

ACTUALITES PHARMACOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

Pr Hélène Peyrière

Département de Santé Publique

2021

EXPERIMENTATION DE L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

Les enjeux de l'expérimentation

Mars 2021 marque le **lancement** de l'expérimentation inédite en France de l'utilisation du cannabis médical.

Mise en œuvre et pilotée par l'ANSM, elle a **2 objectifs** :

OBJECTIF 1

Évaluer la faisabilité
du **circuit** de mise à
disposition du cannabis
médical pour les patients

OBJECTIF 2

Recueillir les premières
données françaises sur
l'**efficacité et la sécurité**
du cannabis dans
un cadre médical

L'enjeu à terme est de déterminer
si et comment l'utilisation du cannabis dans
un cadre médical pourra être généralisée.

Pour qui ?



**3 000 patients suivis dans 200 structures de référence
volontaires sélectionnées par l'ANSM**

5 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Douleurs neuropathiques réfractaires
aux thérapeutiques accessibles

Certaines formes d'épilepsie sévères
et pharmaco-résistantes

Certains symptômes rebelles en oncologie
(liés aux cancers ou à ses traitements)

Situations palliatives

Spasticité douloureuse
(sclérose en plaques ou autres pathologies
du système nerveux central)

Comment ?



Pendant **24 mois à partir de l'inclusion**



Suivi des patients effectué par des **professionnels de santé** (médecins et pharmaciens) préalablement **formés**



Médicaments sous forme d'huile pour voie orale et de fleurs séchées pour inhalation après vaporisation



Prescription sur **ordonnance sécurisée** (comme tout médicament stupéfiant)

Parcours du patient

1

IDENTIFICATION ET ORIENTATION DES PATIENTS



En structure de référence :

sur proposition du médecin de la structure après vérification des critères d'inclusion ou sur demande du patient



En ville :

sur proposition du médecin généraliste ou à la demande du patient, qui est alors orienté vers une structure de référence (lettre de liaison médicale), après vérification des critères d'inclusion

Prise de rendez-vous
de consultation
d'inclusion

Parcours du patient

2

CONSULTATION D'INCLUSION EN STRUCTURE DE RÉFÉRENCE



Vérification des critères d'inclusion



Recueil du consentement du patient



Inscription au registre de suivi Patient (Recann)



Dispensation d'une attestation d'inclusion et d'une ordonnance sécurisée (prescription pour 28 jours maximum)



Identification par le patient de son pharmacien d'officine et/ou de son médecin généraliste

3

DISPENSATION DES MÉDICAMENTS

➤ Présentation de l'ordonnance sous 3 jours



En structure de référence :

le patient présente son ordonnance à la pharmacie de l'établissement dite "pharmacie à usage intérieur" (PUI) participante et autorisée à rétrocéder



En ville :

le patient présente son ordonnance au pharmacien qu'il a désigné, volontaire et formé

Prise du
traitement

Parcours du patient

4

CONSULTATIONS DE SUIVI

 Fin de l'expérimentation
24 mois après l'inclusion



Consultations classiques :

- en structure de référence ou avec le médecin libéral désigné, volontaire et formé
- *a minima* 1 fois par mois pour le renouvellement de l'ordonnance

