

Essai pilote Cannavap

Effacité de la prise de CBD inhalé par cigarette électronique dans la réduction de consommation en cannabis

Investigateurs :

Grégoire Cleirec, Esther Desmier, Cristina Muresan, Simon Lesgourgues,
Anais Braun, Claire Peloso, Chanaëlle Obadia

ATHS Biarritz octobre 2021



GROUPE SOS
solidarités

Avis favorable CPP Sud Ouest et Outre-Mer 1 le 15/06/2020 (CPP 1-19-041/ID3012)

IDRCB 2018-A03256-49

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Introduction

▶ Le cannabis

▶ Substance illicite la plus consommée dans le monde (World drug report 2021) (OFDT 2017)

▶ Expérimentation :

▶ 4% des 15-64 ans dans le monde

▶ 42% des 18-64 ans en France

▶ Consommation régulière :

▶ 200 millions de personnes dans le monde

▶ 11% des 18-64 ans en France



▶ Conséquences négatives (Hall 2015, Hindley 2020)

▶ Aigues : accident de la route, décompensation de pathologie psychiatrique...

▶ Au long cours : cancers, pathologies cardio-vasculaires, addiction...

Introduction

▶ Hypothèse

- ▶ Potentiel thérapeutique du CBD dans le TU cannabis
- ▶ 2 mécanismes
 - ▶ Diminution des signes de sevrage
 - ▶ Diminution des envies de consommation

▶ Objectif de l'étude

- ▶ Evaluer l'intérêt du CBD inhalé par cigarette électronique dans la réduction de consommation ou le sevrage en cannabis

▶ Objectifs secondaires

- ▶ Dose de CBD par jour pouvant être addictolytique
- ▶ Impact du CBD vapé sur la consommation de tabac
- ▶ Survenue d'effets indésirables

Généralités / Cannabidiol

► Le cannabidiol (CBD)

► 2^e cannabinoïde le plus présent dans le cannabis

► Propriétés pharmacodynamiques

► Modulateur du système endocannabinoïde : antagoniste faible de CB1 (Chye 2019)

► Agoniste sérotoninergique via les récepteurs 5-HT1a (Linge 2016)

► Modulateur allostérique des récepteurs aux opiacés μ et δ (Kathmann 2006)

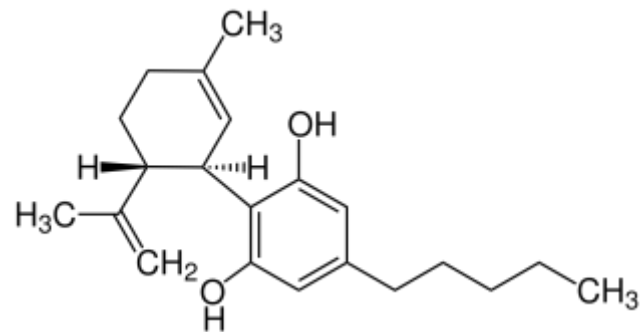
► Glutamnergiques...

► Biodisponibilité (Lucas 2018)

► 6% per os

► 31% inhalé

► Demi-vie d'élimination : 31 h



Généralités / Cannabidiol

- ▶ Sécurité d'emploi du CBD
 - ▶ Pas de risque addictogène objectivé (OMS 2018)
 - ▶ Effets secondaires (Iffland 2017, Bergamaschi 2011)
 - ▶ Irritation des voies aériennes
 - ▶ Sédation
 - ▶ Diarrhée
 - ▶ Nausée et modification de l'appétit
 - ▶ Céphalée

Généralités / Cannabidiol

▶ Effets du CBD

- ▶ Pas d'effet hédonique
- ▶ Anti-épileptique (Silva 2020)
- ▶ Hypothèses en cours de recherche : antalgique, anti-inflammatoire, anti-émétique...

- ▶ Intérêt potentiel en psychiatrie :
 - ▶ Anxiolytique entre 300mg et 600mg per os ? (Linares 2016, Bergamaschi 2011)
 - ▶ Anti-psychotique entre 150 et 1500mg de CBD per os ? (Mandolini 2018, McGuire 2018)
 - ▶ Anti-dépresseur ?

