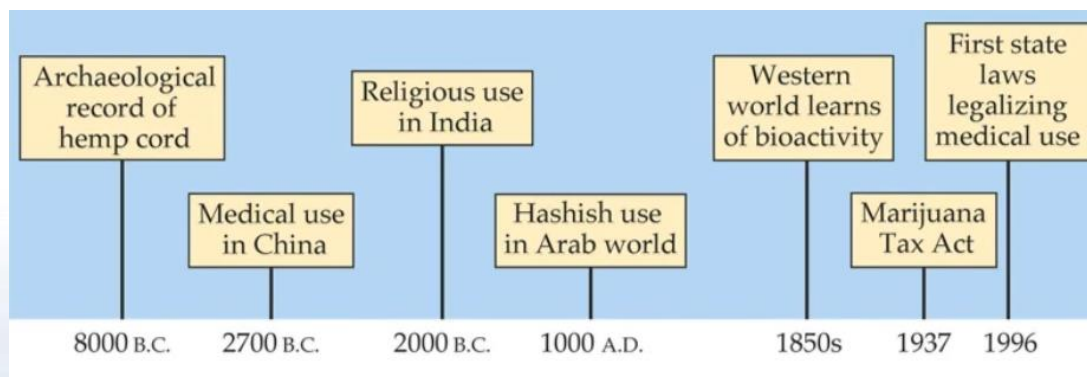


CANNABIS THERAPEUTHIQUE & CANNABINOÏDES



Dr Sarah Lejczak AH,
CETD, CHU Nantes
sarah.lejczak@chu-nantes.fr
09.05.2019

UN PEU D'HISTOIRE SUR LE CANNABIS MÉDICAL

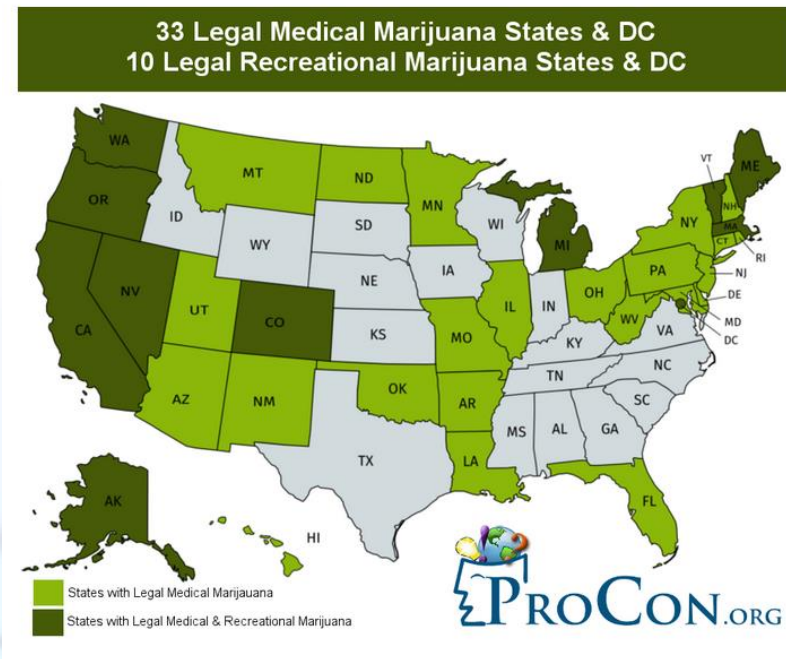


- ✧ Introduit dans la pharmacopée aux USA en 1839 et 1866 en France (Sir William Brooke O'Shaughnessy)
- ✧ Interdit d'usage en France depuis 1953
- ✧ Considéré comme drogue depuis 1961 (convention unique des stupéfiants)
- ✧ Apparition cannabis médical en 1996 aux USA (Californie/Arizona) et en 2000 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"**