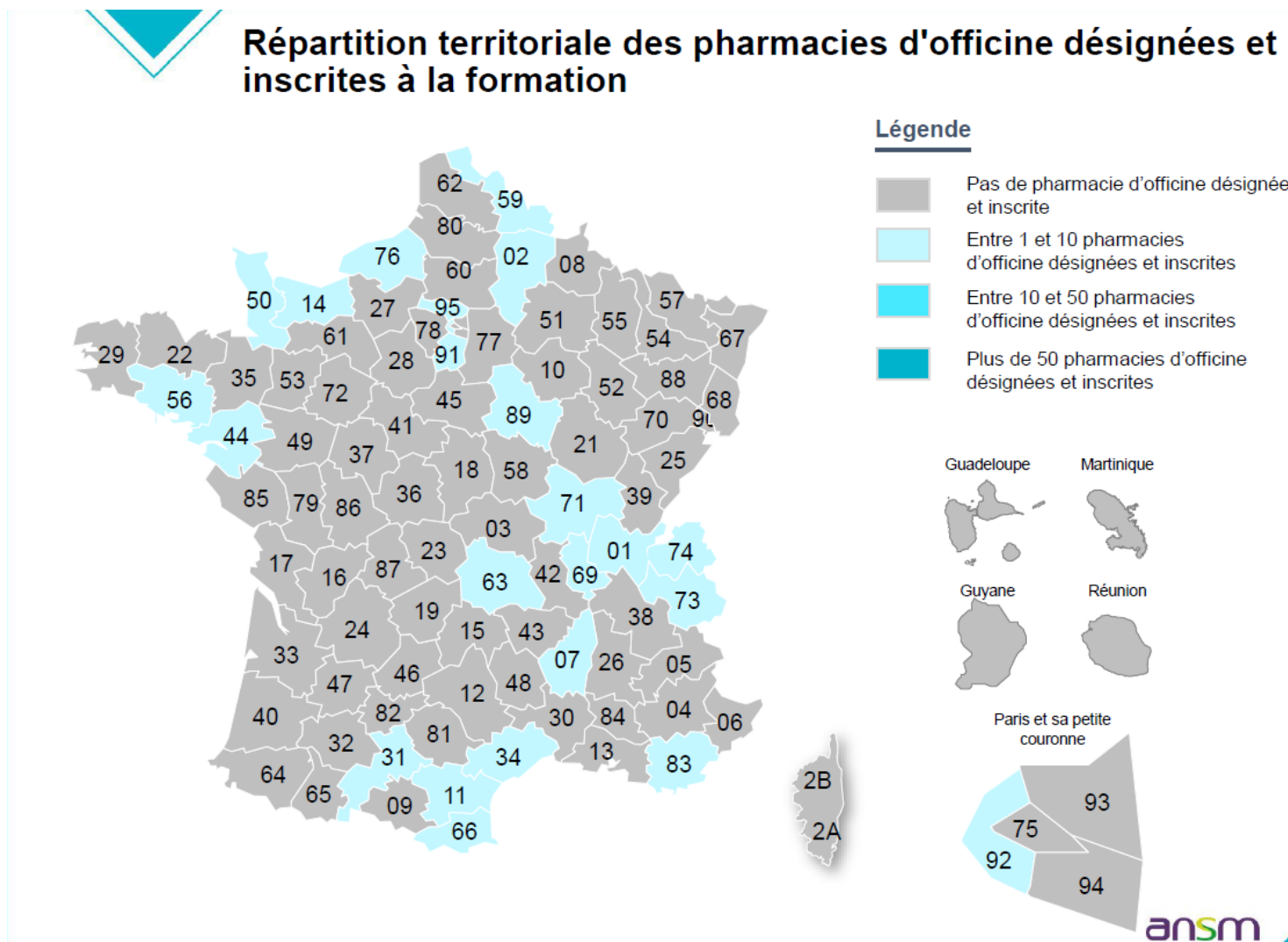


Consultations longues :

- en structure de référence volontaire
- au cours des 1^{er}, 3^e, 6^e, 12^e, et 18^e mois



Tableau de bord (juin 2021)



ADDICTOLOGIE

Modification des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline

- **Augmentation importante du nombre des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées relatifs aux spécialités à base de prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés.**
- Pregabaline : Lyrica® et génériques
- **> 24 mai 2021**
 - Prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire
 - et durée maximale de prescription réduite à 6 mois.
- **Conduite à tenir par les prescripteurs :**
 - Pour toute spécialité à base de prégabaline, utiliser obligatoirement une ordonnance sécurisée.
 - Inscrire la durée de la prescription sur l'ordonnance. Elle ne doit pas excéder 6 mois de traitement. La poursuite du traitement nécessitera une nouvelle prescription.
 - Le chevauchement des ordonnances reste autorisé afin d'éviter toute interruption brutale du traitement chez les patients épileptiques.
- **Conduite à tenir par les pharmaciens :** Délivrance :
 - Sur présentation d'une ordonnance sécurisée.
 - Mensuelle. A renouveler 5 fois maximum sur mention expresse du prescripteur.

ENDOCRINOLOGIE

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de normegestrel et d'acétate de chlomidinone

- Normegestrel : Lutényl® et génériques
- Acétate de chlomidinone : Lutéran® et génériques
- > 1er juillet 2021, la prescription et la délivrance de l'ACM et du NMG seront conditionnées à la co-signature par le prescripteur et la patiente d'une attestation annuelle d'information dès que le traitement est renouvelé au-delà d'un an.
- Ainsi, pour toute antériorité de traitement inférieure à 1 an, la prescription nécessite la mention "traitement inférieur à 1 an" sur l'ordonnance.
- **La dispensation est possible uniquement si cette mention figure sur l'ordonnance.**
- **Pour toute antériorité de traitement supérieure à 1 an, la prescription et la délivrance nécessitent la signature de l'attestation d'information annuelle.**

INFECTIOLOGIE

fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

- Les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée peuvent augmenter le risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.
 - Les affections prédisposant à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques incluent les maladies congénitales ou préexistantes des valves cardiaques, les troubles du tissu conjonctif (par exemple le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos), le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde et l'endocardite infectieuse.
 - Chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.
 - Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

