

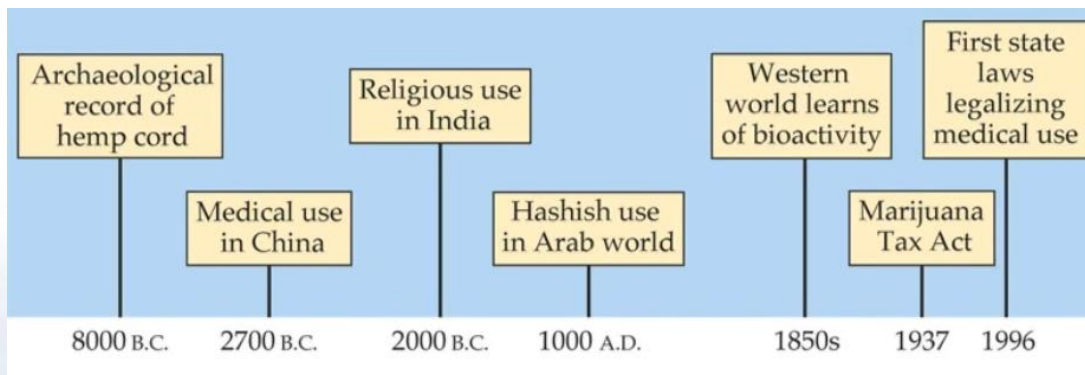
CANNABINOÏDES & DOULEUR



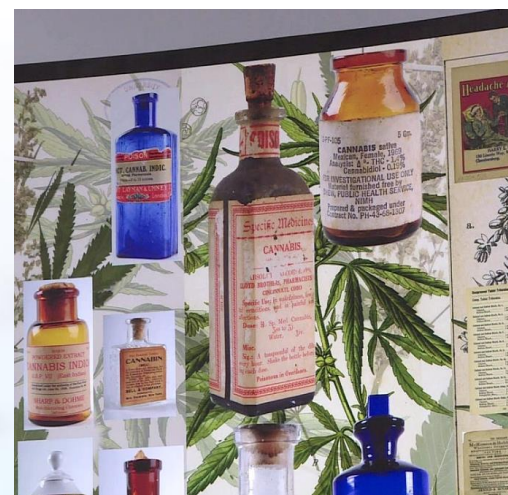
Dr Sarah Lejczak AH,
CETD, CHU Nantes
sarah.lejczak@chu-nantes.fr

30.11.2018

UN PEU D'HISTOIRE SUR LE CANNABIS MÉDICAL



- ❖ Introduit dans la pharmacopée aux USA en 1839 et 1866 en France (Sir William Brooke O'Shaughnessy)
- ❖ Interdit d'usage en France depuis 1953
- ❖ Considéré comme drogue depuis 1961 (convention unique des stupéfiants)
- ❖ Apparition cannabis médical en 1996 aux USA (Californie/Arizona) et en 2000 au Canada/Pays-Bas *via* les « centres de compassion »
- ❖ 5/06/2013 décret au Journal Officiel Français permettant: ***"la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés"***

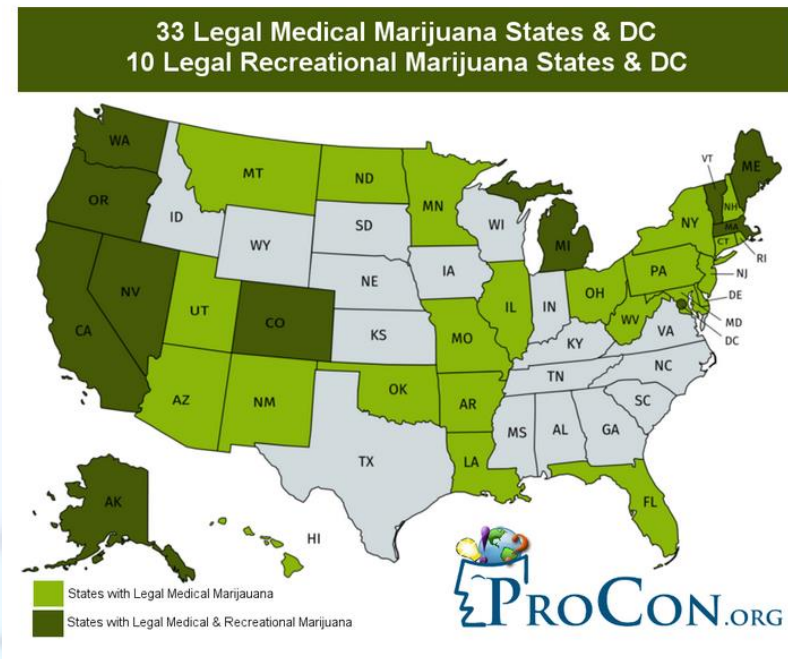


AMBIVALENCE POLITIQUE GLOBALE

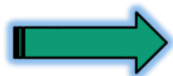
- ❖ Convention de l'ONU signée par 185 pays s'engageant à lutter contre les stupéfiants les rendant illégaux
- ❖ Uruguay premier pays 12/2013 à légaliser la production, distribution et consommation de cannabis,
- ❖ Canada le 17/10/18 fut le 2^{ème} (4 plants par habitants = loi fédérale)
- ❖ 33 états sur les 51 Etats-Unis autorisent le cannabis médical alors que la loi fédérale l'interdit en 2018
- ❖ 2014: Colorado premier état à légaliser pour le récréatif: chiffre mensuel de recette 100,6 millions \$ (59,2 pour le récréatif + 41,4 pour le médical), 9 autres états l'ont autorisé entre 2014 et 2018
- ❖ ouverture de musée :1985 à Amsterdam & 12/2016 à Montevideo

33 Legal Medical Marijuana States and DC

Laws, Fees, and Possession Limits



QUE CONTIENT LE CANNABIS ?

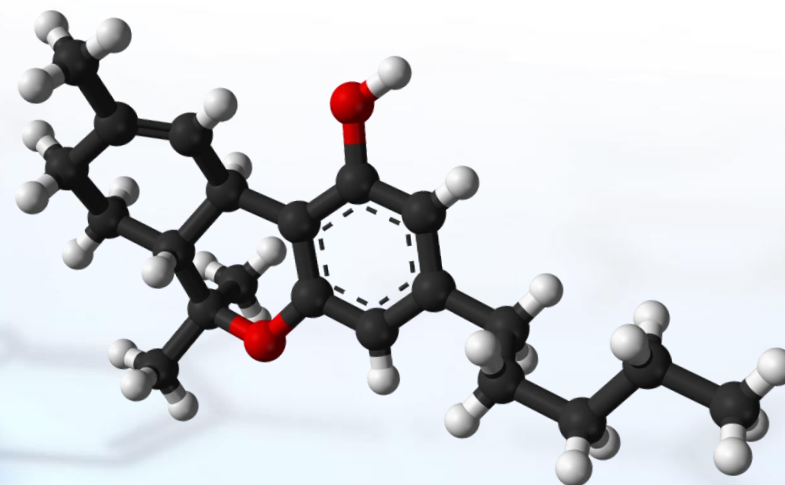


Cannabinoïdes (alcaloïdes: dérivés phyto-cannabinoïdes) dont:



- ❖ **Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)**
- ❖ **Cannabidiol (CBD)**
- ❖ **Cannabinol (CBN)**
- ❖ **Delta-9-tétrahydrocannabivarine (THCV)**

Et + de 400 autres composés ...



FORMES GALÉNIQUES DES CANNABINOIDES



Valeant Pharmaceuticals
international 1982

Unimed pharmaceuticals 1985
Racheté par Abbvie INC

GW Pharmaceuticals & Bayer 2010

Greenwich Biosciences 2018

Brand name	Description	Indications	Form
Sativex (Nabiximols)	Extract of cannabis (oil): THC and CBD	Multiple sclerosis	Sublingual spray
Marinol (Dronabinol)	Synthetic delta-9-THC	Cancer treatment, AIDS, multiple sclerosis	Gelatin capsule
Cesamet (Nabilone)	Synthetic cannabinoid similar to THC	Cancer treatment	Capsule
Bedrocan	Dried flower tips (sometimes powdered); five different strains available	Various	Plant material

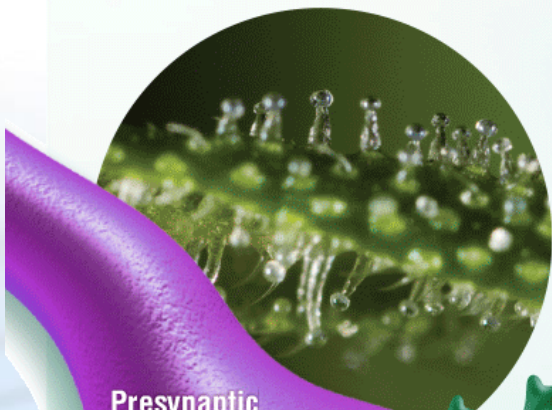
<https://www.greenwichbiosciences.com/products-and-pipelines/epidiolex>
<https://www.accessdata.fda.gov>

The Human Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing human receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, memory, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in human health and well-being.

