



## Cannabinoïdes médicales



Barbara Broers

*Colloque SMPR le 15 juillet 2015*

## Pour bien commencer.....

Qu'est-ce que vous évoque le mot.....

- Opiacés?
- Somnifères?
- Cannabis?

## Opiacés....



## De l'autre côté des opiacés



Am. J. Ph.] [December, 1901

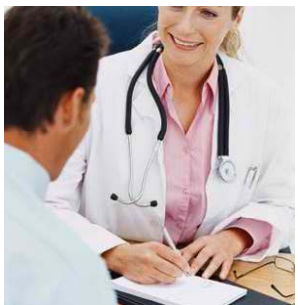
**BAYER Pharmaceutical Products**  
**HEROIN—HYDROCHLORIDE**  
 is pre-eminently adapted for the manufacture of cough elixirs, cough balsams, cough drops, cough lozenges, and cough medicines of any kind. Price in 1 oz. packages, \$4.85 per ounce; less in larger quantities. The efficient dose being very small (1-48 to 1-24 gr.), it is

**The Cheapest Specific for the Relief of Coughs**  
 (In bronchitis, phthisis, whooping cough, etc., etc.)

WRITE FOR LITERATURE TO  
**FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD COMPANY**  
 SELLING AGENTS  
 P. O. Box 2100 40 Stone Street, NEW YORK



## Somnifères....



## De l'autre côté des somnifères



## Cannabis.....



## De l'autre côté du cannabis



## In the news!



Mai 2015



Juin 2015

## Communiqué aux médias de l'OFSP, 23/6/2015

### Applications médicales du cannabis

Berne, 23.06.2015 - L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a fait analyser l'utilisation médicale du cannabis. Cette substance déploie des effets positifs, en particulier dans la lutte contre les douleurs chroniques ou liées à un cancer et les spasmes causés par la sclérose en plaque. Ces résultats seront désormais pris en compte lors de l'octroi d'autorisations exceptionnelles.

La consommation de cannabis est interdite en Suisse. Cependant, l'OFSP peut accorder des autorisations exceptionnelles pour des utilisations médicales limitées. Afin de mieux cibler encore ces autorisations, l'office a commandé une étude systématique des effets positifs et négatifs de cette substance lorsqu'elle est utilisée à des fins médicales.

Cette méta-analyse, qui comprend aussi un volet statistique, porte sur 79 essais cliniques effectués avec plus de 6000 sujets. Elle arrive à la conclusion que la consommation de cannabis atténue certains symptômes, mais les statistiques ne confirment pas toutes les indications étudiées. L'effet positif est bien étayé pour les neuropathies chroniques, les douleurs liées à un cancer, les spasmes provoqués par la sclérose en plaque, la nausée causée par la chimiothérapie, la perte de poids chez les sidéens, les troubles du sommeil et le syndrome de Gilles de la Tourette. Par contre, le cannabis déploie le moins d'effet sur les symptômes d'anxiété. Les effets secondaires constatés à court terme étaient, par exemple, la sécheresse buccale, la fatigue, la nausée et la somnolence.

Les résultats de cette étude montrent que le cannabis renferme un potentiel thérapeutique prometteur dans l'ensemble. L'OFSP en tiendra désormais compte lors de l'octroi d'autorisations exceptionnelles.

## JAMA The Journal of the American Medical Association

Home Current Issue All Issues Online First Collections CME Multimedia

June 23/30, 2015, Vol 313, No. 24 >

< Previous Article

Full content is available to subscribers

Subscribe/Learn More

Next Article >

Original Investigation | June 23/30, 2015

### Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD<sup>1,2,3</sup>; Robert F. Wolff, MD<sup>3</sup>; Sohan Deshpande, MSc<sup>3</sup>; Marcello Di Nisio, PhD<sup>4,5</sup>; Steven Duffy, PgD<sup>3</sup>; Adrian V. Hernandez, MD, PhD<sup>6,7</sup>; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD<sup>8</sup>; Shona Lang, PhD<sup>3</sup>; Kate Misso, MSc<sup>3</sup>; Steve Ryder, MSc<sup>3</sup>; Simone Schmidtkofer, MSc<sup>9</sup>; Marie Westwood, PhD<sup>3</sup>; Jos Kleijnen, MD, PhD<sup>3,10</sup>

[+] Author Affiliations

JAMA. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358.

