

Utilisation du cannabis et des cannabinoïdes à visée antalgique

Laure Copel pour l'ANSM

Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon

De quoi parle t on ?



Cannabis = plante de chanvre présentant une teneur moyenne en THC de 1,0 % au moins

Préparation à base de cannabis :

- **Produit dérivé de la plante « Cannabis Sativa »**
 - **Cannabis brut**
 - **Sommités fleuries**
 - **Huiles extraites de la plante**
 - **Autres préparation à base de Cannabis**
- **Préparation magistrale ou semi-industrielle**
- **Pas d'autorisation de mise sur le marché** (sécurité documentée, efficacité plausible)

C'est-à-dire



Cannabinoïdes

Dont certains sont déjà plus ou moins disponibles en France :

Epidiolex R : CBD purifié, AMM en cours, ATU nominative pour certaines formes d'épilepsie

Sativex R : Nabiximol = THC+CBD, AMM 2014 pour spasticité de la SEP, non commercialisé

Marinol R : Dronabinol = THC synthétique, ATU nominative pour douleurs centrales, AMM européennes pour d'autres indications

Donc on ne parle pas

- Du cannabis à visée récréative



- Des variétés de chanvre avec THC < 1 %

Contexte international

Pour des raisons variées



De nombreux pays l'ont déjà autorisé

Le Canada, l'Australie, les Pays Bas , le Royaume Uni, la Nouvelle Zélande, l'Allemagne, l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la République Thèque, la Roumanie, la Finlande, le Chili, la Colombie, Israël et aux Etats-Unis dans 23 États

Autant de pays que de règles

- Indications restreintes...ou pas
- Diverses présentations (fumé, inhalé, gélules, pommades, patch, suppositoires ...)
- Remboursé ou pas
- Production autorisée ou pas

Contexte national

- Le cannabis et ses extraits est classé comme stupéfiant
 - Interdiction de fabrication, transport, détention, cession
 - Deux exceptions : une utilisation à des fins de recherche ou de contrôle, spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une AMM
- Forte consommation :
 - 5 millions d'utilisateurs, plus de 15 % chez les 15/35 ans, ++ sud et ouest du pays,
 - Représentation banalisée (seuls 20 % des 15 ans perçoivent un risque)
 - Quelques dizaines de décès par an
 - Augmentation progressive de la teneur en THC
 - Un tiers des utilisateurs mettent en avant une « autothérapie »
- Le gouvernement a mandaté l'ANSM pour réfléchir « à la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis à visée thérapeutique en France »

Quelques considérations pharmacologiques

- **Une matière première complexe: au moins 600 constituants !**
 - Cannabinoïdes 100 , Terpenes 200, Flavonoïdes 25, Autres : plein
 - Nombreux chimiotypes en fonction des proportions notamment de THC, CBD, certains terpènes
 - Stabilité variable selon les constituants

→ Des dizaines de chimiotypes propriétaires et des milliers d'artisans
- **Synergie et effet entourage : souhaités ou non ...**
 - Terpenes : Anti inflammatoires, dépresseur SNC, inhibiteurs cholinergiques
 - CBD modère effet THC sur SNC, CBG analgésique
 - Flavonoïdes : oestrogéniques, inhibiteur CYP 450
- **Biodisponibilité**
 - Forme fumée ou inhalée : pic < 10 mn , durée 2 à 4 heures, variabilité liée à la force d'inhalation
 - Formes orales : pics 1 à 4 h, délai 6 à 8 heures
 - Formes sublinguales : pic 30 à 60 mn

→ La mise en place d'un traitement est nécessairement très empirique

Quelques données scientifiques

Hors Soins Palliatifs et Douleurs

Dangers et contre indications

Risques cardiovasculaires

- Syndrome coronarien aigu (++) Male <30)
- AVC ischémique
- Effet dose (++) THC ?)

Risques neuropsychiques

- Décompensation pathologie psy
- Dépendance : 5-20 % utilisateurs
- Troubles attention et vigilance

Warning absolu sur le cannabis fumé

Indications principales:

Epilepsies résistantes : *Geffrey 2015*

- 30 % résistantes
- Efficacité : LG 37 %, Dravet : 50 %
- Plutôt CBD, ATU Epidiolex

Spasticité SEP *Markova 2018*

- Efficacité 50 % des patients
- Spasticité 4 x mieux en moyenne

...

