

Compte-rendu

Direction : SURV
Pôle : Cannabis médical
Personnes en charge : Patricia Estrella

Comité scientifique permanent mixte de Pharmacovigilance et Addictovigilance des médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation Séance du 05 juillet 2023

Ordre du jour

Points	Sujets	Commentaires
I.	Annonce des liens d'intérêts	
II.	Tour de table	
III.	Présentation du bilan de l'expérimentation et modifications pour la 3 ^{ème} année	Information
IV.	Présentation du rapport de toxicovigilance	Information
V.	Présentation du troisième rapport de pharmacovigilance et addictovigilance	Avis

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres			
AUTHIER Nicolas	Membre		☒
BABAI Samy	Membre	Visioconférence	☐
BAUDRU Patrick	Membre	Visioconférence	☐
COPEL Laure	Membre		☒
DE HARO Luc	Membre	Visioconférence	☐
DELILE Jean-Michel	Membre	Visioconférence	☐
DRICI Milou Daniel	Membre	Visioconférence	☐
GENIAUX Hélène	Membre	Visioconférence	☐
GIBAJA Valérie	Membre	Visioconférence	☐
GILANTON Marie-Madeleine	Membre	Visioconférence	☐
LAGARCE Laurence	Membre	Visioconférence	☐
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre		☒
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre		☒
PIERSON Marie-Michèle	Membre		☒
Expert(s)			
AUFFRET Marine	CRPV Rapp	Visioconférence	☐
CHEVALLIER Cécile	CEIP-A Rapp	Visioconférence	☐
ANSM			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint de la Surveillance	Visioconférence	☐
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical (SURV)	Visioconférence	☐
MONZON Emilie	Equipe cannabis médical (SURV)	Visioconférence	☐
ESTRELLA Patricia	Equipe cannabis médical (SURV)	Visioconférence	☐
ALLIEZ Emilie	SURV		☒
BRETON Emilie	DMM1	Visioconférence	☐
FORNACCIARI Roxane	DMM2	Visioconférence	☐
JACQUOT Baptiste	SURV		☒
PION Charlotte	SURV	Visioconférence	☐
SEDILOT Capucine	Stagiaire	Visioconférence	☐

I. Annonce des liens d'intérêts

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

II. Tour de table

Le Comité Scientifique Permanent (CSP) mixte de Pharmacovigilance et addictovigilance des médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation de l'usage médical du cannabis est constitué, en nombre égal, de membres de la formation restreinte expertise du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance et de membres du CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions. Dans le cadre de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis piloté par l'ANSM, une enquête de pharmacovigilance et une enquête d'addictovigilance ont été confiées respectivement au CRPV et au CEIP-A de Lyon. Un point d'étape est présenté tous les mois en Comité Scientifique Temporaire (CST) de suivi de l'expérimentation.

Les rendus des rapports ont été déposés : le 31 janvier 2022, le 31 mai 2022 et le 12 mai 2023, couvrant respectivement les données des périodes du 26/03/2021 au 31/12/2021, du 26/03/2021 au 10/05/2022 et du 01/05/2022 au 31/03/2023. Un autre rapport va être réalisé en mai 2024 couvrant les 3 années de l'expérimentation. Trois séances de ce CSP mixte ont eu lieu le 29 mars 2022, le 12 juillet 2022 et le 5 juillet 2023 ; une séance est prévue en juillet 2024.

A noter qu'une enquête de toxicovigilance a également été confiée au CAPTV de Lyon afin d'identifier des éventuels cas d'intoxication médicamenteuse, volontaire ou accidentelle, y compris pédiatrique. Le rapport a été rendu le 25/05/2023.

III. Présentation du bilan de l'expérimentation et modification pour la 3^{ème} année

L'expérimentation du cannabis médical a été initialement mise en place pour deux ans. Un rapport d'évaluation a été remis au Parlement 6 mois avant la fin de l'expérimentation soit en septembre 2022. Celui-ci comportait 3 volets :

- une étude sur la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical réalisée par la société IQVIA qui a montré un bilan positif mais avec trop peu d'implication des médecins généralistes
- une enquête de pharmacovigilance et addictovigilance réalisée par le CRPV et le CEIP-A Lyon qui a montré un profil de sécurité attendu avec peu de cas graves et pas de problématiques d'abus ou de détournement du cannabis médical
- une enquête sur les parcours et perceptions des patients réalisés par la société VIAVOICE avec 93% des patients qui indiquent être favorables à la généralisation

L'expérimentation a été prolongée d'une année afin de continuer à recueillir des données d'efficacité et d'améliorer l'adhésion des professionnels de santé. Ainsi, l'expérimentation prendra fin le 26 mars 2024. Des adaptations ont été mises en place pour cette 3^{ème} année telles que l'allègement des consultations, des dispensations et de la déclaration des effets indésirables.

