



INTÉRÊT DU CANNABIS ET DES CANNABINOÏDES D'ORIGINE VÉGÉTALE OU SYNTHÉTIQUE EN ONCOLOGIE – MISE À JOUR 2018

1. POTENTIEL THERAPEUTIQUE

La fin du 20^e siècle a vu la découverte du système endocannabinoïde, un système de signalisation lipidique ubiquitaire chez les vertébrés, avec ses récepteurs CB1 et CB2 et ses ligands endogènes, les endocannabinoïdes, dérivés de l'acide arachidonique.

Les deux récepteurs se caractérisent par des distributions et des fonctions disparates dans l'organisme humain. Le système endocannabinoïde est un modulateur physiologique du SNC, du système immunitaire et endocrinien, du tractus digestif, de l'appareil reproductif, du système cardiovasculaire. Ceci explique l'intérêt croissant de la recherche médicale pour le système endocannabinoïde, même si sa complexité constitue un défi important. Des agents thérapeutiques très divers pourraient théoriquement être développés : analgésiques, myorelaxants, immuno-modulateurs, anti-inflammatoires, anticancéreux etc. La complexité du système endocannabinoïde et le souhait de pouvoir disposer de molécules ciblées avec des vertus thérapeutiques spécifiques constituent autant de défis à relever. (Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé., 2013)

2. CADRE LEGAL

Le cadre légal luxembourgeois est non équivoque. En application du règlement grand-ducal du 21 juillet 2012, les plantes de cannabis sativa et les produits dérivés (semences, extraits, teinture et résines) sont considérés comme des produits stupéfiants dont la possession et la vente sont interdites. Cependant, les médicaments à base de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), de cannabidiol (CBD) ou de cannabinoïde, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément à l'acquis communautaire, sont admis à la prescription médicale spéciale (durée maximale : 21 jours) et à la vente en pharmacie.

Actuellement, il n'existe que 3 dérivés cannabinoïdes utilisés dans au moins un pays membre de l'UE. Ils sont indiqués comme antiémétiques en oncologie, pour stimuler l'appétit chez les patients atteints de SIDA et contre les spasmes liés à la sclérose en plaques.

Principe actif	Nom commercial	indication	Statut
Nabiximols (= THC + CBD)	Sativex®	Traitement symptomatique de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques en cas de réponse insuffisante aux autres traitements anti-spastiques	Enregistré au Luxembourg Non remboursé
Nabilone (analogue synthétique du THC)	Cesamet®	Traitement des nausées et vomissements causés par une chimiothérapie anticancéreuse, en cas de réponse insuffisante aux traitements antiémétiques habituels	Enregistré au Royaume-Uni



Dronabinol (THC synthétique)	Marinol®	Traitement de la perte de poids et d'appétit associée au SIDA. Traitement des nausées et des vomissements sévères causés par une chimiothérapie anticancéreuse.	Non enregistré dans l'UE ATU en France
---------------------------------	----------	--	---

Aux Pays-Bas, il existe de surcroît quelques produits à base de cannabis n'ayant pas le statut de médicaments mais néanmoins délivrés en pharmacie sur ordonnance médicale. La distribution de ces produits est étroitement contrôlée par le « Office for Medicinal Cannabis » néerlandais. Comme ces produits ne constituent pas des médicaments, leur importation, possession et consommation est interdite au Luxembourg.(1)

Il n'est pas permis non plus aux ressortissants luxembourgeois de se procurer ces produits via la « Bundesopiumstelle » allemande.

3. UTILISATION DU CANNABIS VEGETAL EN ONCOLOGIE

Que ce soit pour des raisons médicales ou à des fins récréatives, la consommation de cannabis expose les utilisateurs à des poursuites judiciaires. Par conséquent, l'usage thérapeutique du cannabis ne peut être soutenu éthiquement. A ceci se rajoute la balance bénéfice-risques défavorable du cannabis végétal. En effet, le cannabis contient de nombreuses substances actives dont les effets, fussent-ils bénéfiques ou délétères, sont insuffisamment connus. La complexité du mélange et la variabilité des matières végétales et modes de consommation excluent tout effet spécifique. Dans l'état actuel des connaissances et quelle que soit la vertu thérapeutique proposée (anorexie ou perte de poids dues au SIDA ou à un cancer, douleurs d'origines diverses, glaucome etc.), l'efficacité est au mieux modeste sinon douteuse et compense insuffisamment les risques et effets secondaires notamment neuropsychiques, pulmonaires, cardiovasculaires, digestifs (Bostwick, 2012) (Medical Use of Marijuana, 2013).

