# Cannabinoïdes à usage médical: quoi, à qui et comment?

Barbara Broers, Deborah Lidsky-Haziza
Colloque de Médecine de Premier Recours
Le 4 mars 2020



#### Plan

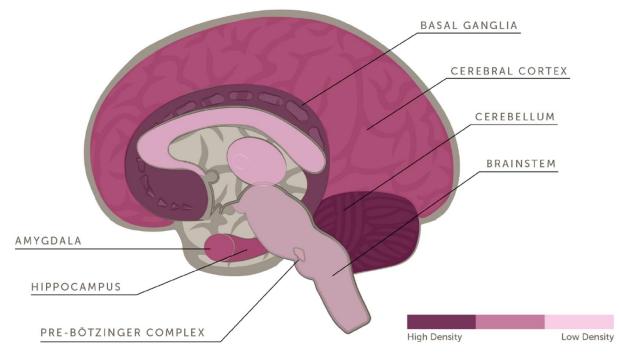
- Les cannabinoïdes et leurs effets
- Deux situations cliniques
- Recommandations pratiques pour la prescription des cannabinoïdes en médecine

#### Cannabinoïdes

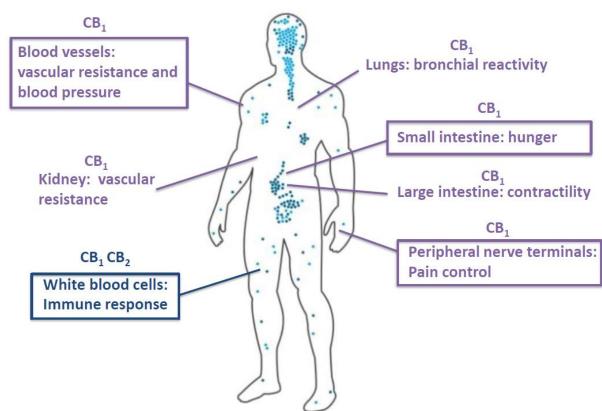
 Cannabinoïdes: un groupe de molécules lipophiles qui agit sur des récepteurs spécifiques (agonistes des récepteurs cannabinoides: CB1, CB2 plus d'autres récepteurs)

- Trois groupes de cannabinoïdes
  - Endocannabinoïdes
  - Phytocannabinoïdes (cannabis)
  - Cannabinoïdes synthétiques

## CB<sub>1</sub>: main cannabinoid receptor in the human brain

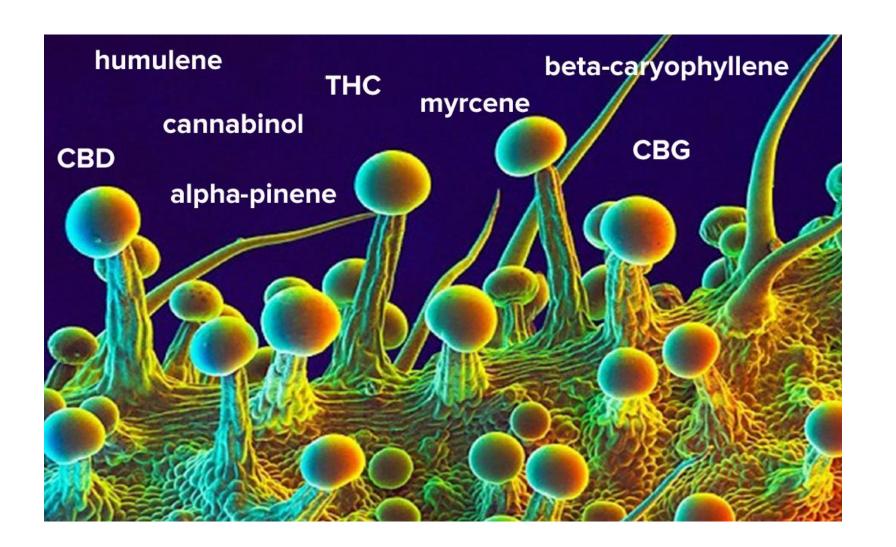


#### Cannabinoid receptors outside the brain Two subtypes: CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>



Piomelli, 2019

## Cannabis: une plante complexe



>100 Cannabinoïdes (THC, CBD, CBG, ....)

Mono-terpènes Sesqui-terpènes Myrcène Limonène Pinène

•••••

Ref A. Hazekamp. Bedrocan (NL)

## Cannabinoïdes: quels effets?

#### **THC**

- Orexigène
- Antiémétique
- Myorelaxant
- «Enivrant»
- Potentiel addictif

**Cannabigerol** (CBG): effet antibactérien (MRSA?)

Cannabinol (CBN): comme CBD

#### **CBD**

- Antiépileptique
- Antalgique
- Anxiolytique
- Antipsychotique (> 600 mg)
  - Enlève les effets «planants» du THC
- Tr sommeil (jambes sans repos)?
- Effet immunité? Neuroprotectrice?
- Anticancer? Antioxydant?
- Autisme (symptômes)?
- ....??

#### Monsieur A et son fils

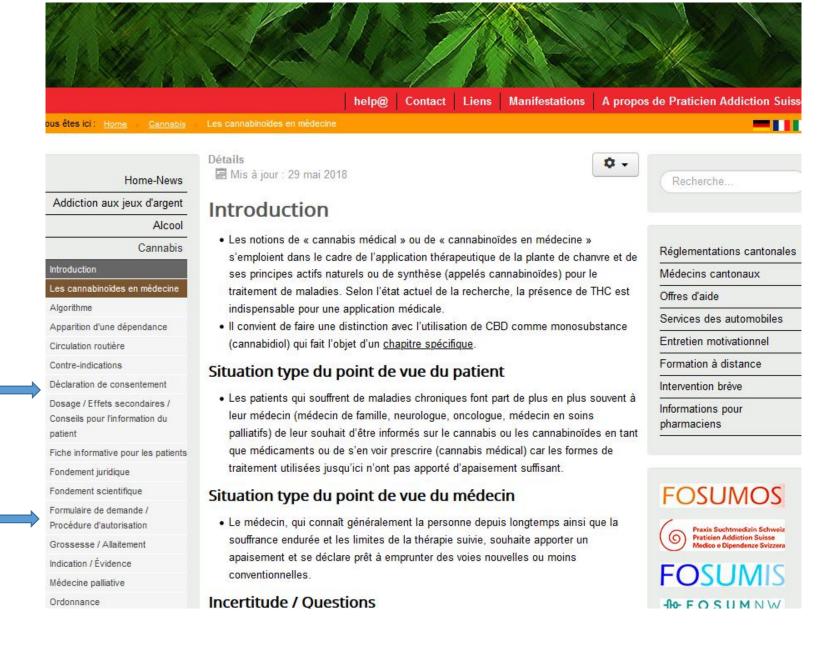
Monsieur A (75 ans) souffre d'une démence de type Alzheimer légère, des douleurs de dos sur une ancienne hernie opérée, et d'un état dépressif depuis le décès de sa femme. Il s'alimente mal et pèse 65 kilos pour 1.85. Il ne supporte pas le tramadol ni des antidépresseurs. Il vit à côté de son fils, qui vient avec lui en consultation au cabinet. Le fils demande si le «cannabis» pourrait être indiqué chez son père, car il a lu un article dans un journal sur le sujet.

- Quelle est votre réponse?
- Si vous décidez de prescrire du «cannabis»: quel médicament, quelle démarche?

#### Prescription de cannabinoïdes et démence

https://twitter.com/konbininews/status/1175440046385766400?s=21

- Etudes observationnelles suggèrent qu'un mélange THC/CBD est bénéfique en cas de démence et symptômes associés, et bien toléré
- Manque d'essais randomisés
- Si échec ou non-tolérance à d'autres médicaments, un essai d'un médicament à base de cannabinoïdes peut être une option intéressante
- Besoin d'autorisation de la personne ou son représentant légal, et de l'OFSP si médicament avec ≥1 %THC



<u>www.praticien-addiction.ch</u> Chapitre «cannabinoides en médecine» <u>https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/fr/cannabis/les-cannabinoides-en-medecine</u>

