

Cannabis Thérapeutique et Cancer

Nicolas AUTHIER

Journée Douleur et Cancer, TRISOC, 31/01/2025



Liens d'intérêts

en tant qu'administrateur de la SFETD :

→ Pfizer, Lab. Chaix et du Marais, Kyowa Kirin, Sublimed, Grunenthal, AixPer'f, Esteve Pharmaceuticals, Opella Healthcare France, Schwa Medico, Medtronic, ABBVIE, TEVA Santé, Urigo Healthcare, GL Pharma France,

en tant qu'administrateur de la Fondation Analgesia :

→ Ethypharm, Camurus, Viatris, Dômes Pharma, Bouchara Recordati, Takeda, UPSA, Fareva, Thea

Une plante stupéfiante

- Une seule espèce pour des milliers de variétés
- **Famille des Cannabaceae** (dont le Houblon, *Humulus*)
 ⇔ pas de latex, présence de stipules, pollen anémophile ...
- Originaire d'Asie puis migration naturelle et domestication (> 10 000 ans)
- 1753 (Carl von Linné), classification Genre / espèce : **Cannabis sativa**
- 1785 (J Baptiste Lamarck) : **Cannabis indica** ...
- XX^{ème} siècle : **1 seule espèce car inter-fécondes** → **Cannabis sativa L.**
- XXI^{ème} siècle : **confirmation génétique**

Morphologie d'une
plante de Cannabis



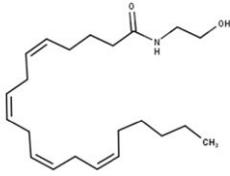
Une plante stupéfiante

- Choix sémantique :
 - Chanvre ⇔ variétés à fibre → usage textiles, alimentaires, industriels ...
 - Cannabis ⇔ variétés à phytocannabinoïdes → usages « bien-être », médicaux, hédonique

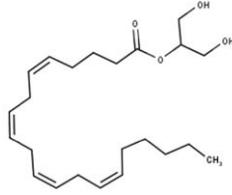
Une histoire pas si récente

- Culture ~ 10 000 ans avant notre ère en Asie de l'Est
- Depuis ~ 4000 ans, différenciation des cultures pour finalités différentes
- **1^{er} usage médical décrit : III^{ème} siècle av. JC en Chine**
- **VI^{ème} siècle (Chine) : recommandé pour traiter les « douleurs insupportables »**, les rhumatismes, le paludisme, les règles douloureuses ...
- Ecrits médicaux Egyptiens (1500 av. JC), Indiens (1200 av JC), Grecs (I et II^{ème} siècles), Romains ...
- Galien exprime ses craintes sur ses effets indésirables sur le cerveau
- **Le cannabis entre en 1866 dans la pharmacopée française, jusqu'en 1953.**

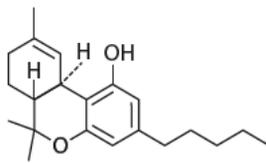
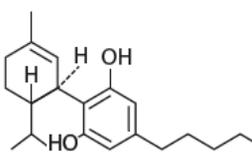
Phyto et endocannabinoïdes



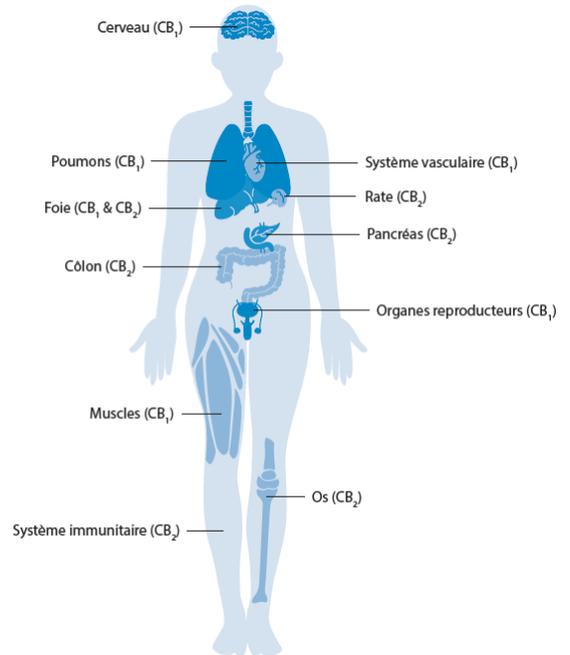
Anandamide (arachidonylethanolamine, AEA)



