ABC-CLIO; 2014. 1295 p.
8. Musto DF. The Marihuana Tax Act of 1937. Arch Gen Psychiatry. 1 févr 1972;26(2):101-8.
9. Histoire du cannabis [Internet]. Culture-Cannabis.com. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.culture-cannabis.com/cannabis/histoire>
10. Cour de cassation [Internet]. Convention unique sur les stupéfiants du 30 mars 1961 intégrée en droit interne par la loi du 17 décembre 1968 Articles L. 3413-1 à 4, L. 3421-1 à 3, L. 3425-1, L. 3425-2 puis L. 5132-7 du code de la santé publique. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: https://www.courdecassation.fr/jurisprudence_2/qpc_3396/cour_cassation_3643/stupefiants_30_28011.html
11. Obradovic I. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT); 2016.
12. INPES - Substances illicites : que dit la loi ? [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/drogues/substances-illicites-loi.asp>
13. Prof. Raphael Mechoulam [Internet]. Hebrew University of Jerusalem. [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://medicine.ekmd.huji.ac.il/en/publications/researchersPages/pages/raphaelm.aspx>
14. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. médecine/sciences. 1 mai 2013;29(5):523-8.
15. André J. Scheen, Nicolas Paquot, Luc F. Van Gaal. Inhibition des récepteurs CB1 et métabolisme du glucose : rimonabant dans le diabète de type 2. Rev Médicale Suisse [Internet]. [cité 6 mai 2018];2008; volume 4. 1812-1817. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS->

168/Inhibition-des-recepteurs-CB1-et-metabolisme-du-glucose-rimonabant-dans-le-diabete-de-type-2

16. Leussink VI, Hussein L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord*. sept 2012;5(5):255-66.
17. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2 mars 2018;jnnp-2017-317168.
18. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev [Internet]*. 16 avr 2018 [cité 11 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760418301128>
19. Kansagara D, O'Neil M, Nugent S, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. Benefits and Harms of Cannabis in Chronic Pain or Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2017 [cité 11 mai 2018]. (VA Evidence-based Synthesis Program Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476449/>
20. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2011;72(5):735-44.
21. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 1 juin 2015;10(2):293-301.
22. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, Petrocellis LD, et al. Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 sept 2006;318(3):1375-87.
23. McAllister SD, Soroceanu L, Desprez P-Y. The antitumor activity of plant-derived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. juin 2015;10(2):255-67.
24. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res*. 12 mai 2016;8:49-55.
25. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, et al. [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol Prev*. déc 2017;41(5-6):279-93.
26. Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. mars 2016;27(2):146-50.
27. Ingold F-R, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Annales médico-psychologiques revue psychiatrique*; 2015.
28. Dossier d'information réalisé en collaboration avec Bernard Zalc, directeur de recherche à l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), à l'Institut du cerveau et

de la moelle épinière (Paris). La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. [Internet]. 2014 [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>

29. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* févr 2015;14:183-93.
30. Collège des enseignants de neurologie. Sclérose en plaques [Internet]. 2016 [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>
31. Saguil A, Kane S, Farnell E. Multiple Sclerosis: A Primary Care Perspective. *Am Fam Physician.* 1 nov 2014;90(9):644-52.
32. Pozzilli C. Overview of MS spasticity. *Eur Neurol.* janv 2014;71(suppl 1):1-3.
33. eVIDAL recos spasticité [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/sicd.clermont-universite.fr/showReco.html?recold=4024>
34. Barnes MP, Good DC. *Neurological Rehabilitation.* Newnes; 2013. 558 p.
35. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* févr 1987;67(2):206-7.
36. Fleuren JFM, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 janv 2010;81(1):46-52.
37. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0—10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 1 mai 2008;30(5):974-85.
38. H Bhimani R, Anderson L, J Henly S, Stoddard S. Clinical measurement of limb spasticity in adults: state of the science. Vol. 43. 2011. 104 p.
39. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2014 [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631416&typedoc=R&ref=R0242579.htm>
40. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/
41. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2 janv 2015;349:g7647.
42. Gajofatto A, Nourbakhsh B, Benedetti MD, Waubant E. Performance of 2010 McDonald criteria and 2016 MAGNIMS guidelines in the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 22 sept 2017;jnnp-2017-316911.

