



**Ministère de la Santé et des Services sociaux**

Direction générale de la coordination, de la planification, de la performance et de la qualité

# Outiller les CER pour l'évaluation d'essais cliniques avec le cannabis

Jenny Kaeding et Nadine Gagnon

Direction de la qualité des données, de la recherche et de la coordination interne

**Journées d'étude des comités d'éthique de la recherche et de leurs partenaires 2019**



## Conflit d'intérêts

Aucun

## Mise en garde

Les présentatrices ne sont pas des expertes dans le domaine de la recherche sur le cannabis.

Elles se voient plutôt comme des facilitatrices de la discussion se tenant aujourd'hui.



# Plan de la présentation

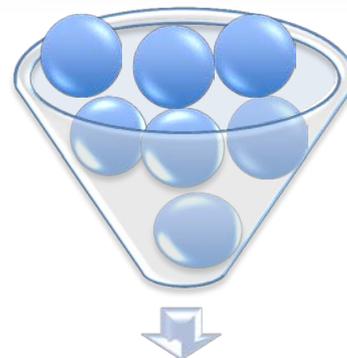
- Mise en contexte : la recherche sur le cannabis avant et après la légalisation;
- Financement de la recherche sur le cannabis et thématiques principales;
- Enjeux éthiques potentiels;
- Discussion de cas.

## La recherche avant la légalisation

- Recherche scientifique très limitée en raison du caractère illicite de la substance.
- Objectifs principaux :
  - Effets psychoactifs (É-U : effets néfastes);
  - Cannabis médical.

## La recherche avant la légalisation

Revue systématique  
réalisée en 2015\*) :  
Effets thérapeutiques  
et effets secondaires  
du cannabis



79 études cliniques  
incluant 6462  
participants

\*)Whiting P.F. et al. Journal of the American Medical Association. 2015; 313(24): 2456-2473

## La recherche avant la légalisation

Indications thérapeutiques étudiées :

<ul style="list-style-type: none"><li>• Nausées et vomissements secondaires à la chimiothérapie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Problèmes de spasticité dus à la sclérose en plaques ou paraplégie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stimulation de l'appétit chez patients avec VIH/SIDA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dépression</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Douleur chronique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles anxieux</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glaucome</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles du sommeil</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Psychose</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de la Tourette</li></ul>

## La recherche avant la légalisation

- Attention :  
Même si l'utilisation de cannabis à des fins médicales est autorisée et légale, le cannabis n'est pas approuvé par Santé Canada pour usage thérapeutique en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*.

#### Cannabis à des fins non médicales (Loi sur le cannabis)

- Catégories limitées initialement (frais, séché, huile, plantes et graines); comestibles et concentrés 1 an plus tard
- L'autorisation d'un praticien de la santé n'est **pas** requise
- **Aucun examen préalable à la commercialisation** visant à l'innocuité et à l'efficacité
- Exigences liées à la qualité et à la sécurité en vertu de la Loi sur le cannabis
- **Ne peut pas** faire l'objet d'allégations santé

#### Cannabis à des fins médicales (Loi sur le cannabis)

- Mêmes catégories limitées que le cannabis à des fins non médicales (frais, séché, huile, plantes et graines); comestibles et concentrés 1 an plus tard
- L'autorisation d'un praticien de la santé **est** requise
- **Aucun examen préalable à la commercialisation** visant à l'innocuité et à l'efficacité
- Exigences liées à la qualité et à la sécurité en vertu de la Loi sur le cannabis
- **Ne peut pas** faire l'objet d'allégations santé

#### Produits de santé contenant du cannabis (Loi sur le cannabis et LAD)

- Aucune restriction sur les catégories de produits qui peuvent être approuvées en vertu de la LAD (p. ex. formes posologiques des drogues sur ordonnance)
- La supervision d'un praticien **est** requise (c.-à-d. médicaments d'ordonnance)
- **Examen préalable à la commercialisation** visant à l'innocuité, à l'efficacité et à la **qualité**, conformément à la LAD
- La fabrication doit respecter les exigences de qualité et de sécurité prescrites par la LAD et la Loi sur le cannabis
- **Peut** faire l'objet d'allégations santé, si elles sont autorisées

## Médicaments homologués au Canada\*

- Marinol<sup>®</sup> (capsules de THC synthétique) :  
Anorexie – sida; nausées et vomissements sévères – chimiothérapie;  
Volontairement retiré du marché par le fabricant en 2012;
- Sativex<sup>®</sup> (vaporisateur buccal; ratio 1:1 de THC:CBD) :  
Spasticité, douleur neuropathique - sclérose en plaques;  
Analgésique d'appoint – cancer;
- Cesamet<sup>®</sup> (nabilone = cannabinoïde synthétique) :  
Nausée et vomissement chimiothérapie anticancéreuse.