2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

 Δ^9 -tétrahydrocannabinol

cannabidiol



Cannabis thérapeutique : de quoi parle-t-on ?

« Médicaments à base d'extraits de cannabis »

- Famille de médicaments à base de phytocannabinoïdes
 - THC = delta-9-tétrahydrocannabinol
 - CBD = cannabidiol
- Standards pharmaceutiques
- Prescrits par des médecins
- Dispensés par des pharmaciens

Cannabis thérapeutique : de quoi parle-t-on ?

« Médicaments à base d'extraits de cannabis »

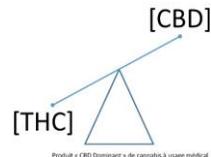
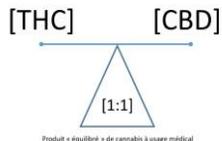
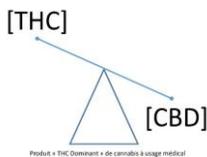
Existe déjà trois médicaments autorisés :

AMM : Epidyolex (CBD)
Sativex (CBD:THC)

AAC : Dronabinol MARINOL

Cannabis thérapeutique : de quoi parle-t-on ?

- **Cannabidiol (CBD) « dominant » :** CBD >>>> THC
- **CBD/THC « équilibré » :** CBD = THC
- **Tétra Hydro Cannabinol (THC) « dominant » :** THC >>>> CBD



Cannabis thérapeutique : de quoi parle-t-on ?

- Huiles (voie orale)



Cannabis thérapeutique : de quoi parle-t-on ?

5 situations cliniques retenues (ANSM)

- **Douleurs neuropathiques** réfractaires aux thérapies accessibles
- Certaines formes **d'épilepsie sévères** et pharmaco-résistantes
- Certains **symptômes rebelles en oncologie** liés au cancer ou à ses traitements
- **Situations palliatives**
- **Spasticité douloureuse** de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central

Données de l'expérimentation française

→ Douleur Neuropathique

1338 patients

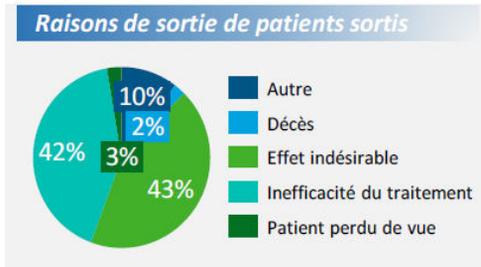
Age moyen = 59 ans

55% femmes / 45% hommes

421 sont sortis (32%)

98% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 7.

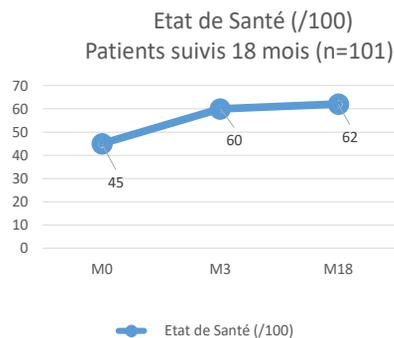
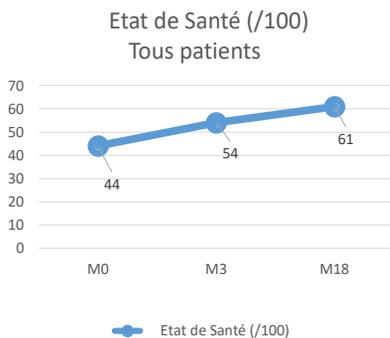
66% ont reçu un traitement avec du THC, seul ou associé au CBD



