

Les cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques

Claude Vaney

Berner Klinik Montana, Crans-Montana

Pourquoi une nouvelle publication sur le cannabis en cas de sclérose en plaques (SP)?

«Il existe des données probantes concernant l'efficacité du cannabis dans le traitement de douleurs chroniques ou dues à un cancer, ainsi qu'en cas de crampes musculaires suite à une sclérose en plaques», tels sont les propos rédigés récemment par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) à l'occasion de la publication de la grande métaanalyse cofinancée par cette administration [1]. Cette évaluation positive et la possibilité de délivrer légalement en Suisse des préparations contenant du cannabis aux patients atteints de SP justifient un nouvel article de synthèse sur cette plante controversée.

Pourquoi le cannabis convient-il au traitement symptomatique de la SP?

Sous nos latitudes, la sclérose en plaques est l'affection neurologique la plus fréquente entraînant une invalidité permanente chez les jeunes adultes. En Suisse, 8000 à 10 000 personnes souffrent de SP. La cause exacte de la maladie reste encore inconnue. Il s'agit probablement d'une réaction auto-immune contre des composants du système nerveux central chez des individus génétiquement prédisposés. Étant donné que les traitements immunomodulateurs ne peuvent pas empêcher la progression chronique du handicap, l'amélioration de la qualité de vie par le soulagement des symptômes est une préoccupation centrale dans l'accompagnement à long terme des patients atteints de SP. Les spasmes musculaires douloureux constituent ici un défi particulier et l'extrait de cannabis nabiximols (Sativex®), autorisé depuis un an, représente pour leur traitement une option intéressante.

Où et comment le nabiximols exerce-t-il des propriétés antispasmodiques et analgésiques?

Le nabiximols est commercialisé sous forme de spray sublingual. L'extrait alcoolique du cannabis contient les deux cannabinoïdes les plus importants du chanvre: le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol

(CBD), avec un rapport de 1:1. Une bouffée contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. Le THC et le CBD exercent une influence sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et déploient à leur niveau des effets divers, en partie opposés. Tandis que le THC exerce une action myorelaxante et psychoactive, le CBD ne possède aucune propriété psychoactive (il n'est donc pas un stupéfiant comme le THC), mais présente des effets analgésiques, anticonvulsivants, neuroprotecteurs et anxiolytiques. Ce mélange a fait ses preuves, puisque le CBD est capable d'atténuer le potentiel psychoactif et le potentiel de dépendance du THC.

Les récepteurs CB1 sont présents dans l'ensemble du système nerveux central et périphérique et présentent diverses interactions avec de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Concrètement, il a été prouvé que les récepteurs CB1 pouvaient notamment influencer la libération d'acétylcholine, de dopamine et du GABA par inhibition rétrograde. Les effets antispasmodiques reposent principalement sur la modulation des systèmes inhibiteurs descendants de la moelle épinière [2]. Les récepteurs CB1 se trouvent également sur les voies de la douleur situées au niveau du cerveau et de la moelle épinière, et participent probablement à

Les spasmes musculaires douloureux constituent un défi particulier.

l'analgésie aux cannabinoïdes. Des doses faibles et non psychoactives de THC sont censées suffire pour déployer une action analgésique par synergie, en association avec des opiacés. Les opiacés et les cannabinoïdes sont facilement combinables, d'autant plus qu'ils ne possèdent pas les mêmes récepteurs. Le cannabis supprime les nausées et vomissements dus aux opiacés et renforce leurs effets, de sorte que la dose d'opiacés puisse être réduite.

Quelle est l'efficacité du nabiximols?

Dans le compte rendu et la métaanalyse sur l'utilisation médicale des cannabinoïdes [1] mentionnés précédemment, qui sont les plus approfondis à ce jour, toutes les études contrôlées et randomisées effectuées jusqu'à présent ont été évaluées selon le principe GRADE

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). La spasticité a fait l'objet de 14 études, dont 11 en cas de SP (n = 2138) et 3 en présence d'une paraplégie (n = 142). Toutes les études comprenaient des bras de comparaison sous placebo.

Globalement, les études ont révélé un avantage du nabiximols en cas de spasticité associée à la SP. Les trois études qui ont vérifié le changement global à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ont rapporté un odds ratio de 1,44 (44% d'amélioration, intervalle de confiance à 95%: 1,07–1,94). Par ailleurs, le compte rendu mentionne que le nabiximols améliore plus nettement la qualité du sommeil que le placebo.