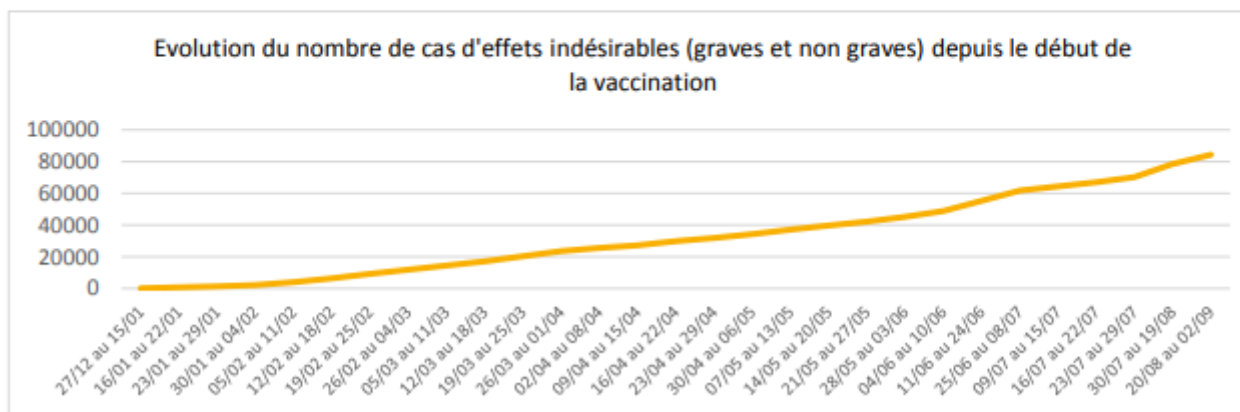
Une étude épidémiologique récente a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine). + cas rapportés chez des patients traités

VACCINS ANTI-COVID

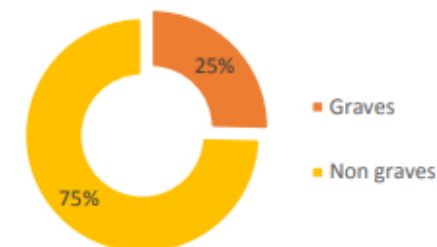
Effets indésirables : analyse globale

5832 nouveaux cas enregistrés
du 20/08/2021 au 02/09/2021

84 501 cas au total
depuis le début de la vaccination



Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination



Vaccin Comirnaty (BioNTech et Pfizer) : vaccins à ARNm

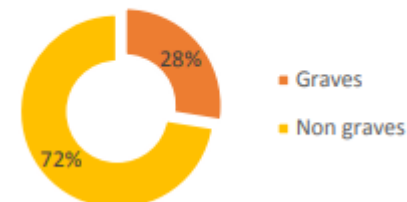
4 315 cas enregistrés
du 20/08/2021 au 02/09/2021

48 923 cas au total
depuis le début de la vaccination

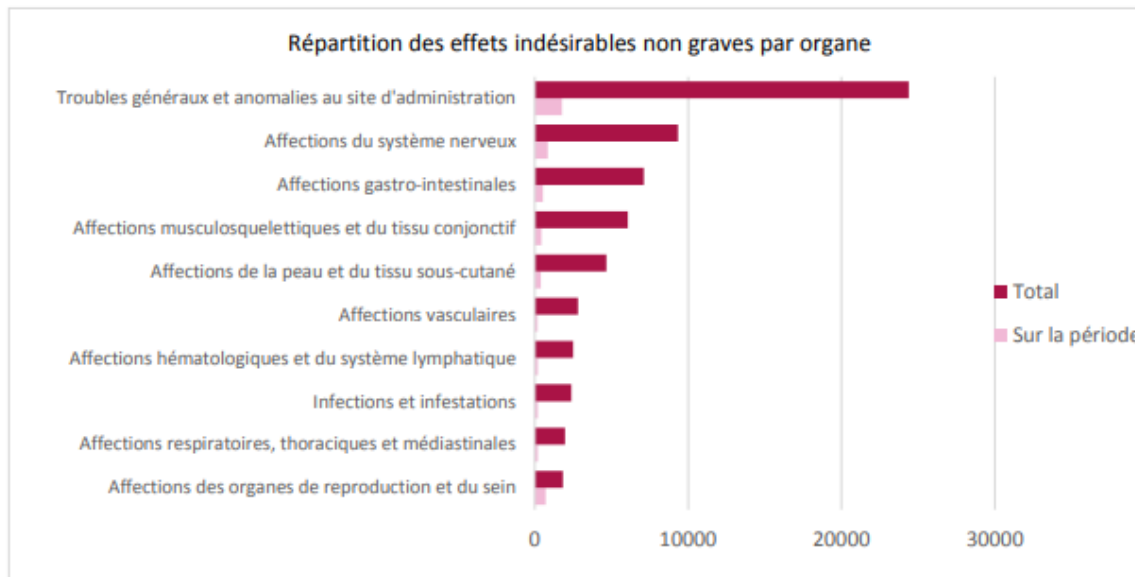
Evolution du nombre de cas d'effets indésirables (graves et non graves) depuis le début de la vaccination



Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination

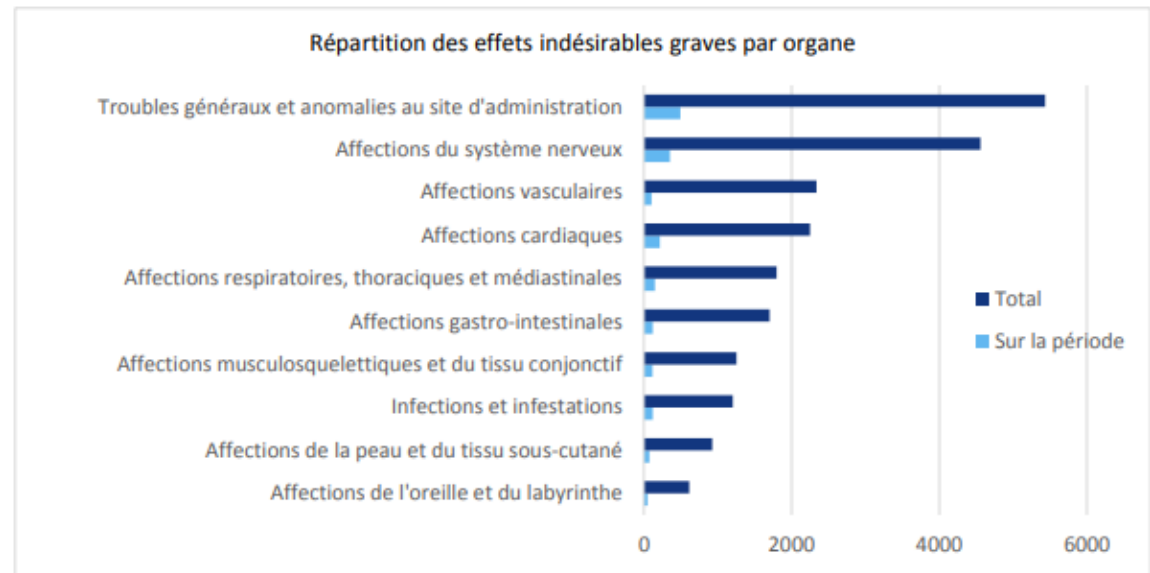
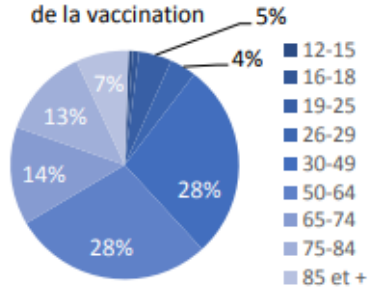


Vaccin Comirnaty (BioNTech et Pfizer) : vaccins à ARNm



70% femmes

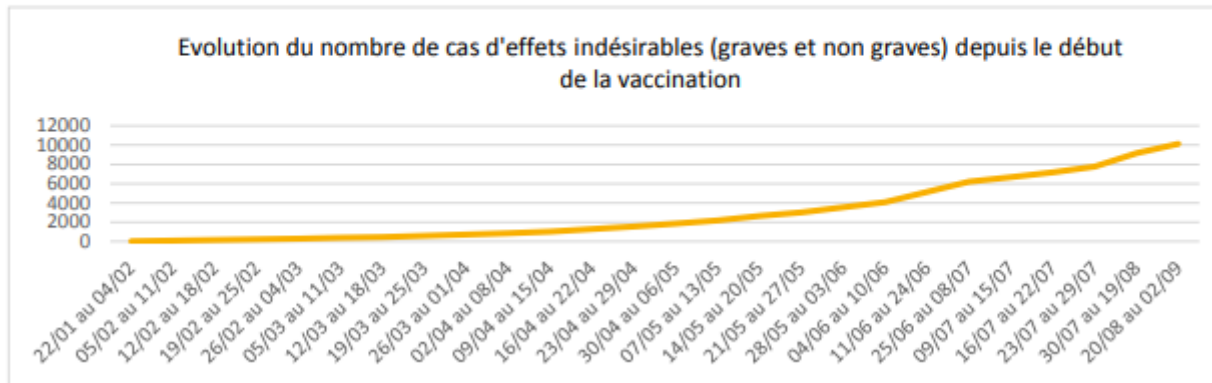
Répartition selon l'âge depuis le début de la vaccination



