

## Les cannabinoïdes en médecine générale

### *Cannabinoids in general medicine*

THOMAS P., MEHAUDENS C. et MARCOTTE S.

Département de Médecine générale, Université libre de Bruxelles (ULB)

#### RÉSUMÉ

Ces dernières années, les études sur l'usage thérapeutique du cannabis ont commencé à apparaître. Le but de ce travail est de faire un tour d'horizon des différentes formes de cannabinoïdes qui existent sur le marché ainsi que des différents usages potentiels du cannabis à visée thérapeutique.

Pour cela, nous avons sélectionnés les études récentes avec le plus haut niveau de preuves.

Les rares indications du cannabis à usage thérapeutique concernent certains types de douleur, les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la spasticité causée par la SEP ou les lésions de la moelle épinière.

Le message principal à retenir est d'éviter les cannabinoïdes médicaux dans la plupart des problèmes de santé en raison de l'absence de données probantes étayant les bienfaits ainsi que les effets secondaires.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 494-497

#### ABSTRACT

In the past few years, studies of the therapeutic use of cannabis started to appear. The aim of this work is to provide an overview of the different forms of cannabinoids that exist on the market as well as the different potential uses of cannabis for therapeutic purposes.

For this, we have selected recent studies with the highest level of evidence.

The rare indications for therapeutic cannabis are for certain types of pain, nausea and vomiting induced by chemotherapy and spasticity caused by MS or spinal cord injury.

The main take-home message is to avoid medical cannabinoids in most health conditions due to the lack of evidence to support the benefits as well as the side effects.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 494-497

Key words : cannabis, cannabinoids, cannabis-based medicine

### INTRODUCTION

Bien qu'il y ait un engouement et un effet de mode quant aux vertus médicales du cannabis, il y a peu de littérature sur le sujet. En 2005, des chercheurs ont interrogé 960 médecins : médecins généralistes, internistes, gynécologues et psychiatres. Au total, 36 % des soignants interrogés estimaient que le cannabis à usage médical pourrait être légalisé. Cette étude reflétait de manière générale que les soignants étaient moins favorables à l'usage médical du cannabis que la population générale<sup>1</sup>.

Nous proposons dans ce travail de faire un état des lieux des différentes études de haut niveau de preuves, c'est-à-dire les guidelines, les méta-analyses et les revues systématiques concernant le cannabis à usage thérapeutique.

### TETRAHYDROCANNABIDIOL (THC) ET CANNABIDIOL (CBD)

Le cannabis est la 3<sup>e</sup> drogue la plus consommée au monde et en Belgique. Il est composé de plus de 60 substances pharmacologiquement actives. Les deux cannabinoïdes majoritaires sont le  $\Delta^9$ -THC (tetrahydrocannabidiol) et le CBD (cannabidiol).

Le système endocannabinoïde comprend 2 récepteurs CB1 et CB2. Le cerveau contient énormément de récepteurs CB1, les tissus périphériques en possèdent une moindre quantité ; les récepteurs CB2 se localisent principalement dans les cellules immunitaires. Contrairement au CBD qui a un effet plutôt analgésique et tranquillisant, le THC est responsable d'une activité psychotrope et peut induire une dépendance<sup>2</sup>.

Les produits dérivés du CBD (vendus sous forme de fleurs, huiles, cristaux, baumes et capsules) sont en libre accès dans des CBD-shops ainsi que sur internet. Selon la réglementation en vigueur, la vente de ces produits n'est autorisée que si le taux de THC est < 0,2 %.

La seule spécialité pharmaceutique vendue en Belgique est le Sativex®. Il s'agit d'une association de 2,7 mg / 100 µl de THC et de 2,5 mg / 100 µl de CBD. Il est utilisé sous forme de spray buccal. La seule indication médicale est l'inefficacité des autres traitements de la spasticité musculaire modérée à sévère de la sclérose en plaque. Pour cela il doit être prescrit par un neurologue ou neuropsychiatre et délivré en pharmacie hospitalière. Une titration est nécessaire pendant les premières semaines pour obtenir la posologie optimale. Il présente comme principaux effets secondaires des étourdissements et de la fatigue (plus d'une personne sur dix), une anorexie, des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue, de la somnolence, des vertiges, des syncopes, des troubles de l'attention et de la mémoire, de la confusion, des hallucinations, de l'anxiété, de la dépression, des troubles de l'humeur, des idées suicidaires et des délires. Il est contre-indiqué pendant la grossesse et la période d'allaitement. Par ailleurs la conduite d'un véhicule peut constituer une infraction au code de la route<sup>3</sup>.

