



Cannabinoïdes en médecine: aspects cliniques et pratiques

Barbara Broers

Colloque SMPR le 31 juillet 2013



Vrai ou faux?

- ◆ La vente de cannabis est illégale en Suisse

Vrai

- ◆ La consommation de cannabis est une infraction à la loi en Suisse

Vrai

- ◆ La possession de 2 plantes de cannabis pour usage thérapeutique personnel est autorisée en Suisse

Faux

- ◆ La prescription médicale de cannabis est possible en Suisse

Faux

NEJM: poll

Marilyn is a 68-year-old woman with breast cancer metastatic to the lungs and the thoracic and lumbar spine. She is currently undergoing chemotherapy with doxorubicin. She reports having very low energy, minimal appetite, and substantial pain in her thoracic and lumbar spine. For relief of nausea, she has taken ondansetron and prochlorperazine, with minimal success. She has been taking 1000 mg of acetaminophen every 8 hours for the pain. Sometimes at night she takes 5 mg or 10 mg of oxycodone to help provide pain relief.

Marilyn, suite

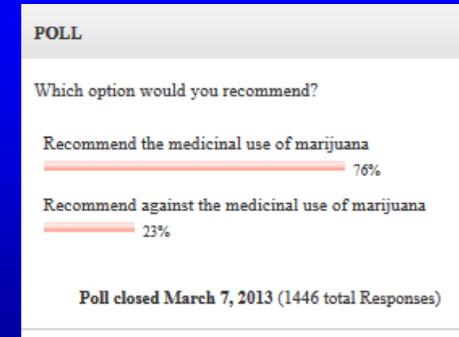
During a visit with her primary care physician she asks about the possibility of using marijuana to help alleviate the nausea, pain, and fatigue. She lives in a state that allows marijuana for personal medicinal use, and she says her family could grow the plants. As her physician, what advice would you offer with regard to the use of marijuana to alleviate her current symptoms? Do you believe that the overall medicinal benefits of marijuana outweigh the risks and potential harms?

Marilyn in NEJM: votez

Which one of the following approaches do you find appropriate for this patient? Base your choice on the published literature, your clinical experience, recent guidelines, and other sources of information.

1. Recommend the medicinal use of marijuana.
2. Do not recommend the medicinal use of marijuana.

Résultats vote NEJM



Clinical Decisions; Medicinal Use of Marijuana
N Engl J Med 2013; 368:866-868 February 28, 2013

Plan de la présentation



- ◆ A propos de quelques cas
- ◆ Rappel sur les effets du cannabis
- ◆ Difficultés dans la recherche sur les effets thérapeutiques du cannabis
- ◆ Usage de cannabis comme médicament: quelles maladies, quel pays?
- ◆ Cannabis médical et dossier politique en Suisse
- ◆ Les conseils à vos patients et le « certificat médical »

A propos de quelques cas

- ◆ M. A, 43 ans: accident de moto avec fracture compliquée de l'omoplate, douleurs chroniques
- ◆ Mme B, 39 ans: HIV+, trithérapie, inappétence et perte de poids
- ◆ M. C, 30 ans: paraplégique avec spasmes importants
- ◆ Mme D, 54 ans: rhumatisme avec déformations des mains, douleurs +++
- ◆ M. E, 47 ans: HC chronique avec arthralgies et pics fébriles
- ◆ Mme F, 35 ans: dépression chronique
- ◆ Mlle G, 18 ans: chimio pour M Hodgkin, nausées

Points communs

- ◆ Présence de maladies chroniques
- ◆ Echec relatifs des traitements conventionnels
- ◆ Découverte de l'intérêt de cannabis
- ◆ Substance bien tolérée et prise depuis un certain temps
- ◆ Soucis multiples pour l'accès régulier à leur «médicament»
- ◆ Plusieurs: soucis avec justice

Cannabis: rappel



Cannabis: nom scientifique du 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**