Text Size: A A A

## Plan

- Cannabinoïdes et cannabis
  - Récepteurs CB1 et CB2, THC et CBD
- Usage médical de cannabis
  - Effets recherchés et conséquences
  - Indications thérapeutiques
- Accès au cannabis et cannabinoïdes en Suisse
  - Les voies illégales, grises et légales
- Les deux agendas en parallèle
- Résumé

## Cannabinoïdes

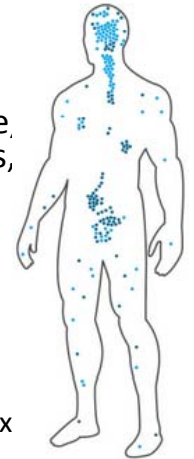
... un groupe de molécules lipophiles qui agit sur des récepteurs spécifiques (*agonistes des récepteurs cannabinoïdes*)

Trois groupes:

- Endocannabinoïdes (corps humain, animal)
- Phytocannabinoïdes (plantes)
- Cannabinoïdes de synthèse

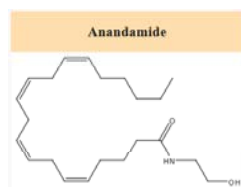
## Récepteurs cannabinoïdes

- Récepteurs cannabinoïdes CB1
  - surtout dans le système nerveux central (système limbique, cervelet, l'hippocampe, cortex) mais aussi périphérique (poumons, GI, etc)
- Récepteurs CB2
  - surtout en périphérie, dans le système immunitaire (rate) mais aussi SNC
- Cannabinoïdes agissent aussi avec d'autres récepteurs (vanilloïd receptor-type1 (TRPV1), canaux K<sup>+</sup>, 5-HT<sub>3</sub> et alpha-7-nicotinique)

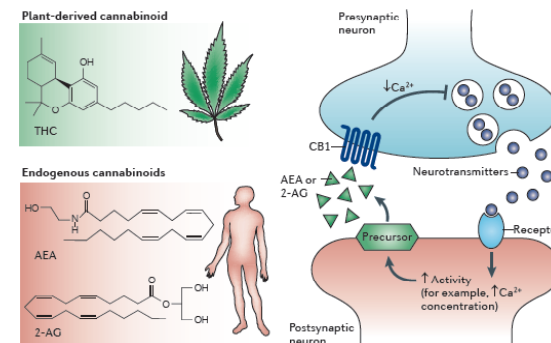


## Endocannabinoïdes

- phospholipides trouvées dans le corps humain ou animal
- « anandamide » (*ananda=félicité, béatitude*, 1992), structure proche du THC, grande affinité pour CB1
  - Divers autres endocannabinoïdes



## Endocannabinoïdes: mécanisme d'action



G.Velasco, C. Sánchez, Ma.Guzmán Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nature Reviews Cancer 2012; 12: 436-444

(Endo) cannabinoïdes agissent comme des messagers rétrogrades en se liant à des récepteurs cannabinoïdes présynaptiques CB1, qui sont couplés à une inhibition de l'entrée Ca<sup>2+</sup> influx dans la cellule, puis au blocage de la libération des neurotransmetteurs.

## Endocannabinoïdes

- Le système endocannabinoïde intervient dans des processus biologiques clés comme le sommeil, l'appétit, la douleur et la mémoire
- Synthétisés à la demande, pas stockés en vésicules, libérés en petite quantité, dans des endroits bien définis et éliminés rapidement

G.Velasco, C. Sánchez, Ma.Guzmán Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nature Reviews Cancer 2012; 12: 436-444



Cannabis sativa.

## Phytocannabinoïdes



Substances trouvées dans la plante Cannabis (chanvre.)