Une revue systématique s'intéressant à la sécurité des cannabinoïdes ces 40 dernières années relève 4.779 événements indésirables. La plupart des effets secondaires, 96,6 % n'étaient pas sérieux. Toutefois, comme la médiane d'exposition était de 2 semaines, les auteurs ne se prononcent pas quant aux effets secondaires à long terme<sup>4</sup>.

## PRINCIPALES INDICATIONS

### Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Les cannabinoïdes oraux sont des antiémétiques efficaces chez les adultes souffrant de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie<sup>5</sup>. Une méta-analyse se basant sur 23 études randomisées contrôlées (RCT)<sup>6</sup> et une seconde se basant quant à elle sur 28 études<sup>7</sup> suggèrent toutes deux un plus grand bénéfice des cannabinoïdes par rapport aux comparateurs actifs et au placebo, sans pour autant obtenir une signification statistique dans toutes les études. Par ailleurs, les limites méthodologiques des essais limitent également les conclusions des auteurs. Dans la première méta-analyse, les essais ont été menés entre 1975 et 1991. Ils n'ont donc pas pu comparer les cannabinoïdes à des médicaments récents comme l'ondansetron.

Les auteurs des guidelines recommandent d'éviter le cannabis en première et en deuxième intention pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Le soignant pourrait envisager les cannabinoïdes, après un essai des traitements standards et en appoint à d'autres traitements (faible recommandation). Dans ce cas, la nabilone est recommandée (forte

recommandation)<sup>8,9</sup>.

Quant aux nausées et aux vomissements généraux, ainsi que ceux qui surviennent durant la grossesse ou l'hyperemesis gravidarum, il est fortement recommandé d'éviter les cannabinoïdes<sup>5</sup>.

### La douleur

Si les cannabinoïdes médicaux sont envisagés, un produit pharmaceutique (nabilone ou nabiximols) est recommandé en traitement initial (forte recommandation)<sup>5</sup>.

#### *La douleur non cancéreuse*

##### La douleur non cancéreuse aiguë

Les guidelines australiennes et néo-zélandaises ainsi que les guidelines canadiennes ne soutiennent pas l'usage des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs aiguës (niveau I). Par ailleurs ils mettent en garde contre les effets secondaires psychiatriques (niveau I)<sup>5,10,11</sup>.

##### La douleur non cancéreuse chronique

Des études de haut niveau de preuve suggèrent que les cannabinoïdes pourraient avoir leur place dans la prise en charge des douleurs chroniques<sup>12,13</sup>, principalement pour des douleurs neuropathiques<sup>14</sup>. Par contre pour des douleurs comme le syndrome de fibromyalgie, les cannabinoïdes ne démontrent aucune efficacité<sup>15</sup>. Cependant, les cannabinoïdes ne sont pas des médicaments hautement efficaces<sup>16</sup> dans cette indication. En effet, les études suggèrent que le NNT (nombre de sujets à traiter) est élevé et le NNH (nombre nécessaire pour nuire) est faible, avec un impact limité sur d'autres domaines<sup>17</sup>. D'ailleurs, les guidelines canadiennes recommandent d'éviter les cannabinoïdes médicaux en traitement de première ou de deuxième intention de la douleur neuropathique en raison des bienfaits limités et du risque élevé de torts (forte recommandation).

Toutefois, les cliniciens pourraient envisager les cannabinoïdes médicaux (faible recommandation), en tenant compte de trois points : une information éclairée au patient, un essai thérapeutique raisonnable avec au moins 3 antalgiques et garder les cannabinoïdes comme traitement d'appoint au traitement classique<sup>5</sup>. Enfin, le prescripteur doit garder à l'esprit qu'il y a des interactions pharmacocinétiques potentielles avec les cytochromes P450 2C9 et 3A4. Ceci concerne quelques médicaments dont des antiépileptiques. Cette dernière classe thérapeutique est susceptible d'être prescrite chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques<sup>18</sup>.

