

# USAGE MÉDICINAL DU CANNABIS DANS LA SPASTICITÉ LIÉE À LA SCLÉROSE EN PLAQUES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 26/06/15]

L'usage médical de cannabis dans la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) a suscité récemment un intérêt médiatique, et il a été annoncé que la spécialité Sativex®, un médicament à base d'extraits de cannabis, serait bientôt disponible en Belgique. Vous trouverez ci-dessous l'état actuel de la question.

### Disponibilité des médicaments à base de cannabis en Belgique

- Jusqu'à présent, il n'était pas possible de commercialiser des spécialités à base de cannabis en Belgique étant donné qu'il n'était pas autorisé de délivrer de tels médicaments en dehors du cadre contrôlé d'essais cliniques. Le ministre en charge de la santé publique a signé récemment un arrêté royal (AR) par lequel il a été désormais possible de délivrer des spécialités enregistrées contenant des principes actifs de cannabis (cannabinoïdes) dans une pharmacie belge. L'AR a été publié fin juin 2015.

- Une seule spécialité pharmaceutique à base de cannabinoïdes est enregistrée en Belgique: Sativex® (enregistré depuis 2012).

- L'AR ne signifie pas pour autant que Sativex® sera très prochainement disponible sur le marché belge, et il est en ce moment impossible d'en prédire la date.

- Suite à cet AR, il est toutefois possible d'importer Sativex® de l'étranger. Les documents dont le pharmacien a besoin pour l'importation sont les suivants.

(1) Une prescription au nom du patient.

(2) Une déclaration du médecin [voir à ce sujet les Folia de septembre 2013].

(3) Une autorisation d'importation qui doit être demandée par le pharmacien auprès du « Service des stupéfiants » de l'AFMPS<sup>1</sup>, vu que Sativex® est soumis à la réglementation des stupéfiants; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande.

- L'interdiction de délivrer des préparations magistrales à base de principes actifs de cannabis reste d'application.

### Quelques détails concernant la spécialité Sativex®

- Sativex® est un spray pour pulvérisation buccale à base de deux extraits de *Cannabis sativa* L. Une pulvérisation (100 µl) contient 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

- L'indication de Sativex® figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est le traitement symptomatique de spasticité modérée à sévère consécutive à la sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments contre la spasticité, et chez lesquels une amélioration cliniquement significative de la spasticité a été constatée avec Sativex® pendant une période d'essai de 4 semaines. Selon le RCP, Sativex® « doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement de cette population de patients. »

- La dose doit être fixée individuellement: on débute par une seule pulvérisation par jour, et la dose peut être augmentée après environ deux semaines, jusqu'à maximum 12 pulvérisations par jour.

1 Voir aussi le communiqué du 17/07/15 dans la rubrique "News" sur le Site Web de l'AFMPS ([www.afmips.be](http://www.afmips.be)).

## Quel est le rapport bénéfice/risque du cannabis médicinal et de Sativex® dans la prise en charge de la spasticité liée à la sclérose en plaques ?<sup>2</sup>

- Dans les Folia de mars 2009, la conclusion était que les preuves concernant l'usage de cannabis chez des patients souffrant de douleurs et de spasticité dues à la SEP sont très faibles.

- Plusieurs études randomisées, contrôlées par placebo, ont été effectuées avec Sativex®, dans lesquelles Sativex® a été ajouté au traitement existant contre la spasticité. Globalement, une amélioration cliniquement significative de la spasticité est apparue chez 35 % en moyenne des patients sous Sativex® par rapport à environ 25 % sous placebo; ceci signifie donc que dans les études, 10 patients en moyenne devaient être traités par Sativex® pour constater une amélioration chez un patient supplémentaire par rapport au placebo (*Number Needed to Treat* ou NNT = 10). Les études présentent toutefois certaines limites: entre autres une courte durée (maximum 4 mois); dans certaines études, l'emploi de doses plus élevées que celles mentionnées dans le RCP; aucun bénéfice cliniquement significatif dans trois des quatre études, mais seulement dans les méta-analyses de ces études; la méthodologie spécifique de la quatrième étude ("*enrichment design*", c.-à-d. que l'étude a été menée chez des patients dont on savait qu'ils avaient bien réagi au Sativex®, ce qui peut mener à une surestimation de l'effet et à une limitation de l'extrapolation des résultats).

- Les effets indésirables les plus fréquents avec Sativex® consistent en des vertiges, de la fatigue, une désorientation, de l'euphorie, des troubles de la mémoire et des effets gastro-intestinaux; une syncope et des effets psychiatriques tels hallucinations, délires et idées suicidaires ont également été rapportés. Il convient en outre de tenir compte des contre-indications (entre autres antécédents personnels ou

familiaux de schizophrénie; allaitement), des précautions particulières (entre autres affections cardio-vasculaires sévères; épilepsie; grossesse) et d'interactions potentielles (renforcement de l'effet sédatif en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool).

- Une revue systématique d'études randomisées sur l'utilisation medicinale de cannabinoïdes (diverses préparations parmi lesquelles aussi Sativex®, et voies d'administration) dans diverses indications, est parue récemment dans le *JAMA*<sup>3</sup>. La conclusion en ce qui concerne l'utilisation dans le cadre de la spasticité liée à la SEP est que les preuves sont de "qualité modérée". Bien qu'une amélioration ait été constatée avec les cannabinoïdes dans plusieurs études, la différence par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative dans la plupart des études. Les effets indésirables à court terme ne correspondent pas aux effets indésirables mentionnés ci-dessus. Les risques à long terme de l'utilisation de cannabis à des fins médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

## Conclusion

La place du cannabis médicinal (Sativex® étant le seul médicament enregistré, situation au 25/06/15) chez des patients atteints de SEP est actuellement difficile à déterminer en pratique clinique. Les études cliniques disponibles ont des limites, et une amélioration cliniquement significative de la spasticité n'apparaîtra probablement tout au plus que chez une minorité de patients. Sur base du coût du Sativex® dans d'autres pays<sup>4</sup>, on peut s'attendre également en Belgique à un coût élevé par rapport au coût d'autres traitements utilisés dans la spasticité due à la SEP [voir Répertoire, chapitre 10.14.]. Dans les recommandations britanniques de NICE, l'avantage potentiel de Sativex® est reconnu chez un nombre limité de patients, mais le rapport bénéfice/risque a été jugé "négatif".

2 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2012;50:141-4 (doi:10.1136/dtb.2012.11.0150); *La Revue Prescrire* 2014;34 :246-50 ; NICE guidelines: Multiple sclerosis (CG186; via [www.nice.org.uk/guidance/cg186](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186); directive complète via [www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/cg186-multiple-sclerosis-full-guideline3](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/cg186-multiple-sclerosis-full-guideline3)), octobre 2014

3 *JAMA* 2015;313:2456-73 (doi:10.1001/jama.2015.6358), avec éditorial 2431-2

4 Au Royaume-Uni, le coût s'élève à 375 euros ( $\pm$  522 euros) pour 3 flacons de 10 ml (90 pulvérisations par flacon) [*British National Formulary*, version électronique consultée le 22/06/15]. Pour une dose de 9 pulvérisations par jour, cela revient à un coût d'environ 17,5 euros par jour.