

Prise en considération des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique diabétique

Taylor Lougheed, M.D.

À propos de l'auteur



Le Dr Taylor Lougheed est un médecin de famille, urgentiste, spécialiste de la médecine sportive et des cannabinoïdes. Il vit et exerce à North Bay, en Ontario. Il a accompli ses études de médecine à l'Université Queen's, sa résidence en médecine familiale à l'Université de Toronto, et sa résidence en médecine d'urgence et compétences avancées à l'Université d'Ottawa. Médecin expérimenté dans le domaine des cannabinoïdes, il possède un cabinet où il propose des consultations et se concentre sur les affections réfractaires complexes touchant toutes les tranches d'âge. Il a donné plus de 100 conférences universitaires sur les cannabinoïdes. Le Dr Lougheed est professeur adjoint à l'École de médecine du Nord de l'Ontario et à l'Université d'Ottawa.

Affiliations

Section de la médecine d'urgence, Northern Ontario School of Medicine
Département de médecine familiale, Université d'Ottawa

Introduction

La douleur neuropathique périphérique diabétique (DNPD) est une complication majeure du diabète qui peut avoir une incidence marquée sur la qualité de vie,¹ peut entraîner une augmentation des symptômes dépressifs² et peut être difficile à traiter en raison des effets indésirables des médicaments.³ La recherche d'options thérapeutiques d'appoint pour la douleur neuropathique chronique, notamment les cannabinoïdes à usage médical, suscite donc de plus en plus d'intérêt. Bien que la pathogenèse de la DNPD ne soit pas entièrement comprise, des données probantes indiquent qu'une hyperglycémie persistante contribue à plusieurs processus menant à des lésions vasculaires, à une augmentation du stress oxydatif, et à la libération de radicaux libres et de molécules pro-inflammatoires^{4,5} — tous ces facteurs pouvant être à l'origine de symptômes de la DNPD, dont la douleur.

Les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC) est omniprésent dans l'organisme humain. Il est associé

à diverses voies systémiques, notamment celles qui interviennent dans les crises épileptiques, l'humeur, les nausées, le sommeil et la douleur. Les récepteurs cannabinoïdes, tels que le récepteur CB1, sont très présents dans le système nerveux central, où ils représentent la forme la plus courante des récepteurs couplés à la protéine G, ainsi que dans le système nerveux périphérique, habituellement dans les terminaisons nerveuses sympathiques.⁶ L'emplacement et la densité des récepteurs font du SEC une cible thérapeutique potentielle intéressante pour le traitement de la douleur neuropathique.

La plante *Cannabis sativa* est la source la mieux connue de substances chimiques cannabinoïdes, dont les deux plus courantes sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le THC a derrière lui une longue tradition d'utilisation médicinale et spirituelle dans diverses cultures, et plus généralement de substance récréative aux effets psychoactifs. Les effets indésirables sont notamment la tachycardie, l'hypotension, la fatigue, les changements d'appétit, l'anxiété, la psychose, et les troubles du jugement et de la coordination. Le CBD lui-même n'a pas d'effets psychoactifs récréatifs et son utilisation a récemment été suggérée dans un large éventail d'utilisations

Produit sur ordonnance	Teneur en THC et CBD	Présentation approuvée par Santé Canada
Nabilone	THC synthétique disponible en gélules de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
Nabiximols	Extrait végétal sous forme d'atomiseur et administré par voie oromucosale, contenant 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD par pulvérisation	Spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP), utilisation secondaire pour le traitement symptomatique d'appoint de la douleur neuropathique dans la SEP; douleur liée au cancer
Produits soumis à une autorisation	Teneur en THC et CBD	Présentation approuvée par Santé Canada
Herbe de cannabis, y compris les gélules, les huiles comestibles, les huiles topiques et les produits de vaporisation	Rapports variables. Les présentations courantes sous forme d'huile comprennent : <ul style="list-style-type: none"> • Teneur dominante en CBD dans un rapport 1:20 • Rapport équilibré 1:1 • Teneur dominante en THC dans un rapport 20:0 	Aucun; le cannabis à usage médical est réglementé, mais n'a pas d'indication spécifique approuvée

Tableau 1 : Formes légales des cannabinoïdes à usage médical au Canada.

cliniques potentielles, notamment en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.⁷

Quoique le CBD soit généralement bien toléré, certains effets indésirables courants sont la fatigue ou la sédation, la diarrhée et les changements d'appétit ou de poids.⁸ Le THC et le CBD sont tous deux métabolisés par le cytochrome P450 et pourraient donc entraîner de possibles interactions médicamenteuses.