Données de l'expérimentation française

→ Douleur Neuropathique

Sur une échelle de 0 à 100, comment le patient juge-t-il son état de santé aujourd'hui ?
( chelle EQ-5D)

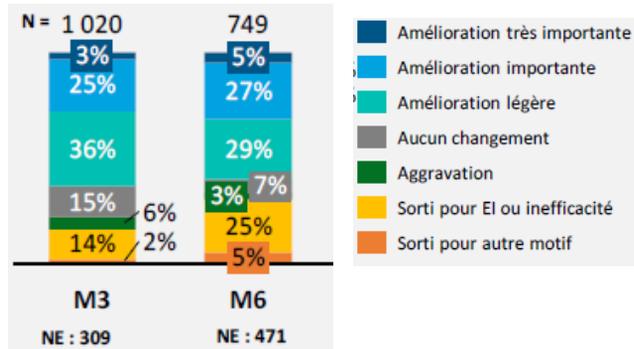


Données de l'expérimentation française

→ Douleur Neuropathique

Amélioration importante à très importante ressentie par le patient (PGIC) :

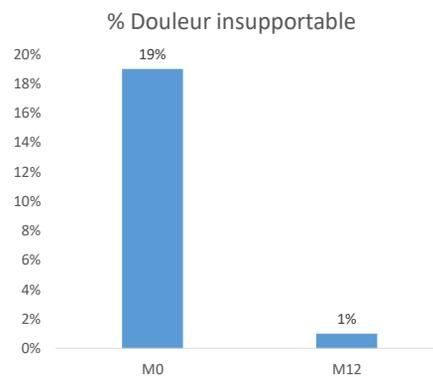
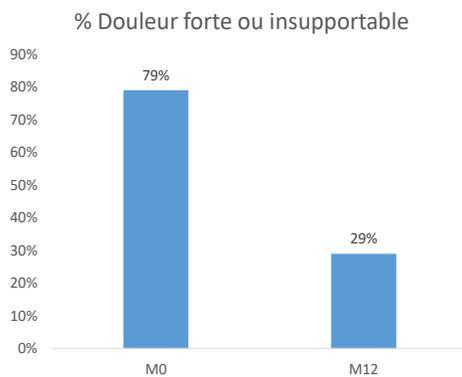
- À 3 mois, 28% des patients
- À 6 mois, 32% des patients



Données de l'expérimentation française

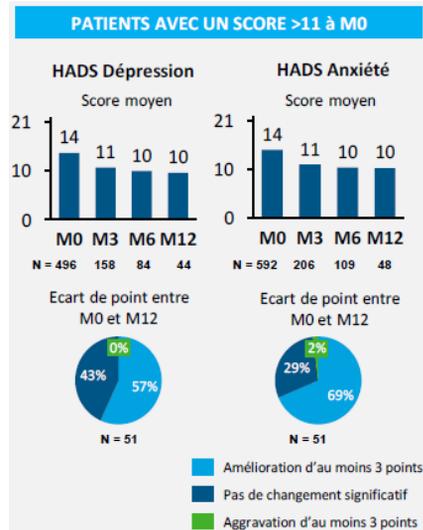
→ Douleur Neuropathique

Catégorie de douleur (sur 12 mois) :



Données de l'expérimentation française

→ Douleur Neuropathique



Données de l'expérimentation française

→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement

- Cachexie / Appétit

Strasser F et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3394-400.

Jatoi A et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):567-73.

Bar-Sela G et al. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther.* 2019 Jan-Dec;18:1534735419881498.

- Douleur

Johnson JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Feb;39(2):167-79.

Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, Mehta S, Angelo MA, Hardy SS, Kim TWB. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. *J Palliat Med.* 2020 Jun;23(6):809-816.