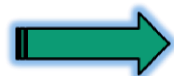
AMBIVALENCE POLITIQUE GLOBALE

- ❖ 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



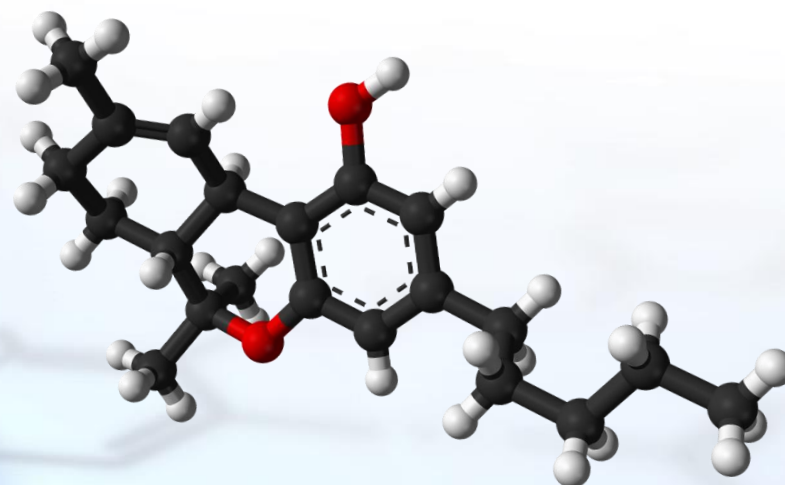
QUE CONTIENT LE CANNABIS ?



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



Namisol® (nouvelle galénique de THC per os) et Arvisol® (CBD) produit par Echo Pharmaceuticals en cours d'essai

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

<https://www.accessdata.fda.gov>

Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, et al. Novel Delta(9) -tetrahydrocannabinol formulation Namisol(R) has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 74: 42-53.

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE HUMAIN

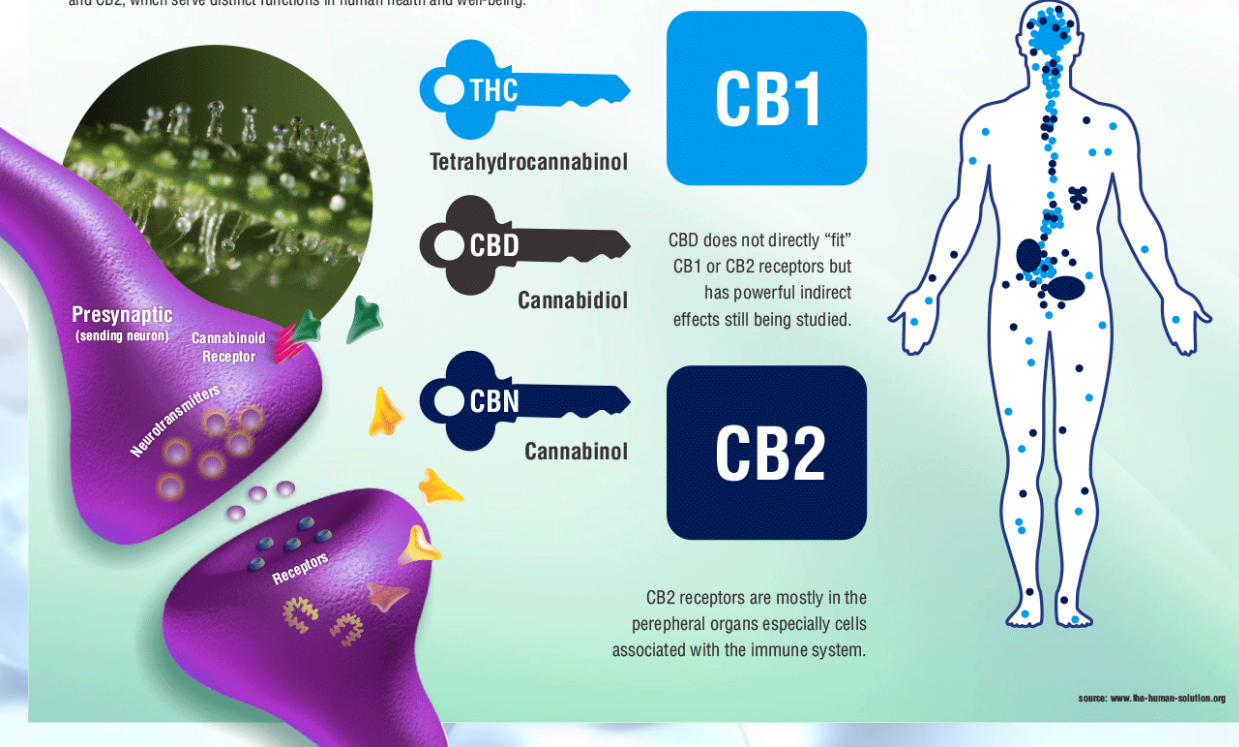
The Human Endocannabinoid System

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

Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), découverts en 1988, sont couplés aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires interagissant avec des canaux potassiques et calciques impliqués dans la cascade des MAP-kinases ($G_{o/i}$) servant à la différenciation et la survie neuronale. Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2) sont majoritairement retrouvés dans les cellules et tissus immunitaires, qui activés, peuvent avoir une influence sur l'activité inflammatoire et immunosuppressive.