Des études observationnelles d'une durée d'un an ont confirmé un effet durable chez les répondeurs (50% des patients).

Sur la base des observations de suivi sur 3–15 semaines, l'évaluation GRADE de cette grande analyse fait état d'une «évidence modérée» concernant l'effet en cas de spasticité associée à la SP, mesurée au moyen de la «Ashworth Spasticity Scale» ou de la vitesse de marche. L'évidence est jugée «présente à un faible degré» en ce qui concerne les critères plus stricts «50% de réduction de la spasticité lors d'un suivi de 6–14 semaines» ainsi que le paramètre «impression générale».

De plus, tous les patients ne répondent pas aussi bien au nabiximols. Ainsi, une étude a contrôlé de manière ciblée le nabiximols chez des patients qui ont été définis «répondeurs» dans une phase préliminaire. Les répondeurs sont des patients chez lesquels la spasticité s'améliore d'au moins 20% après 4 semaines d'utilisation [3]. Parmi les répondeurs, dont font partie env. 50% des patients à traiter, une poursuite significative de l'amélioration de la spasticité a pu être atteinte durant les 12 semaines de traitement consécutif. Des études observationnelles d'une durée d'un an ont confirmé un effet continu chez les répondeurs [4].

A quels patients est-il possible de prescrire du nabiximols?

Selon Swissmedic, le nabiximols est autorisé pour soulager les symptômes chez les patients présentant une spasticité moyenne à sévère due à une SP, qui n'ont pas convenablement répondu à un autre traitement médicamenteux antispastique et qui ont montré, sur le plan clinique, une nette amélioration des symptômes associés à la spasticité durant la phase d'essai thérapeutique (normalement quatre semaines). L'impression subjective du patient est, dans ce cas, décisive. Un score tel que l'échelle d'Ashworth n'est pas considéré comme

déterminant, car il a été prouvé que l'augmentation du tonus mesurée ne concordait pas toujours avec la souffrance subjective du patient. Lors de l'évaluation de l'efficacité, il est également essentiel de recueillir l'avis des proches et personnes chargées des soins.

Outre la psychothérapie accompagnante, des myorelaxants, tels que la tizanidine (Sirdalud®) et le baclofène (Lioresal®), sont généralement initialement employés dans le traitement de la spasticité. En raison de leur action, ils provoquent toutefois une faiblesse musculaire, susceptible de perturber elle aussi l'aptitude à la marche ou à la station debout, de manière similaire à la spasticité. Cet effet indésirable est moins souvent attribué au nabiximols ou aux cannabinoïdes. Lorsque le traitement médicamenteux recommandé comme traitement initial n'améliore pas suffisamment la spasticité, il est possible d'employer Sativex® en tant que traitement complémentaire. Certains utilisateurs prescrivent Sativex® notamment en cas d'effets indésirables ou d'absence d'efficacité du traitement préliminaire ou encore comme monothérapie.

A quoi faut-il faire particulièrement attention lors de l'utilisation du nabiximols?

Après un essai thérapeutique d'environ quatre semaines, seuls les répondeurs doivent poursuivre le traitement. Un dosage progressif est essentiel pour minimiser les effets indésirables. Il convient de trouver la dose adaptée à chaque patient. En cas de vertige et de torpeur, la dose principale doit être administrée le soir. Par expérience, la dose maximale de 12 pulvérisations par jour (30 mg THC) est rarement atteinte.

L'expérience acquise jusqu'à présent montre que les patients traités nécessitent des doses généralement plus faibles que dans les études et qu'en cas d'utilisation à long terme, aucune augmentation de la dose n'a généralement lieu. Swissmedic estime que la probabilité de développer une dépendance est très faible.

Le nabiximols est néanmoins un stupéfiant impliquant les exigences de prescription correspondantes. L'indication doit être évaluée avec une attention particulière chez les patients confrontés à des problèmes d'abus de drogues. La suicidalité, la grossesse et la présence de maladies psychiatriques représentent une contre-indication à la prescription de nabiximols. Durant la prise et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement, les patientes doivent prévoir des mesures de contraception. Des pertes cognitives peuvent survenir et l'aptitude à la conduite peut être limitée, en particulier juste après l'utilisation et en début de traitement. Le patient doit être informé de l'éventuelle réduction de l'aptitude à la conduite et, le cas échéant, de la capacité de travail.