- Nausées / Vomissements

Grimson P et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1553-1560.

Polito S et al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Dec;65(12):e27374.

Données de l'expérimentation française

→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement

202 patients

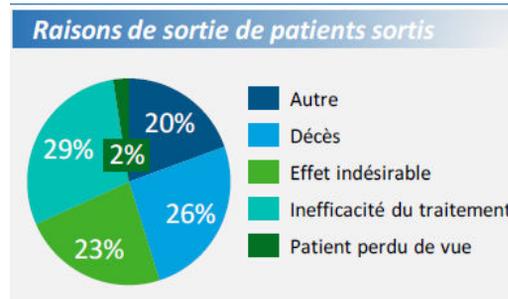
Age moyen = 60 ans

62% femmes / 38% hommes

82 sont sortis (41%)

74% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 4.

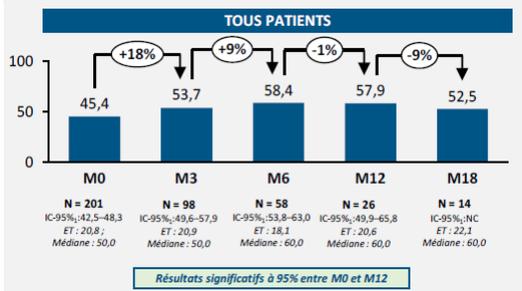
53% ont reçu un traitement avec du THC, seul ou associé au CBD



Données de l'expérimentation française

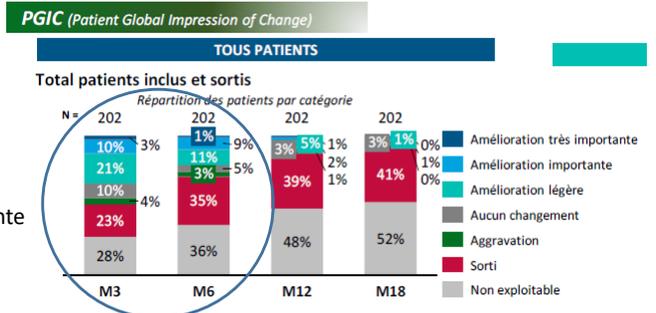
→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement

Moyenne score EQ-5D VAS : « Sur une échelle de 0 à 100, comment le patient juge-t-il son état de santé aujourd'hui ? »



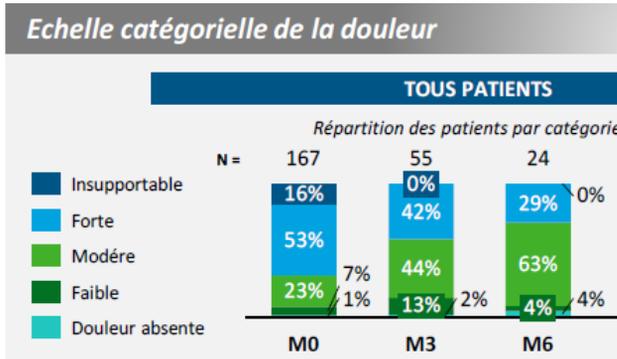
M3
Amélioration légère + importante
+ très importante = **34%**