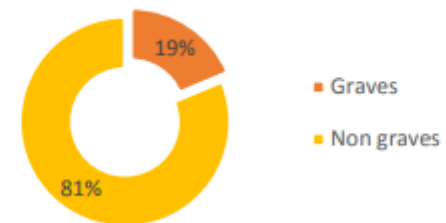
Vaccin Moderna : vaccin à ARNm

949 cas enregistrés
du 20/08/2021 au 02/09/2021

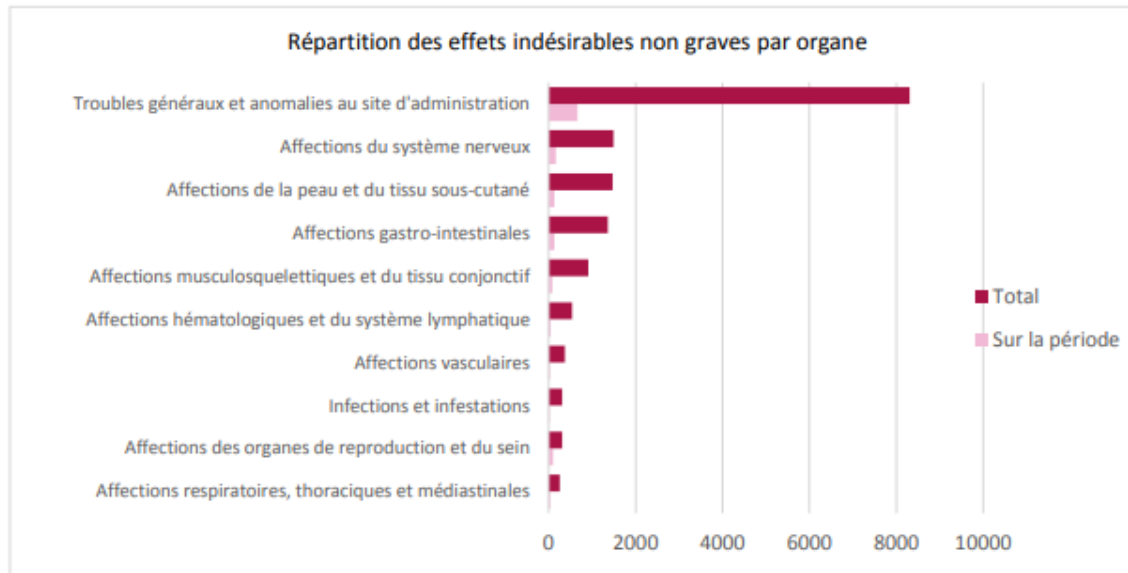
10 121 cas au total
depuis le début de la vaccination



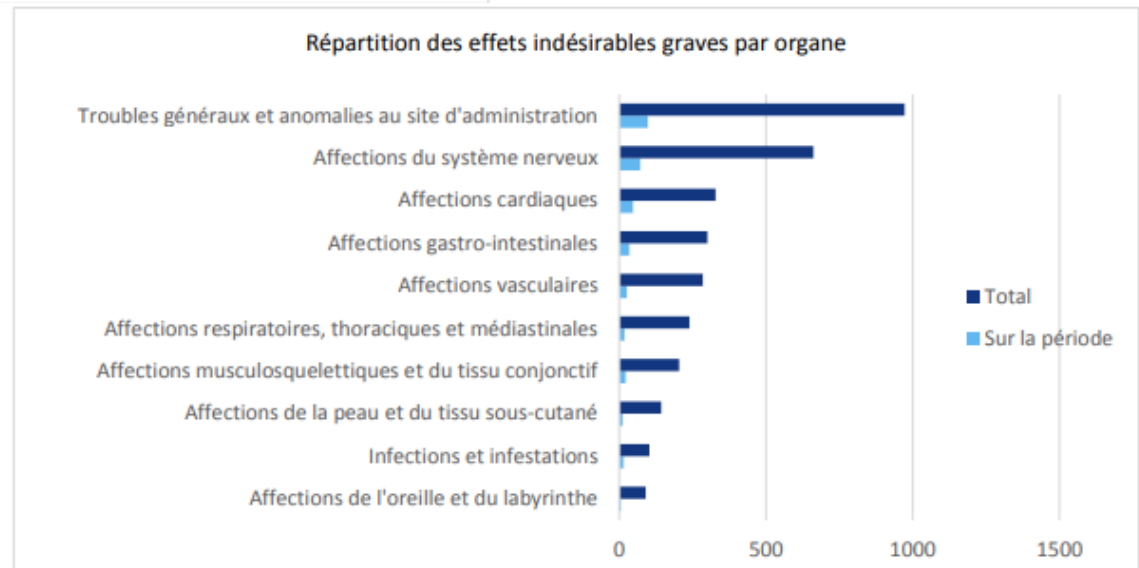
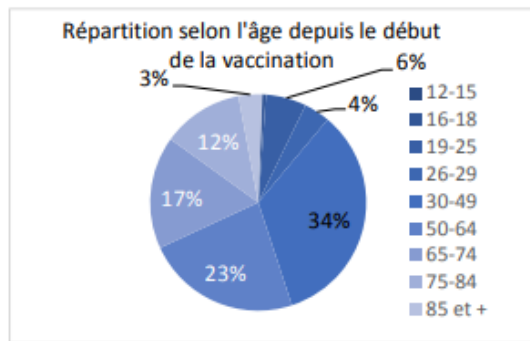
Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination



Vaccin Moderna : vaccin à ARNm



Femmes 75%



Points particuliers vaccins à ARNm

- Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :
 - Zona : P & M
 - Troubles du rythme cardiaque : P & M
 - Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés : P
 - Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité : P & M
 - Echecs vaccinaux : P
 - Pancréatite aigüe : P
 - Syndromes de Guillain-Barré :P
 - Syndrome d'activation des macrophages : P
 - Réactivation à virus Epstein-Barr : P
 - Méningoencéphalite zostérienne : P
 - Aplasie médullaire idiopathique : P
 - Hémophilie acquise :P
 - Polyarthrite rhumatoïde : P & M
 - Néphropathies glomérulaires : P & M
 - Troubles menstruels : P & M
 - Réactogénicité plus sévère après la 2^e dose : M
 - Ictus amnésique : M
 - Tr auditifs (surdité, hypoacousie, acouphènes) : M
 - Pertes de connaissances : M
 - Saignements cutanéomuqueux, érythème polymorphe : M

Points particuliers vaccins à ARN m (2)

