



Comité Scientifique Temporaire

« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »

Compte-rendu du 25 août 2022

Etaient présents

Membres avec voix délibérative : Nicolas Authier (président), Philippe Andrieux, Marine Auffret, Cécile Chevallier, Laure Copel, Françoise Durand-Dubief, Guillem Fite, Marie-Madeleine Gilanton, Lucas Beurton-Couraud (à partir de 11h)

ANSM : Céline Mounier, Nathalie Richard, Emilie Monzon, Emilie Nenoff, Maud Verrecchia

DGS : Chantal Guihlaume

Etaient excusés : Antoine Dupuis, Yannick Frelat, Bastien Herlin, Karine Pansiot

ORDRE DU JOUR

- I - Annonce des liens d'intérêts
- II - Adoption du compte rendu de la séance du 7 juillet 2022
- III - Tour de table retour d'expérience
- IV - Bilan de l'expérimentation au 23 août : Présentation du tableau de bord des indicateurs
- V - Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)
- VI - Questions diverses

1. Annonce des liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt n'a été relevé au vu de l'ordre du jour parmi les membres.

2. Adoption du compte-rendu de la séance du 7 juillet 2022

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

3. Tour de table de retours d'expérience

Les membres font part des retours d'expérience suivants :

- Retour d'un patient sur la variation des caractères organoleptiques des sommités fleuries. Cela a déjà été observé avec les huiles. Des contrôles ont été effectués par l'ANSM sur les lots concernés sans mettre en évidence de défaut de stabilité ni dans les taux de CBD et THC. Il est rappelé que le goût et l'odeur des médicaments à base de cannabis peuvent varier en raison par exemple de sa composition en terpènes, sans pour autant modifier la qualité ni la concentration en principes actifs.

4. Bilan de l'expérimentation au 23 août : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 23/08/22, depuis le début de l'expérimentation, 1900 patients inclus (110 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1272 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 661 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 196 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 178 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 97 patients en situation palliative ;
- 89 patients en oncologie ;
- 51 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

607 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 201 pour effets indésirables/décès et 224 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1538 professionnels de santé sont formés dont 470 médecins de structure de référence, 372 pharmaciens de PUI, 516 pharmaciens d'officine, 69 référents CEIP-A/CRPV et 111 médecins relais de ville.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre les prescriptions des huiles au ratio CBD dominant sont en baisse, alors que les prescriptions des huiles THC dominant sont stables ou augmentent et diminuent selon le dosage ; celles des huiles au ratio CBD/THC équilibré sont stables ou en baisse selon le dosage.

Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à se stabiliser ou augmenter pour le ratio CBD dominant de même pour le ratio équilibré. Le ratio THC dominant est stable. Les taux restent faibles pour les prescriptions de « fleurs séchées ».

5. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)

Au 16/08/22, depuis le début de l'expérimentation, 582 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (37 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 1383 effets indésirables (+88), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 582 signalements est présentée selon l'indication :

- 329 (56,5 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 112 (19,2 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 79 (13,6 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 27 (4,6 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 20 (3,4 %) dans les situations palliatives ;
- 9 (1,5 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 4 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 582 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 32% CBD seul; représentant 53,7 % des dispensations
- 29% CBD dominant (<1% de THC)
- 33 % CBD/THC équilibré ; représentant 33,8 % des dispensations
- 2% THC dominant/seul ; représentant 12,5 % des dispensations

Une analyse plus détaillée des principaux EI rapportés selon les ratios a été effectuée.

Pour le CBD seul, la posologie médiane est de 120 mg/j (IQR 40-300). La posologie « CBD seul » est plus élevée car elle correspond à une majorité de patients traités pour épilepsie à des doses plus élevées que pour les autres indications. Les principaux EI relevés avec ce ratio sont les troubles du SNC (110) suivis des troubles digestifs (90), plus nombreux ici en raison de la quantité d'huile ingérée plus importante, et enfin des troubles psychiatriques (49).

Pour le ratio CBD dominant, la posologie médiane de CBD est de 40mg/j (IQR 20-80) et la posologie médiane de THC est de 2,5mg/j (IQR 0-5). Les EI observés sont les troubles du SNC (161), les troubles digestifs (51) puis les troubles généraux (44) et psychiatriques (40).

Pour le ratio équilibré, la posologie médiane de CBS et THC est de 17,5 mg/j (IQR 10-35) avec les troubles du SCN (206), troubles psychiatriques (59), digestifs (55) et généraux (55).