\* homologués en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*

## Légalisation

- 17 octobre 2018 :  
Entrée en vigueur - légalisation + réglementation  
→ légalisation de produits du cannabis à usage non médical

## Légalisation : changements pour la recherche

- Potentiellement plus d'individus utilisant le cannabis :

Recherche = source d'informations importante

→ Évolution du cadre légal + encadrement de la consommation + orientation de la prévention;

- Plus de sources de financement (publiques et privées).

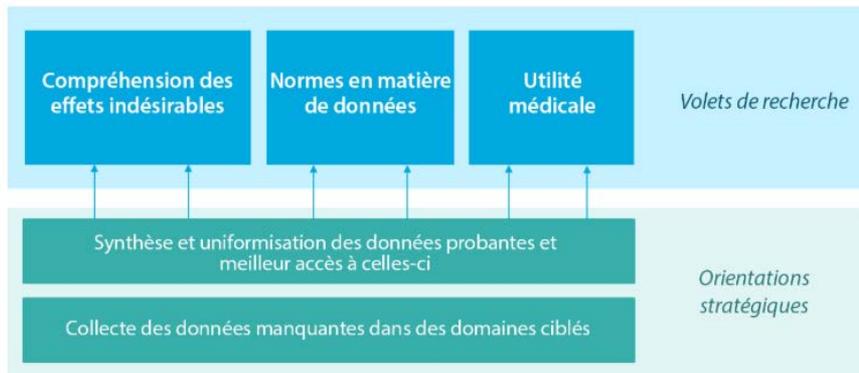


# Subventions à la recherche sur le cannabis

- Subventions spécifiques destinées à la recherche sur le cannabis;
- Subventions destinées plus généralement à l'usage et à la dépendance aux substances;
- Programmes de subventions non-spécifiques.

# Subventions - recherche cannabis

## Stratégie de recherche intégrée sur le cannabis des IRSC



Possibilité de financement	Concours	Décisions de financement
<a href="#">Subvention d'équipe : partenariats pour l'évaluation des politiques sur le cannabis</a> <ul style="list-style-type: none"> <li><a href="#">Outil d'établissement de liens</a></li> </ul>	201910CPV	
<a href="#">Subvention d'équipe : Recherche sur le cannabis dans des domaines prioritaires</a>	201910TCP	
<a href="#">Subvention catalyseur : Recherche sur le cannabis : domaines prioritaires urgents</a>	201810CRU	<a href="#">Voir</a>
Subvention catalyseur : Recherche sur le cannabis - Cannabis et santé mentale	201810CU1	<a href="#">Voir</a>
Subvention catalyseur : Recherche sur le cannabis - Cannabis et gestion de la douleur	201810CU2	<a href="#">Voir</a>
Subvention catalyseur : Recherche sur le cannabis - Cannabis et consommation d'autres substances	201810CU3	<a href="#">Voir</a>
<a href="#">Autre : Le cannabis et le traitement du TSPT chez le personnel militaire et les anciens combattants</a>	201809BIS	<a href="#">Voir</a>
<a href="#">Subvention catalyseur : Recherche interventionnelle en santé des populations liée à la légalisation du cannabis</a>	201708SHI	<a href="#">Voir</a> <a href="#">Infrastructure de données</a> <a href="#">Populations des Premières Nations, des Inuits, des Métis ou aux populations autochtones urbaines</a>

## Fonds de recherche Québec – Santé (FRQS)

- Aucun programme spécifique en cours;
- Financement indirect, par exemple :
  - Centres de recherche;
  - Unité de soutien de la Stratégie de recherche axée sur le patient (SRAP).