Généralités / Cannabidiol

- ▶ Intérêt du CBD en addictologie
 - ▶ Diminution des consommations sur des modèles animaux (Prud'homme 2015)
 - ▶ Diminution du craving ? (Hurd 2019)
 - ▶ Sevrage tabagique ? (Morgan 2013)
 - ▶ Décevant dans le TU cocaïne (Mongeau-Pérusse 2021, Meneses-Gaya 2020)
 - ▶ TU cannabis
 - ▶ Nabiximols (THC et CBD)
 - ▶ diminution des signes de sevrage ? (Allsop 2014)
 - ▶ maintien de l'abstinence ? (Lintzeris 2019 et 2020)
 - ▶ CBD seul
 - ▶ 2 case reports : diminution des signes de sevrage
 - ▶ à 400 à 600mg per os (Crippa 2013)
 - ▶ à 18 à 24 mg en sub lingual (Shannon 2015)
 - ▶ Essai clinique de phase 2a (Freeman 2020)
 - ▶ 48 participants
 - ▶ Suivis 4 semaines
 - ▶ Crit de jugement : nombre de jours d'abstinence et la diminution quantitative du THC-COOH urinaire
 - ▶ 400mg et de 800mg per os > 200mg ou placebo
 - ▶ Diminution des signes de sevrage et du tabac

Matériel et méthodes

- ▶ Etude pilote interventionnelle non randomisée, sans groupe contrôle, en ouvert
- ▶ Mono centrique : CSAPA 110 les Halles
- ▶ Population cible :
 - ▶ Personnes ayant une addiction au cannabis, souhaitant diminuer ou arrêter leur consommation
- ▶ Critères d'exclusion :
 - ▶ Etre mineur
 - ▶ Ne pas être francophone
 - ▶ Avoir une co-addiction autre que le tabac
 - ▶ Absence de prise en charge sociale
 - ▶ Avoir une mesure de sauvegarde de justice (tutelle, curatelle...)
 - ▶ Déclarer être enceinte ou allaiter
 - ▶ Pathologie psychiatrique rendant la compréhension ou le suivi difficile

Matériel et méthodes

- ▶ Critère de jugement principal :
 - ▶ Diminution d'au moins 50% de la consommation déclarée de cannabis
 - ▶ Critère souvent utilisé dans les études sur l'efficacité de la e-cig dans la diminution du tabac (Hartmann-Boyce 2016)
- ▶ Critères de jugement secondaires :
 - ▶ Quantité de CBD inhalé (mg/j)
 - ▶ Argent dépensé pour le cannabis (€/j)
 - ▶ Toxiques urinaires qualitatifs
 - ▶ EVA des envies de cannabis
 - ▶ EVA de l'intensité des symptômes de sevrage
 - ▶ Cannabis Withdrawal Scale (CWS)
 - ▶ Intensité des symptômes de sevrage (de 0 à 190)
 - ▶ Impact de ces symptômes sur la vie quotidienne (de 0 à 190)
 - ▶ Cigarettes fumées / j
 - ▶ CO expiré
 - ▶ Effet indésirables
 - ▶ Prescription de traitement(s) symptomatique(s) des signes de sevrage en cannabis

Matériel et méthodes

- ▶ Inclusion de 20 usagers
- ▶ Cigarette électronique fournie contre caution (20€)
- ▶ Liquides de vape au CBD
 - ▶ 33,3 mg/ml ; 66,6 mg/ml ; 100 mg/ml
 - ▶ Fruits rouge, cannabis ou tabac
 - ▶ Avec nicotine à 6 mg/ml
- ▶ Durée du suivi : 12 semaines
 - ▶ Consultation médicale 1 fois / semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines
 - ▶ Entretien IDE à chaque présentation au CSAPA (min 1x/semaine)
 - ▶ Réévaluation de la concentration en CBD du liquide tous les 7 jours (état d'équilibre pharmacodynamique du CBD)



Matériel et méthodes

▶ Analyses statistiques

▶ Descriptives

- ▶ Variables quantitatives : moyenne, médiane, interquartiles
- ▶ Variables qualitatives : fréquence, pourcentage

▶ Analyse bivariée

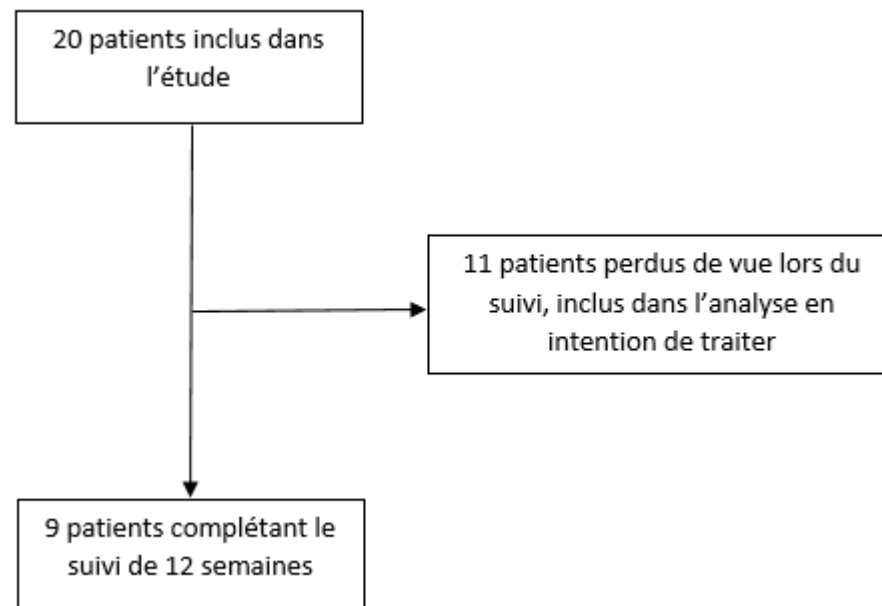
- ▶ Chi2 ($n > 10$, effectifs $\neq 0\%$ et 100%)