Etudes variables en qualité et en schéma thérapeutiques

Douleurs neuropathiques non cancéreuse

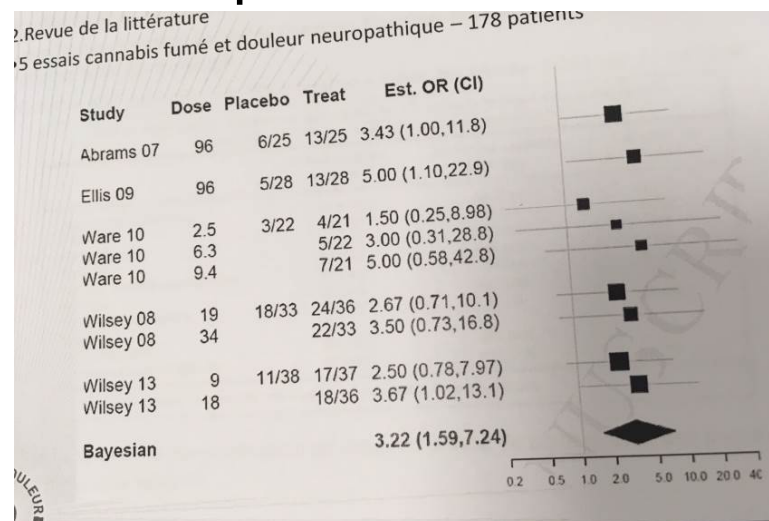
Cannabinoïdes

- 1 revue de la littérature
- 27 essais randomisés canabinoïdes divers
- 2454 patients

→ Diminution d'EVA
d'environ un point

Cannabis fumé

- 2 revues de la littérature
- 5 essais randomisés
- 178 patients



Position SFETD octobre 2018

- Intérêt réel (pour le THC) mais modeste dans les douleurs neuropathiques centrales et périphériques, sans risque majeur
- Avis réservé malgré l'utilisation large
- Nécessité d'études de qualité et avec précision sur les différentes formulations de plantes
- Nécessité de formation du personnel

Dans la douleur cancéreuse

- Nabiximols for opioid treated cancer patients with poorly controlled chronic cancer : a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial *Portenoy and al J Pain 2012*
 - 360 patients, 3 doses
 - Efficacité dans doses faible et moyenne, effets indésirables dans doses fortes. Meilleure tolérance de la douleur
- Sativex in advanced cancer patients *Falton and al Br J Pain 2011*
 - Changement modéré en EVA
 - Amélioration significative en qualité de vie

Conclusion AFSOS :

la douleur est mieux tolérée mais peu soulagée dans le contexte d'une douleur toujours multifactorielle

Soins palliatifs : de multiples symptômes insuffisamment contrôlés

- 8 à 12 symptômes / patient :
- Fatigue, douleur, anorexie, cachexie, dyspnée, anxiété, dépression...
- Approches médicamenteuses et non médicamenteuses
- Symptômes mal contrôlés ou effets indésirables intolérables
- Large utilisation des cannabinoïdes mais peu de recherches
- Influence politique : débat entre stigmatisation ou propos en faveur d'une efficacité clinique...

Cannabis et cancer: efficacité / tolérance



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer



Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}

^a *Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel*

^b *Research Department, Tikun Olam LTD, Israel*

^c *Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel*

- 10 ans d'utilisation du cannabis médical en Israël
- 1^{ère} utilisation : symptômes liés au Cancer
- 30 000 patients sous cannabis médical
- Enquête épidémiologique des patients K sous cannabis

Cannabis et cancer: efficacité / tolérance

- Etude observationnelle sans groupe contrôle
- Suivi de 2970 patients K traités / cannabis (2015-2017)
- 11,1 ±7,5 symptômes / patients
- 75% naïf de cannabis
- Prescription pour insomnie (78%), douleur (EN 8/10), fatigue/faiblesse (73%), nausées, perte d'appétit...
- Interviews téléphoniques à 1 et 6 mois : symptômes / qol