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

Receptors are found on cell surfaces



THC
Tetrahydrocannabinol



CBD
Cannabidiol



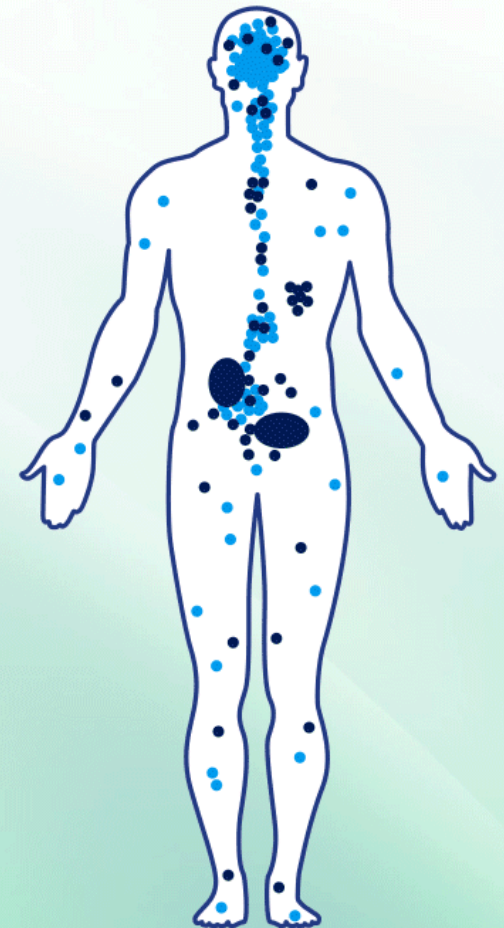
CBN
Cannabinol



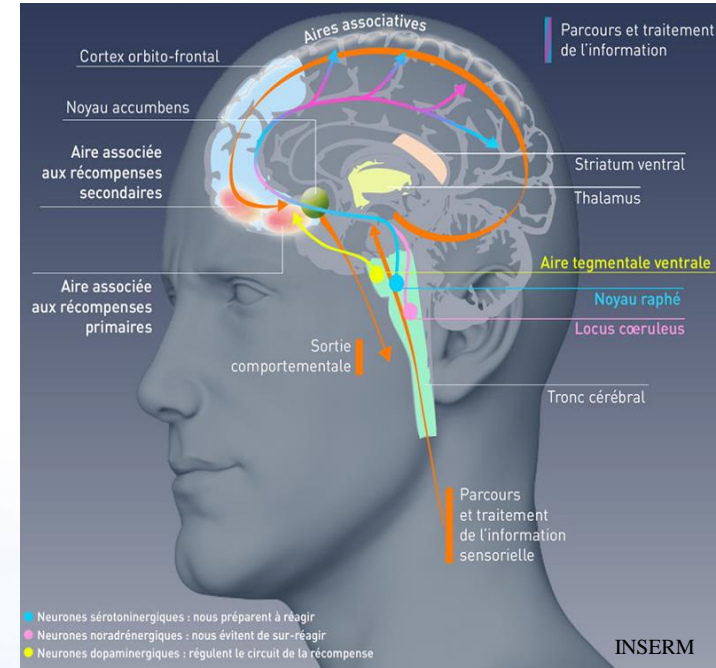
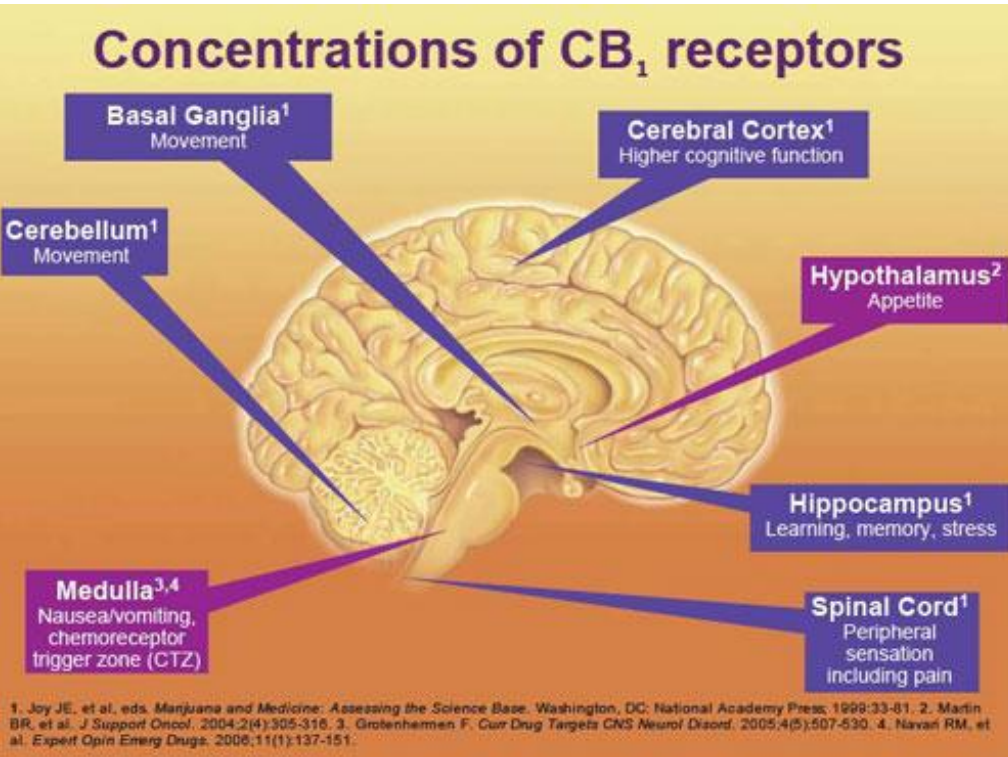
CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.



LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE HUMAIN



✧ Le THC agirait sur les récepteurs 5HT₃ (cible de la sérotonine) comme un antagoniste non compétiteur et l'inhibition de ces récepteurs expliqueraient l'action antalgique et anti-hémétique (étude animale)

✧ CB₁: en forte concentration dans les neurones terminaux (GABA et glutaminergiques) contribuant à l'homéostasie de corps humain

ÉTUDE SUR L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS CB1

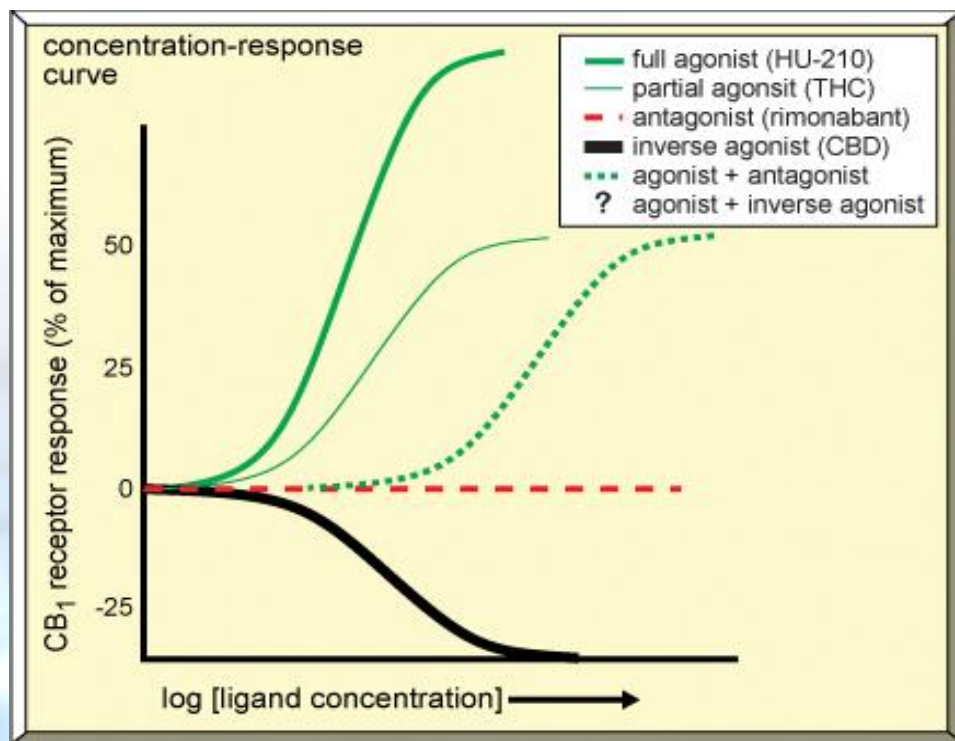
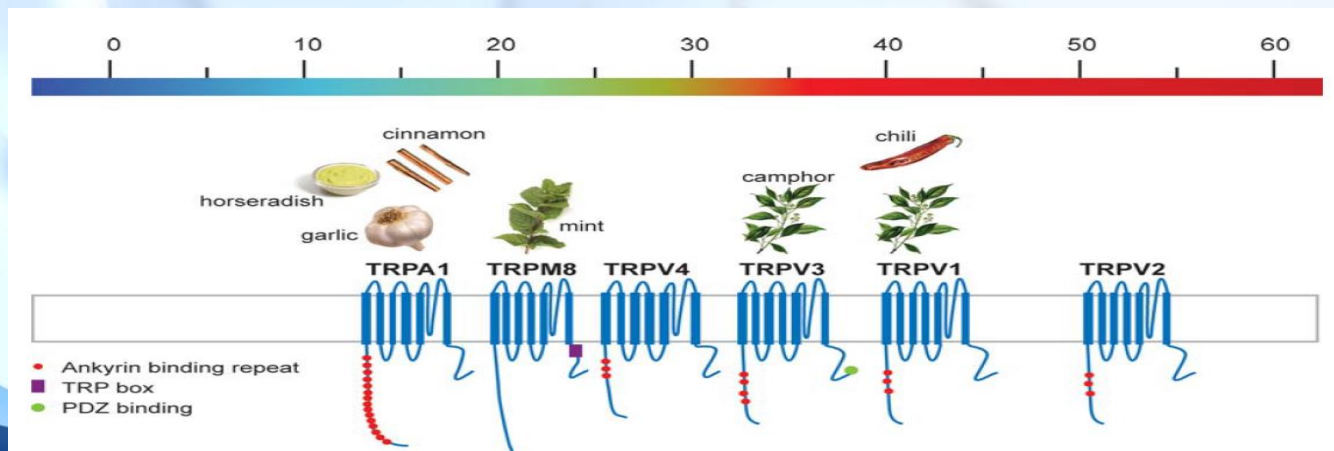


Figure 1. Concentration-response curves of cannabinoid compounds on the CB1 receptor. The full agonist is the compound HU-210, which is a synthetic cannabinoid; the partial agonists are D9-tetrahydrocannabinol (THC), which is a cannabinoid found in cannabis, and anandamide, which is an endocannabinoid found in humans; the antagonist is rimonabant, a synthetic cannabinoid studied for weight control; the inverse agonist is cannabidiol (CBD), which has no direct CB1 activity but is postulated to be an example of an inverse agonist. It is unknown what the exact combination of agonists, antagonists, and inverse agonists are in cannabis and the result of this combination.