4. UTILITE THERAPEUTIQUE DES CANNABINOÏDES D'ORIGINALE VEGETALE ET SYNTHETIQUES EN ONCOLOGIE

4.1. Utilité en tant qu'antinéoplasique (Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé., 2013) (Bowles, Daniel W.; O'Bryant Cindy L. et al., 2012)

Pour certains cannabinoïdes, dont le THC et la cannabidiol, des études précliniques in vitro et in vivo chez l'animal ont montré un effet antinéoplasique sur diverses cellules cancéreuses dans des circonstances et à des doses bien définies. Les mécanismes invoqués sont la promotion de l'apoptose et l'inhibition de la croissance, de l'invasion, de la migration et de la néo-angiogénèse tumorales. Dans l'unique étude clinique de phase I publiée, le THC a été administré par voie intratumorale à 9 patients atteints de glioblastome multiforme. Chez ces patients, le THC a freiné la prolifération et diminué la viabilité des cellules tumorales.

¹ Chambres des Députés du Grand-Duché de Luxembourg : Réponses aux questions parlementaires n° 254, 1137, 2448



Ces observations encourageantes n'ont pas encore d'applications pratiques. Des principes actifs plus efficaces et plus ciblés que les cannabinoïdes connus doivent être développés et évalués dans des études cliniques pertinentes, seuls et en association aux thérapies établies. Il subsiste également de nombreuses inconnues quant aux niveaux d'expression des récepteurs CB dans les différentes tumeurs et le développement de résistances.

Le THC n'est pas jugé utile comme traitement anticancéreux, vu son manque de spécificité et d'efficacité agoniste, ses effets indésirables neuropsychiques et son effet biphasique observée dans certaines études précliniques : en dessous d'un certain taux sanguin, le THC semble avoir un effet pro-prolifératif.

4.2. Utilité comme traitement d'appoint

1.1.1. Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie (NVCC)

Dans cette indication, le dronabinol et la nabilone semblent avoir une efficacité légèrement supérieure à celle des gastroprokinétiques antagonistes de la dopamine tels que la dompéridone, le métoclopramide, l'alizapride ou encore les neuroleptiques comme la chlorpromazine ou l'halopéridol (Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé., 2013) (DynaMed, s.d.). Certains patients ont préféré les cannabinoïdes aux antiémétiques conventionnels, malgré les effets indésirables plus fréquents tels que la somnolence, les étourdissements, la dysphorie, la dépression, l'hypotension etc. Ceci semble être dû à la recherche de l'effet sédatif et euphorisant du THC.

Dans une étude à faible effectif (65 patients), le dronabinol s'est révélé aussi efficace que l'ondansétron pour soulager les NVCC ; cependant, l'association dronabinol/ondansétron n'a provoqué aucun bénéfice supplémentaire (niveau de preuve B) (DynaMed, s.d.).

L'utilité thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge des NVCC est insuffisamment établie, vu l'absence d'études comparatives satisfaisantes avec les antagonistes NK1 et 5HT3 qui sont les traitements de première ligne éprouvés, efficaces et relativement bien tolérés.

1.1.2. Analgésie

- Une revue systématique d'études cliniques anciennes (années 70) attribue un effet analgésique tangible aux cannabinoïdes oraux. Cependant, la balance bénéfices-risque est déficitaire car l'efficacité observée n'est pas en relation avec les effets secondaires fréquents observés aux doses élevées nécessaires pour obtenir une analgésie satisfaisante.
- Nabiximols spray oral a réduit les douleurs cancéreuses chez des patients insuffisamment soulagés par un traitement opioïde (Johnson, 2010). A noter que le produit enregistré au Luxembourg (Sativex®) ne dispose pas de cette indication en Europe. L'utilisation hors-AMM n'est pas encouragée par les autorités sanitaires, vu les mesures de pharmacovigilance (plan de minimisation des risques) imposées par l'AMM ; elle n'est pas non plus à charge de l'assurance-maladie.

1.1.3. Anorexie et/ou perte de poids

Le dronabinol semble être moins efficace que l'acétate de mégésterol en tant que traitement de l'anorexie et/ou de la perte de poids associée aux cancers. L'association dronabinol / acétate de mégésterol n'est pas supérieure à l'acétate de mégésterol seul (niveau de preuve B). (DynaMed, s.d.)



5. CONCLUSION

L'intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes en oncologie est très modeste. L'utilisation du cannabis est éthiquement discutable et scientifiquement infondée. En ce qui concerne les cannabinoïdes naturels et synthétiques, les données scientifiques sont insuffisantes pour en recommander l'utilisation habituelle, d'autant plus qu'il existe des médicaments mieux évalués et plus efficaces pour traiter les nausées et les vomissements consécutifs à la chimiothérapie ainsi que la perte de poids et les douleurs dues au cancer.