## Ministère de la Santé et des Services sociaux

- Forum d'experts (juin 2017)\* :  
Garder la recherche à l'avant-plan pour tous les aspects (surveillance, bénéfiques, effets négatifs) afin de s'assurer que de nouvelles connaissances permettent d'améliorer le cadre législatif.
- Loi encadrant le cannabis :  
Création du *Fonds de prévention et de recherche en matière de cannabis* au MSSS.

\* Actes du Forum d'experts sur l'encadrement du cannabis au Québec (MSSS, 2017)

## MSSS

- Financement par les revenus du Fonds\* :
  - Activités / programmes de surveillance et de recherche : effets du cannabis sur l'état de santé de la population;
  - Soins curatifs - usage du cannabis;
  - Activités / programmes de prévention + promotion de la santé.

\* Loi encadrant le cannabis

# Thématiques importantes – recherche Santé publique :

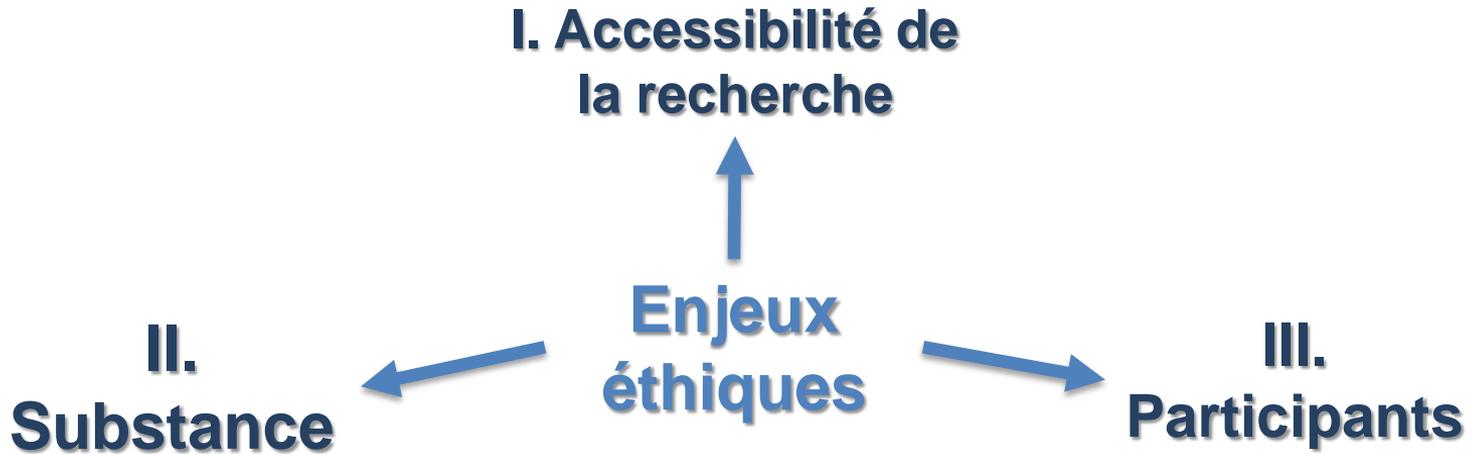
Les effets et les risques du cannabis sur la santé des utilisateurs;

- Les effets sur la santé de différents modes de consommation (fumé, vapoté, ingéré, etc.);
- Les effets sur certaines populations et groupes vulnérables (jeunes / autochtones / santé mentale / femmes enceintes);
- Les trajectoires de surconsommation des personnes toxicomanes ou à risque de le devenir;
- Les taux de THC et de CBD dans le cannabis légal à établir en fonction des risques encourus.

## Thématiques importantes – recherche (suite) :

- Le développement, l'implantation et l'évaluation d'interventions pour réduire l'usage de cannabis, spécifiquement chez les jeunes à risque;
- Le développement et la validation d'outils pour soutenir l'intervention dans les différents milieux concernés;
- L'acceptabilité et les représentations sociales de la consommation de cannabis ;
- Les risques liés à la conduite avec capacité affaiblie par le cannabis;
- La consommation en lien avec la santé et la sécurité au travail.