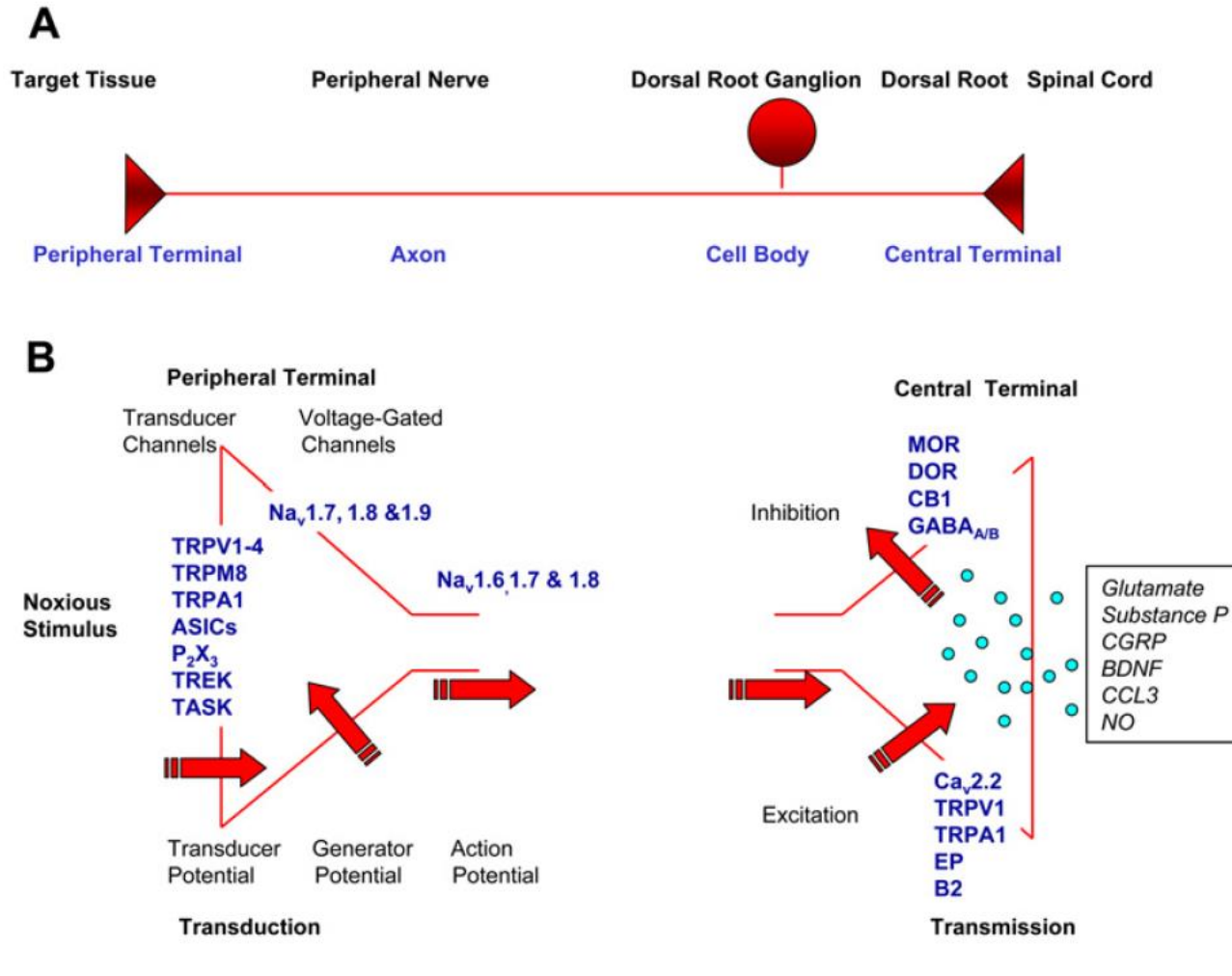
- ✧ Courbes concentration-réponse des cannabinoïdes qui se combinent aux récepteurs CB1:
- ✧ Un agoniste complet (dérivé synthétique HU-210)
- ✧ 2 agonistes partiels (THC et anandamide)
- ✧ un antagoniste (rimonabant étudié pour la perte de poids)
- ✧ un agoniste inverse CBD (pas d'action direct sur CB1).
- ✧ On en sait pas réellement la combinaison de ces cannabinoïdes dans le cannabis et le résultat de celle-ci.

LES ENDOCANNABINOÏDES HUMAINS

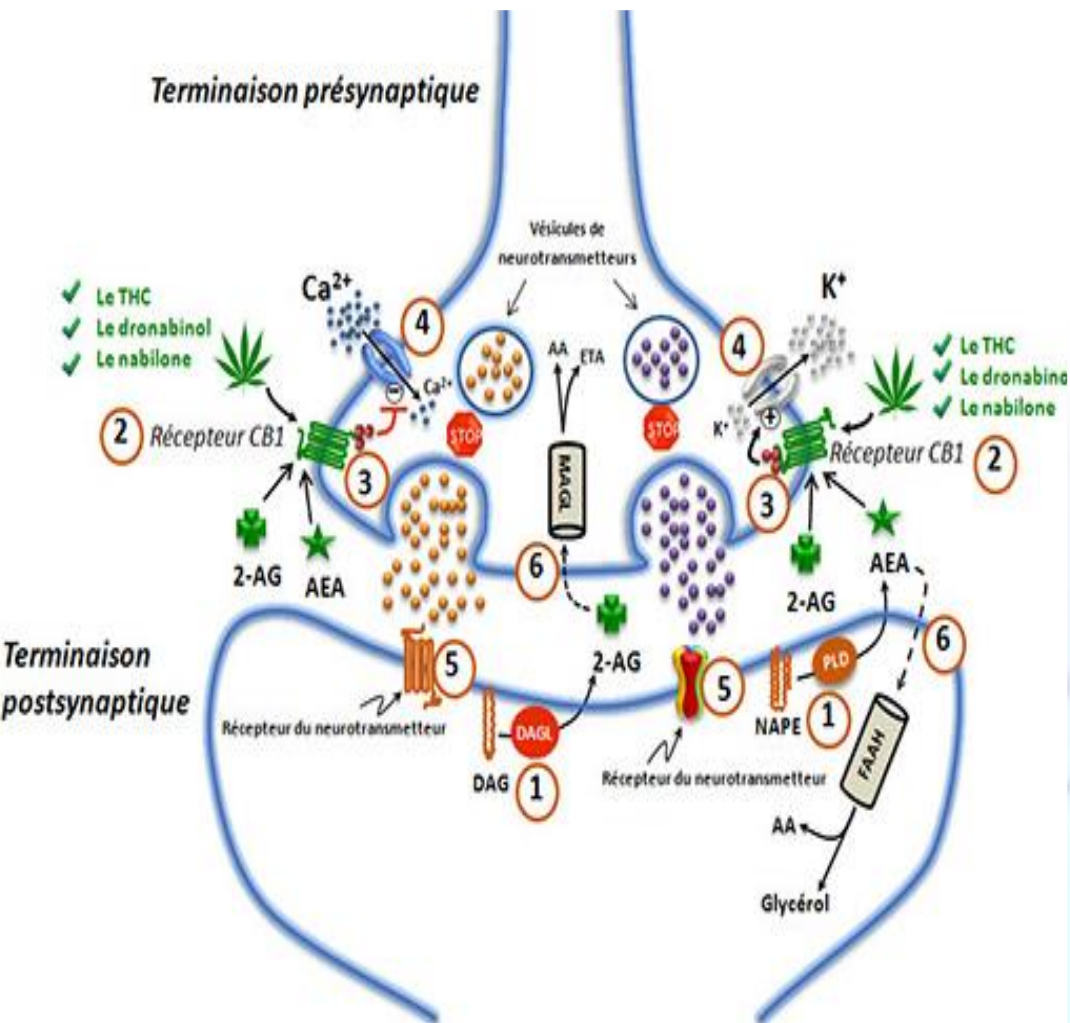
- ✧ Produits à la demande par notre cerveau sont Anandamide et le 2-Arachidonoylglycérol (2-AG) en post-synaptique
- ✧ Activent les récepteurs CB1 et CB2 dans les neurones nociceptifs du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière et dans une moindre mesure les TRPVs (Transient Receptor Potential Channel) cibles de la capsaïcine
- ✧ Inhibent l'activité des récepteurs ionotropiques P2X2/3 (présents dans les fibres afférentes C non peptidergiques) qui sont activés par l'ATP (adénosine triphosphate libérée par l'apoptose cellulaire) en cas d'inflammation



MODULATEURS PÉRIPHÉRIQUES DE L'ACTIVITÉ DES NOCICEPTEURS



LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDES DANS LE SYSTÈME NERVEUX HUMAIN



- 1) La phospholipase-D (PLD) produit l'AEA (anandamide) par hydrolyse du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidylethanolamine (NAPE). La diacylglycérol lipase (DAGL) produit le 2-AG en hydrolysant le lipide membranaire diacylglycérol (DAG).
- 2) Les endocannabinoïdes et les cannabinoïdes naturels ou de synthèse se répandent de façon rétrograde au niveau pré-synaptique pour se lier aux récepteurs CB1.
- 3) En activant les CB1 les phytocannabinoïdes et les endocannabinoïdes déclenchent la libération des protéines G₀ et G₁ qui inhibent l'adénylyl-cyclase entraînant une baisse de l'accumulation de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique et de l'activité de la protéine kinase A.
- 4) La libération des protéines G₀ et G₁ entraînent l'ouverture des canaux potassiques (K⁺) engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons pré-synaptiques et la fermeture des canaux calciques (Ca²⁺) interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteur ou excitateurs emmagasinés en pré-synaptique (GABA, 5-HT, noradrénaline, acétylcholine, dopamine, glutamate, D-aspartate, cholécystokinine)
- 5) Les neurotransmetteurs qui sont libérés en pré-synaptiques se lient normalement aux récepteurs post synaptiques
- 6) L'AEA est catabolisée en post-synaptique par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) produisant de l'acide arachidonique (AA) et du glycérol. Le 2-AG est catabolisé en pré-synaptique par la monoacylglycérol-lipase (MAGL) produisant de l'AA et de l'éthanolamine (ETA).

