

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 7 mars 2023

Cannabis médical et troubles du comportement associés à la démence.

Dre Sophie Pautex, Federica Bianchi

Aujourd'hui, nous allons découvrir l'histoire d'un projet sur les cannabinoïdes.

Les troubles du comportement concernent 97% des patients atteints de démence sévère, et ont un impact important sur les patients, leurs proches, et les soignants.

La prise en charge associe l'amélioration de facteurs somatiques et psychiatriques, avant d'introduire tout traitement symptomatique. Ce sont souvent des psychotropes, qui impliquent des effets secondaires et des effets limités.

Les principales indications pour l'utilisation de cannabinoïdes: Douleur chronique, épilepsie, spasticité, et lors de traitement oncologique: cachexie, nausée, vomissement.

Les autres indications sont moins significatives et disposent de moins de publications.

Dans les effets indésirables, on retrouve l'effet psychotrope, avec un temps de réaction augmenté, rarement désorientation, confusion, panique... Les effets centraux comme la sécheresse buccale seront adressés plus loin.

Il y a aussi des effets cardiovasculaires: À bas dosage, tachycardie, et à haut dosage, bradycardie ainsi que hypotension.

Il faut donc commencer à bas dosage, et rester au plus bas possible.

Des études in vitro montrent des propriétés neuroprotectrices, anti-oxydantes, immunosuppressives et anti-inflammatoires. Cela pourrait ralentir la progression de la démence.

Deux petites études sont enthousiastes pour un effet potentiel sur la plaque amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire, c'est un gros *peut-être*.

Deux autres études montrent un effet positif sur les troubles du comportement lors de démence sévère.

A l'EMS de Tilleuls, il y a de nombreux patients déments avec des troubles du comportement: déambulation mais surtout prostration, empêchant toute vie sociale.

L'étude suivante est faite dans l'objectif d'observer la présence d'une amélioration du comportement, l'apparition d'effets secondaires, ainsi que la diminution des autres traitements psychotropes.

Ce projet est devenu un travail de master pour deux étudiants en médecine ainsi que celui d'une étudiante en pharmacologie.

L'étude prospective observationnelle a mené à deux publications: [Médical cannabis and cannabinoids](#) (2019), [Frontiers](#) (2022). La deuxième présente les effets pharmacologiques et a une durée de suivi prolongée.

L'inclusion très large correspond à la population de l'EMS: démence avancée confirmée par un médecin, avec un MMSE < 10 et un représentant pour accepter l'étude.

Exclusion: adaptation fréquente des traitements, insuffisance cardiaque avancée, hypotension orthostatique, tricycliques, carbamazépine.

L'échelle de cohen-mansfield est utilisée pour évaluer les troubles du comportement. Le neuropsychiatric inventory et un échelle de mesure de la rigidité sont aussi inclus.

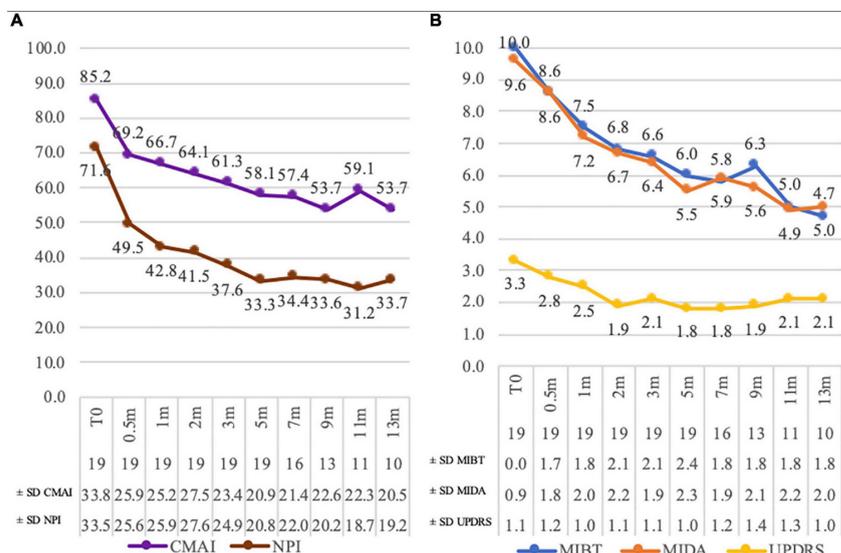
Les soignants devaient également choisir le comportement le plus handicapant du patient, et noter la difficulté engendrée entre 0 et 10.

Le traitement est introduit et titré lentement. Les doses sont réparties en trois fois. Le spray Sativex rendant l'administration difficile, une teinture puis une huile de cannabis sativa sont utilisées au dosage usuellement prescrit pour le sativex.