Les cannabinoïdes à usage médical au Canada

Au Canada, les cannabinoïdes à usage médical peuvent être divisés en produits délivrés sur ordonnance et produits soumis à une autorisation (Tableau 1). Au Canada, l'usage du cannabis est officiellement légalisé à des fins médicales depuis 2001 et à des fins récréatives depuis 2018.

Les cannabinoïdes à usage médical délivrés sur ordonnance sont dotés d'un numéro d'identification de médicament (DIN), doivent être prescrits et sont délivrés en pharmacie. Ces produits font l'objet d'un processus d'approbation des médicaments de Santé Canada.

Les produits soumis à une autorisation sont réglementés par la *Loi sur le cannabis*, mais n'ont pas de numéro DIN et ne peuvent donc pas être prescrits, mais sont plutôt autorisés. Le patient est ensuite inscrit auprès d'un producteur agréé (une entreprise titulaire d'une licence légale lui permettant de produire

et de vendre des produits de cannabis extraits de plantes à des fins médicales). Les produits sont commandés en ligne et livrés directement au patient par le biais du système postal. Ces produits peuvent prendre la forme d'articles à base d'herbe séchée destinés à la combustion et à l'inhalation, d'articles de vaporisation, d'huiles destinées à être ingérées ou appliquées par voie topique, de gélules et de divers produits comestibles. Ils sont réglementés par Santé Canada, mais ne sont pas spécifiquement approuvés pour une indication particulière. En raison de la vaste hétérogénéité des souches végétales et des produits, associée à des restrictions réglementaires et légales historiques, il y a très peu d'études cliniques contrôlées à répartition aléatoire ayant évalué les cannabinoïdes à usage médical.

Cannabinoïdes à usage médical et la douleur neuropathique

Historiquement, les cannabinoïdes n'étaient habituellement pas recommandés pour le traitement de la douleur neuropathique pour des raisons de légalité, de manque de données probantes ou de préoccupations quant aux risques liés à leur utilisation. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses organisations et associations ont analysé la façon dont la documentation évoluait et ont publié des lignes directrices actualisées positionnant les cannabinoïdes

Organization	Rôle des cannabinoïdes
Société canadienne de la douleur, 2014 ⁹	3 ^e intention
Fédération européenne de la douleur (EFIC), 2018 ¹⁰	3 ^e intention
Association allemande de la douleur, 2019 ¹¹	3 ^e intention
Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), chapitre français, 2020 ¹²	Peu concluant en raison du manque de données probantes de haute qualité.
American Academy of Neurology (AAN), 2022 ¹³	Commentaire limité sur le nabilone : « probablement plus susceptible de soulager la douleur que le placebo ».

Tableau 2 : Résumé des associations et organisations internationales, et recommandations récentes sur les cannabinoïdes pour la douleur neuropathique.

comme un traitement de troisième intention pour la douleur neuropathique chronique (Tableau 2).

Les analyses qui ont permis l'élaboration de ces lignes directrices actualisées ont généralement évalué un petit nombre d'études cliniques existantes de meilleure qualité, souvent dans le cadre de l'utilisation des cannabinoïdes à usage médical délivrés sur ordonnance. Alors qu'il existe une profusion d'études sur l'animal qui démontrent l'efficacité prometteuse des cannabinoïdes pour la douleur neuropathique, le nombre d'études cliniques menées chez l'être humain demeure limité. Le résumé ci-dessous décrit plusieurs études récentes qui n'ont pas été incluses dans certaines des analyses précédentes.

- Une petite étude menée auprès de 17 patients souffrant de douleurs radiculaires lombaires chroniques a été publiée en 2018. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir une huile à base de THC ou un placebo sous forme d'huile. Le groupe recevant le THC a présenté un soulagement statistiquement significatif de la douleur perçue.¹⁴
- Une petite étude menée auprès de 29 patients atteints de neuropathie périphérique a été publiée en 2020. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir une huile topique à base de CBD ou un placebo, avec la possibilité

d'une permutation du traitement après 4 semaines. Le groupe recevant le CBD a démontré une réduction statistiquement significative de la douleur intense et aiguë, mais pas de la douleur profonde. Aucun effet indésirable n'a été observé pendant la période d'étude.¹⁵

- Deux examens des données en situation réelle issues du registre en ligne allemand de la douleur ont été publiés en 2019 et en 2022 :
 - Une publication portait sur une étude ouverte de 12 semaines menée auprès de 800 patients ayant reçu un traitement d'appoint sous forme d'un atomiseur contenant une association de THC et de CBD dans un rapport équilibré, administré par voie oromucosale pour les douleurs chroniques réfractaires et intenses. L'étude a conclu que le traitement était bien toléré et efficace, en particulier contre la douleur neuropathique.¹⁶
 - Une publication portant sur une comparaison rétrospective en situation réelle entre l'efficacité d'un traitement oral à base de THC et l'efficacité d'un traitement à base d'une association de THC et de CBD dans un rapport équilibré, administré par voie oromucosale. Chaque groupe comprenait 337 patients. L'étude a conclu à l'efficacité des deux traitements, mais l'association THC:CBD dans un rapport équilibré semblait être plus efficace et mieux tolérée.¹⁷

Il ne fait aucun doute que des études plus vastes et de haute qualité sont nécessaires pour combler le manque de connaissance en matière d'efficacité, de sélection des souches/des produits, de sélection des patients, de dosage/posologie et d'innocuité à long terme.

Considérations pratiques pour l'autorisation

La décision d'instaurer un traitement par cannabinoïdes (sur ordonnance ou soumis à une autorisation) doit être prise au cas par cas dans le cadre d'une décision commune et en fonction des caractéristiques de santé personnelles des patients, des interactions médicamenteuses potentielles, des risques d'effets indésirables, de la gravité des symptômes et de la réponse aux traitements initiaux, ainsi que du confort et de l'expertise du clinicien.

Autorisation

Les deux éléments requis pour qu'un patient puisse commander des produits de cannabis à usage médical sont l'autorisation fournie par le clinicien et l'inscription directe du patient auprès d'un producteur titulaire d'une licence. L'autorisation doit comporter