UTILISATIONS DU CANNABIS CHEZ L'HOMME

Stimulation appétit :

- 10 études SIDA avec VIH +/-
- 973 patients

Troubles psychiatriques:

- Dépression
- Anxiété
- Troubles du sommeil
- Psychose



Douleurs chroniques :

- 28 études dont 14 sur SEP
- 30% douleurs
- 2454 patients

Nausées/vomissements:

- 33 études (sous chimio)
- 1525 patients

Autres :

- Glaucome
- Arthrose

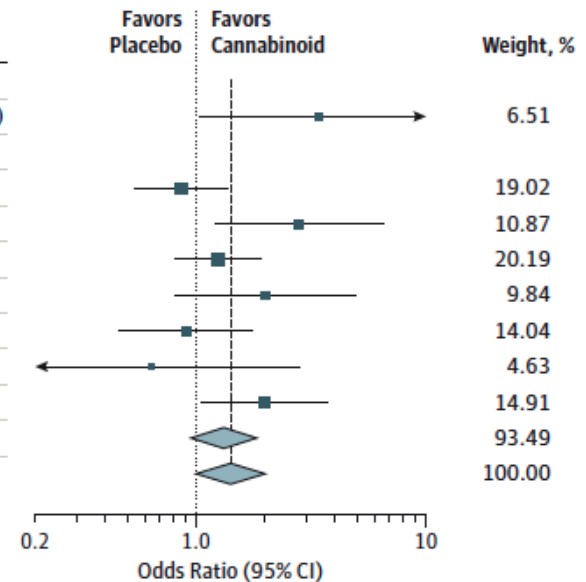
UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES

Cannabinoids for Medical Use

Original Investigation Research

Figure 2. Improvement in Pain

Improvement in Pain With Cannabinoid vs Placebo by Study	Cannabinoid Events		Placebo Events		Odds Ratio (95% CI)
	No.	Total No.	No.	Total No.	
Tetrahydrocannabinol (smoked)					
Abrams et al, ⁷⁷ 2007	13	25	6	25	3.43 (1.03-11.48)
Nabiximols					
GW Pharmaceuticals, ²² 2005	54	149	59	148	0.86 (0.54-1.37)
Johnson et al, ⁶⁹ 2010	23	53	12	56	2.81 (1.22-6.50)
Langford et al, ⁶⁵ 2013	84	167	77	172	1.25 (0.81-1.91)
Nurmikko et al, ⁷⁶ 2007	16	63	9	62	2.00 (0.81-4.96)
Portenoy et al, ⁶⁷ 2012	22	90	24	91	0.90 (0.46-1.76)
Selvarajah et al, ⁷⁰ 2010	8	15	9	14	0.63 (0.14-2.82)
Serpell et al, ⁸⁸ 2014	34	123	19	117	1.97 (1.05-3.70)
Subtotal $I^2 = 44.5\%$, ($P = .0.94$)	241	660	209	660	1.32 (0.94-1.86)
Overall $I^2 = 47.6\%$, ($P = .0.64$)	254	685	215	685	1.41 (0.99-2.00)



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The

horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

Amélioration de 30% des douleurs sur l'ensemble des études

UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES

CHARACTERISTIC	ABRAMS 2007	ELLIS 2008	WARE 2010	WILSEY 2008	WILSEY 2013
Neuropathy	HIV-DSPN	HIV-DSPN	Posttraumatic	Sensory	Mixed
Participants	50	34	23	38	39
Allocation	←----- Randomized ----->				
Intervention	←----- Inhaled cannabis versus placebo ----->				
Outcome	VAS	DDS	NRS	VAS	VAS
Follow-up	←----- 5 days ----->		2 weeks	←----- 5-6 h ----->	
Design	Parallel	←----- Crossover ----->			
Statistics	Mann-Whitney	Wilcoxon rank sum	←----- General and linear mixed models ----->		

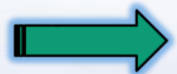
Abbreviations: HIV-DSPN, HIV-related distal sensory polyneuropathy; DDS, Descriptor Differential Scale; NRS, Numerical Rating Scale.

NOTE. The cause of chronic neuropathic pain varied (including traumatic, central, diabetic, and HIV-related). Study authors used several patient-reported pain outcome instruments.

- ❖ 5 études randomisées (175 patients) en double aveugle: cannabis inhalé VS placebo dans le cadre de douleurs chroniques d'origine neuropathique (diabète, VIH, traumatique)
- ❖ Amélioration des douleurs sous cannabis de l'ordre de 30 % pour un patient sur 5 traités
- ❖ Les auteurs suggèrent qu'en terme de statistique le cannabis inhalé serait aussi efficace que la gabapentine dans les douleurs neuropathiques induites par le diabète

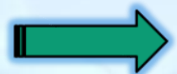
UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES NEUROPATHIQUES D'ORIGINE CENTRALE

✧ 2004: 24 patients atteints de SEP traités avec 10 mg de dronabinol VS placebo pendant 3 sem



Réduction d'environ 21 % des douleurs sous THC

✧ 2009: 124 patients souffrant de fibromyalgie traités par 7,5 mg de dronabinol durant 7 mois



Aucun résultat significatif n'a été obtenu

25 % des patients présentèrent des effets secondaires

Svendsen KB, Jensen TS and Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004; 329: 253.

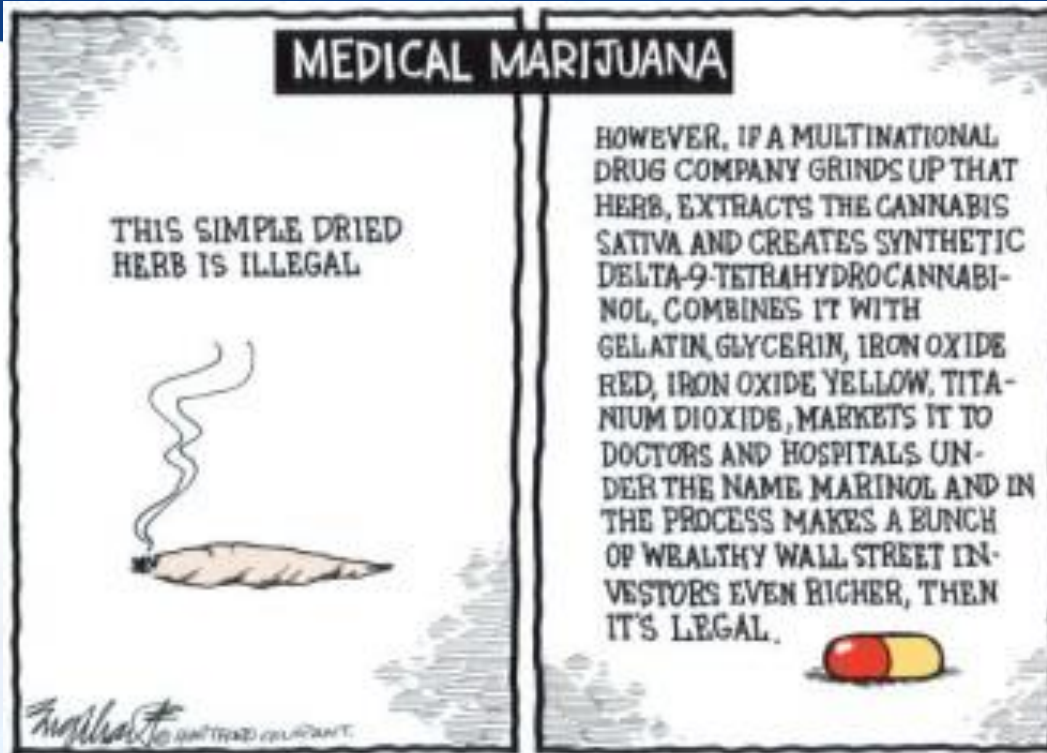
Weber J, Schley M, Casutt M, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiology research and practice*. 2009; 2009.

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE LA PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES

Recommendations for individual drugs or drug classes based on the GRADE classification and for first-, second-, and third-line drugs for neuropathic pain. Drugs pertaining to the same drug class are presented in alphabetical order.

GRADE classification	Drugs	Daily dosages and dose regime	Recommendations
STRONG FOR	Gapabentin Gabapentin ER/enacarbil Pregabalin SNRIs duloxetine/venlafaxine TCAs	1200–3600 mg TID 1200–3600 mg BID 300–600 mg BID 60–120 mg QD (duloxetine);150–225 mg QD (venlafaxine ER) 25–150 mg qd or BID	First-line First-line First-line First-line First-line ¹
WEAK FOR	Capsaicin 8% patches Lidocaine patches Tramadol BTX- A (SC) Strong opioids	1–4 patches to the painful area for 30–60 min every 3 months 1–3 patches to the painful area for up to 12 hours 200–400 mg BID (tramadol ER) or TID 50–200 units to the painful area every 3 months Individual titration	Second-line (PNP) ² Second-line (PNP) Second-line Third-line ; specialist use (PNP) Third line ³
INCONCLUSIVE	Combination therapy Capsaicin cream Carbamazepine Clonidine topical Lacosamide Lamotrigine NMDA antagonists Oxcarbazepine SSRI antidepressants Tapentadol Topiramate Zonisamide		
WEAK AGAINST	Cannabinoids Valproate		
STRONG AGAINST	Levetiracetam Mexiletine		

Abbreviations: SNRIs=serotonin noradrenaline reuptake inhibitors. TCAs=tricyclic antidepressants. ER= extended release; BID : twice daily; QD : once daily. PNP=peripheral neuropathic pain.

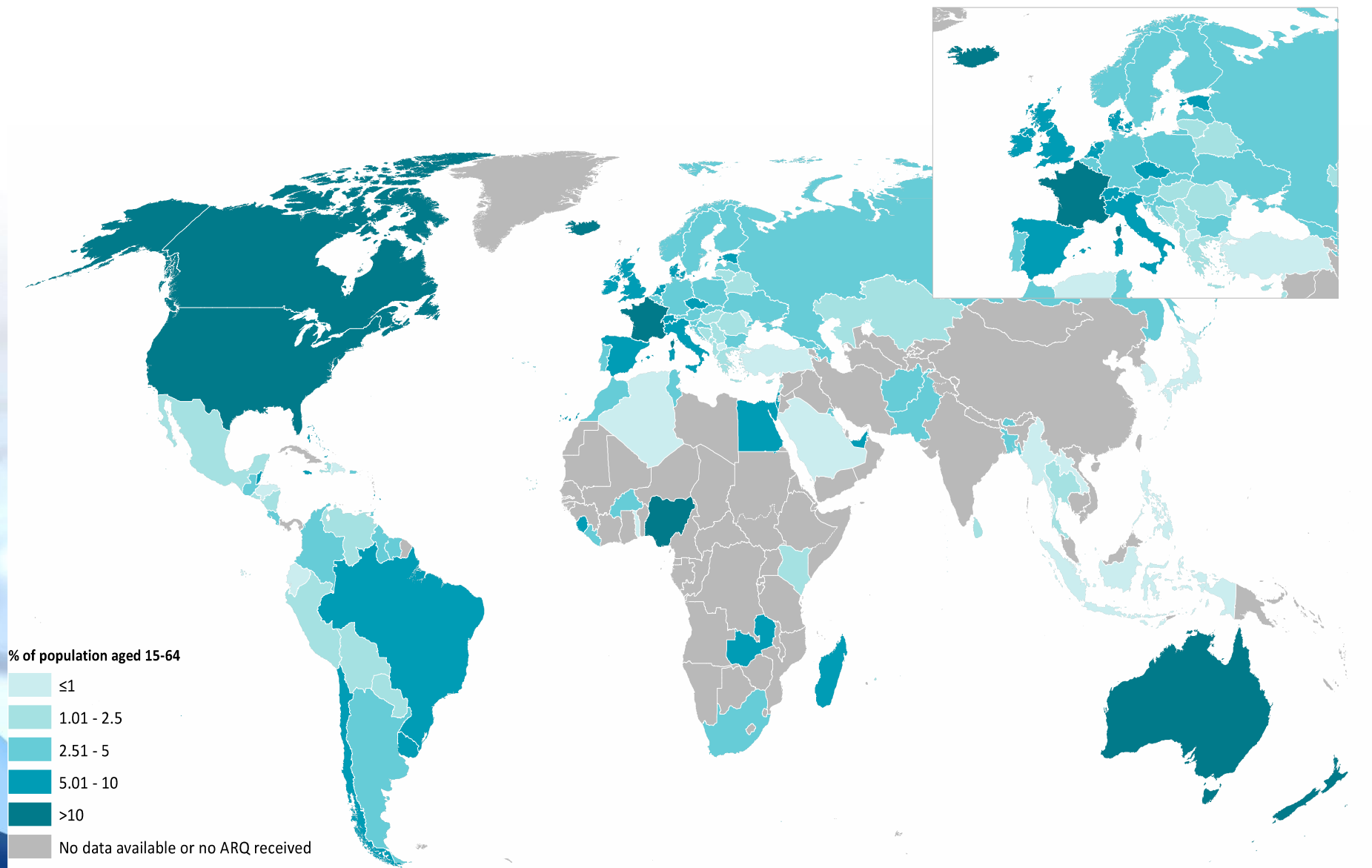


**DÉRIVÉS
PHYTO-CANNABINOÏDES**

**CANNABINOÏDES
SYNTHÉTIQUES**



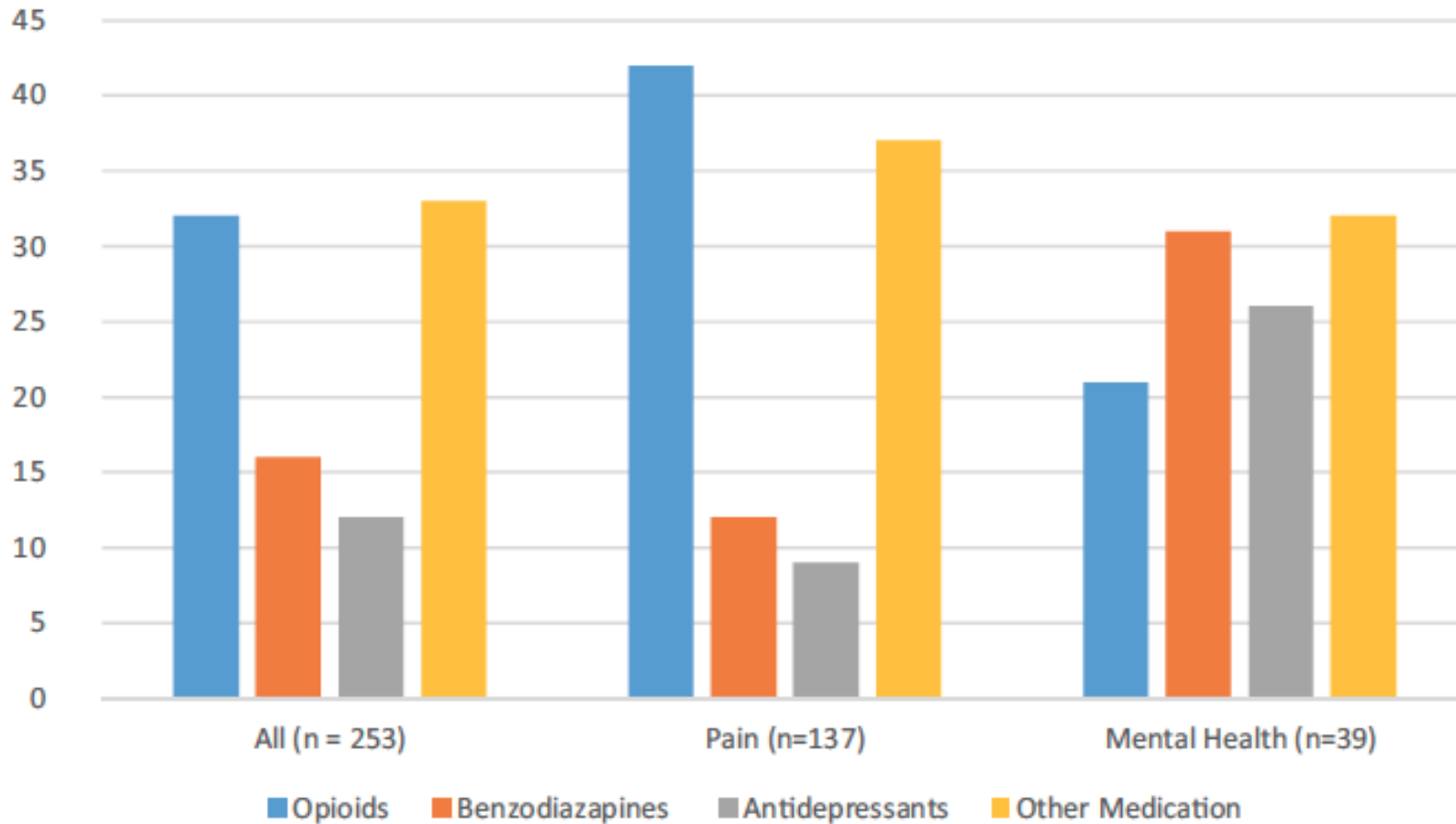
UTILISATION DU CANNABIS INHALÉ EN 2014



CANNABIS MÉDICAL ET MORTALITÉ PAR OVERDOSE D'OPIOÏDES

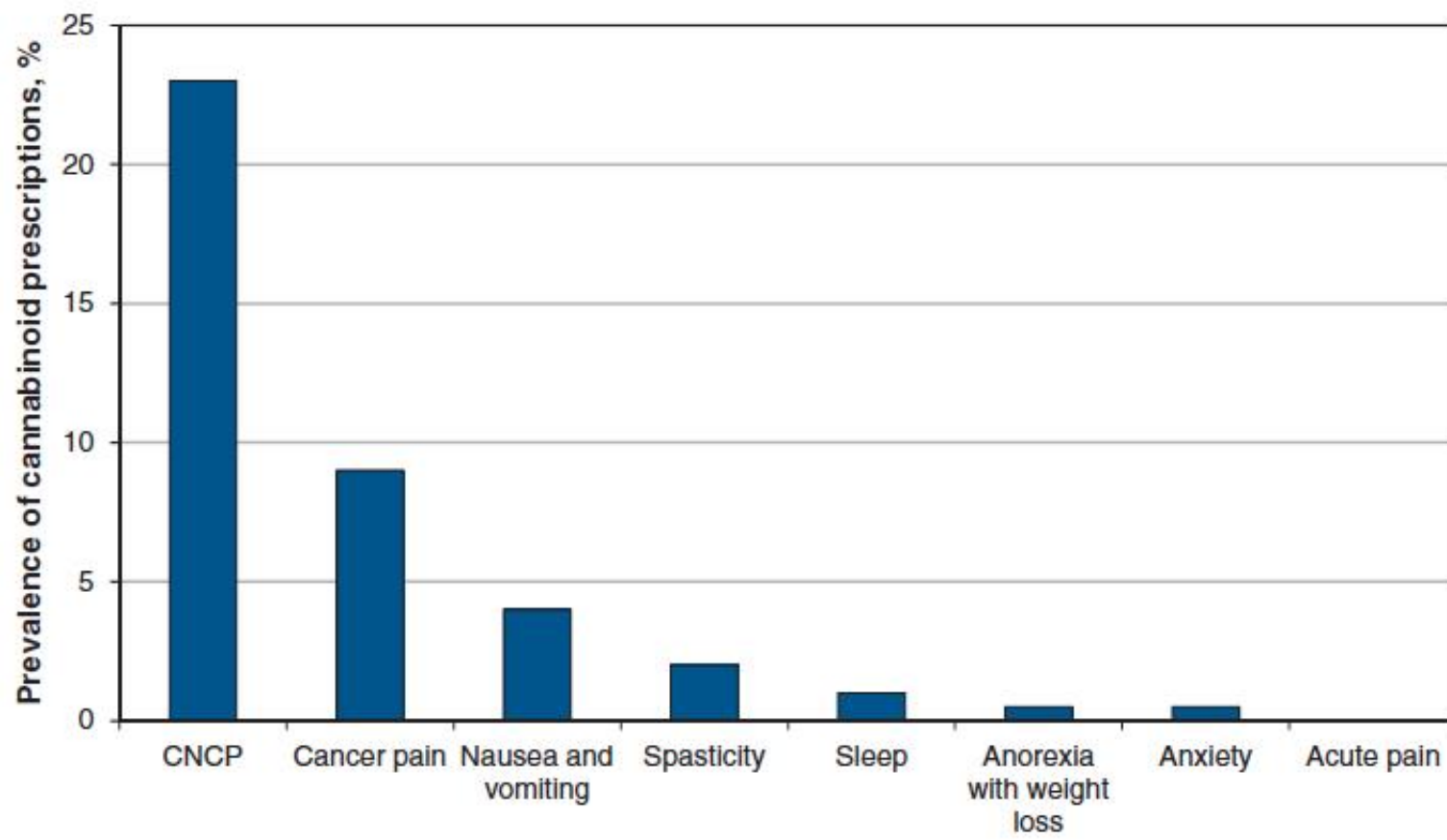
- ✧ - 24,8 % de décès par overdoses d'opioïdes (USA 1999-2010)
- ✧ Dès la première année de légalisation
- ✧ + 150 millions \$ d'économie par an pour la sécurité sociale