Les patients inclus ont un MMS moyen à 1, car rarement réalisable, et ils sont tous polymorbides. Il y a 20 patients, dont 17 sont des femmes.

Résultats

Les statistiques ne sont pas parfaites, et en partie reprises des travaux de master.



On observe toutefois une amélioration..

A)
CMAI: Cohen-Mansfield
NPI: Neuropsychiatric inventory

B)
Evaluations par les soignants (Bleu et orange)
UPDRS: score de rigidité

Les doses sont augmentées progressivement, avant d'atteindre un plateau. Après 13 mois de suivi, seul un patient est décédé, montrant une bonne longévité dans la population malgré les nombreuses affections présentes..

11 évènements sont considérés comme associés au traitement: des lésions buccales, probablement causées par la teinture dans l'alcool, résolues sous forme huileuse, ainsi que des atteintes oculaires dont la relation avec le traitement reste floue.

Etude pharmacocinétique

La question principale était celle des interactions médicamenteuses, dans une population qui est polymédiquée.

L'évaluation de la première étape du métabolisme des CYP1a2, CYP2B6, CYP2C9... est faite au cours de l'étude sur 15 patients. Ceux-ci étaient sous traitement depuis au moins 1 mois, avec un dosage stable depuis 15 jours minimum.

Une deuxième évaluation est effectuée à 6 mois. Trois patients ont arrêté un traitement entre les deux analyses: rispéridone, halopéridol, prégabaline)

Le micro-cocktail de phénotypage est administré le matin à jeun et le prélèvement à 2h.

Les résultats montrent un ralentissement dans l'activité enzymatique des cytochromes CYP1A2 et CYP2C19. Principalement CYP1A2.

CYP1A2: 5 patients sont des "poor metabolizer" à la première analyse, et 10 à la deuxième.
CYP2C19: 3 patients sont des "poor metabolizer" à la première, 5 à la deuxième.

Un ralentissement de ces cytochromes peut causer une accumulation toxique d'autres médicaments.

L'activité du CYP3A4/5 est restée stable, ce qui est surprenant car nommé par la littérature comme étant le plus probable à être affecté par les cannabinoïdes...

Selon la littérature, les cannabinoïdes par voie orale peuvent être mal absorbés. La concentration est donc vérifiée en même temps que le phénotypage, et celle-ci est bonne.

Le point de vue des soignants

- Les patientes sont plus calmes, souriantes, présentes, en contact avec leur environnement.
- 2 patientes manifestant des cris persistants ont réduit drastiquement leur fréquence, un soulagement pour l'entourage.
- 1 patiente a complètement arrêté les vomissements
- La diminution de la rigidité a facilité les soins et la mobilisation chez plusieurs patientes.
- Disparition de la constipation chez celles qui ont diminué la prise d'opioïdes.

Point de vue des proches: Aurélie Révol, sociologue, écrit deux articles après avoir interrogé les proches. Voici deux extraits:

- "Une fois [après traitement] elle a amené la main à la bouche pour tousser, j'en étais soufflé. [...] J'avais l'habitude de la voir tousser devant tout le monde. Le geste qu'elle a fait, comme on fait nous, je l'ai trouvé formidable.
Une posture sociale qui revient. Comme lorsqu'elle pose sa tête sur sa main, ce qu'elle ne faisait plus du tout." (Mariés depuis 40 ans, octogénaires)

- Depuis quelques mois on est devenus plus proches physiquement. Elle aime bien quand je la prends dans mes bras, quand je lui fais des bisous. Après c'est peut-être moi qui ai changé d'attitude, je ne sais pas. Disons que je me sens plus proche d'elle qu'à son arrivée à la résidence. Et depuis qu'elle prend cela, elle est plus épanouie, elle est moins renfermée, elle est plus ouverte aux autres. Quand elle rencontre quelqu'un, elle est tout sourire. (Mariés depuis 50 ans, octogénaires)

L'avenir

Il existe plusieurs médicaments validés en Suisse. Le problème principal est le prix de celui-ci. Le coût moyen durant l'étude était de 500 CHF par patient et par mois...

Ceux-ci ne sont pas remboursés par la caisse d'assurance. L'étude a été soutenue par une fondation privée.

La loi sur les cannabinoïdes a été modifiée: la prescription est à présent possible sans devoir passer par une validation de l'OFSP. Cependant, le remboursement reste compliqué, et demande une validation du médecin-conseil de l'assurance.

C'est une requête difficile lorsqu'il y a peu de données, raison pour laquelle une étude randomisée est en cours, comptant 5 EMS à Genève.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch