



Cannabis et traitement de la douleur

Conférence pour l'AQDC

Aline Boulanger

16 novembre 2021

Université 
de Montréal


CHUM

Déclaration des conflits d'intérêts réels ou potentiels

Nom du conférencier : Aline Boulanger

- Je n'ai pas de conflit d'intérêts en lien avec cette présentation

Plan

- Revoir l'historique de l'usage des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur.
- Comprendre les mécanismes d'action des cannabinoïdes pour le traitement de la douleur
- Connaître les modes de consommation du cannabis médical

Histoire de l'utilisation thérapeutique du cannabis

- Millénaires } Utilisation contre malaria, constipation,
av. J.-C. } douleurs...
- 100 av. J.-C. Hua T'uo, md chinois, mélange
du vin et du cannabis à des fins
anesthésiques
- 70 après J.-C. Pedanius Dioscorides, md grec,
cannabis pour le traitement des maux
d'oreilles et supprimer le désir sexuel
-

Histoire de l'utilisation thérapeutique du cannabis

- 1621 Robert Burton, prêtre et chercheur anglais
cannabis la dépression
- 1842 W. O'Shaughnessy, chir. irlandais
cannabis pour l'arthrose, la rage,
le choléra, le tétanos, les crampes
et le delirium tremens

La reine Victoria l'utilisait pour soulager ses dysménorrhées

Histoire de l'utilisation thérapeutique du cannabis

- 1938 Interdit de culture au Canada
 - 1942 Retiré de la pharmacopée des États-Unis
 - 1960-70 Utilisation à des fins récréatives
 - 1990 Développement de groupes de pression pour réclamer l'usage médical
-

Que sont les cannabinoïdes?

- Substances apparentées qui se lient aux récepteurs cannabinoïdes
-

Types de cannabinoïdes

- Les **phytocannabinoïdes** sont des cannabinoïdes produits par la plante de cannabis
 - Plus de 120 phytocannabinoïdes ont été isolés
 - Les **cannabinoïdes pharmacologiques** sont des composés développés par l'industrie pharmaceutique qui se lient aux récepteurs cannabinoïdes
 - Nabilone
 - Les **endocannabinoïdes** sont des cannabinoïdes naturellement produits dans l'organisme (endogènes)
 - Anandamide, 2-Arachidonylglycérol (2-AG)
-

Cannabis

- Autres substances dont les propriétés ne sont pas toutes connues
 - Terpènes
 - Flavonoïdes
 - Alcaloïdes
 - Total de plus de 500 composés chimiques
-

Récepteurs

- Identifiés et clonés début des années 90
- Récepteurs couplés aux protéines G
 - CB1 : principalement dans le SNC
 - CB2 : principalement dans les tissus périphériques, les oligodendrocytes et les astrocytes.

Delta 9-Tétrahydrocannabinol (THC)

- Agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2
 - Le plus commun phytocannabinoïde du cannabis
 - Le THC produit plusieurs des effets psychoactifs du cannabis
 - Également
 - Antiémétique
 - Analgésique
 - Stimulant de l'appétit
 - Anxiolytique
 - Antispastique
 - Sédatif
-

Cannabidiol (CBD)

- Modulateur négatif pour les récepteurs CB1
 - Agoniste/antagoniste pour les récepteurs CB2
 - Actions sur d'autres récepteurs : TRPV₁, 5-HT_{1A}, adénosine A_{2A}
 - Cannabinoïde actif, mais **non psychoactif**
 - Le deuxième cannabinoïde le plus commun après le THC
 - A un rôle :
 - Anxiolytique
 - Anticonvulsivant
 - Analgésique
 - Anti-inflammatoire
 - Antiémétique
 - Antipsychotique
-

Variétés

- Variétés
 - Indica (calmant)
 - Sativa (énergisant)
 - Ruberalis (faible taux en THC)
 - Presque tous des hybrides
- Les plants femelles produisent les fleurs contenant le cannabis

Trichomes

- Les trichomes contiennent à la fois de l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) (inactif) et du THC (actif)
- La chaleur transforme le THCA en THC

Évidences substantielles

- Douleur chronique chez l'adulte
- Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
- Spasticité liée à la sclérose en plaques (déclaré par les patients)

Modèles précliniques et expérimentaux

- Les endocannabinoïdes, le THC, le CBD, la nabilone et certains cannabinoïdes synthétiques ont tous été identifiés comme possédant des effets antinociceptifs dans des modèles animaux de douleur chronique (douleur inflammatoire et neuropathique)

Études cliniques humaines

- Des preuves de l'efficacité des Cannabinoïdes (cannabis fumé ou vaporisé, nabiximols, dronabinol) pour le traitement de la douleur chronique d'étiologies différentes, surtout dans des cas où des traitements traditionnels ont été essayés et ont échoué.