Recommandation de classe III.

6. REFERENCES

- [1] Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Renseignements destinés aux professionnels de la santé. Santé Canada. 2013.
- [2] Blurred Boundaries: The Therapeutics and politics of Medical Marijuana. Bostwick, J.M. 2, February 2012, Mayo Clin Proc., Vol. 87, pp. 172-186. doi:10.1016/j.mayocp.2011.10.003.
- [3] Medical Use of Marijuana. 28 february 2013, The New England Journal of Medecine, Vol. 368.9.
- [4] The intersection between cannabis and cancer in the United States. Bowles, Daniel W.; O'Bryant Cindy L. et al. 2012, Critical Reviews in Oncology/Hematology, Vol. 83, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.09.008.
- [5] DynaMed. [En ligne] EBSCO Information Services. [Citation: 25 november 2013.] <http://www.ebscohost.com/dynamed/>.
- [6] 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. Johnson, JR et al. Feb. 2010, J Pain Symptom Manage, Vol. 39(2), pp. 167-169. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008..

7. MISE A JOUR DE JANVIER 2018

7.1. Législation

Fin 2017, le gouvernement luxembourgeois a annoncé sa volonté de permettre l'accès au cannabis à un ensemble restreint de patients. Le cadre légal de ce dispositif reste à définir, de même que les modalités pratiques (nature exacte du produit, circuit de distribution, pathologies éligibles, caractéristiques des patients, formation des prescripteurs, documentation et surveillance etc.).²

7.2. Utilisation clinique

- Depuis la première publication de la présente recommandation en 2014, aucun nouveau médicament à base de cannabis ou de dérivés cannabinoïdes n'a été commercialisé dans l'UE. Les indications du seul médicament cannabinoïde actuellement enregistré au Luxembourg (SATIVEX) n'ont pas changé (traitement

² Ministère de la Santé / Communiqué de presse du 7.11.2017 : *Vers une autorisation exceptionnelle et limitée de l'usage de cannabis à des fins médicales*. <http://www.sante.public.lu/fr/actualites/2017/11/cannabis-medical/communique-cannabis-medical.pdf>



symptomatique de la spasticité due à une sclérose en plaques). Depuis le 1^{er} mars 2016, ce médicament est exclusivement délivré par les pharmacies hospitalières.

- Les présumées vertus antitumorales des cannabinoïdes n'ont pas fait l'objet de nouvelles études cliniques pertinentes et n'ont donc toujours pas d'applications pratiques.
- Dans un essai clinique de phase II, le cannabidiol a été étudié comme complément d'un traitement antirejet classique chez des patients ayant reçu une greffe de moelle dans le cadre d'un traitement d'une leucémie aiguë respectivement d'un syndrome myélodysplasique. Vu les résultats favorables par rapport à un groupe de contrôle historique, les auteurs suggèrent la réalisation d'une étude randomisée contrôlée confirmatoire³.
- L'intérêt des cannabinoïdes comme antiémétiques en oncologie est toujours faible. Les recommandations⁴ de 2017 de l'ASCO notent ce qui suit :

Cannabinoids

(New) Evidence remains insufficient for a recommendation regarding treatment with medical marijuana for the prevention of nausea and vomiting in patients with cancer who receive chemotherapy or radiation therapy. Evidence is also insufficient for a recommendation regarding the use of medical marijuana in place of the tested and US Food and Drug Administration–approved cannabinoids, dronabinol and nabilone, for the treatment of nausea and vomiting caused by chemotherapy or radiation therapy.

Breakthrough nausea and vomiting

(...)

(Updated) Adult patients who experience nausea or vomiting despite optimal prophylaxis, and who have already received olanzapine, may be offered a drug of a different class—for example, an NK1 receptor antagonist, lorazepam or alprazolam, a dopamine receptor antagonist, dronabinol, or nabilone—in addition to continuing the standard antiemetic regimen. (Type: informal consensus, benefits outweigh harms; quality of evidence: intermediate for dronabinol and nabilone, low otherwise; strength of recommendation: moderate.)

7.3. Conclusions

Les conclusions de la version antérieure de la recommandation demeurent inchangées.

³ Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, et al.:

Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (10): 1770-5, 2015

⁴ Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:28, 3240-3261



Groupe de travail :

M Yves BRUCH	chargé de la rédaction de la présente recommandation membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêt potentiels.

Membre du GT initial ne faisant plus partie du GT en 2018:

Dr Frank SCHUMACHER	médecin-spécialiste, oncologue
---------------------	--------------------------------