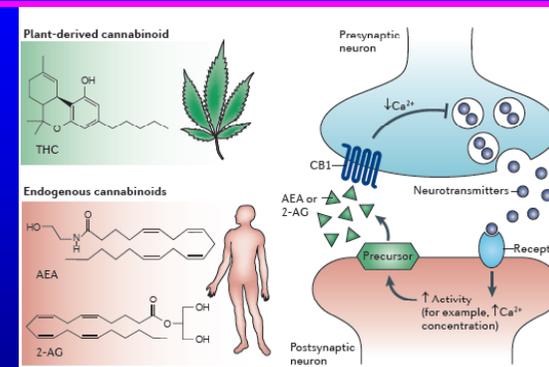
Le cannabis contient environ 420 composants, dont 60 cannabinoïdes. Les principaux sont:
-le delta-9 tétrahydrocannabinol (THC)
-le cannabidiol (CBD)
-le cannabinoïde (CBN)
-le cannabigerol (CGB)

Cannabis: rappel



- ◆ 1988: découverte des récepteurs cannabinoïdes (CB1) dans le système limbique, cervelet, l'hippocampe, cortex, tractus génito-urinaire;
- ◆ 1993: découverte des récepteurs CB2 dans le système immunitaire
- ◆ 1992: système « endocannabinoïdes »
 - phospholipide endogène nommée « anandamide » (*ananda=félicité, béatitude*)
 - activation: antalgie, sentiment bien-être
 - Autres: 2-arachidonyl glycerol (2-AG), 2-arachidonylglycerol ether (noladin ether), arachidonyl-ethanolamine (virodhamine), and N-arachidonoyl-dopamine (NADA)

Cannabinoïdes-endocannabinoïdes



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

Endocannabinoids act as retrograde messengers by binding to presynaptic CB1 cannabinoid receptors, which are coupled to the inhibition of Ca^{2+} influx into the cell and, in turn, to the blockade of neurotransmitter release. This allows the tuning of key biological processes such as memory, movement, appetite and pain

Vincenzo di Marzo, Napoli ECS Research Institute

"The endocannabinoid system is essential to life and it relates messages that affect how we relax, eat, sleep, forget and protect"

Cannabis: modes de consommation

- ◆ Fumée: effet rapide, max 15-30', durée 2-4 heures
- ◆ Ingestion orale (tisane, mets): effet max 2 à 3 heures, durée 4-8 heures
- ◆ Effet dépend du:
 - mode et technique de consommation
 - teneur du THC
 - l'état psychologique du consommateur
 - contexte d'usage

Cannabinoïdes: effets psychologiques à court terme



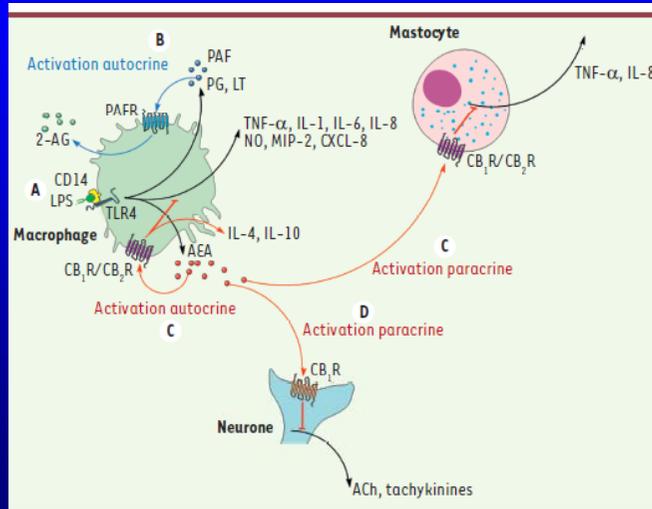
- ◆ Euphorie, désinhibition, relaxation, **antalgie**
- ◆ Modification de la perception du temps
- ◆ Faculté d'association, besoin de parler et de rire
- ◆ Indifférence, détachement, pensées fragmentaires, trouble de concentration
- ◆ **Hyperphagie, antivomitif**
- ◆ Troubles de langage et de coordination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

Cannabinoïdes: effets physiques à court terme

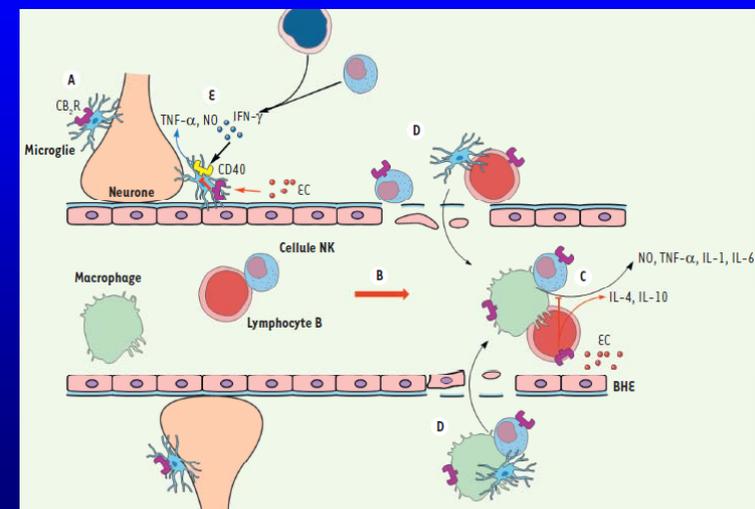


- ◆ Antispasmodique
- ◆ Vasodilatation
- ◆ Broncho dilatation
- ◆ Anticonvulsant
- ◆ Cardiovasculaire:
 - Bas dosage: tachycardie, HTA
 - Haut dosage: bradycardie, hypotension
- ◆ Sensation de froid

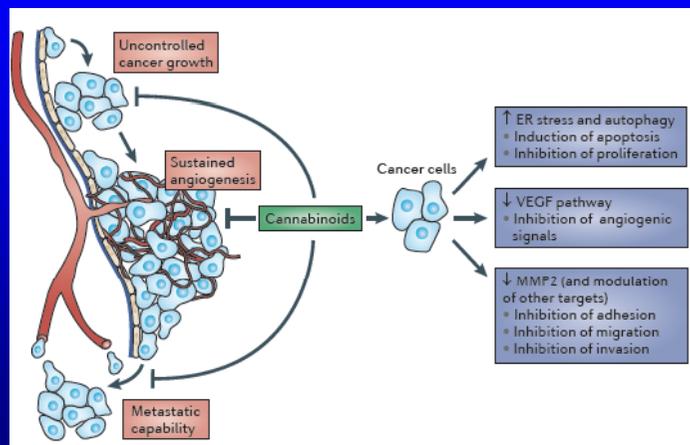
Cannabinoides: effets anti-inflammatoires



Cannabinoides: effet neuroprotecteur



Cannabinoides: effet anti-tumeur



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

Cannabis un médicament?

- ◆ Preuves scientifiques?
- ◆ Préparation de qualité connue et stable?
- ◆ Additifs connus et non-toxiques?
- ◆ Cf réglementation?



Cannabis médical et recherche: difficultés particulières

- ◆ Difficulté de faire de la recherche avec une substance considérée «illicite»
- ◆ Preuve d'utilité surtout basée sur des expériences des individus, mal documenté
- ◆ Risques liés à l'utilisation par inhalation/fumée
- ◆ La plupart des études a été faite avec du THC synthétique et pas avec le cannabis
 - CBD diminue en partie les effets indésirables du THC (effet psychotrope, tachycardie)

Effets spécifiques THC et CBD

THC

- ◆ Antivomitif
- ◆ Myorelaxant
- ◆ Augmentation appétit
- ◆ Psycho-actif

CBD

- ◆ Anticonvulsif
- ◆ Analgésique
- ◆ Anxiolytique
- ◆ Neuroprotecteur

The screenshot shows the website of the Association Internationale pour le Cannabis Médical. The main heading is "Clinical Studies and Case Reports". Below this, there is a search bar with a "Search" button. A table of search results is displayed, listing various studies with columns for Disease, Title, Author(s), Year, Medication(s), Design, and Main outcome(s).

Disease	Title	Author(s)	Year	Medication(s)	Design	Main outcome(s)
Show Nausea/vomiting	Use of medical marijuana for treatment of severe intractable nausea after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: case report.	Mariman AR, Olari DA.	2008	Delta-9-THC	Uncontrolled case report	THC relieved nausea refractory to other medications
Show Pain	Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and diltiazem for chronic neuropathic pain: randomized, crossover, double-blind study.	Frank B, Seppell MG, Hughes J, Matthews J, Wajur D.	2008	Nabilone	Controlled study	Nabilone as effective as hydrocodone in treating neuropathic pain
Show Nausea/vomiting/Appetite loss/weight loss	Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus.	Costinuk CT, Alta E, Cooper CL.	2008	Delta-9-THC/Nabilone	Open study	Improvement of appetite and reduction of nausea and vomiting by nabilone and dronabinol (THC)
Show Appetite loss/weight loss, Cancer Pain	Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring.	Maida V, Ennis M, Imani S, Corbo M, Costinuk M.	2008	Nabilone	Open study	Significant improvement of pain
Show Pain	A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Oligomers in Neuropathic Pain.	Hilkey B, Marcolta T, Teodorov A, Hillman J, Benitez H, Crossen B, Flanman S.	2008	Cannabis	Controlled study	Significant improvement of pain
Show	Improvement in refractory obsessive	Schindler F, Aglietta L.			Uncontrolled case	

Cannabinoides: vertus thérapeutiques?

- ◆ Efficacité fortement suggérée:
 - Douleurs, crampes et spasmes musculaires en cas de maladies neurologiques (sclérose en plaques, tétraplégie, et autres)
 - Douleurs chroniques d'origine neurogène
 - Tics chez syndrome Gilles de la Tourette
 - Nausées et vomissements (chimiothérapie, traitement VIH, radiothérapie)
 - Stimulation appétit, mieux-être

Cannabis: vertus thérapeutiques?

- ◆ Efficacité possible mais pas prouvée:
 - Glaucome (dose-dépendante)
 - Épilepsie
 - Migraine
 - Asthme (cannabis oral)
 - Maladie de Crohn
 - Maladie Parkinson, Maladie Huntington
 - Oncologie
 - Athérosclérose? (Mach F, et al)
 - Maladies auto-immunes?
 - Alzheimer?

Cannabis: vertus thérapeutiques pour maladies psychiatriques??

Efficacité suggérée

- ◆ Troubles d'humeur
 - ◆ THADA
 - ◆ TOC
 - ◆ Schizophrénie
 - ◆ Psychose (cannabidiol)
 - ◆ Dépendance autres substances
- NB: rimonabant (antagonist CB-1) retiré du marché pour ES psychiatriques*

Cannabis traitement de la douleur?

- ◆ Quand on compare l'ensemble d'études
 - Effet: absolument, semblable à des traitements standards
 - Moins d'effets secondaires que certains traitements (toxicité du foie de paracétamol, constipation avec morphine)
 - Mal toléré par des personnes âgées (THC)
- ◆ Idem pour effet sur nausées et vomissements

Cannabis et oncologie

- ◆ Traitements symptomatiques:
 - Nausées et vomissements liées aux chimiothérapies (effet stimulation CB-1)
 - » Moins efficace que metoclopramide en cas de ttt cis-platine
 - » Effets secondaires plus chez personnes âgées
 - Anorexie
 - Analgésie: 20 mg THC comparable à 60-120 mg codéine (1 RCT)
 - Effet anti-dépresseur (1 essai clinique)?

Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. Support Care Cancer 2003

Cannabis et oncologie

- ◆ Effet curatif?
 - Inhibition croissance cellules tumorales (CB1 et/ou CB2)?
 - Tumeurs dont in vitro la croissance est inhibée par cannabinoïdes: poumons, gliomes, thyroïde, lymphome, leucémie, peau, utérus, seins, prostate, neuroblastoma
 - Mécanisme: modulation « key-cell signaling pathways », inhibition croissance/mort cellules tumorales, inhibition angiogénèse/métastases
 - Essais cliniques pour gliomes (bonne tolérance)

Modèles d'accès au cannabis thérapeutique

- ◆ Autorisation d'achat, possession et/ou production à usage personnel pour indication médicale
- ◆ Accès sur ordonnance:
 - Dronabinol: Marinol®, solution huileuse
 - Cesamet® : nabinole (anti-émétique)
 - Sativex®: spray oral de cannabis
 - capsules cannabidiol
 - Cannabis «production contrôlée»: huile, sachets, herbe

Sativex®



Spray buccal, développé par GW Pharmaceuticals, UK,
Extrait de cannabis

NL: 4 sortes de cannabis en pharmacie

- ◆ Bedrocan: 11% dronabinol + < 1.0% cannabidiol.
- ◆ Bedrobinol: 18% dronabinol + < 1.0% cannabidiol
- ◆ Bediol: 6% dronabinol + 7.5% cannabidiol
- ◆ Bedica: 14% THC + < 1.0% cannabidiol



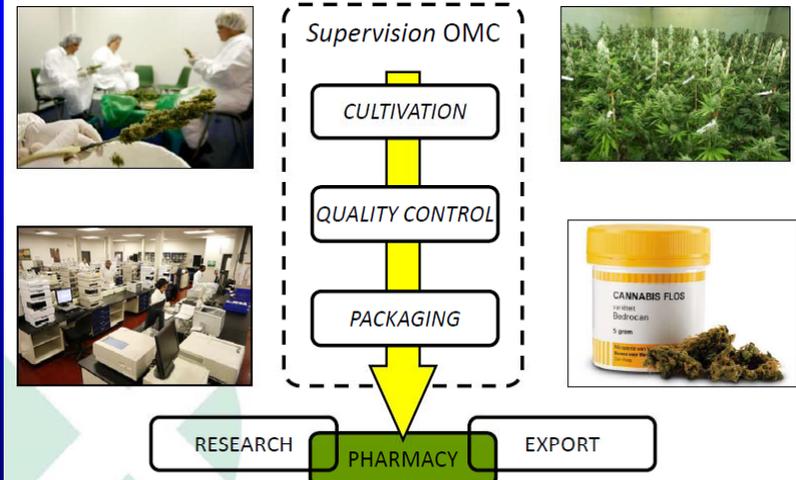
Prix € 38 pour 5 grammes

Bedrocan

Variety name	THC	CBD	TERPENES
Bedrocan ®	19	-	sativa
Bedrobinol ®	12	-	sativa
Bediol ®	6	7.5	sativa
Ai94 (research)	-	8	sativa
Bedica ®	14	-	indica

Contents in % of dry weight

Production chain



Situation en Suisse

- ◆ 30 novembre 2008: refus de l'initiative pour dépénaliser l'usage de cannabis (tout usage)
- ◆ Le dossier «dépénalisation» semble bloqué
- ◆ Dans le cadre de la révision LStup l'accès à des médicaments à base de cannabinoïdes est possible, mais reste difficile (refus importation produits Bedrocan)
- ◆ Un «Taskforce cannabis médical» a été créée, comme interlocuteur de terrain pour l'OFSP
- ◆ Associations locales sont actives, à Genève « Alternative Verte »

www.stcm.ch

The screenshot shows the website for the Suisse Task Force pour Cannabinoïdes en Médecine (STCM). The header includes the organization's name and logo. A search bar and language selection (German, English, French) are visible. A navigation menu on the left lists: Home, Portrait, Publications, Réunions, Science et médecine, Infos pour spécialistes, Links, Forum, and Archive. The main content area features a large image of a cannabis leaf and a glass vial.

Vous et vos patients: quoi faire?

En cas d'usage de cannabis pour des raisons médicales:

- ◆ Discussion sur les risques liés à l'usage
- ◆ Conseils de réduction de méfaits: usage autre qu'en fumée (beurre, tisane, inhalateur)
- ◆ Certificat médical?
- ◆ Demande de prescription médicale de dronabinol solution huileuse à l'OFSP

- ◆ Pas un traitement de première intention!