43. eVIDAL recos SEP [Internet]. [cité 23 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.sicd.clermont-universite.fr/showReco.html?recold=2712>
44. Carotenuto A, Iodice R, Petracca M, Inglese M, Cerillo I, Coccozza S, et al. Upper motor neuron evaluation in multiple sclerosis patients treated with Sativex®. *Acta Neurol Scand.* avr 2017;135(4):442-8.
45. Matthews WB. Ratio of maximum H reflex to maximum M response as a measure of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 1966;29(3):201-4.
46. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Carro UD, Amadio S, et al. Sativex® and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 1 nov 2015;262(11):2520-7.
47. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Del Carro U, Straffi L, Martinelli V, et al. Effect of THC-CBD oromucosal spray (Sativex) on measures of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *ACTRIMS-ECTRIMS MS Boston 2014 Late Break News Oral Present LB13.* 2014;498.
48. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler J.* 1 août 2004;10(4):434-41.
49. Farrell R.A., Flisher L., Broome K., Buchanan K., Keenan L., Stevenson V. Sativex: An alternative to intrathecal baclofen in patients with severe multiple sclerosis-related spasticity? *Mult Scler* 2013 1911 SUPPL 1 284.
50. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* janv 2009;32(1):41-7.
51. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 1 mars 2007;14(3):290-6.
52. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* juin 2010;32(5):451-9.
53. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 1 sept 2011;18(9):1122-31.
54. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler J.* juill 2011;18(2) 219-228.
55. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Disability evaluation: Barthel's index. *Rev Esp Salud Publica.* 1997;71(2):127-37.

56. Morley S, de C. Williams AC, Black S. A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain. *PAIN*. 1 sept 2002;99(1):289-98.
57. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the Reliability and Validity of a Shorter Walk Test Compared With the 10-Meter Walk Test for Measurements of Gait Speed in Healthy, Older Adults. *J Geriatr Phys Ther*. mars 2013;36(1):24.
58. Tourbah A. Sclérose en plaques. [Httpwwwem-Premiumcomsicdclermont-Univ-52319](http://www.em-premium.com.sicd.clermont-univ-52319) [Internet]. 27 oct 2009 [cité 24 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.sicd.clermont-universite.fr/article/229752/resultatrecherche/267>
59. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 26 sept 2013;13:128.
60. Rekind T. THC:CBD Spray and MS Spasticity Symptoms: Data from Latest Studies. *Eur Neurol*. 2014;71(Suppl. 1):4-9.
61. Fernández O. Advances in the Management of Multiple Sclerosis spasticity : Recent Observational Studies. *Eur Neurol*. sept 2014;72(suppl 1):12-4.
62. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):95-102.
63. Ohura T, Hase K, Nakajima Y, Nakayama T. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients. *BMC Med Res Methodol*. 25 août 2017;17:131.
64. Proding B, O'Connor RJ, Stucki G, Tennant A. Establishing score equivalence of the Functional Independence Measure motor scale and the Barthel Index, utilising the International Classification of Functioning, Disability and Health and Rasch measurement theory. *J Rehabil Med*. 16 mai 2017;49(5):416-22.
65. Carlos Vila Silván. EudraCT Number 2015-004451-40 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004451-40/results>
66. Prof. Dr. Kirsten R. Müller-Vahl. ICTRP Search Portal [Internet]. A randomized multi-centre double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS). [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000564-42-DE>
67. Lakan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 4 déc 2009;9:59.
68. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2010;16(6):707-14.
69. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 sept 2016;87(9):944-51.

70. Edges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag.* 11 nov 2016;12:1667-75.
71. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2014;71(5-6):271-9.
72. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(2):127-37.
73. Durand-Zaleski I. Études coût/efficacité: idées fausses et éléments de méthode. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 1 févr 2016;8(2):157-60.
74. Steichen O, Ranque B, Grenier B. Mesurer les résultats et maîtriser les coûts. [Httpwwwem-Premiumcomsicdclermont-Univ-51160 \[Internet\].](http://www.em-premium.com/sicd.clermont-universite.fr/article/789776/resultatrecherche/23) 19 mars 2013 [cité 2 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/sicd.clermont-universite.fr/article/789776/resultatrecherche/23>
75. Glossary [Internet]. NICE. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q>
76. Analyse décisionnelle et endocrinologie. [/data/revues/00034266/00580006/451/.](/data/revues/00034266/00580006/451/) 16 févr 2008;Annales d'Endocrinologie Vol 58, N° 6-décembre 1997:451.
77. Roche. Roche PRES [Internet]. L'évaluation médico-économique, enjeux et méthode. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://pharminlink.fr/wp-content/uploads/pres/edition-1/evaluation-medico-economique.html>
78. Tubeuf S. Évaluation économique des technologies de santé du NICE : un regard expert, Abstract. *Trib Santé.* 3 août 2010;(27):79-90.
79. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost Effectiveness of Oromucosal Cannabis-Based Medicine (Sativex) for Spasticity in Multiple Sclerosis. *PharmacoEconomics.* déc 2012;30(12):1157-71.
80. Gras A, Broughton J. A cost-effectiveness model for the use of a cannabis-derived oromucosal spray for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* déc 2016;16(6):771-9.
81. Slof J, Ruiz L, Vila C. Cost-effectiveness of Sativex in multiple sclerosis spasticity: new data and application to Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* juin 2015;15(3):379-91.
82. Slof J, Gras A. Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 1 août 2012;12(4):439-41.
83. Gold R. Multiple sclerosis spasticity management—Key publications. *Expert Rev Neurother.* déc 2013;13(12, Suppl):47-8.