▶ Analyse multivariée

- ▶ 2 groupes : CJP + , CPJ -
- ▶ Test de Fischer

Résultats

- ▶ Suivi des participants du 27/10/20 au 12/05/21
- ▶ Rétention dans le suivi = 45%



CARACTERISTIQUES		N = 20
GENRE	Homme	18 (90%)
	Femme	2 (10%) ←
AGE		36 (32, 48)
STATUT MARITAL	Célibataire	16 (80%) ←
	En couple	4 (20%)
CATEGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE		
	Agriculteur	0 (0%)
	Artisan/commerçant, chef d'entreprise	5 (25%)
	Cadres	8 (40%) ←
	Profession intermédiaire	0 (0%)
	Employé	4 (20%)
	Ouvriers	3 (15%)
	Retraité	0 (0%)
	Inactif	0 (0%)
EN ACTIVITE PROFESSIONNELLE		
	Non	7 (35%)
	Oui	13 (65%) ←
LOGEMENT		
	Propriétaire	3 (15%)
	Locataire	13 (65%)
	Foyer	3 (15%)
	Sdf	1 (5.0%)
COUVERTURE SOCIALE		
	CPAM + mutuelle	10 (50%)
	CPAM sans mutuelle	1 (5.0%)
	CMU + mutuelle	1 (5.0%)
	CMU + CSS	6 (30%)
	Aide médicale d'état (AME)	2 (10%)
COMORBIDITE PSYCHIATRIQUE		
	Aucun	7 (35%) ←
	Trouble de l'humeur	9 (45%)
	Trouble anxieux	4 (20%)
	Psychose	0 (0%)
CONSUMMATEURS DE CIGARETTES		
EXPERIMENTATION ANTERIEURE DE LA VAPE		
EXPERIMENTATION DU CBD		
CARACTERISTIQUES DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS		
	Age du début de consommation	16 (12, 21)
	Age à la perte de contrôle	25 (18, 30)
TYPE DE PRODUIT / MODALITE DE CONSOMMATION		
	Résine	6 (30%)
	Fleurs de cannabis	1 (5.0%)
	Résine et fleurs	13 (65%)
Mode de consommation		
	Joint	19 (95%) ←
	Vaporisateur	0 (0%)
	Autre	1 (5.0%)
	Nombre de joints quotidiens	6.7 (4.8, 8.5) ←
	Somme quotidienne dépensée (€)	10.75 (0, 23)
OBJECTIF ADDICTOLOGIQUE		
	Abstinence	13 (65%) ←
	Consommation contrôlée	7 (35%)

Résultats

- ▶ Critère de jugement principal
 - ▶ Atteint par 30% des participants en ITT
 - ▶ 67% en per-protocole (6 participants sur 9)
- ▶ Arrêt total du cannabis pour 3 patients (15%)

	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 6	Semaine 8	Semaine 10	Semaine 12
Diminution \geq 50% de joints quotidiens	6 (30%)	5 (25%)	8 (40%)	6 (30%)	5 (25%)	4 (20%)	6 (30%)
Diminution \leq 50% de joints quotidiens	14 (70%)	15 (75%)	12 (60%)	14 (70%)	15 (75%)	16 (80%)	14 (70%)
Nombre total	18	15	15	12	11	9	9
Perdus de vue	2	5	5	8	9	11	11

Nombre de participants (pourcentage de l'effectif)