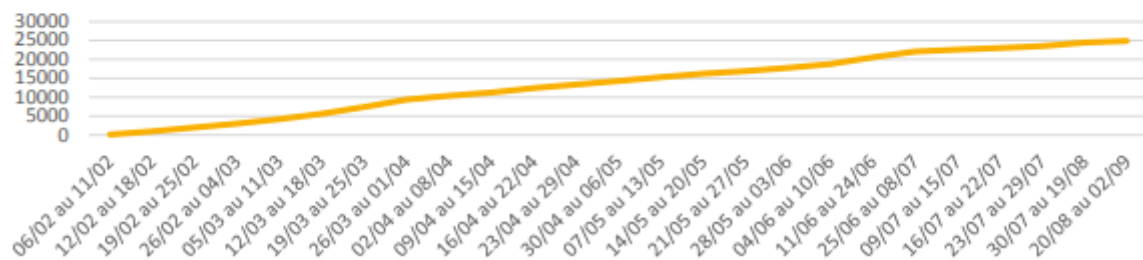
- Nouveaux événements sur la période à surveiller : **Pfizer**
 - Syndrome inflammatoire multisystémique (MIS) : 2 cas évocateurs de MIS ont été rapportés sur la période chez des jeunes de 12-15 ans. Ils sont en cours d'investigation.
 - 1 cas de MIS a été déclaré chez une personnes soixantenaire d'évolution favorable. Cet effet fera l'objet d'une surveillance particulière.
 - Syndrome également observé dans le cadre d'une infection à la COVID-19
 - Evaluation par EMA / line vaccin contre la COVID-19.
- Signaux confirmés : **Pfizer et Moderna**
 - HTA
 - Myocardite/péricardite
 - Rarement signalés au niveau européen
 - Dans les 14 j après vaccination
 - Hommes jeunes (max 16-18 ans), évolution favorable
 - Signes à surveiller : essoufflement, douleurs dans la poitrine, palpitations, rythme cardiaque irrégulier
 - Femmes enceintes ou allaitantes
 - Fausses couches spontanées
 - Données ne permettent pas de conclure quant au lien avec vaccination
 - Événement fréquent en population générale (12-20% grossesses)

Vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca) : vaccin à vecteur viral

467 cas enregistrés
du 20/08/2021 au 02/09/2021

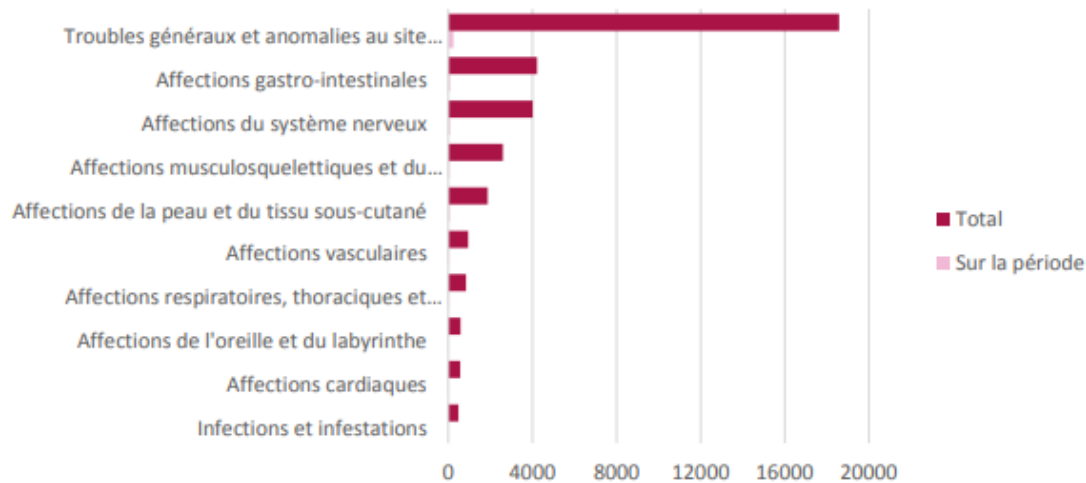
24 852 cas au total
depuis le début de la vaccination

Evolution du nombre de cas d'effets indésirables (graves et non graves) depuis le début de la vaccination



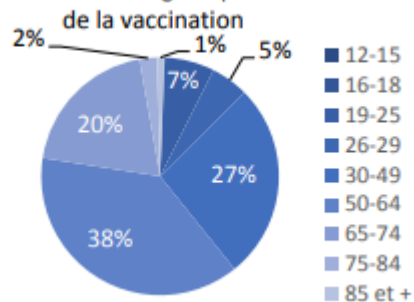
Vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca) : vaccin à vecteur viral

