

Direction : SURV
Pôle : projet cannabis médical
Personne en charge : Nathalie RICHARD

Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » Compte-rendu du 21 mars 2024

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 1 ^{er} février 2024	Avis
2.	Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs	Information
3.	Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)	Information
4.	Le relai par les médecins généralistes dans l'expérimentation	Information
5.	Prochains jalons avant l'entrée dans le droit commun	Information
6.	Tour de table et Points divers	Discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
AUTHIER Nicolas	Président	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ANDRIEUX Philippe	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
AUFFRET Marine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BEURTON-COURAUD Lucas	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CLERGIER Augustin	Représentant de la DGS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CRISTOFINI Julien	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DURAND-DUBIEF Françoise	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
FRELAT Yannick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GILANTON Marie Madeleine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GUILHAUME Chantal	Représentante de la DGS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HERLIN Bastien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HUGERON Caroline	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
RENOLLEAU Amandine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
			<input type="checkbox"/>
Invité			
ANSM			
RICHARD Nathalie	Modératrice - Directrice du projet cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL MEHDI	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NENOFF Emilie	Equipe projet cannabis médical	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ESTRELLA Patricia	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

Absence de lien d'intérêt.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 1^{er} février 2024

Adoption du compte-rendu par les membres du CST.

Nicolas Authier s'abstient en raison de son absence à la séance du 1^{er} février 2024.

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

Au 20/03/2024, 3 162 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation.

Parmi les 1 923 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 1 142 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 263 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 158 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 150 patients en situation palliative ;
- 143 patients en oncologie ;
- 67 patients sont inclus pour spasticité douloureuse des pathologies du SNC hors SEP.

1 169 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 365 pour inefficacité du traitement et 290 pour effets indésirables. 514 autres patients ont quitté l'expérimentation pour un autre motif dont 160 pour décès.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 2 199 professionnels de santé sont formés dont 525 médecins de structures de référence, 468 pharmaciens de PUI, 935 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 195 médecins relais de ville. 341 structures de référence sont engagées.

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

Au 12/03/24, depuis le début de l'expérimentation, 1 477 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV, rapportant un total de 3 985 effets indésirables, avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 1 477 signalements est présentée selon l'indication :

- 917 (62,2 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 256 (17,3 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 140 (9,5 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 63 (4,3 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 55 (3,7 %) dans les situations palliatives ;
- 27 (1,8 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 17 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 3 985 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 1 494 cas ;
- le système gastro-intestinal : 680 cas ;
- les affections psychiatriques : 510 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 410 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 276 cas ;

- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 151 cas ;
- les affections oculaires : 82 cas ;
- les affections cardiovasculaires : 122 cas ;
- autres : 260 cas.

Depuis le début de l'expérimentation, 82 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (74 %), « hospitalisation » (22 %), « mise en jeu du pronostic vital » (2,5 %) et « décès » (1,2 %).

Ces cas graves concernent plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,3), d'âge moyen 55 ans. Parmi ces 82 cas graves, on dénombre des effets indésirables graves neurologiques (107), psychiatriques (65), gastro-intestinaux (31), généraux (28), cardiovasculaires (19), ORL (17), oculaires (11), troubles de la nutrition (11), et autres (25) (un cas pouvant présenter plusieurs effets).

Sur cette période, aucun cas grave n'a été rapporté.

Un cas d'erreur médicamenteuse a été rapporté.

Un patient traité pour une SEP par du CBD50 et THC25 a confondu les 2 flacons et par conséquent fait une surdose en THC. Environ 10 minutes après l'administration, le patient se rend aux urgences pour somnolence et dysarthrie. En deux heures les symptômes s'améliorent et il quitte l'hôpital.

Sur cette période, un nouveau signalement d'addictovigilance est rapporté, soit un total de 14 cas depuis le début de l'expérimentation.

Il s'agit d'un cas chez un patient atteint d'une SEP traité par de l'huile de CBD et avec des effets positifs ressentis après un mois de titration. Le patient consomme également du cannabis récréatif quotidiennement. Un traitement par inflorescences de THC est instauré progressivement. Après 3 mois de traitement, un mésusage avec un non-respect des doses des inflorescences est observé. La prise en charge de ce cas a nécessité l'arrêt de la prescription des fleurs et une surveillance renforcée du traitement qui n'a pas révélé de mésusage de l'huile. Le patient a ainsi pu être maintenu dans l'expérimentation. Il s'agit du premier cas de mésusage rapporté depuis le début de l'expérimentation.