# Enjeux éthiques



# I. Accessibilité limitée de la recherche

- Encadrement très stricte de l'entreposage et de l'utilisation des produits
  - = plusieurs permis particuliers nécessaires :
    - Université / établissement;
    - Santé Canada :
      - Licence de recherche sur le cannabis;
      - Demande d'essai clinique si produit de cannabis donné à des participants humains.

# Accessibilité limitée de la recherche

- Accès des chercheurs à l'argent :
  - Financement public très limité;
  - Objets de recherche prédéterminés  
↔ santé publique  
≠ liberté académique

# Accessibilité limitée de la recherche

- Financement des essais cliniques par des compagnies de cannabis :  
  
« Is it ethical to accept a study for publication that has been supported by for-profit cannabis corporations whose products have an unknown and potentially negative impact on human health? »\*

\* Burnham E.L. AnnalsATS. 2019; 16(3): 396

- Financement par des compagnies de cannabis :
  - Parallèle utilisé : aucun financement accepté de compagnies de tabac  
(Politiques de fondations soutenant la recherche, de journaux scientifiques)
  - Toutefois : Produit à fumer / à vapoter comme le tabac ↔ applications médicales  
(Parallèle : recherche académique financée par des compagnies pharmaceutiques)

- Financement par des compagnies de cannabis :
  - De plus : le financement par des sources commerciales pourrait apporter des biais aux chercheurs et ébranler la confiance dans les résultats;
  - Aussi : certaines compagnies de cannabis appartiennent à des compagnies de tabac, donc financement inacceptable;
  - De surcroît : Acquisition de compagnies de cannabis par le crime organisé.

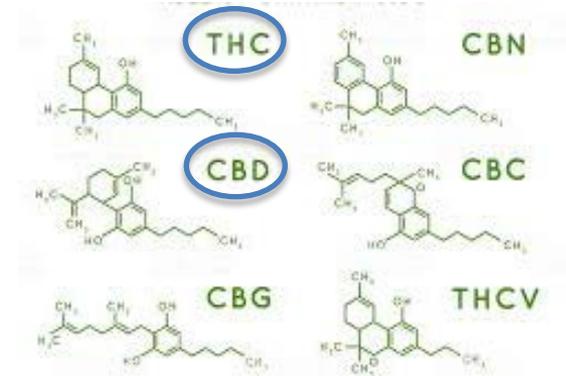
- Risque de « Tourisme scientifique » de la part de chercheurs des États-Unis ?



## II. Substance

Cannabis = produit naturel  
≠ bien étudié

→ Méconnaissance des composés actifs;  
+ effets néfastes potentiellement causés  
par d'autres composés.



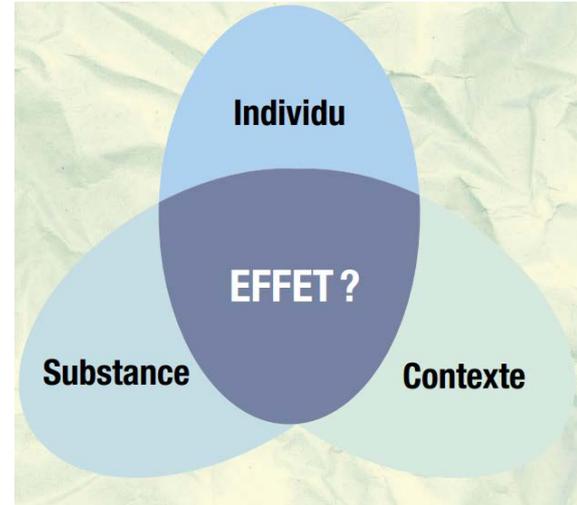
➡ Possibilité d'émergence de nouveaux risques

# Effets très variables entre les personnes

↔ Loi de l'effet :

Impact :

- Plan d'étude;
- Puissance statistique;
- etc.



## Limites de la recherche :

Peut seulement viser les substances actuellement disponibles sur le marché légal

→ pas de données sur les substances à venir :

Puissance (?) Dangereusité (?)