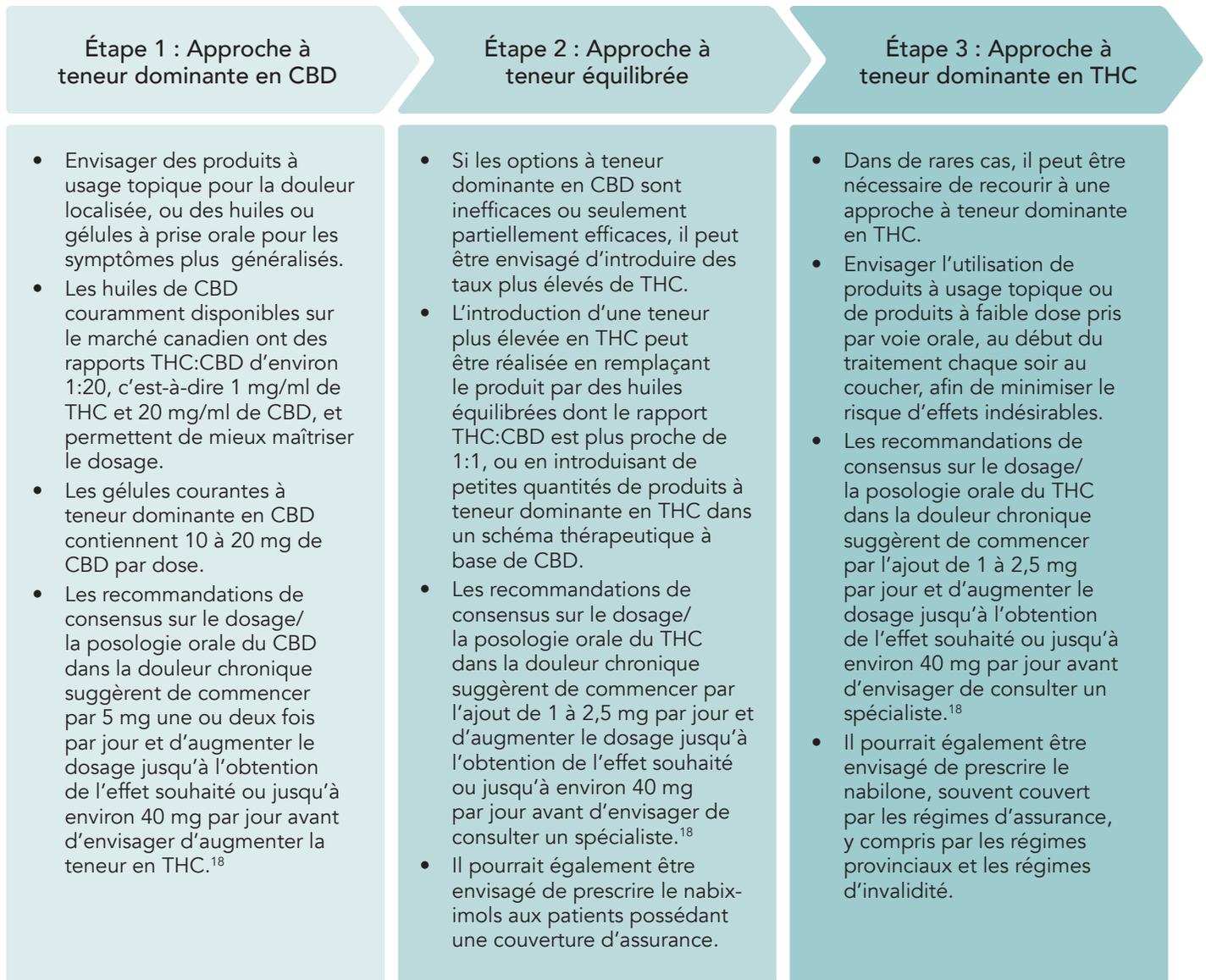


Figure 1 : Considérations posologiques par étapes. Modifiée de Bhaskar et al, 2021.¹⁸

le nom et la date de naissance du patient; la quantité d'équivalent d'herbe de cannabis séchée par jour (qui est traitée comme un quota mensuel pour les besoins de la commande); la durée de l'autorisation (jusqu'à un maximum de 12 mois) et le nom du clinicien, son numéro de licence médicale, son adresse professionnelle et sa signature. De nombreux organismes de réglementation provinciaux recommandent d'indiquer une limite de THC dans les autorisations.

Titration

Historiquement, le dosage du cannabis à usage médical dépendait du clinicien, mais au fil de l'évolution de l'expérience clinique et de la recherche dans ce domaine, la tendance s'oriente de plus

en plus vers des lignes directrices élaborées par consensus reposant sur l'expertise et la recherche. Les recommandations récemment publiées concernant le dosage/la posologie du cannabis à usage médical pour traiter la douleur chronique, qui ont été élaborées par une équipe internationale au moyen d'une méthode de Delphes modifiée,¹⁸ en sont un bon exemple. Elles ont été modifiées afin de formuler des considérations posologiques simples par étapes (Figure 1).

Options de délivrance des produits

Par le passé, seuls les produits à base d'herbe de cannabis séchée pouvaient être vendus légalement au Canada. Au fil du temps, une large gamme de produits a été développée et approuvée, notamment des options

Options de délivrance des produits

Les crèmes et huiles à usage **topique** deviennent une option de plus en plus viable et peuvent contribuer à réduire les effets indésirables systémiques. Le fait que la nature lipophile des cannabinoïdes réduise l'absorption transdermique et le rapport coût-efficacité a toujours été un sujet de préoccupation.