Recette de cannabis « tisane »

- ◆ Eau, motte de beurre de cannabis, éventuellement feuilles menthe, sucre

- ◆ Eau, feuilles de cannabis, lait et/ou beurre. Laisser infuser >30' (mais assez peu de THC)

Volcano (Storz&Bickel)



Prix: 300-500 Euros

Température optimale 185-200 degrés

Usage de Volcano



www.alternative-verte.info



Cannabis et «certificat médical»

- ◆ Demandé par/pour tous les membres de l'Association Alternative Verte
- ◆ Considéré par les patients comme une « protection » envers la police
- ◆ Aucune valeur juridique, toutefois quelques bonnes expériences chez nos patients
- ◆ « modèle » à disposition

Demande de cannabis médical en Suisse

- ◆ Vous avez la possibilité d'utiliser que le dronabinol ou cannabis en solution-gouttes, préparation magistrale. Il suffit de faire une demande écrite à

Office de la santé Publique
Section bases juridiques et scientifiques
Schwarztorstrasse 96
3003 Berne

- ◆ Indications reconnues: nausées, vomissements et perte de poids en cas de traitements anti-cancéreux et anti-VIH, spasmes en cas de sclérose en plaques, douleurs neurogènes

Demande de cannabis médical en Suisse: documents à présenter

- ◆ Confirmation écrite du médecin qu'il assume la responsabilité des conséquences de sa prescription
- ◆ Nom, prénom, date de naissance et adresse du patient (protection des données garantie)
- ◆ Déclaration écrite du patient qu'il consent au traitement
- ◆ Informations sur les médicaments utilisés jusque-là pour le traitement de la maladie spécifique
- ◆ Dosage envisagé et durée de traitement prévue

Demande de cannabis médical en Suisse: documents à présenter

- ◆ Consentement d'établir tous les six mois un rapport intermédiaire sur l'état du traitement, de rédiger un rapport final pour l'Office fédéral de la santé publique
- ◆ Description exacte du type de surveillance et de prise en charge du patient (au début et après la stabilisation)
- ◆ Logistique prévue pour la remise du médicament au patient (remise directe par le médecin responsable, par une pharmacie publique ou par un hôpital ?)
- ◆ Nom et adresse de la pharmacie
- ◆ Type de financement de la thérapie (les coûts ne sont pas pris en charge par l'assurance de base)

Cannabinoides en médecine: futur?

- ◆ Consultations médicales et infirmières régionales
- ◆ Formations pré- et postgrade, continue
- ◆ Coordination nationale
- ◆ Prescription facilitée
- ◆ Consensus sur indications, médicaments et information

« Warnings »

- ◆ The recommended warnings to be required on packages of medical marijuana, the first ever from marijuana experts, come from 13 experts
- ◆ The expert-recommended warnings pertain to risks relating to (1) safety, (2) physical health, (3) fetal harm, (4) mental health, (5) withdrawal and dependence, and (6) adolescent development

Substance Abuse 2013 (2): 93-4

Résumé



- ◆ Le cannabis a des vertus thérapeutiques mais des études solides manquent pour recommander son usage en première intention
- ◆ Effets «médicaux» de cannabis recherchés le plus: antidouleur, anti-nausées, anti-spasme, augmentation de l'appétit, mieux être
- ◆ Le cannabis bien toléré par certains, mais arrêté pour effets indésirables par d'autres
- ◆ Cannabis utilisé surtout comme traitement symptomatique quand échec des traitements classiques, mais n'a pas de forme galénique optimale

Résumé

- ◆ La compréhension du système cannabinoïde et des intérêts cliniques: recherche
- ◆ Plusieurs pays ont permis l'accès à du cannabis pour certains maladies, selon des modalités différentes
- ◆ Cannabis thérapeutique en Suisse: solution huileuse de dronabinol et cannabis, pour des indications limitées. Tout médecin peut faire la demande à l'OFSP
- ◆ La révision LStup a donné des ouvertures pour un accès à d'autres médicaments cannabinoïdes
- ◆ Un patient qui prend du cannabis pour des raisons médicales met le médecin dans une position inconfortable

Cannabis: drogue et/ou médicament?

- ◆ « Si donc la drogue pouvait, elle aussi, acquérir peu à peu ce double statut, poison pour ceux qui en abusent, clé précieuse pour les autres, je me demande si la situation n'en serait pas grandement améliorée »
Claude Monnier, le Temps stratégique, 1980



Pour en savoir plus.....



- ◆ www.cannabis-med.org site de l'Association Internationale pour le cannabis médical
- ◆ www.stcm.ch
- ◆ www.alternative-verte.info association genevoise

MERCI POUR VOTRE ATTENTION!