Bar-Lev Schleider et al., 2018

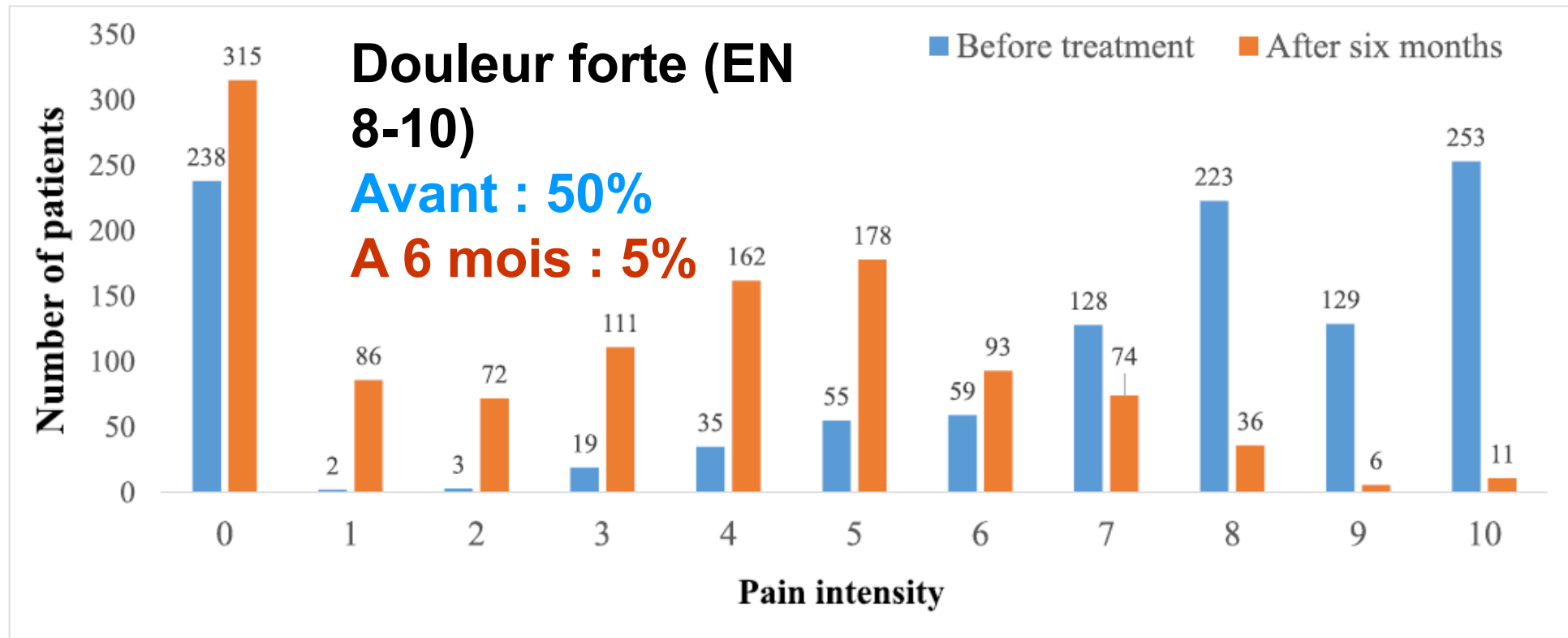
Cannabis : étude israélienne

Résultats à 6 mois

- 10% d'arrêt de traitement; 22% de décès
- 67% poursuivent le traitement
- 51% rapportent une amélioration significative et 45% une amélioration modérée
- 4% n'ont aucun effet
- Meilleure efficacité sur : nausées-vomissements (91%)
insomnie (88%), agitation (88%), anxiété (84%), prurit (82%)... avec **réduction des autres traitements**