Les huiles ou les gélules ingérées **par voie orale** sont généralement recommandées pour les symptômes chroniques en raison de leur facilité de dosage et de prise, ainsi que de leur durée d'action prolongée. Elles sont également plus accessibles aux patients qui n'ont pas d'antécédents de tabagisme ou de vaporisation.

Les options destinées à l'**inhalation**, telles que le cannabis fumé ou vaporisé, permettent une absorption rapide et un dosage facile par les patients, mais sont associées à une durée de séjour plus courte et à des variations plus importantes des taux de cannabinoïdes dans le sang. Bien que ces produits représentent une option pour certains patients, notamment ceux souffrant de douleurs aiguës nécessitant un traitement rapide, ils sont moins souvent recommandés dans le cadre de symptômes chroniques. Le tabagisme et les autres méthodes de combustion ne sont pas recommandés en raison des risques pour la santé.

Tableau 3 : Considérations générales sur les différents mécanismes d'administration.

topiques, des huiles ou des gélules à ingérer par voie orale, et des produits de vaporisation. Bien que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne soient pas systématiquement disponibles pour chaque produit, certaines considérations d'ordre général s'appliquent pour chaque option (Tableau 3).

Résumé

Les cannabinoïdes à usage médical représentent une option d'appoint importante pour les patients présentant des symptômes persistants et inconfortables de DNP. Ils sont de plus en plus mentionnés comme option de traitement de troisième intention pour la douleur neuropathique. Tant les produits délivrés sur ordonnance que les produits soumis à une autorisation sont disponibles au Canada; mais, à l'heure actuelle, les options à teneur dominante en CBD ne sont disponibles que par le biais d'une autorisation. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour

mieux définir les options optimales de délivrance des produits, les souches et les rapports THC:CBD, le dosage/la posologie et les données d'innocuité à long terme.

Divulgations financières

Le Dr Loughheed déclare avoir reçu des honoraires de l'Ontario College of Family Physicians, de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP), de l'Université Queen's, de l'Université d'Ottawa, du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, d'Alafia Health, de Spectrum Therapeutics, de Beacon Medical et d'HEXO. Il a pris part à des conseils consultatifs pour Syqe Medical, Spectrum Therapeutics et Sanofi.

Correspondance

Dr Taylor Loughheed
Courriel : tloughheed@nosm.ca

Références

1. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab J.* 2009 Jun 1;35(3):206-213. doi:10.1016/j.diabet.2008.11.004
2. Alghafri RM, Gatt A, Formosa C. Depression symptoms in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2020 Jul 30;16(1):35-40.
3. Rosenberg CJ, Watson JC. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Feb;39(1):17-28. doi:10.1177/0309364614542266
4. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020 Apr;127(4):589-624. doi:10.1007/s00702-020-02145-7
5. Etienne I, Magalhães LV, Cardoso SA, de Freitas RB, de Oliveira GP, Palotás A, et al. Oxidative stress markers in cognitively intact patients with diabetic neuropathy. *Brain Res Bull.* 2019 Aug 1;150:196-200.
6. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 13;19(3):833.
7. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants.* 2019 Dec 25;9(1):21. doi:10.3390/antiox9010021
8. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research.* 2017 Jun 1;2(1):139-154.
9. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management.* 2014 Nov 1;19(6):328-335.
10. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018 Oct;22(9):1547-1564.

11. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W. Ein Positionspapier zu medizinischem Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten in der Schmerzmedizin. *Der Schmerz*. 2019 Oct;33(5):449-465.
12. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:325–352. doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361
13. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. J. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):31-43. doi:10.1212/wnl.0000000000013038
14. Weizman L, Dayan L, Brill S, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294.
15. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390-402.
16. Ueberall MA, Essner U, Mueller-Schwefe GH. Effectiveness and tolerability of THC: CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. *J Pain Res*. 2019;12:1577.
17. Ueberall MA, Essner U, Silván CV, Mueller-Schwefe GH. Comparison of the effectiveness and tolerability of nabiximols (THC: CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: retrospective analysis of the German pain e-registry. *J Pain Res*. 2022;15:267.
18. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res*. 2021 Dec;3(1):1-2. doi:0.1186/s42238-021-00073-1