Au 30 juin 2023 et depuis le début de l'expérimentation, 2667 patients ont été inclus dans l'expérimentation, et 1646 patients étaient toujours dans l'expérimentation. L'indication majoritaire correspond aux douleurs neuropathiques réfractaires (939 patients) puis la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques (237 patients), certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes (157 patients), les situations palliatives (131 patients), certains symptômes rebelles en oncologie (120 patients) et la spasticité douloureuse des autres pathologies du système nerveux central hors SEP (62 patients).

Concernant les professionnels de santé, 382 médecins relais ont été désignés par les patients ce qui correspond à 23% des patients inclus. 10% des patients ont un relais effectif par un médecin généraliste. 1299 pharmaciens d'officine sont engagés soit 600 officines dont au moins 1 pharmacien est formé. Pour la suite de l'évaluation de l'expérimentation, un rapport sera remis le 26/09/23 sur l'étude de la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical, les enquêtes de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance et l'étude d'utilisation et d'impact du cannabis médical sur les autres traitements, médicamenteux ou non, grâce aux données de l'assurance maladie (SNDS).

IV. Présentation du rapport de toxicovigilance

Un seul dossier d'exposition au cannabis médical de l'expérimentation a été notifié auprès du réseau des CAPTV. Il s'agit d'une patiente, suivie en centre antidouleur pour douleurs musculaires chroniques. Son traitement à base de cannabis médical est Naxiva-Panaxir T25C0, 0,07 mg 3 fois/j depuis 2 mois. La veille au soir elle a un doute sur l'ingestion d'une quantité plus importante que d'habitude, sans plus de précision. La patiente décrit au bout de 3 heures des troubles visuels, une déformation des sons, une difficulté de parole, une gêne respiratoire et une mydriase. Le médecin généraliste qui l'examine le lendemain en consultation, décrit des tremblements, des paresthésies et une baisse de force de l'hémicorps droit. Ce dossier est codé « gravité faible » selon le PSS et l'imputabilité est considérée comme douteuse. Ce dossier est classé comme relevant de la pharmacovigilance et donc transmis au CRPV.

En résumé, les données des centres anti poison rapportent essentiellement des questions sur le cannabidiol, hors médicament. L'absence d'autres cas notifiés dans les centres anti poison est possiblement lié au fait que le cannabis médical est encore en expérimentation et qu'il y ait peu de patients dans l'expérimentation.

V. Présentation du troisième rapport de pharmacovigilance et addictovigilance

1. Rapport de pharmacovigilance (PV)

Entre le 26/03/21 et le 31/03/2023, 2512 patients ont été inclus dans l'expérimentation dans l'indication douleur neuropathique (53,6%), spasticité douloureuse de la SEP (12,5%), épilepsie pharmaco-résistante (9,7%), situation palliative (12,1%), symptômes rebelles en oncologie (8%) et spasticité douloureuse hors SEP (3,7%).

La majorité des patients reçoivent à l'initiation du traitement des médicaments à base de CBD 50 ou avec de faibles doses de THC. Progressivement, l'utilisation d'huiles avec des ratios équilibrés ou à base de THC dominant augmente, souvent associés à des huiles de CBD 50. La diversité des médicaments mis à disposition permet des titrations très personnalisées. Les fleurs, utilisées en inhalation, sont beaucoup moins utilisées.

Sur les 4944 signalements de PV saisis dans RECANN sur la période étudiée, 1274 cas ont été analysés et saisis dans la BNVP avec un total de 3442 effets indésirables, dont 60% survenus pendant la phase de titration. Le sexe ratio montre qu'il y a plus d'effets indésirables chez les femmes que chez les hommes mais plus de cas graves chez les hommes. La majorité des effets indésirables concernent les affections du SNC (effets sédatifs, altérations cognitives et troubles de l'équilibre), puis les troubles gastro-intestinaux, les affections psychiatriques, des troubles généraux (fatigue) et des troubles ORL (vertiges). La dose médiane concernant les effets indésirables est de 45 mg/j pour le CBD et de 5 mg/j

pour le THC. La dose médiane concernant les effets indésirables graves est de 40 mg/j pour le CBD et de 15 mg/j pour le THC.