NICE (novembre 2019)

- Les cannabinoïdes (nabilone, dronabilone, THC, THC/CBD) ne doivent pas être proposés pour le traitement de la douleur chronique chez l'adulte
- Le CBD ne doit pas être proposé pour le traitement de la douleur chronique chez l'adulte sauf dans le cadre d'un essai clinique
- Les adultes qui ont commencé un traitement à base de cannabis pour le traitement de la douleur chronique (avant novembre 2019) devraient pouvoir continuer le traitement jusqu'à ce qu'eux et leur clinicien jugent approprié de l'arrêter

IASP 2021

- «bien qu'il existe des données précliniques substantielles soutenant l'hypothèse de l'effet analgésique par les cannabinoïdes, les incertitudes actuelles dans la littérature nous forcent à conclure que nous ne pouvons pas soutenir l'utilisation générale du cannabis, des cannabinoïdes et des médicaments associés à des fins analgésiques à ce stade.» *(traduction libre)*

À qui prescrire?

- Il n'y a pas d'indication : prescrire en 1^e les médicaments proposés dans les guides de pratique
 - Les patients qui consomment
 - Chez qui on veut réduire l'exposition à des produits illicites ou vendus sur le marché noir
 - Autres indications?
 - Les traitements usuels (1^{re} et 2^e intentions) ont échoué
 - Les traitements n'atteignent pas les objectifs recherchés
 - Les traitements provoquent des effets indésirables significatifs
 - Lorsqu'il n'y a pas de contre-indication
-

Contre-indications

- Moins de 25 ans
 - Grossesse ou l'allaitement
 - Chez les patients :
 - Histoire personnelle ou familiale de psychose ou de schizophrénie
 - Abus actif de drogue
 - Maladie cardiovasculaire instable/respiratoire sévère (inhalation)/rénale/hépatique
 - Hypersensibilité au cannabis
-

Directives du CMQ

- Prescrire les molécules proposées dans les guides de pratique en 1^{er}
- Faire une évaluation médicale complète, en personne
- Informer le patient
 - Effets indésirables
 - Risques
- Débuter avec le dosage le plus faible possible et augmenter progressivement
- Faire un 1^{er} suivi dans 3 mois
- Noter l'indication au dossier
- Tenir un registre des patients

Directives du CMQ

Conflits d'intérêts :

- Ne pas facturer le document d'autorisation ou l'ordonnance de cannabis à des fins médicales
- Laisser au patient le libre choix de son fournisseur
- Le médecin qui a des intérêts financiers dans une entreprise produisant du cannabis doit en informer le patient

Guide de pratique

- Commencer par un cannabinoïde sous prescription

| Nom générique | Nom commercial | Formulation | dosage | pharmaco |
|---------------|----------------|---|--|---|
| Nabilone | Cesamet | Capsule, analogue du THC | 0,25 mg ad 6 mg /jour | Tmax : 2 h T1/2 : 2 h (plasma) T1/2 : 35 h (tissus) |
| Nabiximols | Sativex | Vaporisateur buccal, extrait de la plante | 2,2 mg THC 2,5 mg CBD par vaporisateur | Tmax : 98-253 min T1/2 : 85-130 min |

Le processus RMFM

Le patient consulte un PS autorisé



Le PS fournit un document médical



Le patient s'inscrit et passe sa commande auprès d'un PA



Le PA expédie le cannabis médical au patient

PS = Praticien de la santé

PA = producteur autorisé

Méthodes d'absorption

- Inhalation de la fumée
 - Vaporisation
 - Ingestion
-

Fumé

- Température atteinte : élevée (600-900 °C)
 - 30 - 50 % des cannabinoïdes seraient détruits
 - Sous-produits
 - CO, goudron, etc.
-

Vaporisation : 2 types

- Cannabis séché
 - Température pour vaporiser le cannabis séché : 160-230 °C
 - < 5 % des cannabinoïdes détruits
- Avantage : moins de sous-produits toxiques (CO, goudron, etc)

Vaporisation : 2 types

- Distillat (67-92 % THC, 60-68 % CBD)
 - Des formulations ne contiennent ni Vit E ni huile végétale
- Cartouche + batterie
- Avantage : moins de sous-produits toxiques (CO, goudron, etc)

Formulation orale

- Huile
 - Gouttes : sublingual ou ingestion
 - Vaporisateur buccal
 - Capsules

Inhalation vs ingestion

| | Début d'action | Effet maximal | Durée d'action |
|--------------------|----------------|---------------|----------------|
| Fumé/ vaporisation | 5 -10 min | 15 - 30 min | 2 - 6 h |
| Oromucosale | 15 - 45 min | 2 - 3 h | 6 - 12 h |
| Ingestion | 60 -180 min | 2 - 3 h | 6 - 12 h |

Quand arrêter la progression des doses?