Produits dérivés:

- le **haschisch** (résine sécrétée par les inflorescences et mélangée à certaines parties des fleurs et des feuilles)
- la **marijuana** (feuilles, fleurs et tiges séchées)
- l'**huile** de haschisch

Le cannabis contient environ 420 composants, dont **60 cannabinoïdes**. Les principaux sont:

- le **delta-9 tétrahydrocannabinol (THC)**
- le **cannabidiol (CBD)**
- le **cannabinol (CBN)**
- le **cannabigerol (CGB)**

## Phytocannabinoïdes

- Absorption dépend de la voie d'administration (fumée, orale)
- Métabolisme via CYP450 (foie et extra-hépatique), et hydroxylation, élimination via urine, selles, transpiration, cheveux
- Peuvent être transformés en médicaments (cannabis tincture, Sativex, produits Bedrocan)

## Cannabinoïdes de synthèse

- Produits dans des laboratoires et pharmacies
- Médicaments: dronabinol, cesamet, nabinol
  - « legal highs: notifications à EMCDDA (mars 2014): 107 cannabinoïdes différentes
    - JWH-018, dans produits « Spice »
    - AM-2201, AM-6527, XLR-11, AKB48-F
  - Toxicité++: crises d'épilepsie, hypokaliémies, insuffisance rénale



## Cannabinoides effets psychologiques (surtout THC )



- Euphorie, désinhibition, relaxation, **antalgie**
- Modification de la perception du temps
- Faculté d'association, besoin de parler et de rire
- Indifférence, détachement, pensées fragmentaires, trouble de concentration
- **Hyperphagie, anti-vomitif**
- Troubles de langage et de coordination motrice
- Temps de réaction augmenté
- (rarement) désorientation, confusion, angoisse, attaque de panique, délire, «psychose cannabique»

## Cannabinoides: effets physiques

- Antispasmodique
- Vasodilatation
- Broncho-dilatation
- Anti-convulsant
- Cardiovasculaire:
  - Bas dosage: tachycardie, HTA
  - Haut dosage: bradycardie, hypotension
- Sensation de froid

## Effets spécifiques THC et CBD

### THC

- Psycho-actif
- Antivomitif
- Augmentation appétit
- Myorelaxant

### CBD

- Anticonvulsif
- Analgésique
- Anxiolytique
- Antipsychotique
- Neuroprotecteur
- Antitumeur

## Cannabinoides et douleur: effet combiné THC+CBD

- Cannabinoides ont des effets antalgiques bien documentés
- Mécanismes possibles :
  - Effet anti-inflammatoire (CBD)
  - Effet antispasmodique (THC)
  - Amélioration du sommeil (CBD et THC)
  - Effet sur la perception de la douleur (THC)

Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72(5):735-44

## Cannabinoïdes: vertus thérapeutiques

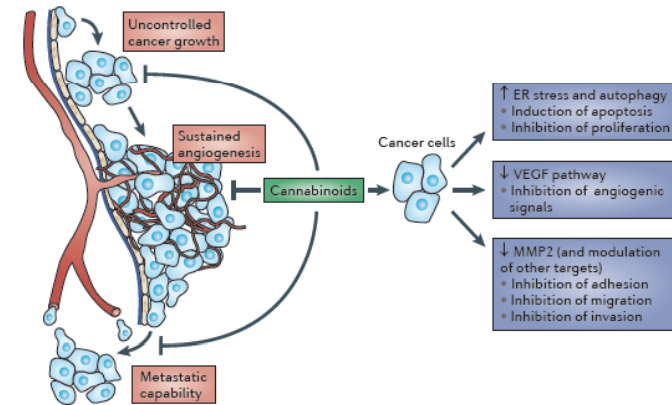
Efficacité fortement suggérée:

- Douleurs, crampes et spasmes musculaires en cas de maladies neurologiques (sclérose en plaques, tétraplégie, et autres)
- Nausées et vomissements (chimiothérapie, traitement VIH, radiothérapie)
- Stimulation appétit, mieux-être, douleurs chroniques
- Glaucome
- Tics chez syndrome Gilles de la Tourette
- Épilepsie (CBD)
- Maladies inflammatoires (CBD)

NB: surtout traitements symptomatiques

[www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

## Cannabinoïdes: effet anti-tumeur (curatif)



G.Velasco, C. Sánchez, Ma.Guzmán Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. Nature Reviews Cancer 2012; 12: 436-444

## Cannabis et maladies psychiatriques

Efficacité **suggérée mais pas prouvée**

- Troubles d'humeur
- Troubles d'hyperactivité et de déficit d'attention
- Troubles obsessionnels-compulsifs
- Schizophrénie, psychose (CBD)

*NB: rimonabant (antagonist CB-1) retiré du marché pour effets secondaires psychiatriques*

[www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

## Article JAMA (juin 2015)

**Conclusions and Relevance** There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity. There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy, weight gain in HIV infection, sleep disorders, and Tourette syndrome. Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.