M6 : 21%



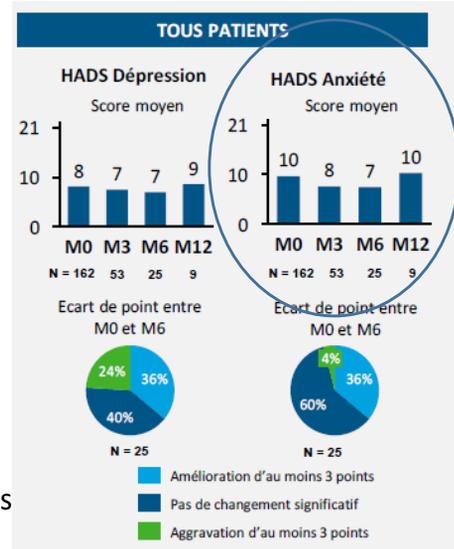
Données de l'expérimentation française

→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement



Douleur insupportable : 16% → 0%

HAD : 36% des patients ⇔ amélioration ≥ 3 points



Données de l'expérimentation française

→ Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement

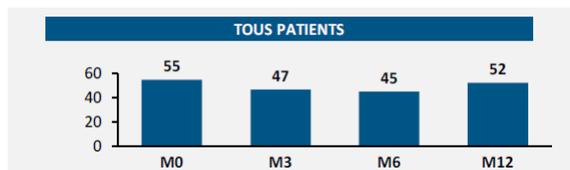
Echelle MDASI (M6)

Baisse du score de 10 points sur 130 entre M0 et M3

% de patients avec un score inférieur à 4 évolue de 16% à 42% entre M0 et M6.

MDASI (MD Anderson Symptom Inventory)

Somme des indicateurs suivants : La douleur la plus intense ? La fatigue la plus importante ? Les nausées plus sévères ? Les troubles du sommeil ? Le degré d'inquiétude ? L'essoufflement le plus marqué ? L'importance des troubles de mémoire ? L'importance de la perte d'appétit ? L'importance de la somnolence ? L'importance de la sécheresse de bouche ? Le degré de tristesse ? L'importance des vomissements ? L'importance des sensations d'engourdissement ou de fourmillement ?



Données de l'expérimentation française

→ *Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement*

AFSOS, audition du 31/11/2022

L'AFSOS considère que sur les douleurs du cancer autres que neuropathiques, l'usage médical du cannabis ne semble pas avoir un intérêt direct, sauf en fin de vie.

L'intérêt porte plus sur l'amélioration des symptômes connexes de la douleur tels que l'anxiété et le sommeil.

Sur les nausées et vomissements, depuis l'arrivée des traitements anti-nauséeux modernes, l'usage médical du cannabis semble avoir moins d'intérêt.

Sur la fatigue, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, l'inquiétude et la tristesse, l'AFSOS considère que l'usage médical du cannabis pourrait avoir un intérêt, mais pas en première intention.

Données de l'expérimentation française

→ *Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et son traitement*

AFSOS, audition du 31/11/2022

L'ajout du cannabis médical dans l'arsenal thérapeutique en tant qu'adjuvant a un intérêt devant la multiplicité des symptômes. L'expérimentation montre un bénéfice de l'usage médical du cannabis en soins de support et palliatifs, sur l'anxiété, l'appétit, les troubles du sommeil par exemple, en deuxième ou troisième intention.

Le CBD seul n'a pas été suffisant et que l'introduction de THC a été nécessaire pour tous les patients.

Il est rappelé l'existence d'un risque d'utilisation du cannabis au cours de certains traitements anticancéreux en raison des interactions médicamenteuses.

Les conditions d'usage définies pour l'expérimentation restent pertinentes pour l'entrée du cannabis médical dans le droit commun.

Données de l'expérimentation française

→ Situations palliatives

300 patients

Age moyen = 60 ans

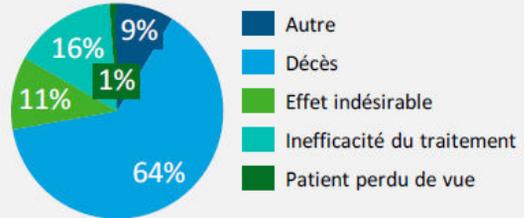
50% femmes / 50% hommes

172 sont sortis (57%)

54% des patients inclus ⇔ DN4 ≥ 4.