Pour le ratio THC dominant et seul, la posologie médiane de THC est de 40 mg/j (IQR 35-40). Les effectifs sont faibles et les EI observés sont les troubles du SNC (14), troubles digestifs (9) et généraux (8) ; à noter un seul cas de troubles psychiatriques.

Les 582 signalements de PV concernent 494 patients ayant un âge moyen de 53 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,76).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 12-80), la dose médiane de THC de 1 mg/j (IQR : 0-15).

La répartition des 1383 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 501 cas ;
- le système gastro-intestinal : 208 cas ;
- les affections psychiatriques : 156 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 141 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 83 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 58 cas ;
- les affections oculaires : 39 cas ;
- les affections cardiaques : 30 cas ;
- les affections vasculaires : 13 cas ;
- autres : 65 cas.

Parmi ces cas, 2 nouveaux cas graves au sens de la pharmacovigilance ont été notifiés depuis le dernier CST, soit un total de 37 cas graves depuis le début de l'expérimentation, dont un cas hors expérimentation impliquant une préparation magistrale de CBD :

- un cas de cataracte sous-capsulaire postérieur de l'œil gauche. Un bilan est en cours.
- Un cas hors expérimentation (préparation magistrale administrée par sonde de gastrostomie) d'occlusion du bouchon de la gastrostomie, difficulté d'administration malgré plusieurs solvants essayés, entraînant des vomissements. En attente d'informations complémentaires, poursuite du traitement.

Les cas impliquant les inflorescences sont rares. Ils sont au nombre de 12 et aucun cas grave n'est recensé. Ils sont répartis selon les indications : douleurs neuropathiques (7) ; spasticité douloureuse SEP (3), hors SEP (1) ; oncologie (1).

28 EI dont 9 (32%) ont été notifiés en lien avec un effet local : irritation muqueuse (3) ; sécheresse buccale (3) ; gêne buccale (2) ; douleur locale (1). On note aussi 1 cas en association au MARINOL.

Sur les 83 cas ayant entraîné une sortie de l'expérimentation, 62 (75%) sont survenus pendant la phase de titration et 11 sont graves.

Les ratios impliqués sont du CBD dominant ou CBD seul dans 51 cas ; 29 du CBD/THC équilibré dans 29 cas ; du THC dominant dans 2 cas ; 1 ratio inconnu

Les EI les plus rapportés sont des vertiges / troubles de l'équilibre (n=26), des troubles sédatifs (n=23), une fatigue (n=13), des troubles de l'attention (n=12), des palpitations (n=6) et un malaise (n=6).

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

En conclusion, le cannabis médical présente un profil de sécurité attendu au regard de ses propriétés pharmacologiques. Le profil de sécurité est dominé par des EI neurologiques, digestifs et psychiatriques. La part de cas graves reste faible avec 37 cas sur 582, soit 6,4 % des signalements. Le cas de cataracte est à compléter et à suivre.

Un point est fait sur la présentation récente d'un poster accompagné d'un abstract faite au congrès de la Société européenne de cardiologie fin août 2022 sur les risques cardiovasculaires du cannabis médical¹.

Elle porte sur une étude réalisée au Danemark où une expérimentation sur le cannabis médical est conduite depuis 2018. Les données d'une cohorte de 4931 patients traités par du cannabis médical (dronabinol 29%, « cannabinoïde » 46%, CBD 25%) ont été appariées à 5 témoins non traités par cannabis. Le suivi était de 180 jours. La comparaison des événements cardiovasculaires entre les 2 groupes montre que concernant le risque :

- d'arythmie cardiaque : risque absolu de 0,86% chez les patients sous cannabis vs 0,49% chez les non utilisateurs, soit une augmentation de 74% du risque d'arythmie chez les patients traités par cannabis médical (RR 1,74) ; le taux restant faible (0,86%) ;
- de syndrome coronarien aigu : pas d'augmentation du risque ;
- d'insuffisance cardiaque : pas d'augmentation du risque.

A noter les limites de cette étude évoquées par les auteurs, qui sont des traitements concomitants différents dans les deux groupes (AINS, opioïdes, anti-épileptiques), des critères de diagnostic d'arythmie non précisés, ni le type d'arythmie, et la nature du cannabis médical non précisée (THC, CBD, ...).

Il est rappelé que dans le cadre de l'expérimentation, les troubles cardiovasculaires font partie des effets/événements d'intérêt suivis dans le cadre de la pharmacovigilance, même si ce n'est pas le cas pour les troubles du rythme en particulier.

¹ <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Cannabis-prescribed-for-pain-linked-with-small-risk-of-heart-problems>