## Effet cannabis ≠ effet THC

- La plupart des études dans le domaine médical a été faite avec du THC pur et pas avec le cannabis
  - CBD diminue en partie les effets indésirables du THC
- Idem: risque cannabis oral ≠ risque cannabis fumé avec tabac

## Effets secondaires et risques de cannabis fumée

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

### Adverse Health Effects of Marijuana Use

Nora D. Volkow, M.D., Ruben D. Baler, Ph.D., Wilson M. Compton, M.D., and Susan R.B. Weiss, Ph.D.

NEJM juin 2014

## « Adverse effects of marijuana »

**Table 1. Adverse Effects of Short-Term Use and Long-Term or Heavy Use of Marijuana.**

Effects of short-term use	Effects of long-term or heavy use
Impaired short-term memory, making it difficult to learn and to retain information	Addiction (in about 9% of users overall, 17% of those who begin use in adolescence, and 25 to 50% of those who are daily users)*
Impaired motor coordination, increasing the risk of injuries	Altered brain development*
Altered judgment, increasing the risk of transmission of sexually transmitted infections	Poor educational outcome, with increased likelihood of dropping out of school*
In high doses, paranoia and psychosis	Cognitive impairment, with lower IQ among those who were frequent users during adolescence*
	Diminished life satisfaction and achievement (determined on the basis of subjective and objective measures as compared with such ratings in the general population)*
	Symptoms of chronic bronchitis
	Increased risk of chronic psychosis disorders (including schizophrenia) in persons with a predisposition to such disorders

\* The effect is strongly associated with initial marijuana use early in adolescence.

## Un cas en chirurgie viscérale

### Cannabinoid Hyperemesis Syndrome

Jonathan A. Galli, MD, Ronald Andari Sawaya, MD, and Frank K. Friedenberg, MD  
Department of Gastroenterology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA

#### Abstract

Coinciding with the increasing rates of cannabis abuse has been the recognition of a new clinical condition known as Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome is characterized by chronic cannabis use, cyclic episodes of nausea and vomiting, and frequent hot bathing. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome occurs by an unknown mechanism. Despite the well-established anti-emetic properties of marijuana, there is increasing evidence of its paradoxical effects on the gastrointestinal tract and CNS. Tetrahydrocannabinol, cannabidiol, and cannabigerol are three cannabinoids found in the cannabis plant with opposing effects on the emesis response. The clinical course of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome may be divided into three phases: prodromal, hyperemetic, and recovery phase. The hyperemetic phase usually ceases within 48 hours, and treatment involves supportive therapy with fluid resuscitation and anti-emetic medications. Patients often demonstrate the learned behavior of frequent hot bathing, which produces temporary cessation of nausea, vomiting, and abdominal pain. The broad differential diagnosis of nausea and vomiting often leads to delay in the diagnosis of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. Cyclic Vomiting Syndrome shares several similarities with CHS and the two conditions are often confused. Knowledge of the epidemiology, pathophysiology, and natural course of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome is limited and requires further investigation.



## Modèles d'accès au cannabis en Suisse

- Usage récréatif:
  - Production personnelle
  - Vente «privée»
  - Genève: demande (multi-partie) en cours pour une « Association de consommateurs de cannabis »
- Usage médical:
  - Production personnelle
  - Vente «privée»
  - Genève: «Cannabis Medical Club » = Association Alternative Verte
  - Prescription médicale après autorisation spéciale de l'OFSP

## Cannabinoïdes médicales en Suisse

- Sans autorisation spéciale:
  - Sativex<sup>®</sup> pour sclérose en plaques (carnet à souches)
  - CBD tincture (ordonnance normale)
- Avec autorisation spéciale OFSP:
  - Dronabinol (THC) en solution-gouttes (huileuse)
  - Cannabis tincture (alcool) avec THC:CBD 1:1
  - Sativa-Öl avec 1% THC
  - Sativex<sup>®</sup> dans d'autres indications