- Diminution de la douleur de 30 % ou de 2 sur une EVA (Échelle Visuelle Analogique)
 - Amélioration de la fonction

 - Quand arrêter le produit?
 - Effets indésirables
 - Aucune amélioration
-

Méta-analyses

N =9958 patients, 47 études randomisées, 57 études observationnelles

- It seems unlikely that cannabinoids are highly effective medicines for CNCP.
 - NNT B: 24
 - NNT H: 6
 - Nombre important d'arrêts per étude à cause des effets secondaires
- Long-term efficacy and safety are unknown.

Effets indésirables

- Somnolence
 - Vertige
 - Bouche sèche
 - Fatigue
 - Accélération du rythme cardiaque
 - Hypotension orthostatique
 - Nausées
 - Anxiété
 - Altération du jugement ou diminution de l'attention
 - Augmentation de l'appétit
 - Dépendance
-

Risque de dépression respiratoire?

- Les récepteurs CB₁ sont extrêmement abondants dans le cerveau.
 - Dix fois plus abondants que les récepteurs opioïdes *mu*
- Peu présents dans la zone cardiorespiratoire du tronc cérébral, ce qui rend l'usage thérapeutique des cannabinoïdes sécuritaire en cas de surdose.
- Problématique des enfants...

Autres risques

- Augmentation du risque de cancer des testicules¹
- Augmentation des symptômes respiratoires (bronchites, toux, mucosités) chez les fumeurs de cannabis²
- Augmentation du risque d'infarctus
- Dépendance
- Autres...

Interactions

- THC

- Se lie fortement (97 %) aux protéines plasmatiques
- Substrat 2C9 et 3A4

- CBD

- Substrat 2C19 et 3A4

- Si le cannabis est fumé :

- Inducteur 1A1 et 1A2
-

Conduite automobile

- Le cannabis provoque :
 - Augmentation du temps de réaction
 - Diminution de l'attention
 - Diminution du suivi de trajectoire
 - Diminution de la vigilance
- La consommation de cannabis augmente x 3 le risque d'accidents de la route avec blessures ou décès et le risque de blessures en milieu de travail (l'alcool augmente le risque X7).
- Recommandation : ne pas conduire de véhicule ou l'opération de machinerie
 - 6 heures après inhalation
 - 8 heures après ingestion

Voyages

- Autorisé lors d'un voyage au Canada (sans escale aux EU)
 - Interdit pour les voyages internationaux
 - Considérer la nabilone en substitution
-

Sevrage

- Chez 33 % des consommateurs réguliers et 50-95 % des grands consommateurs;
 - Nettement moins sévère que celui des opioïdes;
 - Survient en 2-6 jours et ils disparaissent en 7-14 jours;
 - Signes et symptômes : « craving », agressivité, colère, irritabilité, anxiété, céphalées, cauchemars, insomnie, fatigue, diminution de l'appétit, perte de poids
-

Réduction des doses d'opioïdes

Bien que les études précliniques et les études suggèrent que certains cannabinoïdes pourraient posséder un effet «d'épargne en opiacés», les études épidémiologiques et cliniques menées avec du THC oral et du nabiximols ont obtenu un résultat mixte

NICE : réduction des doses d'opioïdes

- «Il n'y a pas de preuve de la réduction de la consommation des opioïdes chez les patients chez qui on a prescrit du cannabis médical»

Coûts

- Pas remboursé par la RAMQ
 - Certaines cibles d'assurance le couvriraient ou considèrent le faire (cas par cas)
 - CNSST cas par cas
 - SAAQ pas remboursé

 - Coûts : entre 75-300 \$/mois
-

Conclusions

- Pour le moment, les évidences ne sont pas claires quant au bénéfice du cannabis pour le traitement de la douleur : d'autres études sont nécessaires
- Certains patients bénéficient du cannabis pour le contrôle de leur douleur

Conclusions

- Commencer par les molécules recommandées par les algorithmes de traitement avant de considérer le cannabis médical
- La consommation de cannabis ne semble pas réduire les besoins en opioïdes