Répartition des effets indésirables non graves par organe

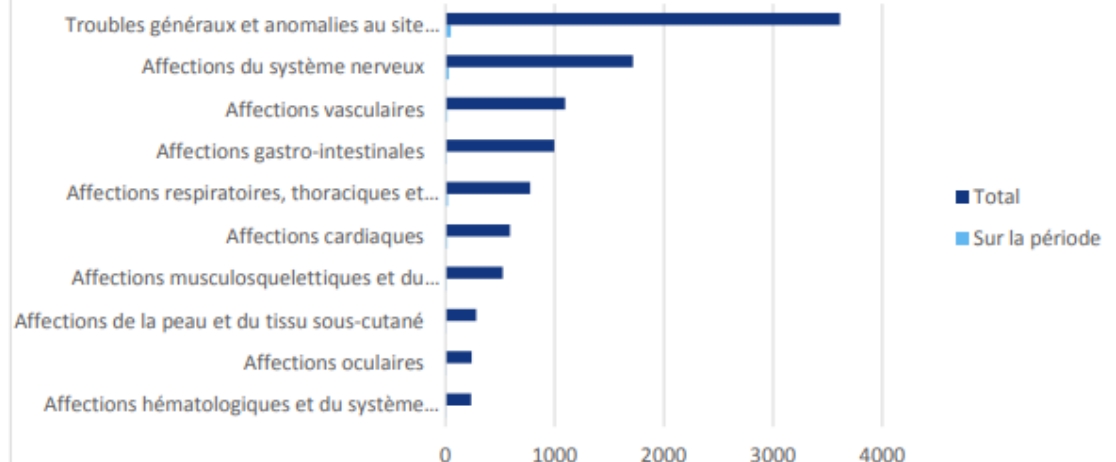


Femmes 68%

Répartition selon l'âge depuis le début



Répartition des effets indésirables graves par organe



Points particuliers

- Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :
 - Saignements cutanéomuqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez)
 - Zona et réactivation herpétique
 - Elévation de la pression artérielle
 - Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux
 - Paralyse faciale.
 - Pathologie démyélinisante centrale
 - Erythème noueux
 - Colite ischémique
 - Vascularites
 - Surdité/baisse de l'audition
 - Myocardites/Péricardites
 - Troubles du rythme

Nouveaux événements à surveiller

- **Echecs vaccinaux :**

- 47 cas d'infection à Covid-19 dont 15 sur la période ont été rapportés chez les personnes vaccinées par Vaxzevria (30 cas graves, dont 3 décès).
- Les 30 cas d'infections symptomatiques graves à Covid-19 sont survenus majoritairement chez des patients âgés, polypathologiques à risque de forme grave de Covid-19.
- Douze des treize infections à Covid-19 sont liés au variant Delta quand l'information est renseignée.

- **Vascularites cutanées**

- 8 cas graves, âge médian 57,5 ans

- **Artérites à cellules géantes**

- 7 cas graves

- **Pancréatites**

- 15 cas dont 14 graves (10 H), âge médian 64 ans, 50% des cas ATCD de maladie biliaire ou pancréatite

- **Pseudoarthrites rhizoméliques**

- 12 cas dont 9 graves

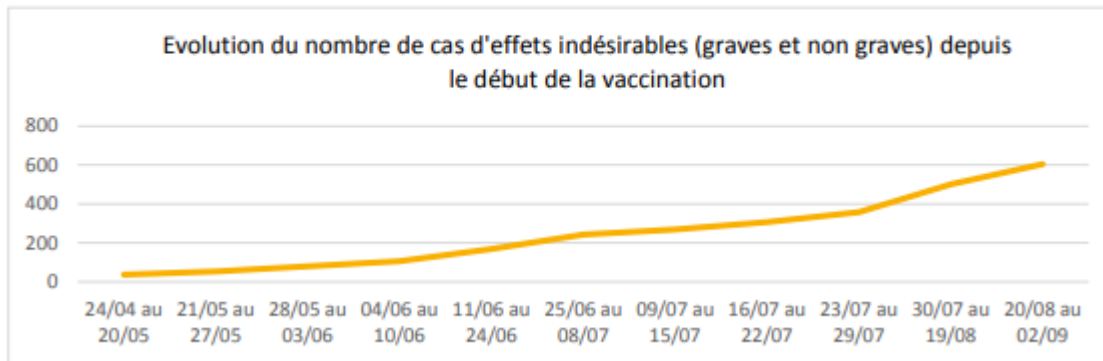
Signaux confirmés

- Syndrome pseudo-grippaux
- Thromboses associées à une thrombocytopénie
 - à ce jour, on retient un total de 29 cas répondant à la définition de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV). Le nombre de thromboses de localisation atypiques est de 63 cas.
 - PRAC : effet très rare, ajouté aux RCP
- Syndrome de fuite capillaire
 - Consulter si apparition de sensation de faiblesse (baisse de la PA), œdème rapide des bras et jambes, prise de poids soudaine
 - Vaccin Astra-Zeneca contre-indiqué chez les personnes qui ont déjà présenté un syndrome de fuite capillaire.
- Syndrome de Guillain-Barré/polyradiculonévrite
 - Signes évocateurs : vision double ou difficulté à bouger les yeux, une difficulté à avaler, à parler ou à mâcher, des problèmes de coordination et d'instabilité, une difficulté à marcher, des sensations de picotements dans les mains et les pieds, une faiblesse dans les membres, la poitrine ou le visage, des problèmes de contrôle de la vessie et de la fonction intestinale.

