

Utilisation du cannabis

à visée thérapeutique en médecine palliative

Laure Copel pour l'ANSM

Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon

Frédéric Guirimand pour la SFAP

Maison Médicale Jeanne Garnier

Pôle Recherche et Enseignement Universitaire SPES "Soins
Palliatifs En Société"



De quoi parle t on ?



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

De quoi parle t on ?

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)



Donc on ne parle pas

- Du cannabis à visée récréative



- Des variétés de chanvre avec THC < 0,2 %
- Des cannabinoïdes sous forme médicamenteuse

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 : 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

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 Tchèque, 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

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

Douleurs neuropathiques : *Johnson 2010*

- Effet modeste THC:CBD
- Mieux tolérées plus que mieux soulagées ?

Spasticité SEP *Markova 2018*

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

...

Etudes variables en qualité et en schéma thérapeutiques

Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations

Claude Cyr¹, Maria Fernanda Arboleda^{2,3}, Sunil Kumar Aggarwal⁴, Lynda G. Balneaves⁵, Paul Daeninck⁶, Andrée Néron⁷, Erin Prosk³, Antonio Vigano^{2,3}

¹Department of Family Medicine, ²Department of Oncology, McGill University, Montreal, Canada; ³Clinique Santé Cannabis, Montreal, Canada;

⁴Department of Rehabilitation Medicine, Department of Geography, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁵College of Nursing, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada; ⁶Department of Family Medicine, Max Rady College of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada; ⁷Pharmacy Department, CHUM (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal), Montreal, Canada

Contributions: (I) Conception and design: C Cyr, MF Arboleda, A Vigano, LG Balneaves, E Prosk, SK Aggarwal, P Daeninck; (II) Administrative support: C Cyr, MF Arboleda, E Prosk; (III) Provision of study materials: C Cyr, MF Arboleda, SK Aggarwal; (IV) Collection and assembly of data: C Cyr, MF Arboleda, E Prosk; (V) Data analysis and interpretation: C Cyr, MF Arboleda, SK Aggarwal, LG Balneaves, P Daeninck, E Prosk, A Vigano; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Claude Cyr, MD. Clinique La Cité Médicale de Montréal, 3500 Boulevard DeMaisonneuve west, suite 1520, Montreal, QC, H3Z 3C1, Canada. Email: claudecyrmd@gmail.com.

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...

Cannabinoïdes et cancer: efficacité / tolérance



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



Lihl 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

Cannabinoïdes 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

Cannabinoïdes : étude israélienne

Résultats à 1 mois

- 11% d'arrêt de traitement; 7% de décès
- 82% poursuivent le traitement
- 66% rapportent une amélioration significative et 20% une amélioration modérée
- Symptômes les mieux améliorés : NV (91%), tb du sommeil (87%), fatigue (87%), anxiété dépression (84%), prurit (82%)
- 6% d'effet indésirable : fatigue, vertige
- 8% n'ont aucun effet