## Demande de cannabis médical en Suisse

- La possibilité existe de demander une autorisation pour la prescription de *dronabinol en solution-gouttes, tincture ou huile de cannabis, Sativex* à l'Office Fédéral de santé Publique
- Indications reconnues: nausées, vomissements et perte de poids en cas de traitements anti-cancéreux et anti-VIH, spasmes en cas de sclérose en plaques et autres maladies neurologiques, douleurs neurogènes
- Besoin d'un courrier du médecin et d'une déclaration écrite du patient qu'il consent au traitement
- Problèmes: coût élevé, non-remboursement fréquent, effet pas satisfaisant

## Dronabinol

- THC
- Solution huileuse
- 3-4 gtts = 2.5 mg THC
- Début 2x2.5 mg/j
- Max 50 mg/jr
- Début effet 1 h, max 3h
- Coût **41 FS/jr** si 20 mg THC/jr

## Cannabis

- THC/CBD 1:1
- Tincture 80% éthanol
- 8 gtts=2.5 mg THC
- Idem
- Idem
- Idem
- Coût **21 FS/jr** si 20 mg THC/jr

## « Cannabis Medical Club »

Bienvenue L'association Boutique Cannabis médical News

Bienvenue sur le site de l'Alternative verte



[www.alternative-verte.info](http://www.alternative-verte.info) (Genève)

## Conseils pour patients qui utilisent du cannabis pour des raisons médicales

- Discussion sur l'usage et dosage
- Eviter de prendre le cannabis en fumée
- Privilégier des formes orales, ou utiliser un vaporisateur
- Connaître les risques liés à l'utilisation d'une substance illicite
- Ne pas consommer avant des activités qui nécessitent une concentration et coordination

## Les deux agendas en parallèle

1. La régulation du cannabis pour usage récréatif
  2. L'accès à du cannabis et cannabinoïdes thérapeutiques
- Les arguments et les usagers se mélangent
    - Risque de médicaliser l'usage récréatif
  - Les efforts pour permettre l'accès à du cannabis thérapeutique sont considérés le pied dans la porte pour la légalisation, les opposants à la régulation bloquent l'évolution du dossier cannabinoïdes thérapeutiques
  - La régulation du marché ne résout pas le problème d'accès à des médicaments à base de cannabinoïdes
  - *Et on oublie le 3me agenda: cannabinoïdes synthétiques*

## Résumé

- Chaque substance psycho-active a «un autre côté», indépendant de sa régulation
- Des cannabinoïdes endogènes, naturelles et synthétiques sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, et sont pris pour des effets récréatifs et/ou thérapeutiques
- Le cannabis contient THC et CBD, le CBD annule en partie les effets psycho-actifs du THC
- Les risques du cannabis sont surtout liés au THC, le tabac, la prise en fumée, qualité incertaine

## Résumé

- Effets «médicaux» de cannabis recherchés le plus: antalgie, anti-nausées, anti-spasme, augmentation de l'appétit, mieux-être
- En cas d'échec de traitement conventionnel, les cannabinoïdes (surtout cannabidiol) peuvent être une option, mais pas de forme galénique optimale et l'accès à un médicament remboursé est difficile
- Cannabinoïdes et cannabis: un double agenda
  - Importance de tester de nouveaux modèles de régulation de marché pour l'usage récréatif
  - défendre l'accès à cannabinoïdes médicales remboursées



## Pour en savoir plus



- [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org) site de l'Association Internationale pour le cannabis médical
- [www.stcm.ch](http://www.stcm.ch) Swiss taskforce for medical cannabis
- [www.addictionsuisse.ch](http://www.addictionsuisse.ch) site d'Addiction Suisse avec des documents d'information et de prévention pour les substances psycho-actives
- [http://video.nationalgeographic.com/video/magazine/150515-ngm-medical-marijuana?source=ngm\\_more](http://video.nationalgeographic.com/video/magazine/150515-ngm-medical-marijuana?source=ngm_more)