SUBSTITUTION MÉDICAMENTEUSE AU CANADA EN 2016



Substitution car moins d'effets secondaires avec cette thérapeutique

PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES EN 2013 AU QUÉBEC

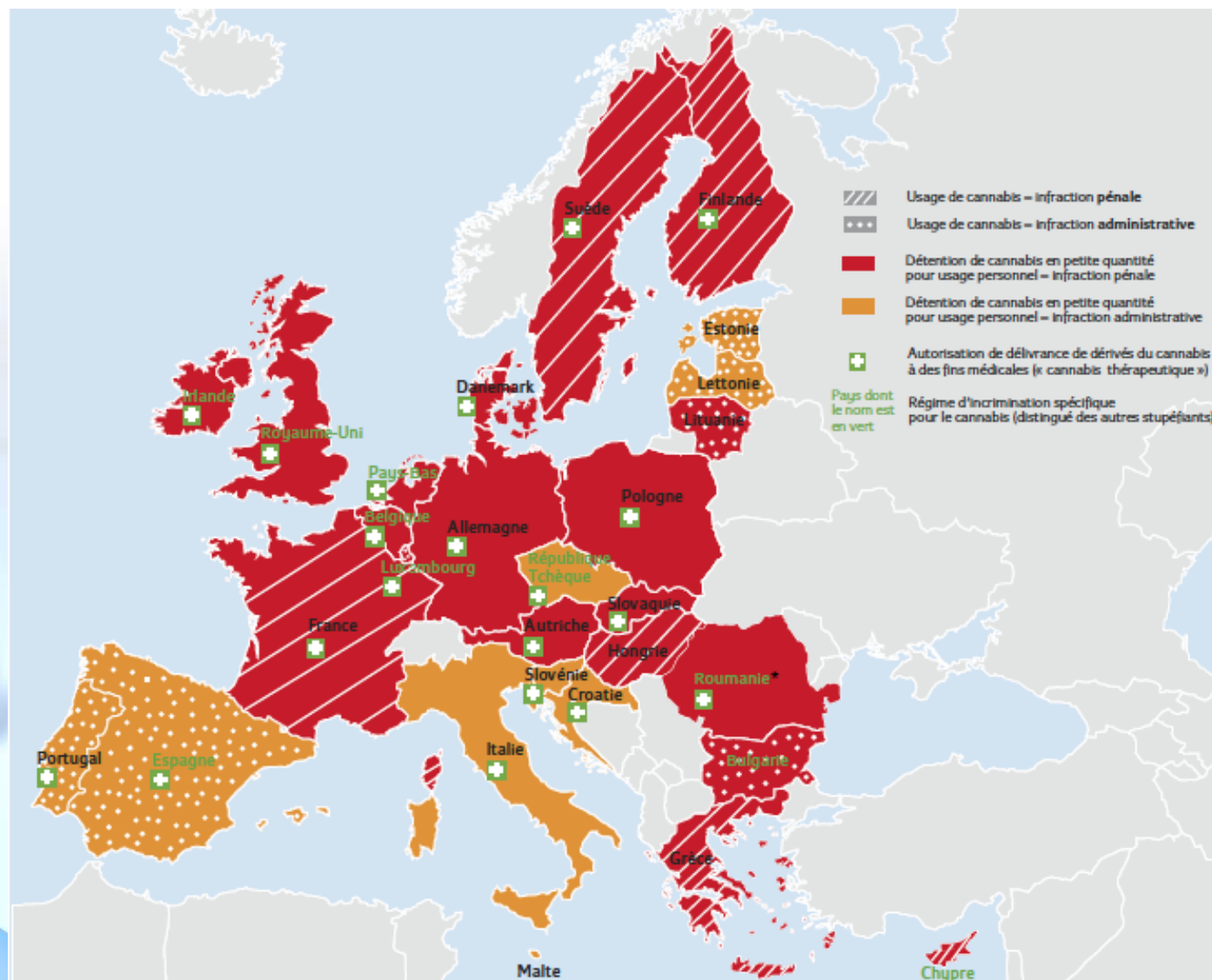


✧ 34,8 % des prescriptions = médecins généralistes

✧ *Versus* 8,2 % de spécialistes

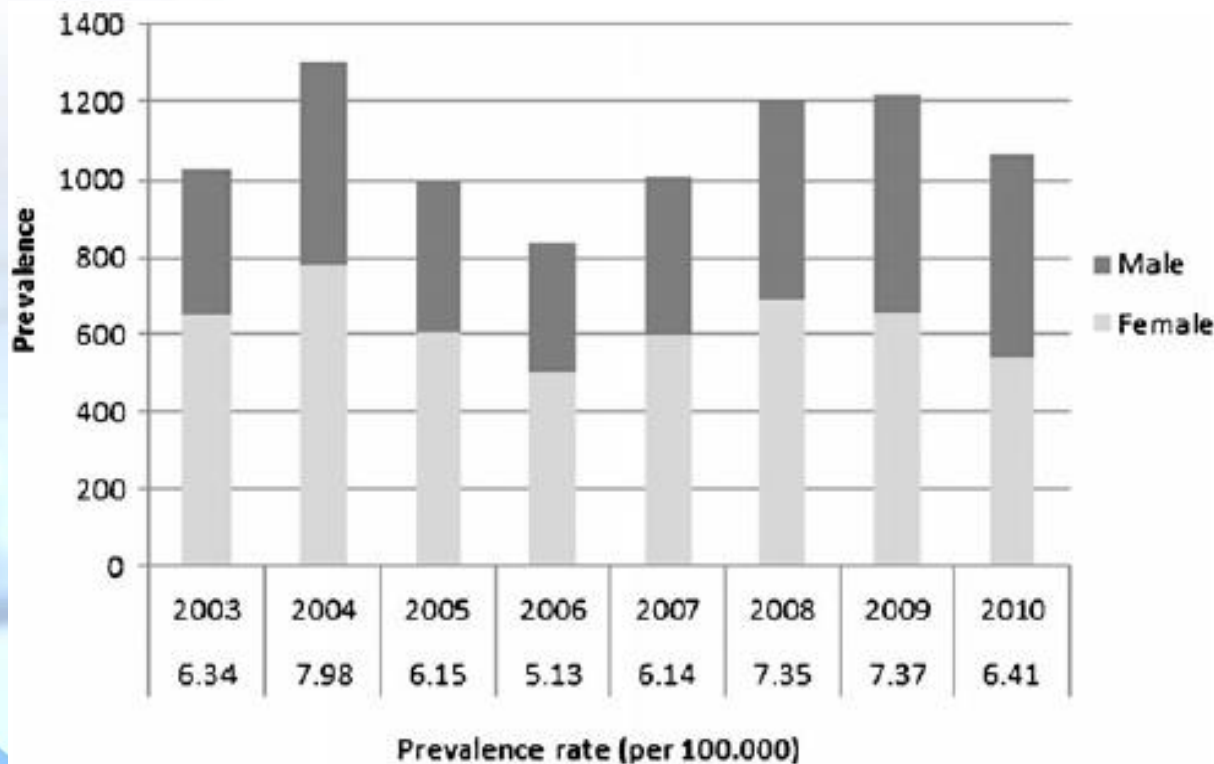
CNCP= douleur chronique non cancéreuse

LÉGISLATIONS DUCANNABIS EN EUROPE EN 2016



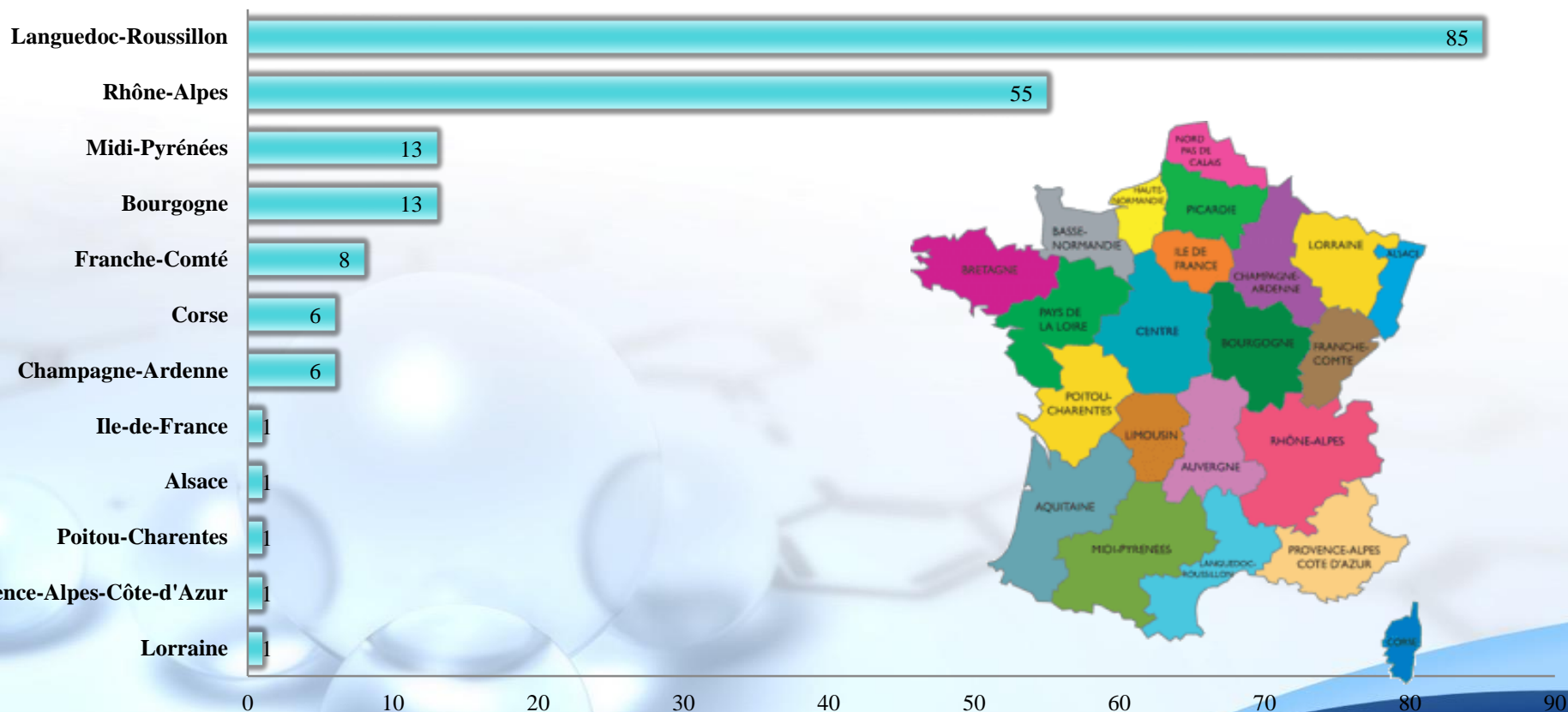
PRESCRIPTIONS MÉDICALES DE CANNABIS INHALÉ

- ✧ Peu d'études sur l'utilisation médicale du cannabis en Europe
- ✧ En Hollande :



✧ **Taux stable de prescription**

PATIENTS TRAITÉS EN FRANCE PAR DRONABINOL ENTRE 2004 ET 2017 RÉPARTIS SUR 12 RÉGIONS (ÉCHANTILLON DE L'ÉTUDE: 191)



377 patients répertoriés sur 17 régions par l'ANSM entre janvier 2004 et décembre 2016

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie

Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* (under revision, impact factor 1.039)

PATHOLOGIE DES PATIENTS SOUS DRONABINOL EN FRANCE

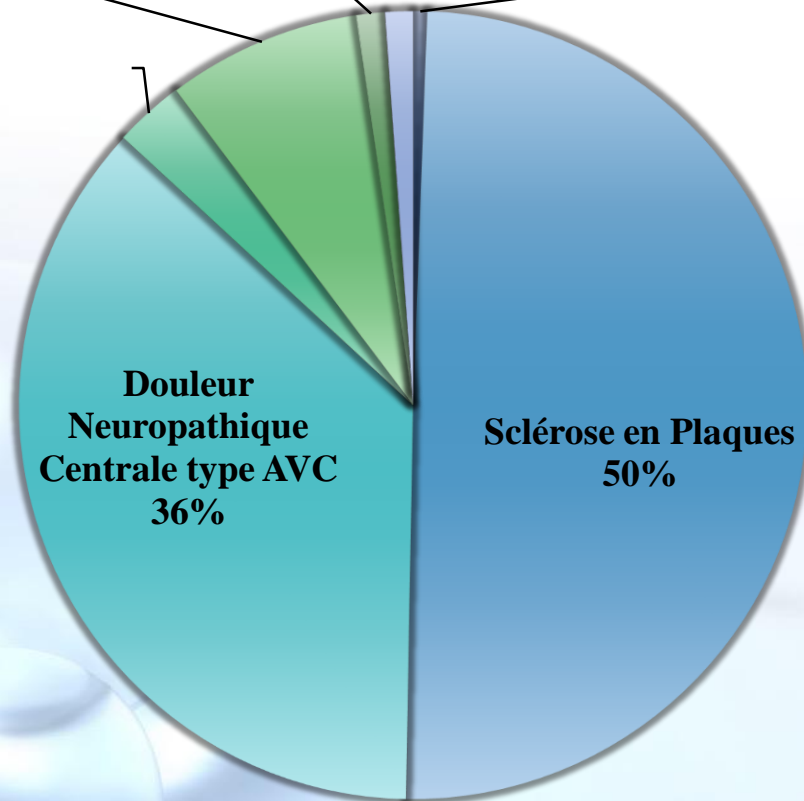
**Douleurs
Neuropathiques
Périphériques
type maladie des
petites fibres
(diabète,
génétique,
inconnue...)
8%**