ANNEXES

ANNEXE I : ALGORITHMES DE RECHERCHE DES DIFFERENTES BASES DE DONNEES

Pubmed :

"multiple sclerosis"[MH] OR ("multiple sclerosis"[TW] OR "disseminated sclerosis"[TW] OR "sclerosis, multiple"[TW] OR "ms (multiple sclerosis)"[TW] OR "sclerosis, disseminated"[TW] OR "Sclerosis multiple"[TW] OR "DS - Disseminated sclerosis"[TW] OR "MS - Multiple sclerosis"[TW])

AND

(("tetrahydrocannabinol"[TW] AND "cannabidiol"[TW]) OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination"[NM] OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination"[TW] OR "GW-1000"[TW] OR "nabiximols"[TW] OR "oromucosal"[TW] OR "sativex"[TW] OR "GW 1000"[TW] OR "tetrahydrocannabinol-cannabidiol"[TW])

AND

(("muscle spasticity"[MH]) OR "muscle spasticity"[TW] OR "spastic"[TW] OR "spasticity, muscle"[TW])

Cochrane, PsycInfo et Embase :

"multiple sclerosis" or "disseminated sclerosis" or "sclerosis, multiple" or "ms (multiple sclerosis)" or "sclerosis, disseminated" or "Sclerosis multiple" or "DS - Disseminated sclerosis" or "MS - Multiple sclerosis"

And

"tetrahydrocannabinol and cannabidiol" or "tetrahydrocannabinol-cannabidiol combination" or "GW-1000" or "nabiximols" or "oromucosal" or "sativex" or "GW 1000" or "tetrahydrocannabinol-cannabidiol"

And

"spasticity" or "muscle spasticity" or "muscle spasticity" or "spastic" or "spasticity, muscle"

ANNEXE II : CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES ETUDES INCLUSES

Auteur, année, lieu de publication	Titre	Type d'étude	Durée d'étude	Objectif(s)
Christine Collin 2007, European Journal of Neurology	RCT of cannabis-based medicine in spasticity caused by MS	ECR groupes parallèles	8 semaines (6 semaines de traitement)	Evaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité du Sativex chez les sujets présentant une SEP et spastiques
Christine Collin 2010, Neurological Research	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to MS	ECR groupes parallèles	15 semaines (14 semaines de traitement)	Evaluer l'efficacité du Sativex dans le traitement de la spasticité chez des patients atteints de SEP
Alena Novotna 2011, European Journal of Neurology	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis	ECR groupes parallèles	19 semaines (1 de screening, 16 de traitement, 2 de fin de traitement/suivi)	Evaluer l'efficacité et la sécurité du Sativex versus placebo dans le traitement de la spasticité sévère chez des patients atteints de SEP chez qui les thérapeutiques antispastiques existantes se sont révélées insuffisantes et qui ont présenté une réponse initiale au traitement par Sativex.
William Notcutt 2012, Multiple sclerosis Journal	A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols)	ECR groupes parallèles	5 semaines (4 semaines de traitement)	Evaluer le maintien de l'effet du Sativex après un TTT de longue durée chez les sujets présentant une spasticité due à la SEP qui avaient présentés un bénéfice à long terme du TTT par Sativex