Concernant les 75 cas graves rapportés, 60% sont survenus pendant la phase de titration. Il s'agit de 57 « autres situations médicalement graves », 15 hospitalisations, 2 mises en jeu du pronostic vital et un décès. L'imputabilité du cannabis médical est souvent difficile à mettre en évidence.

Les cas graves « affections du système nerveux » sont :

- Une épilepsie (n=3) : aux 2 cas présentés lors du dernier rapport s'ajoute un cas de crise tonico-clonique jugé médicalement significative chez un patient sans antécédent connu d'épilepsie, traité par NAXIVA-PANAXIR T25/C25 dans un contexte de doute sur la consommation concomitante de toxique ; l'évaluation de l'imputabilité du cannabis est par conséquent difficile.
- Quatre (4) cas d'aggravation de douleur qui surviennent dans les cas de douleurs neuropathiques et dans la spasticité musculaire. Ces cas surviennent avec des ratios équilibrés mais aussi avec du CBD 50. Dans 3 cas, cela a nécessité un arrêt du traitement et dans un cas une modification du traitement pour un ratio équilibré. Il n'y a pas de données dans la littérature. L'analyse des causes des arrêts de traitement dans les essais cliniques serait nécessaire afin de vérifier s'ils sont liés à des aggravations de douleurs.
- Une paralysie faciale (n=2) : un nouveau cas a été notifié par rapport à la précédente évaluation chez un patient traité pour une spasticité dans la SEP par un ratio équilibré THC/CBD. Aucun cas de paralysie faciale n'a été retrouvé dans la littérature. Les membres s'interrogent sur une éventuelle vaccination contre le coronavirus.
- 34 autres cas associant effets sédatifs et/ou troubles cognitifs et/ou troubles de l'équilibre : 31 codés en médicalement significatifs et 3 hospitalisations mais liées à d'autres événements plus graves.

Les cas graves « affections gastro-intestinales » sont :

- 39 cas d'hyperémèse cannabique (vomissements épisodiques stéréotypés aigus durant moins d'une semaine après une consommation excessive et prolongée de cannabis) : les cas étant très peu documentés, leur interprétation est difficile. Seul un cas semble bien correspondre à une hyperémèse cannabique (éructations, diarrhées, nausées et vomissements) ayant nécessité l'hospitalisation à 2 mois de traitement, d'un patient traité par 30 mg/j de CBD et de THC pour des douleurs neuropathiques, et 2 jours après une augmentation des doses. L'arrêt du traitement a entraîné un amendement total des symptômes.
- Un cas de gastroparésie avec hospitalisation d'un patient traité par NAXIVA-PANAXIR T25C25 et SKENAN LP 10 mg dans le cadre d'une SEP. La gastroparésie est décrite chez les utilisateurs de cannabis médical. L'action du CBD sur les récepteurs CB1 entraînerait une diminution de la motilité gastro-intestinale et un retardement de la vidange gastrique. Dans ce cas, les rôles à la fois des opioïdes et du cannabis sont possibles tant d'un point de vue sémiologique que chronologique. Un effet potentialisateur du cannabis ne peut être exclu.
- 2 nouveaux cas de troubles dentaires : un cas de microfissure de l'émail dentaire associé à une hypersensibilité dentaire mais la documentation est trop limitée avec un cas de caries profondes sur la totalité des dents qui s'est développée sur une période très courte. Plusieurs hypothèses ont été évoquées telles que la sécheresse buccale, la diminution du pH salivaire, l'augmentation de l'appétit ou une moindre hygiène buccodentaire.
- Pas de nouveau cas de pancréatite aigüe (un cas dans le dernier rapport).

Les cas graves « affections psychiatriques » sont :

- 8 cas d'idées/comportements suicidaires qui surviennent majoritairement en début de traitement avec des ratios de CBD/THC variés chez des patients qui ont déjà eu des antécédents psychiatriques (5 cas) ou non (3).

- 3 cas de dépression chez des patients sans antécédents psychiatriques mentionnés. Il y a peu de données dans la littérature mais une étude réalisée en Ontarioⁱ montre un risque augmenté de dépression chez les patients traitées par le cannabis médical, sans information sur le type de cannabis utilisé. Cette étude présente cependant des limites.

Les cas graves « affections cardio-vasculaires » sont :

- 6 syndromes coronariens aigus qui concernent des patients relativement âgés (plus de 69 ans) dont 5 présentaient des antécédents cardiovasculaires. Ils étaient traités majoritairement par du THC associé à du CBD.
- 2 cas d'AVC où le rôle du cannabis est difficile à évaluer compte tenu du peu de données renseignées.