**Maladie de
Parkinson
3%**

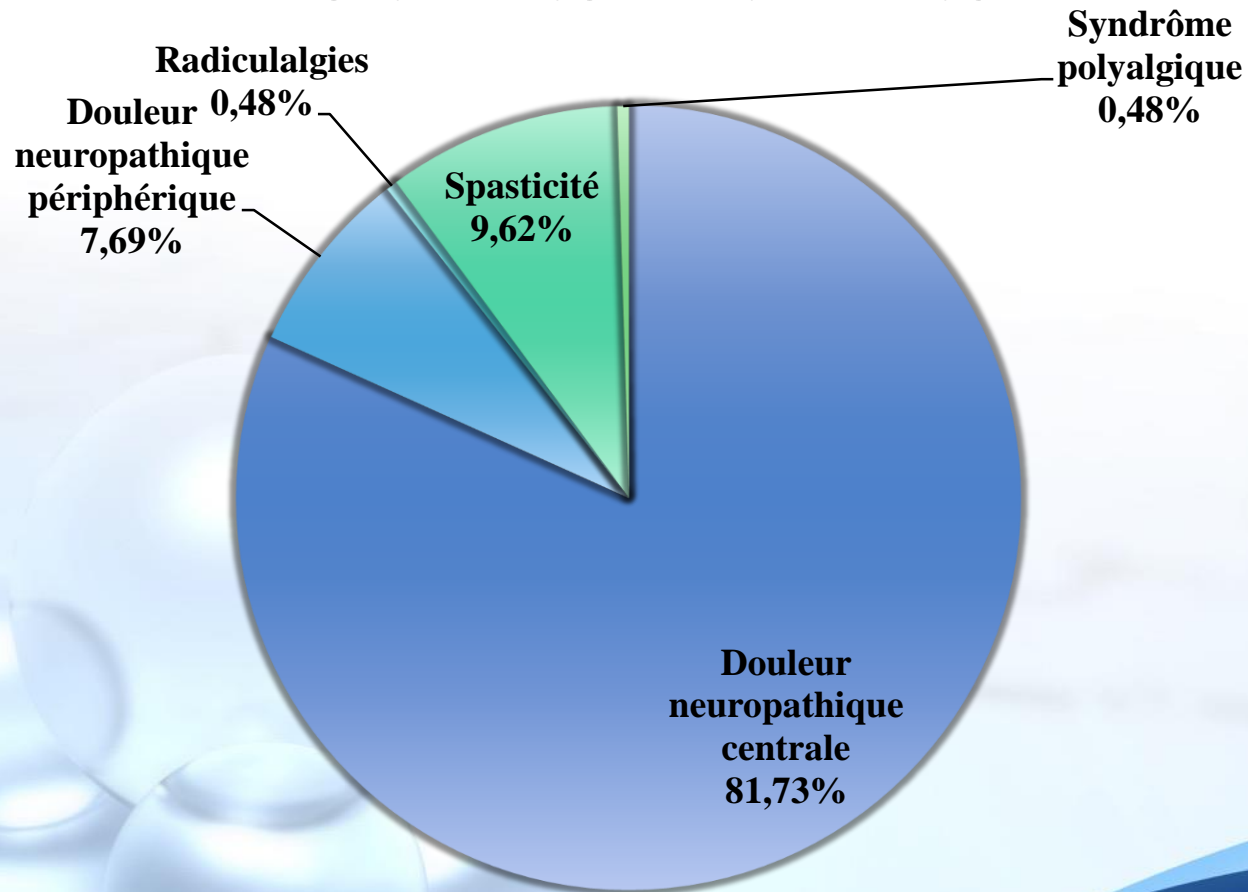
**Amputation
1%**

**Névralgie
1%**

**Cancer
1%**



SYMPTÔMES DES PATIENTS SOUS DRONABINOL EN FRANCE



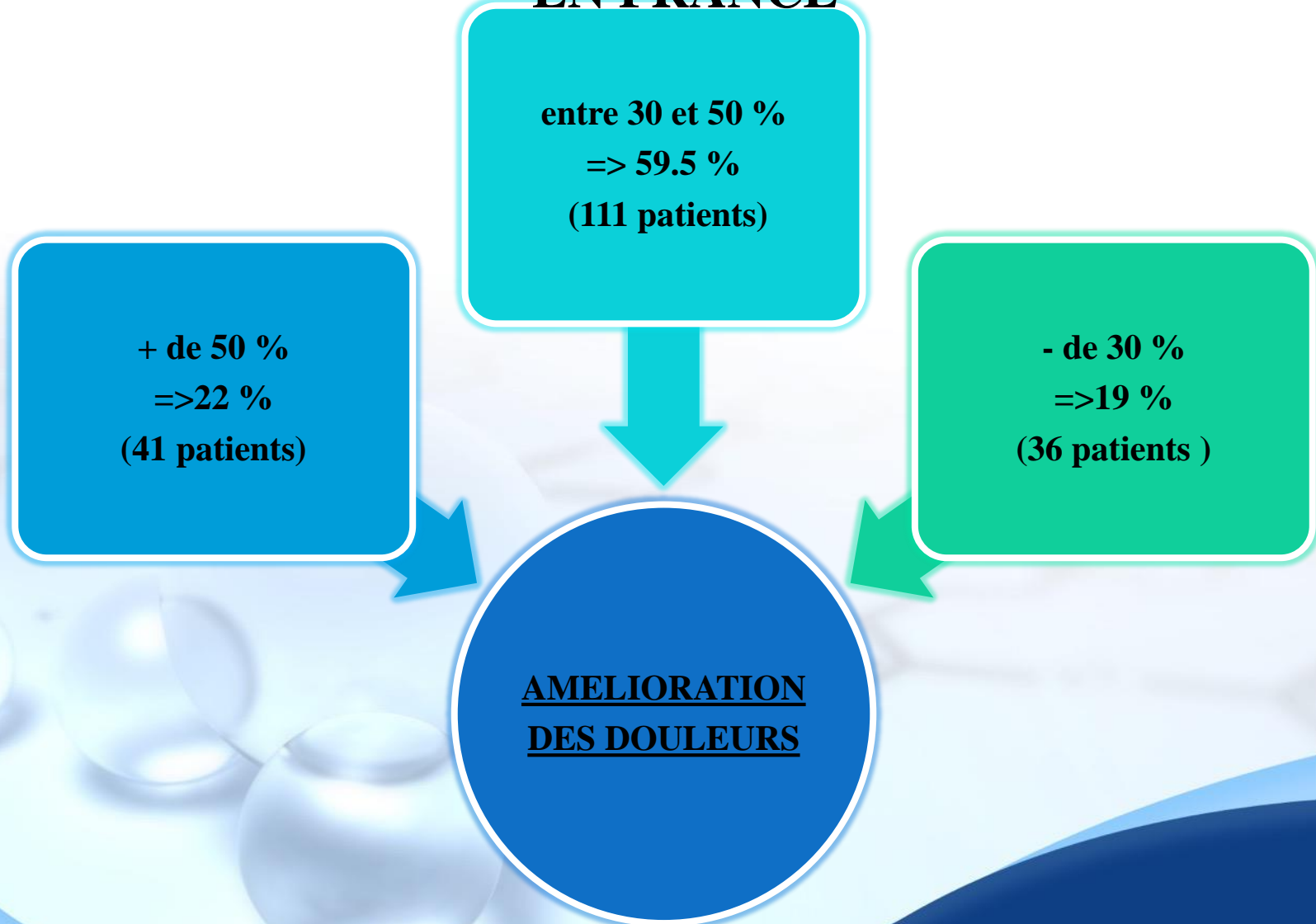
ANTALGIQUES UTILISES AVANT LE DRONABINOL EN FRANCE

ANTALGIQUES UTILISÉS AVANT LE DRONABINOL	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE (total sur 191 patients)
Opiïdes faibles (codéine, tramadol, opium)	112	58.6
Opiïdes forts (morphine, oxycodone)	67	35.1
Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine)	137	71.7
Anti-épileptiques (gabapentine, prégabaline, clonazépam, carbamazépine)	140	73.3
Emplâtres (lidocaïne ou capsaicine)	39	20.4
Anti-spastique (baclofène)	76	39.8
Autres: kétamine	28	14.7

Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie

Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* (under revision, impact factor 1.039)

IMPACT DU TRAITEMENT PAR DRONABINOL EN FRANCE



Sarah Lejczak, Hubert Rousselot, Paolo Di Patrizio, Marc Debouverie

Medical use of dronabinol in France between 2004 and 2017, *Revue neurologique* (under revision, impact factor 1.039)


CONCLUSION

- ❖ **Données scientifiques nombreuses (72 études) sur l'utilisation médicale du cannabis**
- ❖ **Différentes utilisations: douleurs chroniques, stimulation de l'appétit, nausées/vomissements sous chimio**
- ❖ **Diminution des overdoses d'opioïdes**
- ❖ **Effets indésirables moindres en comparaison de certains traitements de référence**
- ❖ **Prescriptions majoritairement par les médecins traitants à travers le monde**
- ❖ **Peu d'études en Europe, pas de données en France dans la littérature**
- ❖ **Pas de données sur l'impact à long terme**
- ❖ **377 patients traités depuis 14 ans par dronabinol en France**



PERSPECTIVES EN FRANCE

Les cannabinoïdes
Pour soulager la douleur



Votre médecin vous a prescrit un cannabinoïde, un médicament dérivé du cannabis. Il sert à traiter la douleur chronique. Les cannabinoïdes agissent sur certains récepteurs naturels du corps pour soulager la douleur.

Comment prendre ce médicament ?