En conclusion, le suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance sur cette période n'a pas identifié de nouveau signal mais rapporte 2 cas d'intérêt.

Dans la littérature, une revue¹ sur les interactions entre les anticoagulants et les cannabinoïdes rapporte 7 cas avec la warfarine uniquement. Ce risque d'interaction est connu et ne présente pas un nouveau signal.

Une étude de cohorte canadienne² conduite entre 2014 et 2019 a observé les passages aux urgences ou les hospitalisations pour un trouble psychotique chez des patients traités par cannabis médical en excluant les consommateurs antérieurs de cannabis récréatif comparativement à des patients non traités. Sur 54 006 patients traités par cannabis médical versus 161 265 non exposés, le risque était augmenté pour tous les patients traités par cannabis (HR 1,43) et dans le groupe des patients sans antécédents de psychose (HR 1,74).

4. Le relai par les médecins généralistes dans l'expérimentation

En 2023, plusieurs réunions ont été organisées par l'ANSM avec des médecins généralistes afin de travailler sur les actions à mettre en place pour favoriser leur adhésion à l'expérimentation.

Suite à ces séances de travail, un document d'information sur le cannabis médical et sa prescription à destination spécifiquement des médecins généralistes a été rédigé et sera transmis à chaque médecin généraliste qui s'inscrit à l'expérimentation.

¹ M.A.Smythe. Anticoagulant drug-drug interactions with cannabinoids: a systemic review. *Pharmacotherapy*. 2023 Dec;43(12):1327-1338.

² Dubois. Medical cannabis authorization and risk of emergency department visits and hospitalization due to psychotic disorders: a propensity score-matched cohort study. *Schizophr Res*. 2024 Feb;264:534-542.

Ce courrier va être également transmis à tous les professionnels de santé de l'expérimentation, médecins et pharmaciens. Il leur sera demandé de le communiquer aux patients de l'expérimentation afin qu'ils le remettent à leur médecin généraliste.

5. Prochains jalons avant l'entrée dans le droit commun

Un point d'étapes est présenté aux membres.

Les textes d'application (décret en Conseil d'Etat et arrêté sur les indications avec en annexe les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis) sont en cours de concertation auprès des parties prenantes économiques et de santé (médecins, pharmaciens et patients).

Une fois les textes consolidés, ils seront notifiés à la Commission européenne. La Commission européenne répondra au bout de 3 mois. Ce délai peut être prolongé de 3 mois.

Dans le contexte de l'entrée dans le droit commun des médicaments à base de cannabis, l'ANSM travaille sur plusieurs décisions et documents, en particulier, les modalités de demande d'autorisation du médicament (décision du DG de l'ANSM).

De plus, l'ANSM mène des travaux avec des experts afin de mettre à jour les informations médicales des médicaments à base de cannabis et en particulier les modalités de titration, l'utilisation plus large du THC, des recommandations de gestion des effets indésirables avec modification des posologies le cas échéant, le risque d'erreur médicamenteuse (par exemple confusion entre un flacon de CBD et de THC, de pipettes avec des graduations différentes)...

Les membres s'interrogent sur le possible caractère préalable et obligatoire de la formation pour prescrire et dispenser du cannabis médical. L'ensemble des membres émet des réserves sur cette obligation qui actuellement n'existe pour aucun autre médicament dispensé en ville. Les représentants des pharmaciens indiquent de plus qu'il ne sera pas possible pour les pharmaciens de vérifier à chaque dispensation que le prescripteur est bien formé.

Les membres souhaitent avoir plus de précisions sur les objectifs du suivi des patients avec le recueil de données prévus par la loi. L'ANSM répond que les modalités de suivi des patients traités seront définies et prises par décision du DG de l'ANSM.

6. Tour de table et points divers

Les représentants des pharmaciens du CST, PUI et officine, et du CNOP, souhaitent être plus impliqués lors des communications de l'ANSM vers leurs confrères. L'ANSM accepte volontiers cette proposition.