ANNEXE III : RISQUE DE BIAIS / GRILLE EPOC EN FONCTION DES ETUDES

FR : faible risque ; HR : haut risque ; RI : risque intermédiaire

	<i>Le processus d'allocation était-il correct ?</i>	<i>L'allocation était-elle correctement masquée ?</i>	<i>Les niveaux de base des critères de jugement étaient-ils similaires ?</i>	<i>Les caractéristiques de base étaient-elles similaires ?</i>	<i>Les données incomplètes ont-elles été correctement traitées ?</i>	<i>La connaissance de la répartition des sujets dans les groupes a-t-elle été correctement prévenue ?</i>	<i>Le risque de contamination a-t-il été correctement prévenu ?</i>	<i>L'étude est-elle exempte d'un report sélectif des critères de jugement ?</i>
Collin 2007	FR	FR	FR	RI	HR	HR	HR	HR
Collin 2010	RI	RI	FR	HR	HR	RI	HR	FR
Novotna 2011	RI	RI	FR	HR	HR	HR	HR	RI
Notcutt 2012	FR	FR	HR	HR	HR	FR	HR	FR

Le processus d'allocation était-il correct ?

Faible risque : si un processus de randomisation est décrit.
Haut risque : si une méthode non aléatoire est utilisée. Les essais avant-après sont à haut risque.
Risque incertain : si non spécifié.

L'allocation était-elle correctement masquée ?

Faible risque : si l'unité d'allocation est un professionnel, une équipe ou une institution, toutes les unités doivent être réparties au début de l'étude. Si l'unité d'allocation est le patient ou un épisode de soin, la randomisation doit être masquée par une méthode appropriée.
Haut risque : si la répartition des sujets n'est pas dissimulée. Les essais avant-après sont à haut risque.
Risque incertain : si non spécifié.

Les niveaux de base des critères de jugement étaient-ils similaires ?

Faible risque : si les niveaux de base des critères de jugement sont mesurés avant l'intervention et qu'il n'y a pas de différence importante entre les groupes, ou si les différences sont ajustées pour l'analyse.
Haut risque : si des différences importantes entre les groupes existent et ne sont pas ajustées pour l'analyse.
Risque incertain : si les niveaux de bases des critères de jugement ne sont pas mesurés.

Les caractéristiques de base étaient-elles similaires ?

Faible risque : si les caractéristiques de base des professionnels de santé sont reportées et similaires.
Haut risque : si les caractéristiques de base des professionnels de santé ne sont pas mentionnées ou s'il y a des différences entre les professionnels de santé des groupes contrôle et intervention.
Risque incertain : si les caractéristiques sont mentionnées mais les données ne sont pas reportées.

Les données incomplètes ont-elles été correctement traitées ?

Faible risque : s'il est peu vraisemblable que les données manquantes faussent les résultats (proportions similaires dans les groupe intervention et contrôle, ou faible proportion de données manquantes).
Haut risque : si les données manquantes peuvent fausser les résultats.
Risque incertain : si non spécifié. Ne pas présumer 100 % de suivi si ce n'est pas explicité.

La connaissance de la répartition des sujets dans les groupes a-t-elle été correctement prévenue ?

Faible risque : si les critères de jugement principaux ont été mesurés en aveugle, ou si les critères étaient objectifs.
Haut risque : si les critères de jugement principaux n'ont pas été mesurés en aveugle et que cela peut biaiser les résultats.
Risque incertain : si non spécifié.

Le risque de contamination a-t-il été correctement prévenu ?

Faible risque : si l'unité d'allocation était une communauté, une institution ou un cabinet et qu'il est peu vraisemblable que le groupe contrôle ait reçu l'intervention.
Haut risque : s'il est vraisemblable que le groupe contrôle ait reçu l'intervention, c'est-à-dire si les patients plutôt que les professionnels ont été randomisés.
Risque incertain : si les professionnels ont été randomisés au sein d'un hôpital ou d'un cabinet, et que les professionnels des groupes contrôle et intervention ont pu communiquer entre eux.

L'étude est-elle exempte d'un report sélectif des critères de jugement ?

Faible risque : s'il n'y a pas d'élément faisant suspecter un report sélectif des critères de jugement, c'est-à-dire si tous les critères de jugement présents dans la partie « méthodes » sont reportés dans la partie « résultats ».
Haut risque : si des critères de jugement importants ne sont pas présentés dans la partie « résultats ».
Risque incertain : si non spécifié.