#### Prescrire des cannabinoïdes: demande OFSP

- Indications reconnues: **spasticité, douleurs chroniques, cachexie**, fibromyalgie, MICI, endométriose, THADA, PTSD......
- Justification: échec «autre traitement», souffrance
- Réponse après 7-10 jours, sans frais, autorisation pour 12 mois
- Augmentation exponentielle du nombre de demandes (> 3000 demandes par an depuis 2017)
- Alternatif: test avec huile de cannabis 0.8% THC, 1.6% CBD (ordonnance normale), avec justificatif
- Attention:
  - espoirs démesurés (effet placébo?)
  - formes orales des cannabinoïdes: pas le même effet que le cannabis en fumé
  - coût et non-remboursement du traitement

#### Prescrire des médicaments à base de cannabinoïdes

J	Huile de sativa 1 %	Dronabinol 2,5 %	Teinture de cannabis normale	Huile de cannabis normale
Fabricant	Hänseler <sup>1</sup>	Hänseler et Pharmacie Fankhauser <sup>2</sup>	Pharmacie Fankhauser	Pharmacie Fankhauser
Demande auprès de l'OFSP	Oui	Oui	Oui	Oui
Prise en charge financière par la caisse d'assurance- maladie	Médecin-conseil	Médecin-conseil	Médecin-conseil	Médecin-conseil
Commande avec une ordonnance pour stupéfiants	Pharmacie Eiche Herisau <sup>3</sup>	Pharmacie Eiche Herisau Pharmacie Fankhauser à Langnau	Pharmacie Fankhauser à Langnau	Pharmacie Fankhauser à Langnau
Principe actif standard, concentration en %, base	THC 1 %, CBD max. 0,3 %, autres phytocannabinoïdes et terpènes de l'extrait de cannabis	THC 2,5 % Synthèse partielle de CBD ou synthèse totale de composants d'agrumes	THC 1,1 %, CBD 2,2 % et autres phytocannabinoïdes et des terpènes de l'extrait de cannabis	THC 1,1 %, CBD 2,1 % et autres phytocannabinoïdes et des terpènes de l'extrait de cannabis
Ratio THC : CBD	1:0,3	-	1:2	1:2
Support	Huile d'arachide	Huile neutre	Ethanol	Huile de graines de chanvre bio.
Teneur en mg / unité de dosage	0,1 ml = 10 E = 1 mg de THC et 0,3 mg de CBD	Hänseler: 1 goutte = 0,55 – 0,6 mg de THC Fankhauser: 1 goutte = 0,7 mg de THC 7 gouttes = 5 mg	1 goutte = env. 0,3 mg de THC et 0,6 mg de CBD	1 goutte = env. 0,4 mg de THC et 0,8 mg de CBD
Teneur de THC en mg / ml	10	25	10	10

https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/images/stories/cannabinoide/20190424 FR praeparate-galenik-hersteller-dosierung-kosten.pdf

#### Prescrire des médicaments à base de cannabinoïdes

	Sativex®	PM Cannabis 1% THC	PM Cannabis 2.7% THC
Fabricant	Almirall	Pharmacie de Florissant <sup>4</sup>	Pharmacie de Florissant
Demande auprès de l'OFSP	Indication de spasticité dans le cas d'une SEP : non, ordonnance pour stupéfiants. Autre indication : oui	Oui	Oui
Prise en charge financière par la caisse d'assurance- maladie	Médecin-conseil	Médecin conseil	Médecin conseil
Commande avec une ordonnance pour stupéfiants	Toutes les pharmacies	Pharmacie de Florissant	Pharmacie de Florissant
Principe actif standard, concentration en %, base	THC 2,7 %, CBD 2,5 %, autres phytocannabinoïdes et terpènes de l'extrait de cannabis	THC 1%, CBD 2.2%, autres phytocannabinoïdes et terpènes de l'extrait de cannabis	THC 2.7%, CBD 2.5%, autres phytocannabinoïdes et terpènes de l'extrait de cannabis
Ratio THC : CBD	1:1	1:2.2	1:0.9
Support	Ethanol	Huile neutre	Huile neutre
Teneur en mg / unité de dosage	1 pulvérisation = 1 μl = 2,7 mg de THC + 2,5 mg de CBD	1 goutte = 0.05ml ~ 0.5mg THC et 1.1mg CBD	1 goutte = 0.05ml ~ 1.35mg THC et 1.25mg CBD Correspondance avec le Sativex : 1 push = 2 gouttes PM Cannabis 2.7% THC
Teneur de THC en mg / ml	27	10	25