## Approvisionnement :

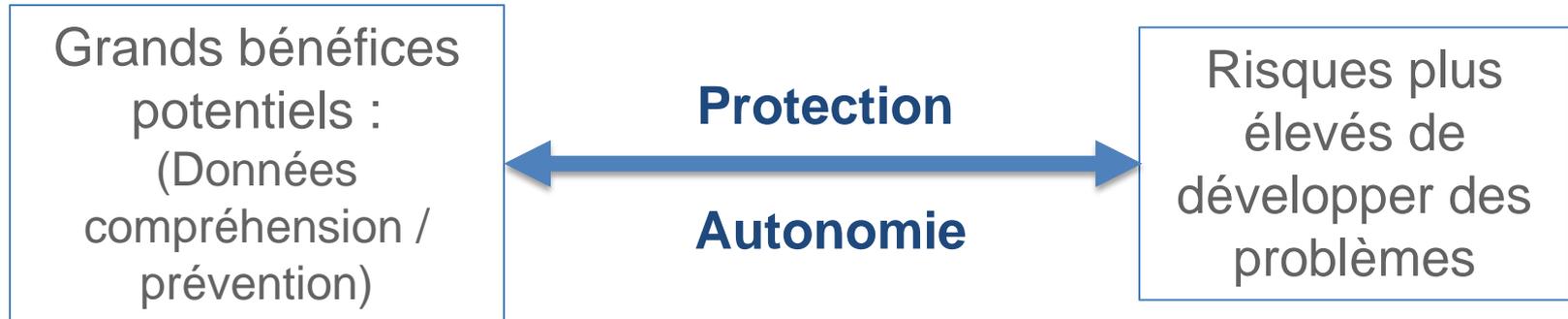
- Quantités suffisantes?
- Choix d'un produit « représentatif » :

Produit naturel	↔ THC de synthèse
Conditions variables	↔ Conditions contrôlées
Représentativité « terrain »	↔ Résultats significatifs

→ Nécessité d'une approche plus pragmatique

### III. Participants

Administration de cannabis à des populations vulnérables :



↔ **Recherche sur les médicaments et femmes enceintes**

## Administration de cannabis à des sujets sains :

- Introduction à une substance qui pourrait causer une dépendance

➔ **Enjeu de non-malfaisance?**

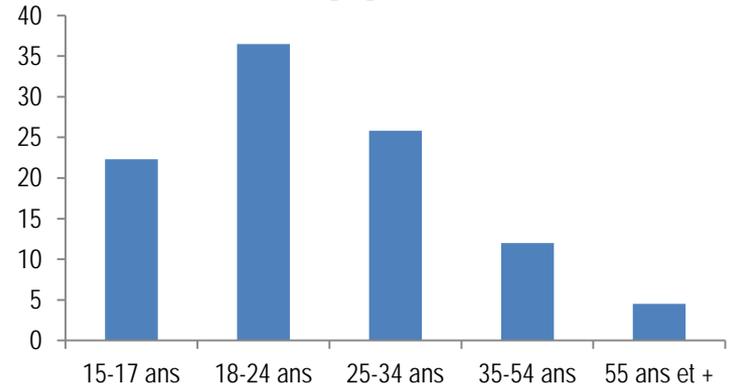
- Solution possible : ne pas inclure des personnes n'ayant jamais consommé?

Mais : potentiellement biais de sélection, donc représentativité des résultats incertaine

## Administration de cannabis à des mineurs :

- Légalement impossible
  - pas de données
  - ↔ population importante dans la consommation du cannabis

Consommation de cannabis chez les Québécois [%]<sup>\*)</sup>



- Alternative : Études observationnelles?

\* Institut de la statistique du Québec : Enquête québécoise sur le cannabis (2018)

- Alternative : Études observationnelles pour obtenir des données sur la consommation illégale?
  - Nouvel enjeu : préservation de la confidentialité et respect de la vie privée

## Recherche interventionnelle (traitement de la dépendance)

- Nouvelle approche :  
Arrêter la consommation → consommation moins à risque
- Problème : potentiellement perçu comme un encouragement à la consommation (ligne très mince)  
→ Importance de la présentation adéquate de l'étude

## Recherche interventionnelle (suite) :

- Participation = accès à des soins  
↔ encouragement indu (motivation basée sur l'espoir)  
→ **Importance de la bonne présentation du projet;**
- Aptitude de consentir à la participation  
↔ personnes intoxiquées (vulnérabilité, caractère libre et éclairé du consentement)

# Cas #1 : Effets de la fumée secondaire du cannabis

Rationnelle :

- Peu de données scientifiques sur les risques à la santé d'une exposition à la fumée secondaire ou tertiaire du cannabis;
- Présence possible de quelques composés nocifs dans la fumée secondaire du cannabis en plus grande quantité que dans du tabac.