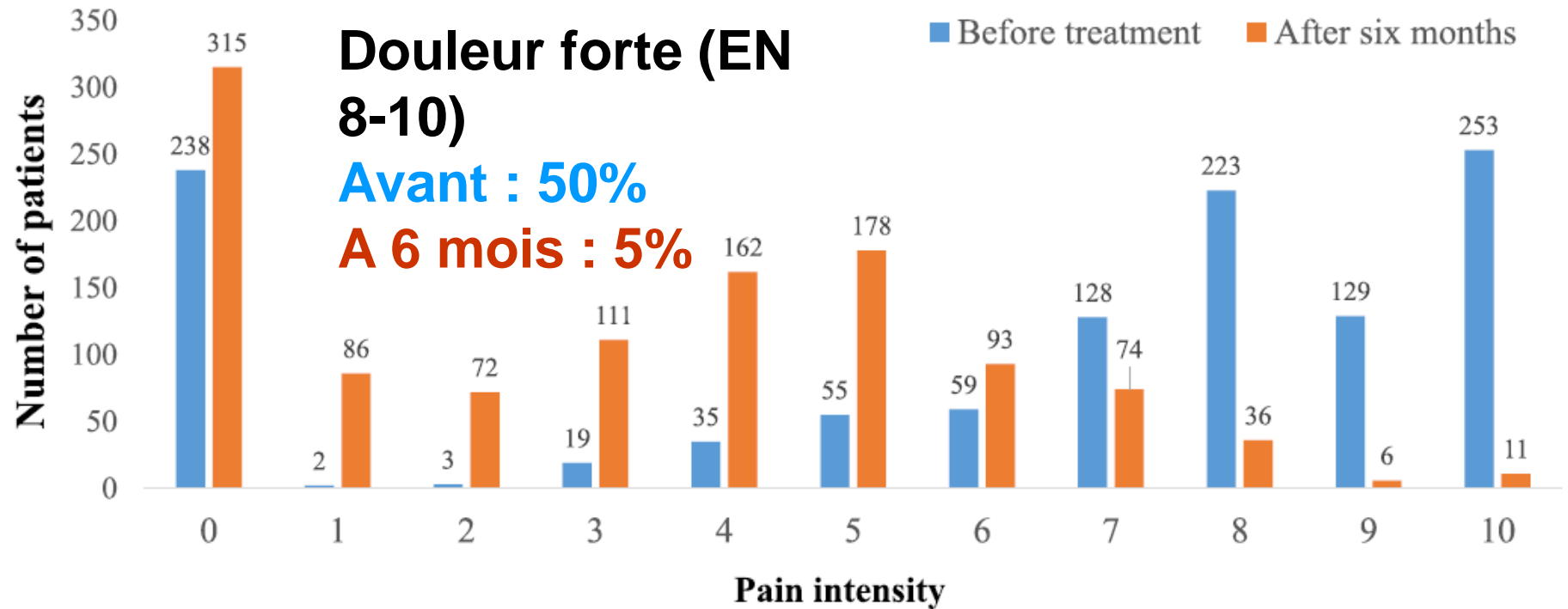
Cannabinoïdes : étude israélienne

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**

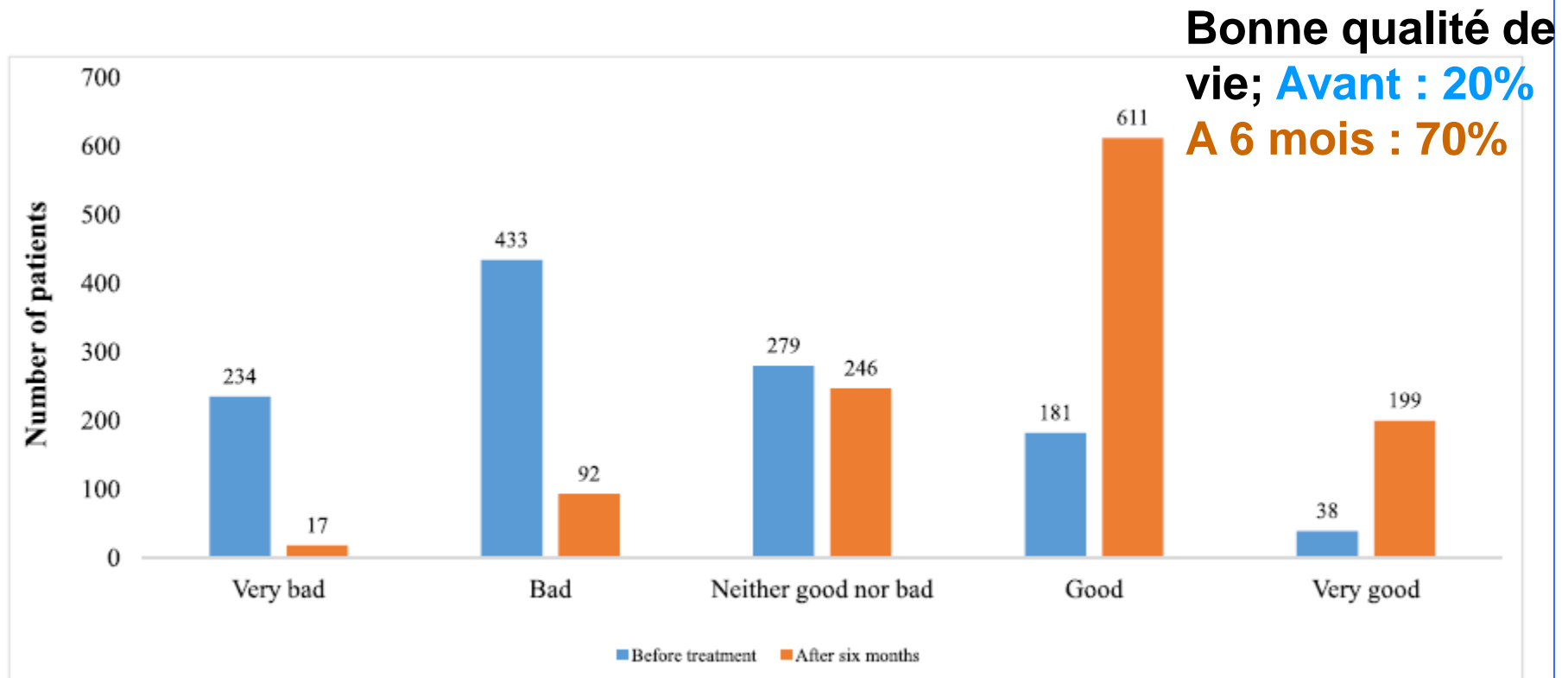
« succès » def / amélioration significative ou modérée : 60% des patients

Cannabinoïdes et douleur : étude israélienne



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

Cannabinoïdes, cancer et qualité de vie



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

Cannabinoïdes : quelle voie d'administration en SP ?

- Voie orale : plus précise mais effet de 1^{er} passage hépatique sur le $\Delta 9$ THC transformé en $\Delta 11$ THC, plus puissant; délai 60 à 90 min
- Vaporisation du cannabis pour inhalation : délai 3 min
- Inhalation / fumée
- Spray, suppositoires, baumes...
- Faible dose de départ : 2 mg de THC avec (1:1) ou sans CBD

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

Cannabinoïdes :

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

Cannabinoïdes et soins palliatifs :

quelques messages clés

- **« Nouvelle » classe de médicament en cours d'exploration**
- **Les études cliniques sont encourageantes pour : nausées-vomissement chimio-induits, douleur, perte d'appétit, troubles du sommeil, anxiété, spasticité...**
- **Mieux supporté qu'une association de molécules ciblant plusieurs symptômes**
- **Intérêt de la vaporisation**
- **Choix du rapport THC / CBD : tester plusieurs possibilités pour en apprécier la tolérance**
- **Quelle population de patients en SP pourrait en bénéficier?**

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
- Choix des produits : effet rapide ou effet prolongé, ratio CBD : THC, ...
- Modalité de prescription et de délivrance
- Suivi du projet

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 :
 - 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