Différences: support, dosage et proportion THC/CBD, prix par mg THC (0.96 FS à 1.80 par mg THC), contenance (10-20-30-50 cc)

### Prescription: «start low-go slow»

#### Posologie / Apparition des effets

- Par voie orale : à prendre après le repas accompagné d'un support gras (par ex. de l'huile d'olive sur du pain) -> apparition des effets : après 1 - 3 heures.
- Par voie sublinguale : à garder dans la bouche aussi longtemps que possible, ou mâcher longuement avec de l'huile d'olive sur du pain -> apparition des effets : après 2 - 20 minutes
- Le dosage du soir suffit généralement ; en cas de spasticité : 1 3 fois / jour et éventuellement 1 fois / nuit

#### Dosage cible pour certaines indications (expériences issues de la pratique)

- · Douleurs neuropathiques: 4 20 mg de THC / jour
- Douleurs musculaires, crampes musculaires résistantes aux traitements : 4 30 mg de THC / jour
- Fibromyalgie (dans env. 50 % des cas, amélioration / diminution des symptômes) : 5
   20 mg de THC / jour
- Spasticité: 10 50 mg de THC / jour (dosage max. connu: 230 mg de THC / jour, sans effet secondaire psycho-actif)
- Céphalées : 3 10 mg de THC / jour
- · Nausées, cachexie : 4 15 mg de THC / jour

Arrêter le traitement si
-effets secondaires persistants
(hypotension, «hallucinations»)
-pas d'effets bénéfiques et > 30
mg THC (sauf cas d'exception)

Ne plus augmenter si effet désiré atteint

www.praticien-addiction.ch

#### Possible modification de la LStup

Consultation terminée en octobre 2019 avec large soutien pour:

- Plus d'interdiction de commercialisation
- Plus de demandes d'autorisation exceptionnelle
- Cannabis utilisé à des fins médicales passera de la catégorie des stupéfiants interdits à celle des produits contrôlés et commercialisés de manière limitée
- Possibilité de prescrire/produire des plantes de cannabis
- Remboursement: ??
- <a href="https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis/gesetzesaenderung-cannabisarzneimittel.html">https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis/gesetzesaenderung-cannabisarzneimittel.html</a>

#### Mme B veut arrêter son somnifère

• Mme B (55 ans), en bonne santé habituelle, souffre de troubles de sommeil depuis le début de la ménopause. Elle prend du zolpidem (2 cps 10 mg au coucher) depuis bientôt trois ans, ne supporte pas d'être «dépendante» de ce produit chimique, mais n'arrive pas à l'arrêter. Elle vient en consultation avec un petit flacon de «CBD 5% bio» acheté dans un magasin spécialisé et vous demande votre avis et conseil si cela pourrait l'aider dans son sevrage

- Quelle est votre réponse?
- Quel conseil à Mme B?
- Peut-on «prescrire» un médicament à base de CBD?

#### Mme B veut arrêter son somnifère avec le CBD

- Dépendance à un faible dosage de zolpidem, peu de risques liés à un arrêt (à part insomnie)
- Une étude de cohorte et plusieurs études de cas suggèrent que le CBD (ou un mélange de THC/CBD) permet l'arrêt de bzd chez environ 50% de patients (pas d'études sur le bzd), aucun RCT
- Conseils à Mme B
  - Baisse voir arrêt direct zolpidem
  - Conseils d'hygiène de sommeil habituels (TCC?)
  - Peu de risques liés à l'usage de CBD mais pas de conseils possibles sur le dosage à part «start low-go slow)»
  - Vérification interactions médicamenteuses (cytochrome CYP3A4 et CYP2C9)
  - Magasin versus sites internet versus pharmacie?