#### *Les douleurs liées à un cancer*

Après des patients souffrant de douleurs cancéreuses non soulagées par des opioïdes, des preuves de très faible qualité suggèrent que les cannabinoïdes oraux n'ont aucun effet sur la douleur, ni sur les problèmes de sommeil et ni sur la consommation d'opioïdes<sup>19</sup>. D'ailleurs, les guidelines canadiennes recommandent d'éviter les cannabinoïdes médicaux en traitement de première ou de deuxième intention de la douleur cancéreuse en soins palliatifs en raison des bienfaits limités et du risque élevé de torts (forte

recommandation).

Toutefois, les cliniciens pourraient envisager les cannabinoïdes médicaux (faible recommandation) en tenant compte de trois points : une information éclairée au patient, un essai thérapeutique raisonnable avec au moins 2 antalgiques et garder les cannabinoïdes comme traitement d'appoint au traitement classique<sup>5</sup>.

### La spasticité causée par la sclérose en plaque ou les lésions de la moelle épinière

En ce qui concerne la sclérose en plaque, la seule étude de haut niveau de preuve trouvée est une revue systématique de la littérature. Après une sélection rigoureuse de 32 études, les chercheurs n'ont gardé qu'onze études. Leur conclusion est que le cannabis pourrait avoir un effet modeste sur les douleurs ou la spasticité<sup>20</sup>.

Quant aux guidelines, elles préconisent d'éviter les cannabinoïdes médicaux en traitement de première ou de deuxième intention en raison de l'absence de données probantes et des torts connus (forte recommandation). Si les cannabinoïdes médicaux sont envisagés, le nabiximols est recommandé (forte recommandation)<sup>5</sup>. Les guidelines anglais recommandent un essai de 4 semaines de THC sous forme de spray. Après ces 4 semaines, ils proposent de continuer dans cette voie si la personne a au moins 20 % de diminution de symptômes liés à la spasticité. Il est également recommandé que le traitement soit initié et supervisé par un médecin qui a une expertise dans la prise en charge de la spasticité liée à la sclérose en plaque (NICE).

### Glaucome

Le cannabis est un agent hypotenseur de la pression intraoculaire dont l'effet hypotenseur est contrecarré par ses effets neurologiques et cardiovasculaires<sup>21</sup>. Dans la littérature, une seule étude comprenant 6 patients ne montre pas de différence sur la mesure de la pression intraoculaire de patients atteints de glaucome, entre le groupe placebo et le groupe qui a reçu un cannabinoïde<sup>22</sup>.

### Épilepsie

De notre recherche, une seule étude de haut niveau de preuve se penche sur l'épilepsie. Les études portent surtout sur des formes rares et graves d'épilepsies pédiatriques résistantes aux traitements. Le cannabis sous forme de CBD de qualité pharmaceutique a été instauré comme traitement adjuvant. Les auteurs constatent une diminution de la fréquence des crises. Cependant, des effets secondaires légers ont été constatés comme l'ataxie, la somnolence, des diarrhées, la fatigue et des modifications de l'appétit. Mais des effets secondaires graves ont également été enregistrés tels que des convulsions, un état de mal épileptique, une toxicité hépatique, des pneumonies, des thrombophlébites et un décès. Les auteurs concluent que le CBD de qualité pharmaceutique comme traitement adjuvant d'épilepsies pédiatriques résistantes aux traitements pourrait réduire la fréquence des crises d'épilepsie<sup>23</sup>.

Toutefois, dans l'épilepsie sévère résistante au traitement, les recommandations anglaises du NICE stipulent que le cannabidiol associé au clobazam est recommandé comme option pour le traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les personnes âgées de 2 ans et plus, uniquement si la fréquence des crises est vérifiée tous les 6 mois et le cannabidiol est arrêté si la fréquence n'a pas baissé d'au moins 30 % par rapport aux 6 mois précédant le début du traitement<sup>24</sup>.

### Autres affections neurologiques

Les cannabinoïdes oraux sont probablement inefficaces pour traiter les dyskinésies induites par la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les cannabinoïdes oraux sont d'une efficacité inconnue dans les symptômes non liés à la chorée de la maladie de Huntington, du syndrome de Tourette, de la dystonie cervicale et de l'épilepsie. Les risques et les avantages de la marijuana médicale doivent être soigneusement pesés. Le risque d'effets psychopathologiques indésirables graves était de près de 1 %. L'efficacité comparative de la marijuana médicale par rapport aux autres thérapies est inconnue pour ces indications<sup>25</sup>.