ANNEXE IV: QUESTIONNAIRE EQ-5D

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied

Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (*exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs / gêne

Je n'ai ni douleur ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété / Dépression

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

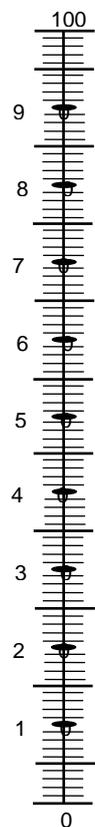
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

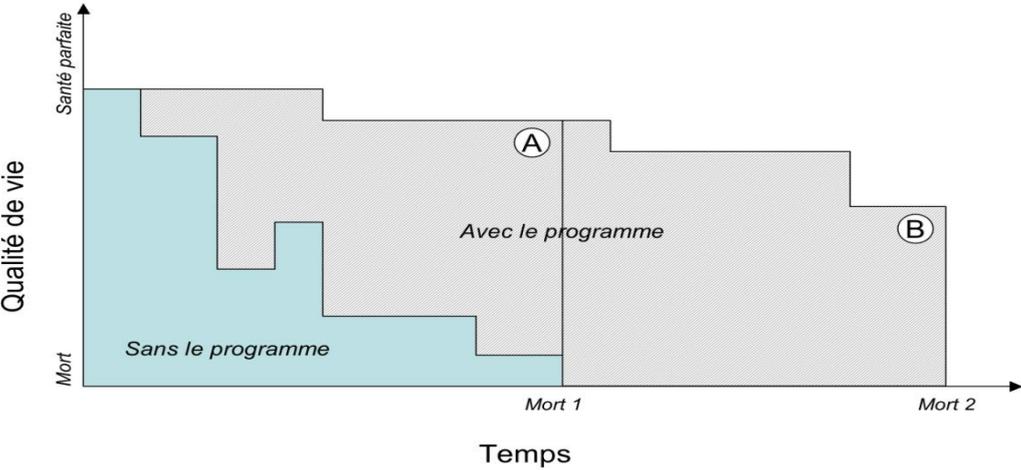
Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

Meilleur état de santé imaginable



Pire état de santé imaginable

ANNEXE V : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA NOTION DE QALY



(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Contexte : Le cannabis thérapeutique fait l'objet en France de nombreuses controverses depuis plusieurs années. Bien qu'ayant bénéficié d'une AMM en France en janvier 2014, la commercialisation du Sativex reste en suspens pour un problème médico-économique.

Objectifs : Evaluer l'efficacité du Sativex via une revue de la littérature, dans le traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP, lorsque les thérapeutiques utilisées présentent un bénéfice jugé insuffisant. Etudier le coût réel du traitement, dans une démarche d'économie de la santé.

Méthode : Revue systématique de la littérature réalisée à partir des bases de données Pubmed, PsycINFO et The Cochrane Library d'octobre 2007 à octobre 2017. Les critères d'inclusion étaient: essais contrôlés randomisés comparant un traitement par Sativex versus placebo, rédigés en français ou en anglais. La méthodologie des études a été évaluée par la grille EPOC.

Résultats : 4 essais sur 257 ont été retenus pour analyse. 3 avaient comme critère de jugement principal le changement d'EVS spasticité par rapport à l'EVS de base. Celui de 2012 étudiait le temps avant échec du traitement. Une étude a montré l'absence de résultat significatif : $p = 0,219$, 95% IC : -0,59 à 0,14. Celle de 2007 a prouvé une amélioration de l'EVS, avec une différence estimée due au traitement à 0,52 points : $p = 0,048$, 95% IC : -1,029 à -0,004. En 2011, les résultats se sont avérés significatifs : $p = 0,0002$, 95% IC : -1,29 à -0,40. Idem en 2012 : $p = 0,013$, 90% IC : 0,162 à 0,691. 5 études de coût-utilité ont été étudiées, réalisées au Royaume-Uni, Pays de Galles, Italie, Allemagne et Espagne. L'ICER/QALY (ratio coût-efficacité différentiel) a été calculé respectivement de : 49 257 livres sterling/QALY (soit environ 55 800,2 euros/QALY) ; 10 891 livres sterling/QALY (soit 12 337,74 euros/QALY) ; 4968 euros/QALY (environ 4385 livres sterling/QALY) ; 11 214 euros/QALY (9899 livres sterling/QALY). La disposition à payer était de 30 000 livres sterling/QALY (33 985 euros/QALY). Le QALY mesure le gain en années de vie ajustées par la qualité. L'étude espagnole n'a pas rapporté ce ratio, mais une économie à cinq ans de 3678,70 euros par patient.

Conclusion : Le faible nombre d'articles, leur manque de puissance, l'hétérogénéité des critères et l'absence de dose journalière standardisée empêchent de conclure formellement à une supériorité du Sativex par rapport au placebo.

Mots-clés : Sativex (THC/CBD), sclérose en plaques, spasticité