## Cadre réglementaire pour remise de CBD (1)

- Swissmedic « Produits contenant du cannabidiol «CBD », vue d'ensemble et aide à l'exécution » état 4 juillet 2019
- CBD = pas soumis à la Lstup, mais :
- Distinction **CBD médicament** (PM, Epidiolex® non commercialisé CH) et autres formes (aucune allégation de santé autorisée) :
  - Alimentaires (CBD ou extraits de chanvre ≠ autorisé en tant que nouvelle denrée alimentaire) (voir OSAV¹)
  - Cosmétiques (conditions strictes à remplir)
  - Produits chimiques (p.ex, parfum d'ambiance,...conditions strictes à remplir)
  - Objets usuels (cigarette électronique)

<sup>1)</sup> https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/lebensmittel-und-ernaehrung/rechts-und-vollzugsgrundlagen/bewilligung-und-meldung/bewilligung/cannabis-cannabidiol.html

#### Cadre réglementaire pour remise de CBD (2): Les autorités sanitaires cantonales ajustent leurs directives (Ge/Vd)



SCAV Case postalé 76 1211 Genève 4

Service du pharmacien cantonal Rue Adrien-Lachenal 8 1207 Genève

N/réf.: CR/PE/cc

Circulaire aux pharmacies du canton de Genève

Genève, le 27 août 2019

Concerne: préparations à base de CBD

En conclusion, une pharmacie peut vendre des préparations contenant du CBD en qualité de :

- formules magistrales,
- cosmétiques si la concentration en CBD n'entraîne pas d'effets pharmacologiques,
- produits à usage technique, pour un usage reconnu en tant que tel.

## Cadre réglementaire pour remise de CBD (3) Préparation magistrale

- Prescription médicale obligatoire
- Par un spécialiste (neurologue) pour les indications reconnues (Lennox-Gastaut, Dravet ou autre forme épilepsie résistante)
- Si off-label: justification et documentation ad hoc
- Usage de CBD fabriqué selon les BPF et qualité conforme au codex pharmaceutique allemand, fabrication BPF selon Pharmacopée helvétique.
- Pas de remboursement par les caisses-maladies (et prix 2-10 FS/jour)

Conséquence de la nouvelle directive: c'est plus simple (et moins cher) de ne pas passer par la pharmacie, donc des produits moins contrôlés et moins de conseils du pharmacien

## Si Mme B prenait des «fleurs CBD» conseils de réduction de méfaits

- Vaporiser
- E-liquides à déconseiller
- Changer en forme orale
  - «Beurre» pour biscuits
  - Huile/teinture
  - absorption? quantité? prix?





Principe: vaporiser et pas brûler, T 180-190 degrés Modèles petits et grands

https://www.letemps.ch/images/video/opinions/cannabis-adieu-fumee-bonjour-vapeur



## Résumé et perspectives

- Usage thérapeutique de cannabinoïdes: niveau d'évidence scientifique faible pour l'ensemble des «indications»
- Les cannabinoïdes sont utilisés depuis des millénaires, dans de nombreuses cultures, et par un très grand nombre de patients, avec une grande marge de sécurité
  - Intérêt du «multi-effet» et
- Raisons pour le manque d'évidence scientifique
  - Statut légal de la plante
  - Grande diversité de la plante (% des cannabinoïdes et autres principes actifs)
  - Pas de forme galénique optimale

## Résumé et perspectives

- Nouvelles formes galéniques arrivent (nano-technologie, inhalateurs)
- Plusieurs pays (Canada, UK, Israël, USA) ont de grands essais randomisés en cours/en développement
- Simplification de la procédure suisse en vue

## Medical cannabis trial will target 20,000 UK patients

Project backed by Royal College of Psychiatrists aims to be largest on drug's use in Europe

• Medical cannabis: Why are doctors still not prescribing it?



## Canada set to take a leading role on the global stage for cannabis research

By Shakera Halim - 2nd April 2019



#### Merci pour votre attention

#### Références:

- www.praticien-addiction.ch
- www.sgcm-sscm.ch nouvelle société suisse pour les cannabinoïdes en médecine
- www.cannabis-med.org
- https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-undforschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html