53% ont reçu un traitement avec du THC, seul ou associé au CBD

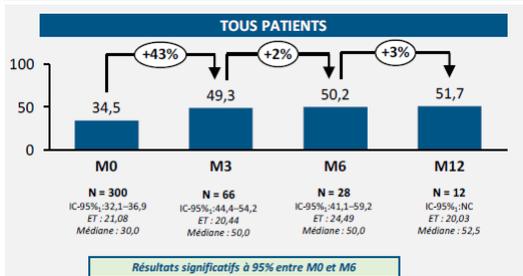
Raisons de sortie de patients sortis



Données de l'expérimentation française

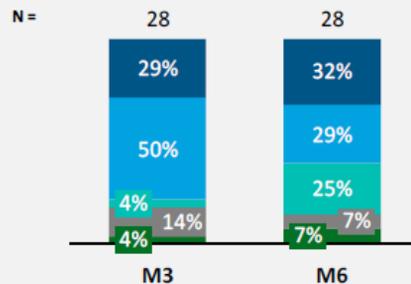
→ Situations palliatives

Moyenne score EQ-5D VAS : « Sur une échelle de 0 à 100, comment le patient juge-t-il son état de santé aujourd'hui ? »



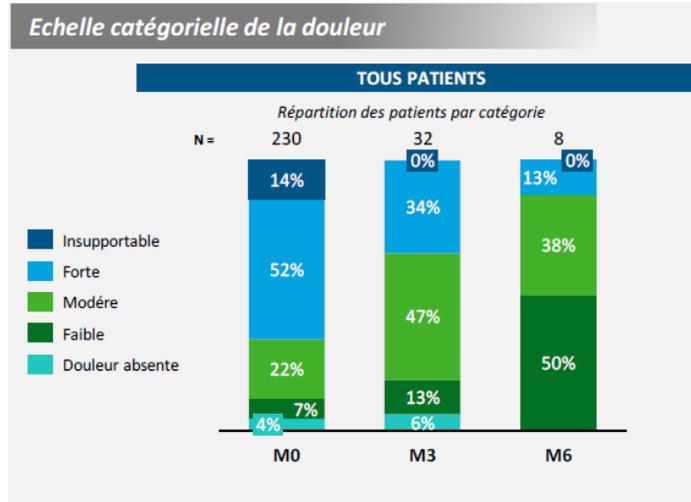
PATIENTS AVEC 6 MOIS DE SUIVI

Répartition des patients par catégorie



Données de l'expérimentation française

→ Situations palliatives



Données de l'expérimentation française

→ Situations palliatives

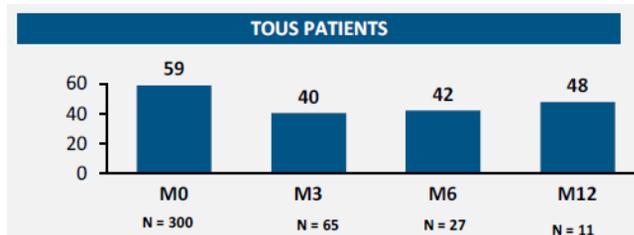
Echelle MDASI (M6)

Baisse du score de 9 points sur 130 entre M0 et M3

% de patients avec un score inférieur à 4 évolue de 8% à 25% entre M0 et M6.

MDASI (MD Anderson Symptom Inventory)

Somme des indicateurs suivants : La douleur la plus intense ? La fatigue la plus importante ? Les nausées plus sévères ? Les troubles du sommeil ? Le degré d'inquiétude ? L'essoufflement le plus marqué ? L'importance des troubles de mémoire ? L'importance de la perte d'appétit ? L'importance de la somnolence ? L'importance de la sécheresse de bouche ? Le degré de tristesse ? L'importance des vomissements ? L'importance des sensations d'engourdissement ou de fourmillement ?



Données de l'expérimentation française

→ *Situations palliatives*

SFAP (audition ANSM du 23/11/2022)

La société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP) conclut que des études publiées convergent vers un intérêt du cannabis médical au cas par cas après échec des traitements standards, sans pouvoir faire de recommandation, et dans l'attente de données plus robustes.

Le retour d'expérience des professionnels de santé participant à l'expérimentation est que **les effets sont positifs et surtout observés lors de l'introduction du THC et moins avec le CBD seul.**

La SFAP considère que l'usage médical du cannabis a un intérêt en soins palliatifs après échec des autres traitements.

Données de l'expérimentation française

→ *Sécurité d'emploi : interactions médicamenteuses*

CBD = puissant inhibiteur de nombreux cytochromes P450

CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4

⇔ Risque d'interaction avec l'élimination de nombreux médicaments.

Risque dépend :

- dose de CBD
- de l'existence d'une **marge thérapeutique étroite** du médicament associé

Données de l'expérimentation française

→ Sécurité d'emploi : effets indésirables

Pharmacovigilance de l'expérimentation française :

2504 patients traités

1274 effets indésirables enregistrés concernent 1013 patients.

Peu de cas d'EI graves (5,8% dans l'expérimentation française)

Plus de 50% de ces EI surviennent pendant la phase de titration.

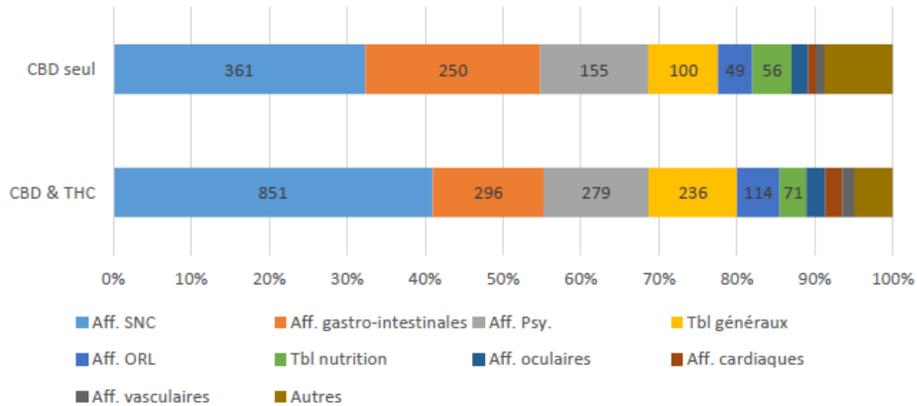
Données de l'expérimentation française

→ Sécurité d'emploi : effets indésirables

	Nb total d'EI (nb cas grave)	Nb d'EI survenant lors de la titration (%)	Dose médiane (IQR) CBD (mg/j)	Dose médiane (IQR) THC (mg/j)
Affections neurologiques	1282 (104)	666 (58,4%)	40 (20-100)	6 (0-20)
Troubles sédatifs [‡]	469 (23)	246 (57,6%)	45 (20-120)	5 (0-15)
Altérations cognitives*	367 (30)	161 (52,9%)	40 (20-90)	10 (0,75 – 22,5)
Troubles de l'équilibre ^Δ	444 (31)	256 (63,7%)	40 (20-90)	6 (0-20)
Affections gastro-intestinales	583 (30)	311 (59,0%)	60 (30-120)	2 (0-15)
Affections psychiatriques	452 (62)	260 (65,0%)	50 (30-120)	3 (0-20)
Affections cardiovasculaires[§]	110 (19)	66 (63,5%)	40 (28-80)	10 (0,3 – 20)

Données de l'expérimentation française

→ Sécurité d'emploi : effets indésirables



Exemple d'ordonnance

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

1. Solution orale (huile) THC 25 mg/ml :

- Prendre 1 ml, soit vingt-cinq (25) MG de THC, matin et soir.

2. Solution orale (huile) CBD 50 LGP Classic (50 mg CBD / ml) :

- Prendre 2 ml, soit cent (100) milligrammes de CBD, matin et soir.

Ordonnance à dispenser par la Pharmacie St Martin à Courpière en une fois pour vingt-huit jours.