Quelques études se penchent sur le syndrome de Tourette. Certaines n'étudient qu'un<sup>26</sup> ou deux patients<sup>27</sup>. Mais en 2009, une revue systématique qui n'avait retenu que deux RCT, pour un total de 28 patients, concluait que le cannabis n'avait pas sa place dans la prise en charge des tics et des tocs dans ce syndrome. Bien que les auteurs des deux RCT rapportent un effet positif des cannabinoïdes, ceux-ci étaient minimes<sup>28</sup>. Une autre méta-analyse menée en 2016 conclut que les cannabinoïdes n'ont pas l'air d'avoir un rôle à jouer dans la prise en charge du syndrome de Tourette et qu'ils sont au contraire plus fréquemment associés à l'apparition d'effets indésirables<sup>29</sup>.

### Affections psychiatriques

Il existe peu de preuves suggérant que les cannabinoïdes améliorent les troubles et symptômes dépressifs, les troubles anxieux, le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, le trouble de stress post-traumatique ou la psychose<sup>30</sup>.

### L'obésité

Comme le cannabis a un effet orexigène en bloquant les récepteurs cérébraux au cannabis endogène, le CB1, les chercheurs pensaient avoir trouvé un traitement contre l'obésité. Est apparu alors le rimonobant (Acomplia®). La diminution de poids était limitée à 4 kg et les effets s'estompaient à l'arrêt du traitement<sup>31</sup>. Ce traitement a été retiré du marché en 2008 à cause de ses effets secondaires psychiatriques et du risque de suicide lié au traitement<sup>32</sup>. Les guidelines américaines ne préconisent pas les cannabinoïdes dans la prise en charge de l'obésité<sup>33</sup>.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Charuvastra A, Friedmann PD, Stein MD. Physician attitudes regarding the prescription of medical marijuana. *J Addict Dis.* 2005;24(3):87-93.
2. Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:422.
3. CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique). Le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. *Folia pharmacotherapeutica*;2019.
4. Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA, Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 2008;178(13):1669-78.
5. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press;2017:Chapter 4:85.
6. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S, Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD009464.
7. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV *et al.* Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA.* 2015;313(24):2456-73.
8. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N *et al.* Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician.* 2018;64(2):111-20.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products (NICE guideline 144);2019.
10. Schug SA, Palmer G M, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence, Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 4th edition, Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists;2015.
11. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust.* 2016;204(8):315-7.
12. Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(6):E755-96.
13. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. Chapter 4:85.
14. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182.
15. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD011694.
16. Colorado Division of Workers. Compensation. Chronic pain disorder medical treatment guideline. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation. 2017;178.
17. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R *et al.* Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain.* 2018;159(10):1932-54.
18. Lorenzini KI, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Pigué V. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse.* 2015;11 :1390-4.
19. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz.* 2019;33(5):424-36.
20. Nielsen S, Germanos R, Weier M, Pollard J, Degenhardt L, Hall W *et al.* The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Feb 13;18(2):8.
21. Novack GD, Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016 Mar;27(2):146-50.
22. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006;15(5):349-53
23. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):741-53.
24. NICE. (Consulté le 5 octobre 2020). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Technology appraisal guidance. 2019. [Internet]. [www.nice.org.uk/guidance/ta615](http://www.nice.org.uk/guidance/ta615)
25. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82(17): 1556-63.
26. Pichler E-M, Kawohl W, Seifritz E, Roser P. Pure delta-9-tetrahydrocannabinol and its combination with cannabidiol in treatment-resistant Tourette syndrome: A case report. *Int J Psychiatry Med.* 2019;54(2):150-6.
27. Jakubowski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1739.
28. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(4):CD006565.
29. García K, Rada G. Do cannabinoids have a role to play in Tourette's syndrome? *Medwave.* 2016;16(Suppl5):e6793.
30. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, Farrell M, Degenhardt L. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(12):995-1010.
31. Christiaens T. Rimonabant : le nouveau médicament contre l'obésité ? *Minerva.* 2006;5(10) :146-8.
32. Rédaction Prescrire. Rimonabant : AMM retirée, tant mieux ! *Rev Prescrire.* 2009;29(305):182.
33. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan AG, Garisch J, Hunt R *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(7):555-61.

Travail reçu le 20 octobre 2020 ; accepté dans sa version définitive le 12 novembre 2020.

### CORRESPONDANCE :

P.-L. THOMAS  
Rue F. Lenoir, 18 - 1090 Jette  
E-mail : Pol.Thomas@ulb.ac.be