## Rationnelle (suite) :

- Présence possible de cannabinoïdes ou de leurs métabolites à des concentrations excédant parfois la limite pour le dépistage positif chez des sujets exposés à la fumée secondaire du cannabis en milieu restreint.

→ **Étude de faisabilité**

## Objectifs :

- Valider les méthodes et outils;
- Permettre de sélectionner des indicateurs de santé pertinents et de valider les temps de collecte des différentes mesures;
- Évaluer l'effet de certaines caractéristiques individuelles sur les mesures biologiques  
→ populations à recruter.

- Recrutement : 12 participants (H/F) volontaires;
- Critères d'inclusion :
  - Avoir entre 18 et 35 ans;
  - Non-fumeur;
  - Ne pas avoir consommé de cannabis lors des trois derniers mois;
  - Présenter un IMC normal.

- Critères d'exclusion :
  - Problèmes cardio-vasculaires diagnostiqués;
  - Problèmes respiratoires diagnostiqués;
  - Problèmes de sécheresse oculaire;
  - Médication chronique;
  - Consommation actuelle de cannabis;
  - Grossesse ou allaitement;
  - Historique médical d'anémie, hémophilie, hépatite, épilepsie ou diabète;

- Critères d'exclusion (suite) :
  - Ne pas rencontrer les conditions d'admission suite aux tests (état neuropsychologique) effectués;
  - Ne pas être exposé à la fumée secondaire de cannabis sur une base régulière.

- Méthodologie :
  - Essai croisé randomisé en double insu;
  - Exposition pendant deux heures à la fumée secondaire de cannabis (concentration prédéfinie de THC et CBD) ou placebo dans une pièce de 670 pi<sup>3</sup> au CR;
  - Exposition en groupe de deux individus (H/F) à deux occasions différentes séparées par une période minimale de sept jours;
  - Quantification de certains cannabinoïdes et leurs métabolites dans les fluides corporels (sang / urine);
  - Évaluation des effets neuropsychologiques;
  - Évaluation de paramètres physiologiques (par ex. fréquence cardiaque).

**Cas #1 : Quels enjeux éthiques supplémentaires identifiez-vous?**

## Cas #2 : Effet du cannabis médical sur la pharmacocinétique d'irinotecan et de docetaxel

- Utilisation de cannabis médical lors de la chimiothérapie;
- Problème : les cannabinoïdes semblent être capables de moduler l'activité de plusieurs enzymes de détoxification de la famille cytochromes P450 (CYP) qui sont impliqués dans le métabolisme de 37 % des médicaments anticancer.

- Étude réalisée au Centre Médical Universitaire Erasmus MC de Rotterdam, Pays-Bas;
- Population : 24 patients atteints de cancer;
- Traitements : Cycle de chimiothérapie i.v. +/- cannabis médical infusé (tisane) pendant 15 jours consécutifs;
- Détermination du profil pharmacocinétique de l'irinotecan et du docetaxel.

## Mesures de réduction des risques :

- Population :
  - Patients avec cancer métastatique réfractaire au traitement conventionnel;
  - Exclusion des patients avec antécédents ou consommation courante de cannabis.

## Mesures de réduction des risques (suite) :

- Ajustement possible de la dose :
  - Traitement avec cannabis : un sous-groupe de trois patients = 75 % de la dose prévue d'irinotecan ou de docetaxel;
  - Analyse intérimaire des données d'innocuité et pharmacocinétiques.

**Cas #2 : Quels enjeux éthiques supplémentaire  
identifiez-vous?**

- **Sylvain Charbonneau**  
Fonds de recherche du Québec
- **Stéphanie Gormley**  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
- **Didier Jutras-Aswad**  
Département de psychiatrie, Université de Montréal
- **Émilie Rochette et Julie Rousseau**  
Direction générale de la santé publique, MSSS
- **Chercheur à ne pas identifier**



# Commentaires et questions