Il convient d'observer d'éventuelles interactions au niveau du système de cytochromes P450, du système de la glycoprotéine P et en cas de consommation d'alcool [5]. Bien que 62 études ayant examiné les interactions du nabiximols soient disponibles, il n'existe jusqu'à présent aucune recherche sur les éventuels effets indésirables à long terme en cas d'utilisation du nabiximols sur plus d'un an.

Globalement, la tolérance est jugée «bonne». Dans le registre européen actuel, les effets indésirables ont été classés dans 21% des cas comme étant principalement modérés et passagers. Depuis l'existence du registre en 2005, qui comprend actuellement les données de 45 000 années-patient, aucune adaptation concernant les informations sur les effets médicamenteux indésirables n'a dû être entreprise. La dernière analyse officielle (2015, Royaume-Uni) a confirmé le profil de

La tolérance est jugée bonne, les effets indésirables sont classés comme étant principalement modérés et passagers.

sécurité connue de la substance. Un registre suisse Sativex® est mis en place. Les clarifications avec les commissions d'éthique sont encore en cours dans certains cantons.

Dans le compte rendu précédemment mentionné, diverses formes galéniques de l'extrait de cannabis THC ont été comparées. Toutefois, les préparations orales fabriquées directement à partir de la plante et disponibles dans les pharmacies suisses (huile et teintures de cannabis) n'ont jusqu'à présent fait l'objet d'aucune étude, de sorte que l'efficacité de ces préparations ne soit, en comparaison, pas évaluable de manière probante. Le compte rendu n'a néanmoins pas révélé de différence significative en termes d'efficacité entre l'utilisation oromucosale sous la forme du spray de nabiximols, le THC inhalé sous forme de cigarettes et le THC absorbé par voie orale sous forme de comprimés. L'utilisation oromucosale de nabiximols révèle certes une pharmacocinétique légèrement plus favorable et une absorption un peu plus fiable par rapport aux préparations orales, telles que les comprimés de THC et les huiles/teintures de cannabis, mais il est à supposer que

les préparations orales présentent une efficacité semblable. L'absorption du THC serait supérieure en cas d'inhalation, toutefois le taux d'effets indésirables de la cigarette de cannabis – jusqu'à présent non légalisée – est nettement en défaveur de cette forme d'administration.

Qu'en est-il du remboursement des coûts thérapeutiques?

Le prix journalier du traitement, calculé pour 10 mg de THC (4 pulvérisations/jour), est de 8 CHF pour le nabiximols (Sativex®). Les coûts d'autres préparations de cannabis prescriptibles en Suisse (solution de dronabinol: 10 mg = 17 CHF; teinture de cannabis: 10 mg = 10 CHF et huile de cannabis: 10 mg = 16 CHF) sont en partie nettement plus élevés [6]. Etant donné que ni les préparations de cannabis mentionnées, ni Sativex® ne figurent sur la liste des médicaments avec tarif (LMT), ces substances ne sont pas prises en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS). Dans la pratique, il s'est avéré judicieux de faire payer la première boîte aux patients eux-mêmes et, si la substance s'avère efficace, de demander un remboursement, généralement accepté, auprès de l'assurance-maladie. Cette méthode a valu à l'auteur des expériences positives.

Disclosure statement

Claude Vaney a reçu de la part de la société Almirall des honoraires en tant qu'intervenant.

Références

- 1 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical use. A systematic review and meta-analysis. *J Amer Med Ass.* 2015;313:2456–73.
- 2 Pryce G, Baker D. Potential Control of Multiple Sclerosis by Cannabis and the Endocannabinoid System. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets.* 2012;11:624–41.
- 3 Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Sep;18(9):1122–31.
- 4 Flachenecker P, Henze T, Zettl U. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *European Neurology.* 2014;72:95–102.
- 5 Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, et al. Cannabinoides médicaux dans les douleurs chroniques. Aspects pharmacologiques. *Rev Med Suisse.* 2015;11:1290–4.
- 6 Vaney C. Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Rev Med Suisse.* 2015;11:312–4.

Correspondance:
Dr Claude Vaney
Bernier Klinik Montana
Impasse Palace Bellevue 1
CH-3963 Crans-Montana
Claude.Vaney[at]
bernerklinik.ch