Concernant les affections cardiovasculaires, quelques études réalisées au Danemarkⁱⁱ et au Canadaⁱⁱⁱ (avec beaucoup de limites) montrent une augmentation d'évènements cardiovasculaires chez les patients traités par cannabis médical.

D'autres cas graves sont notifiés mais ils sont peu documentés : affections oculaires (1 cas), affections des voies urinaires et rénales (1 cas), affections hématologiques (1 cas) et affections respiratoires (2 cas).

Le profil des effets indésirables est à peu près le même pour toutes les indications, excepté dans l'épilepsie où les troubles gastro-intestinaux sont plus importants en raison de doses médianes de CBD plus importantes (400 mg/j) et par conséquent, de quantité d'huile ingérée. Il est plus souvent observé de troubles digestifs avec le CBD 50 et plus de troubles du système nerveux avec une association de THC et de CBD. D'après l'analyse descriptive des cas, la dose de THC ne semble pas montrer de modifications importantes du profil d'effets indésirables. On constate cependant que lorsqu'il y a présence de THC, il y a plus d'effets indésirables graves.

Concernant les inflorescences, on observe des effets locaux liés à la vaporisation (irritation des muqueuses buccale et nasale, sècheresse).

Il n'a pas été rapporté de nouveaux cas d'erreurs médicamenteuses par rapport au précédent rapport. Neuf cas d'altération des capacités de conduite automobile ont été rapportés dont 2 cas graves.

En résumé, 56,8% des effets indésirables surviennent pendant la phase de titration, 3% des patients inclus ont présenté au moins un effet indésirable grave et les effets indésirables graves ont tendance à être plus nombreux avec l'utilisation de THC.

Concernant le profil de risque, cette deuxième année d'analyse des cas de PV ne met pas en évidence un nouveau signal.

En revanche, les effets indésirables d'intérêt sont confirmés et nécessitent le maintien de la vigilance en particulier les idées/comportements suicidaires en début de traitement. A noter que le risque de comportements et idées suicidaires est bien renseigné dans le RCP d'Epidyolex.

2. Rapport addictovigilance

Onze cas relèvent de l'addictovigilance dans le contexte de l'expérimentation chez des patients principalement inclus pour des douleurs neuropathiques.

Cinq cas de syndrome de sevrage ont été rapportés : ils sont dus à un arrêt du traitement liés notamment à l'apparition d'effets indésirables à un arrêt de traitement dans un contexte de dégradation neurologique. Ces cas sont cependant peu documentés. Il y a également eu 3 cas de tolérance chez des patients sous CBD seul ou sous CBD/THC mais peu documentés également. Un cas de mésusage avec des inflorescences de THC a été notifié.

En résumé, pour ce 3^{ème} rapport, un seul cas de trouble de l'usage du cannabis médical a été notifié avec cependant des difficultés à renseigner les antécédents addictologiques.

Conclusions du CSP

Les effets indésirables des médicaments à base de cannabis médical recueillis à ce jour sont attendus. Ils sont semblables à ceux décrits avec Epidyolex dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et son suivi de pharmacovigilance.

Les effets indésirables d'intérêt identifiés lors de la première année de l'expérimentation semblent se confirmer, en particulier le risque de comportements et idées suicidaires qui nécessitent une vigilance accrue en début de traitement.

Les patients de l'expérimentation présentent des pathologies ou des symptômes réfractaires aux autres traitements. Dans la mesure où de nombreux médicaments sont associés chez les patients traités par cannabis médical (antiépileptiques, antalgiques opioïdes, gabapentinoïdes...), en fonction de l'indication, l'imputabilité du cannabis médical est difficile à déterminer, avec certains cas peu documentés.

A noter que, compte-tenu du cadre expérimental, les professionnels de santé ont rapporté dans RECANN, l'ensemble des effets indésirables observés chez leur patient que le cannabis soit en cause ou non, comme cela est demandé lors d'un essai clinique.

La surveillance dans le cadre de l'expérimentation et dans l'objectif de la future généralisation se poursuit.

ⁱ Psychiatry research. 2023;320:115047

ⁱⁱ Nouhravesh N. Cardiovascular risk following cannabinoid treatment for patients with chronic pain. Oral communication, European Society of Cardiology 2022, Barcelona

ⁱⁱⁱ BMC Cardiovasc Disord. 2021 Sep 10;21(1):426.