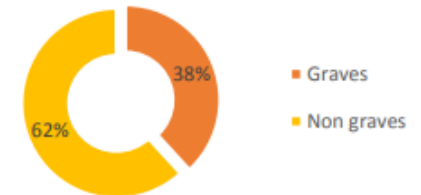
Vaccin Janssen : vaccin à vecteur viral

101 cas enregistrés
du 20/08/2021 au 02/09/2021

605 cas au total
depuis le début de la vaccination

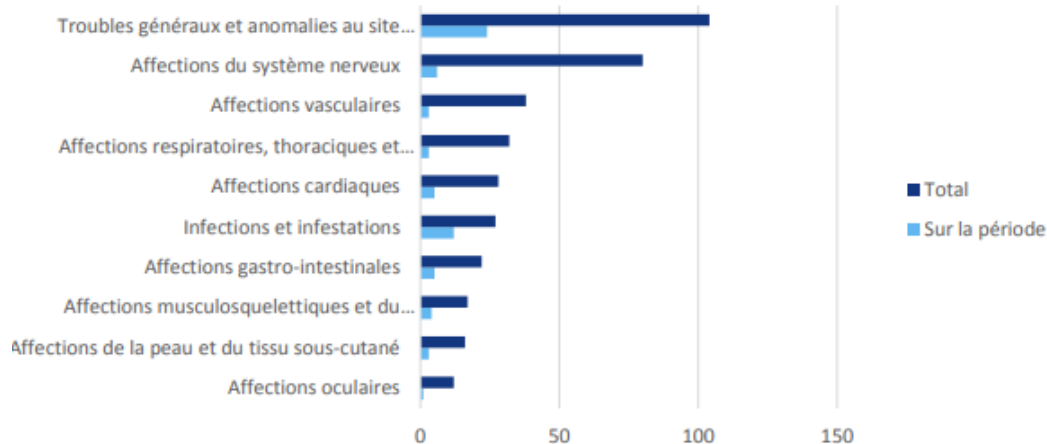


Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination

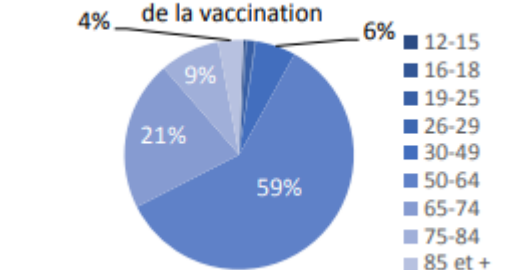


Femmes 55%

Répartition des effets indésirables graves par organe



Répartition selon l'âge depuis le début de la vaccination



Nouveaux signaux

- **Échecs vaccinaux**

- 32 cas d'infection à Covid-19 ont été rapportés chez des personnes vaccinées avec Janssen (29 cas graves (91%), dont 4 décès).
- Parmi ces 32 cas, 2 patients étaient immunodéprimés. L'âge médian était de 68 ans. Sur les 27 cas où les antécédents et comorbidités étaient renseignés, 25 patients présentaient au moins une pathologie à risque de forme grave de COVID-19 (HTA, diabète, obésité, pathologie pulmonaire...).
- Le délai médian entre la vaccination et l'infection à Covid-19 était de 54 jours.
- Toutes ces infections à Covid-19 étaient liées au variant Delta quand l'information était renseignée.
- En parallèle, 2 CRPV ont alerté sur la surreprésentation de patients vaccinés par Janssen dans certains services de réanimations pour une infection à Covid-19.
- Les échecs vaccinaux avec le vaccin Janssen qui étaient déjà un événement sous surveillance sont désormais un signal potentiel.

Signaux confirmés

- Thromboses associées à une thrombocytopénie
 - 3 cas ont été recensés chez des patients aux alentours de 50 ans
- Syndrome de fuite capillaire
 - Effet indésirables très rare (EMA)
 - RCP et notice mis à jour
 - Le vaccin COVID-19 Janssen est maintenant contre-indiqué chez les personnes qui ont déjà présenté des épisodes de SFC.
- - Le SFC est caractérisé par des épisodes aigus d'œdème affectant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie.
- Syndrome de Guillain-Barré/polyradiculonévrite
- Thrombopénies immunitaires
 - 2 cas de purpura thrombopéniques
 - Dans 1 cas, ATCD de PTI actif
 - Pour le PRAC lien entre vaccin COVID-19 et thrombopénies immunitaires

Thromboses

- L'ANSM recommande à toute personne présentant des effets indésirables persistants au-delà de 3 jours de type :
 - vertiges, maux de tête, troubles visuels, nausées/vomissements, essoufflement, douleurs aiguës dans la poitrine, l'abdomen ou les extrémités ou qui présente des ecchymoses cutanées (pétéchies) au-delà du site de vaccination, de consulter rapidement un médecin.
- Ces thromboses rares atypiques ont été observées de 4 à 28 jours après la vaccination et se caractérisent par:
 - Thrombose veineuse et/ou artérielle (quelle que soit la localisation) associée à une diminution des plaquettes (< 150 G/L)
 - Thromboses veineuses et/ou artérielles de siège inhabituel (localisation, contexte clinique, éventuellement multi-sites, parfois successives), en particulier thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse splanchnique.