Résultats

► Critères de jugement secondaires

Tableau 4. Évolution des consommations à l'inclusion et à 12 semaines

Caractéristiques	INCLUSION (N = 20 ¹)	12 SEMAINES (N = 20 ¹)
Nombre quotidien de joints	6.70 (3.42)	3 (3)
<i>Perdus de vue</i>		11
Somme quotidienne dépensée pour le Cannabis (€)	10.8 (5.8)	4.2 (4.8)
<i>Perdus de vue</i>		11
Concentration quotidienne de CBD inhalé (mg/j)	56 (48)	216 (125)
<i>Perdus de vue</i>		11
Taux monoxyde de carbone		
0 à 4 ppm	4 (21%)	2 (25%)
5 à 9 ppm	1 (5,3%)	2 (25%)
10 à 14 ppm	5 (26%)	3 (38%)
15 à 24 ppm	5 (26%)	0 (0%)
>24 ppm	4 (21%)	1 (12%)
<i>Perdus de vue</i>		12
Nombre de cigarettes quotidienne	7 (6)	2.67 (2.50)
<i>Perdus de vue</i>		11

¹ moyenne (ET) ; n (%)

Résultats

► Critères de jugement secondaires

	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 6	Semaine 8	Semaine 10	Semaine 12
Irritation des voies aériennes	3 (18%)	2 (13%)	1 (6,7%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	1 (11%)	1 (11%)
Fatigue	2 (12%)	3 (20%)	1 (6,7%)	2 (17%)	2 (18%)	1 (11%)	1 (11%)
Diarrhée	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Aucun effet indésirable	11 (65%)	10 (67%)	13 (87%)	9 (75%)	8 (73%)	7 (78%)	7 (78%)
Nombre de participants suivis	18	15	15	12	11	9	9

Nombre de participants (%)

Tableau 5 : effets indésirables du CBD lors du suivi

Résultats

► Critères de jugement secondaires

Tableau 3. Évolution de la consommation de CBD pendant le suivi

	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 6	Semaine 8	Semaine 10	Semaine 12
Liquide à 33,3 mg/ml ⁽¹⁾	18 (100)	7 (47)	2 (13)	2 (17)	0	0	0
Liquide à 66,6 mg/ml ⁽¹⁾	0	7 (47)	10 (67)	2 (17)	3 (27)	1 (11)	1 (11)
Liquide à 100 mg/ml ⁽¹⁾	0	1 (6.7)	3 (20)	8 (67)	8 (73)	8 (89)	8 (89)
Nombre total de participants	18	15	15	12	11	9	9
Perdus de vue	2	5	5	8	9	11	11
CBD consommé par participants (mg/j) ⁽²⁾	56 (48)	123 (130)	149 (129)	190 (197)	190 (197)	235 (190)	216 (125)

⁽¹⁾ n (%); ⁽²⁾ moyenne (écart-type)

► Analyse multivariée

- A S4, les participants CJP+ avaient une consommation moyenne de CBD significativement plus importante que les autres (221 mg/j contre 66mg/j) (p=0,009)

Discussion

- ▶ 2e étude clinique évaluant le CBD dans le TU cannabis
- ▶ 1^e étude clinique à évaluer le CBD vapé dans un TUS
- ▶ Limites
 - ▶ Méthodologiques
 - ▶ Faible nombre de participants
 - ▶ Design non randomisé, sans groupe contrôle, ouvert
 - ▶ Mesure de la consommation du cannabis (Loflin 2020)
 - ▶ Variabilité inter-individuelle importante de la quantité de cannabis dans 1 joint
 - ▶ Absence de critères pertinents objectifs de réduction de consommation
 - ▶ Déclaratif
 - ▶ Biais de sélection
 - ▶ 75% expérimentateurs de vape
 - ▶ 50% expérimentateurs de CBD

Discussion

- ▶ Quantité de CBD intéressante dans la réduction de consommation en cannabis
 - ▶ Convergence des 3 groupes vers 200mg/j en fin d'étude
 - ▶ Concentration intéressante des liquides de vape
 - ▶ Peu d'utilisation du liquide à 33,3mg/ml
 - ▶ Avec une concentration de 50mg/ml, 200mg de CBD = 4ml
 - ▶ Concentration minimale pour une étude plus grande ampleur : 60 mg/ml
- ▶ Variabilité du CBD réellement absorbé entre participants ?
 - ▶ Selon utilisation de la cigarette électronique
 - ▶ Mais vape = outil d'auto-titration

Conclusion

- ▶ A 12 semaines, 30% des participants avaient réussi à diminuer d'au moins 50% leur consommation de cannabis
 - ▶ Intérêt du CBD dans le TU cannabis
- ▶ Intérêt de la voie inhalée dans l'usage du CBD
 - ▶ Auto-titration en CBD en fonction des symptômes de sevrages et envies de consommation
- ▶ Nécessité de poursuivre l'évaluation du CBD
 - ▶ Etude de plus grande envergure, multicentrique, avec randomisation, et versus placebo