



par le D<sup>r</sup> Hélène ZÉPHIR  
CHRU de Lille

## DOSSIER

# Cannabis dans la SEP: hallucination ou réalité?

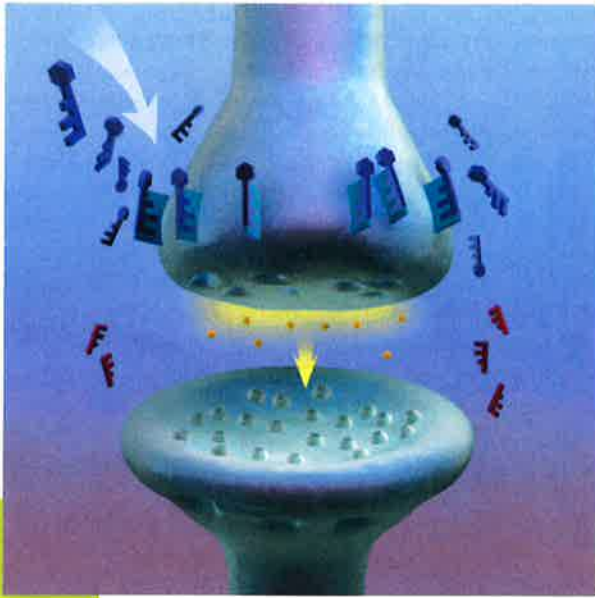
Le nabiximols (dont le nom commercial en France est le Sativex<sup>®</sup>) est dérivé de *Cannabis sativa* proposé en spray oral pour traiter la spasticité réfractaire dans la sclérose en plaques. Son autorisation de mise sur le marché en France a été donnée en janvier 2014 et il devrait être disponible en 2015. Les études sur lesquelles repose cette autorisation donnent des résultats modestes et les conclusions doivent rester prudentes

quant à l'efficacité du médicament. Il ne sera probablement destiné qu'à une petite proportion des patients, les plus invalidés par une spasticité réfractaire. Le nabiximols est complémentaire aux antispastiques oraux, et représente une alternative thérapeutique supplémentaire aux personnes qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles dans cette indication.

### Qu'est-ce que le cannabis ?

En botanique, le *Cannabis sativa* correspond à du chanvre cultivé (sativa en latin signifiant "cultivé"). La marijuana fait référence aux fleurs et aux feuilles séchées du cannabis qui sont ainsi fumées, alors que le hashish fait référence aux pâtes résineuses de cannabis qui peuvent être ingérées dans un but récréatif. Sur un plan plus pharmacologique *C. sativa* est composé de plus de 60 molécules cannabinoïdes différentes. Le composant cannabinoïde psychoactif majeur est le delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). C'est aussi l'un des composants les plus abondants de la plante. Le cannabidiol, autre composant du cannabis, est en revanche totalement dépourvu d'activité psychoactive.





L'action des cannabinoïdes est transmise par des récepteurs aux cannabinoïdes dont il a été démontré une importante densité dans le cerveau (cervelet, ganglions de la base, hippocampe et cortex cérébral). Physiologiquement, ces récepteurs aux cannabinoïdes normalement présents reçoivent des cannabinoïdes endogènes c'est-à-dire qui sont produits par l'organisme en réponse à la douleur par exemple. La répartition et la densité de ces récepteurs expliquent les conséquences délétères motrices et neuropsychologiques engendrées par les cannabinoïdes exogènes c'est-à-dire apportés à l'organisme par l'extérieur (par exemple la consommation de *marijuana* et de *hashish*).<sup>1</sup>



## Quel est l'intérêt du cannabis dans la SEP ?

Les effets pharmacologiques principaux du  $\Delta^9$ -THC sont l'analgésie, la relaxation musculaire, l'action anti-émétique (contre les vomissements), la stimulation de l'appétit et l'effet psychoactif. Le cannabidiol est anticonvulsivant, myorelaxant (décontracte les muscles), anxiolytique, neuroprotecteur, antioxydant et a montré réduire l'effet anxiogène et psychoactif du  $\Delta^9$ -THC.<sup>1</sup> Parallèlement les effets secondaires liés à la consommation de cannabis sont les troubles de la concentration et de l'attention, les hallucinations, les troubles de l'équilibre et de la motricité, les troubles visuels (vision floue, vision double).

## Les essais thérapeutiques testant le cannabis et le nabiximols dans la SEP

Le nabiximols (Sativex®) dérivé de *C. sativa L.*, contient autant de  $\Delta^9$ -THC que de cannabidiol. Le nabiximols est utilisé en spray oral deux fois par jour avec une titration c'est-à-dire une augmentation progressive des doses. Les études publiées donnent des résultats modestes et discutables et la principale donnée est basée sur le ressenti du patient.

une modification de la spasticité, les études ultérieures vont avoir pour objectif primaire la variation d'une échelle basée sur l'autoévaluation du patient de sa spasticité : l'échelle NRS (numerical rating scale).

Collin et coll. publient alors en 2007 une étude montrant l'effet significatif du nabiximols après 6 semaines de traitement sur le ressenti du patient concernant sa spasticité.<sup>3</sup> Les effets indésirables (vertiges, déséquilibre, troubles de l'attention et vision trouble) étaient plus importants dans le groupe de patients traités par le nabiximols (plus de 50 % pour le nabiximols contre 15 % pour le placebo).<sup>3</sup> Soulignons le fait que si les échelles connues pour mesurer objectivement la spasticité peuvent être insuffisamment sensibles, un résultat fondé sur une impression subjective impose des précautions quant à la conclusion de l'efficacité du produit.

Enfin la dernière étude réalisée avec le nabiximols par l'équipe de Novotna et coll. usait d'une méthode non conventionnelle pour conclure à un effet bénéfique du nabiximols sur la spasticité.<sup>4</sup> Les patients inclus reçoivent déjà des antispastiques avant l'étude. Le nabiximols est donc testé en *add-on therapy* c'est-à-dire en seconde intention et non en monothérapie



L'étude CAMS publiée en 2005 comparait la variation de la spasticité mesurée par le praticien sur l'échelle d'Ashworth.<sup>2</sup> Aucune différence n'était retrouvée après 12 semaines, que les patients aient reçu des extraits de cannabis, du THC ou un placebo. Par ailleurs, malgré un protocole en double-aveugle, le patient comme l'évaluateur devinait correctement si le patient était sous traitement ou non,<sup>2</sup> ce qui aurait de toute façon atténué un résultat éventuellement positif. Prétendant l'insuffisance de l'échelle d'Ashworth à mettre en évidence

mais en traitement complémentaire. Cette étude prévoyait une phase A de 4 semaines et une phase B de 12 semaines : 538 patients furent inclus en simple aveugle dans la phase A. Seuls les évaluateurs savaient que tous les patients recevaient le nabiximols (les patients pensaient avoir soit le produit soit le placebo). Seuls les patients « répondeurs » c'est-à-dire ceux qui amélioraient leur score d'au moins 20 % à l'échelle d'auto-évaluation NRS poursuivaient la phase B de l'étude. Plus de 50 % de patients non répondeurs (dont la moitié

## POINTS FORTS

- 1) Le nabiximols contient autant de  $\Delta^9$ -THC ayant des effets psychoactifs, que de cannabidiol n'en ayant pas.
- 2) Attendu en 2015 en France, son indication repose sur le traitement complémentaire (aux antispastiques oraux déjà utilisés) de la spasticité chez les patients ayant une SEP.
- 3) L'initiation du traitement comprend une titration et une évaluation de l'effet à 4 semaines (par le prescripteur neurologue ou rééducateur).
- 4) Les effets indésirables attendus sont les troubles de l'attention, les hallucinations, les troubles de l'équilibre et les vertiges.
- 5) Le Sativex® n'est pas indiqué dans la gestion de la douleur.



## Références

- 1) Hosking RD and Zajicek JP. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101:59-68.
- 2) Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry* 2005;76:1664-1669.
- 3) Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14:290-296.
- 4) Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximol (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2011; 18:1122-1131.

n'avait pas ressenti 5 % de bénéfice) ne furent pas inclus en phase B et seulement 241 l'inclurent. La phase B était en double aveugle et les patients recevaient soit le nabiximols soit le placebo. Au bout de 12 semaines une différence significative en faveur du nabiximols était démontrée entre les patients répondeurs de phase A qui avaient reçu du nabiximols en phase B et les répondeurs de phase A qui avaient reçu le placebo en phase B.<sup>4</sup> Cette étude pose le problème du rejet des non répondeurs au traitement. Néanmoins ces données ont été jugées suffisamment convaincantes pour obtenir une autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Après sa disponibilité, l'évaluation du nabiximols passera aussi par l'expérience des patients et des neurologues dans la vraie vie.



## Le Sativex en France

Déjà disponible dans d'autres pays en Europe, le nabiximols a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France le 8 janvier 2014 et devrait donc être disponible en 2015. La France était l'un des derniers sur le continent où il n'était pas possible de le prescrire en raison d'une législation interdisant l'usage de produits à base de cannabis. Cette interdiction a été levée en juin 2013 avec la publication d'un décret autorisant la vente ou fabrication de médicaments contenant des dérivés du cannabis. C'est une première en France, mais il ne s'agit pas d'une légalisation du cannabis thérapeutique, comme l'a répété le Ministère de la Santé. Il s'agit d'une autorisation accordée à un médicament, le nabiximols dont la composition est parfaitement connue et contrôlée. Utiliser la plante dans des préparations magistrales, marijuana ou hashish par exemple, reste interdit. À la composition non contrôlée de ces derniers s'ajoutent les problèmes liés à la voie d'administration comme les difficultés bronchopulmonaires pour la marijuana qui est fumée.

L'indication dans la SEP est centrée sur la prise en charge de la spasticité réfractaire chez le patient qui est déjà traité par un anti-spastique. Il n'y a aucune indication du produit dans la douleur. La prescription initiale est faite par un neurologue ou un médecin rééducateur avec une évaluation du prescripteur de l'effet de ce traitement sur les 4 premières semaines avant de le poursuivre ou non.



**C'est une première en France mais il ne s'agit pas d'une légalisation du cannabis thérapeutique**