Au Canada, il existe un seul cannabinoïde sous forme de capsules à avaler : le nabiximol (Césamet). Généralement, il doit être pris de 1 à 3 fois par jour, selon les recommandations du médecin.

Le médicament est aussi offert en vaporisateur pour la bouche (Sativex). Cette solution est préparée avec du cannabis spécialement cultivé. Vous ne devez pas le vaporiser dans le nez.

Le dosage maximum de la première journée est de 2 vaporisations espacées d'au moins 6 heures. Vous augmentez ensuite la médication selon les recommandations du médecin, jusqu'à un maximum de 12 doses par jour. N'utilisez pas le vaporisateur si vous avez des blessures dans la bouche. Il est important de respecter les doses prescrites.


Les patients qui reçoivent une prescription de cannabinoïdes s'engagent à respecter un contrat thérapeutique. Voici les règles à suivre :

- > respectez les doses prescrites
- > obtenez votre prescription uniquement auprès d'un seul médecin
- > achetez tous vos médicaments à la même pharmacie (de votre choix)

Quelle est la durée du traitement ?

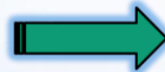
Les cannabinoïdes servent à soulager une douleur persistante. Le traitement peut durer des mois ou des années. Les cannabinoïdes se prennent seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments.

N'arrêtez jamais de prendre votre médicament le jour au lendemain, car vous pourriez subir un sevrage (tremblements, anxiété, mal à dormir, etc.). Vous devez d'abord en parler à votre médecin.



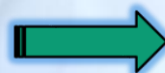
1 Les cannabinoïdes - Pour soulager la douleur Projet d'information et d'éducation à la santé

❖ **LES CANNABINOÏDES:** Seul dronabinol disponible depuis 2004 en ATUn



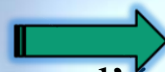
AMM aux autres médicaments et extension aux autres indications

❖ **LES ETUDES:** Aucune disponible en France ou sur le long terme

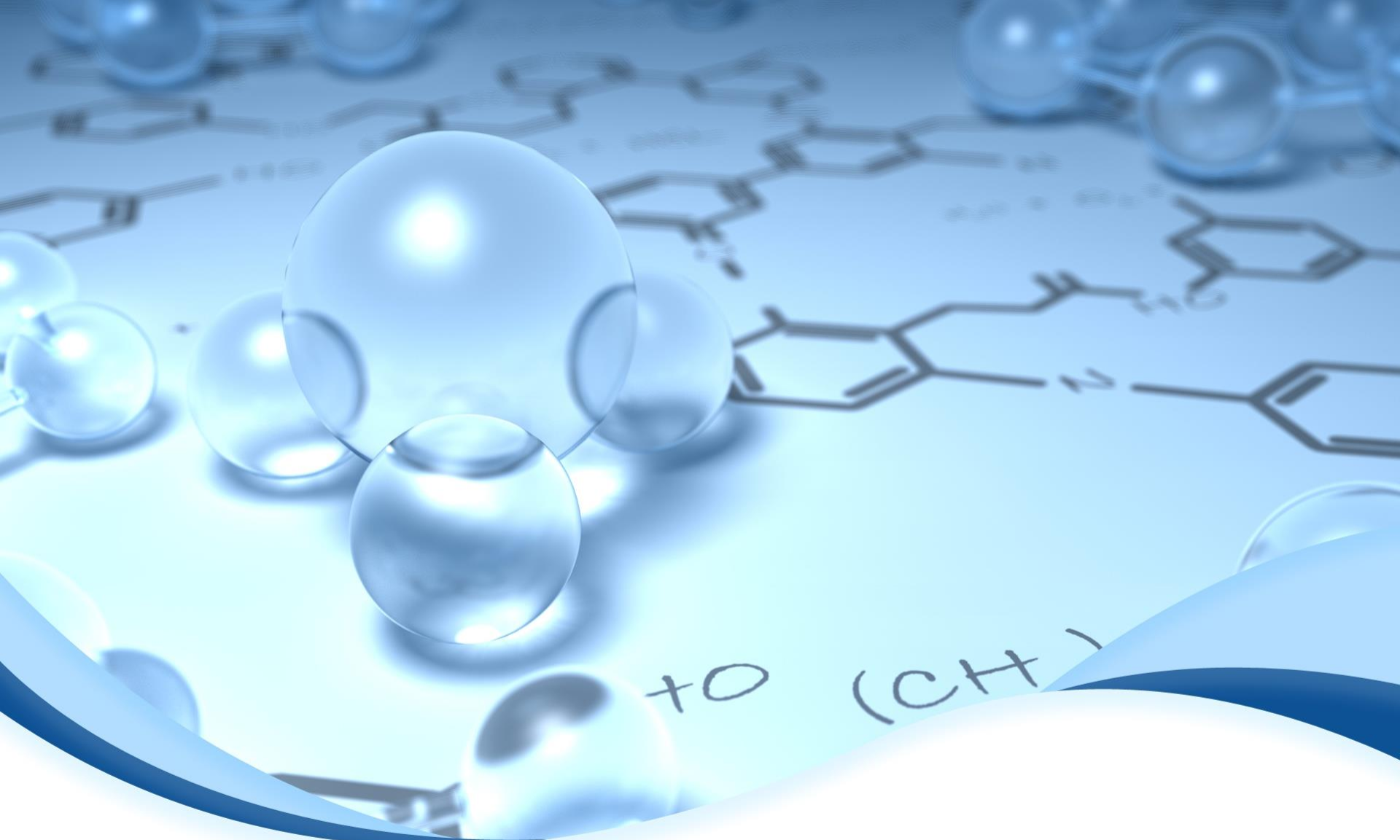


Réalisation d'enquêtes et essais cliniques (profil génétique, pharmacodynamie, modulation immunitaire)

❖ **LES INFORMATIONS:** Aucune pour les professionnels ou les patients



Réalisation de fiches d'information et de tests d'évaluation spécifique pour l'addiction



MERCI DE VOTRE ATTENTION