« succès » def = amélioration significative ou modérée : 60% des patients

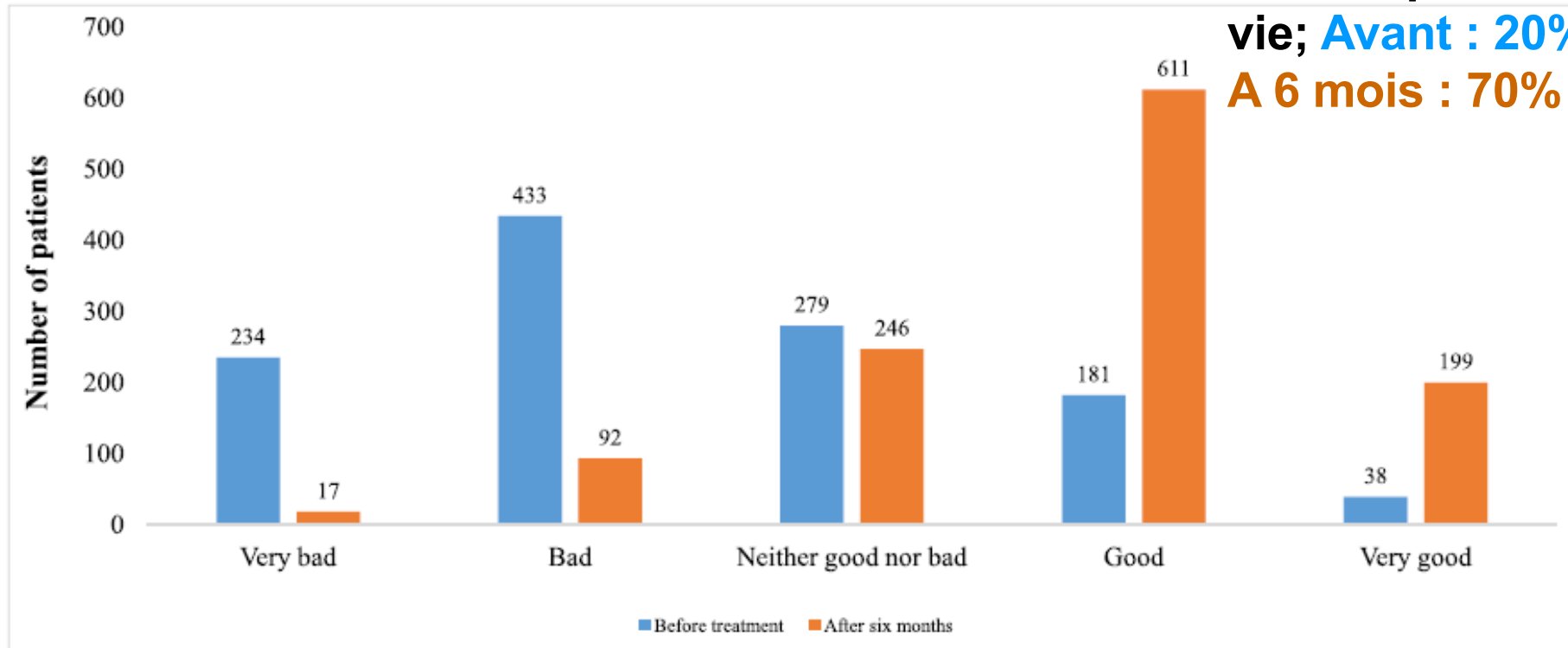
Cannabis et douleur : étude israélienne



Douleur évaluée par échelle numérique entre 0 et 10 avant traitement et à 6 mois. $p < 0.001$

Cannabis, cancer et qualité de vie

**Bonne qualité de vie; Avant : 20%
A 6 mois : 70%**



Evaluation de la qualité de vie avant et 6 mois après traitement / cannabis. $p < 0.001$

Effets indésirables... ou désirables ?

- Effets psychoactifs du cannabis : bénéfique en SP ? : euphorie, relaxation, perte de mémoire aversive, modification de l'attention, dissociation partielle et temporaire...
- Renforcement des perceptions sensorielles : sons (musique), goût, odeur (parfum), vue (tableau)... Le plaisir esthétique est favorisé.

Cyr et al; Ann Palliat Med 2018; 7:463-477

Premières conclusions du CSST: 12 décembre 2018

Pertinence d'usage pour certaines pathologies chroniques et/ou en situation palliative

- Evolution de la législation souhaitée avec mise à disposition du cannabis à des fins médicales
- Suivi des patients par un registre (+ réseaux pharmacovigilance). Etudes contrôlées nécessaire
- Indications limitées
 - Douleurs réfractaires, certaines formes d'épilepsie, soins de support en oncologie; situations palliatives, SEP
- Prescripteurs limités
- Voie fumée exclue

Conclusions finales CSST

- Point presse le 28 juin
- Mini-changement d'indication : spasticité d'origine medullaire
- Choix des produits : effet rapide et effet prolongé, 5 ratio CBD : THC, ...
- Expérimentation sur deux ans pour faisabilité du circuit
- Suivi du projet

Octobre 2019 : nouveau CSST

Retour du gouvernement

- Expérimentation : 2 ans, 3000 patients métropolitains pour 18 mois (500 à 1000 pour SP), inclusion 6 mois,
- Produits de différentes firmes étrangères
- Les sociétés savantes donnent centres expérimentateurs (10 patients minimum) et indications,
- Relais en ville après équilibrage
- Obligation de e Learning pour les prescripteurs (<3h30) et d'inscription dans registre
- 3 sous groupes : formation registre et produits

Focus sur le Marinol

- ATU nominatif : douleurs neuropathiques
- Dose 2,5 mg (max 40 moyenne 7,5)
- A doses croissantes (dépend des antécédents)
- Contraintes logistiques
- 80 % continuent
- Efficacité difficile à évaluer en USP

Conclusions et Perspectives ?

- Une grande nouvelle classe thérapeutique avec changement de paradigme : beaucoup d'exigences légales peu d'exigences scientifiques
- Besoins d'études mais certaines en cours (Etudes Tillray par ex) :
 - Diminution progressive sur 6 mois de la consommation d'opioïdes et de psychotropes
 - Etudes économiques (Breitford Jama 2018 165 millions de dollars)
- Message en Santé Publique : pas facile, faudrait-il faire une campagne de prévention concomitante ?
- Contexte politique à prendre en compte