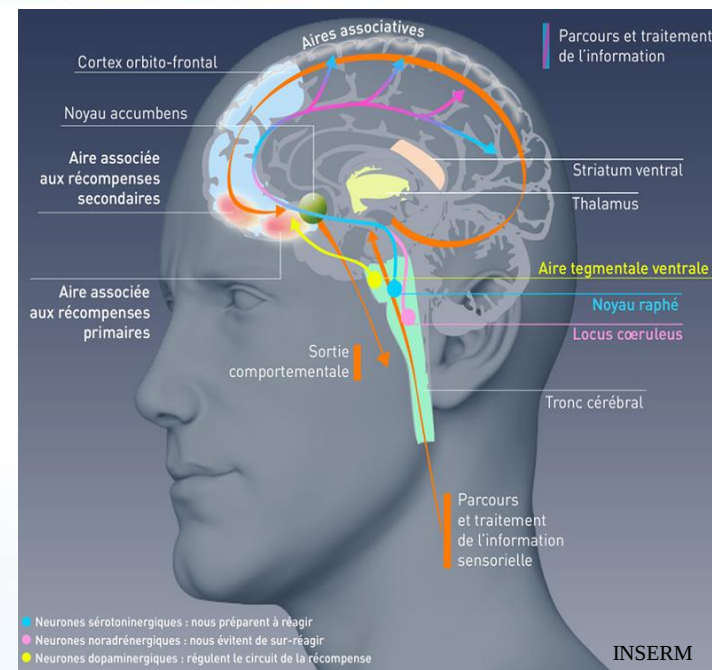
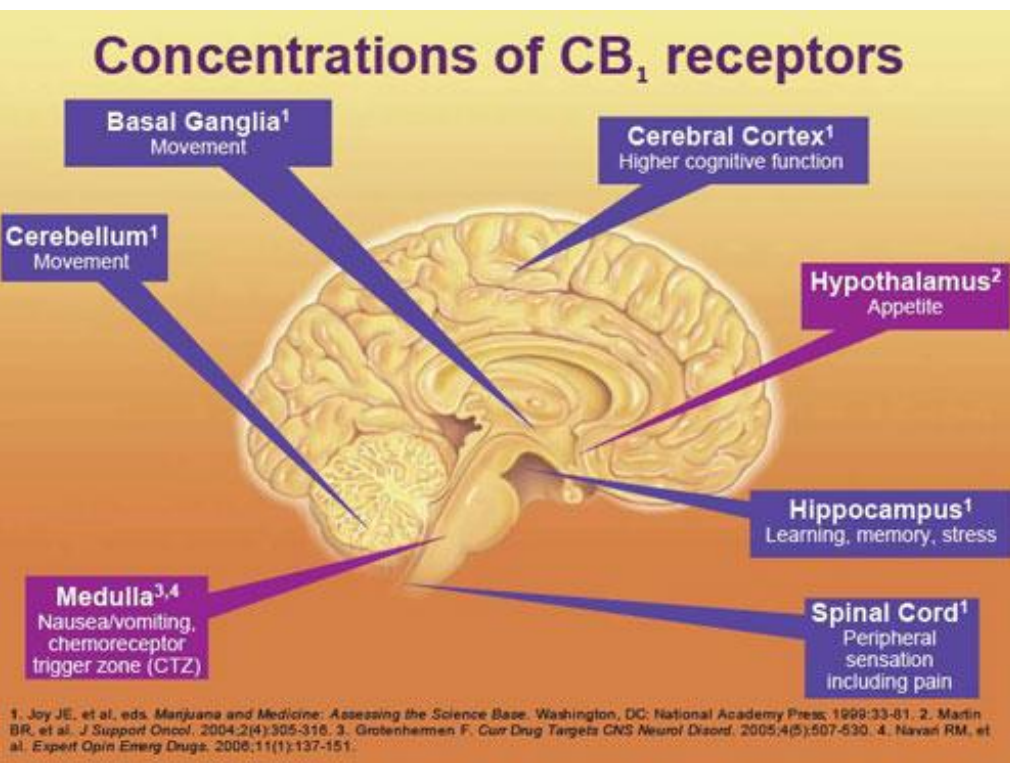


Plusieurs études tendent à prouver qu'il y a un autre type de récepteurs sensibles aux cannabinoïdes appelés GPR55.

Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache; What a Long Strange Trip It's Been. *Headache*. 2015; 55: 885-916.

Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM and Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 195-209.

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 expliquerait 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

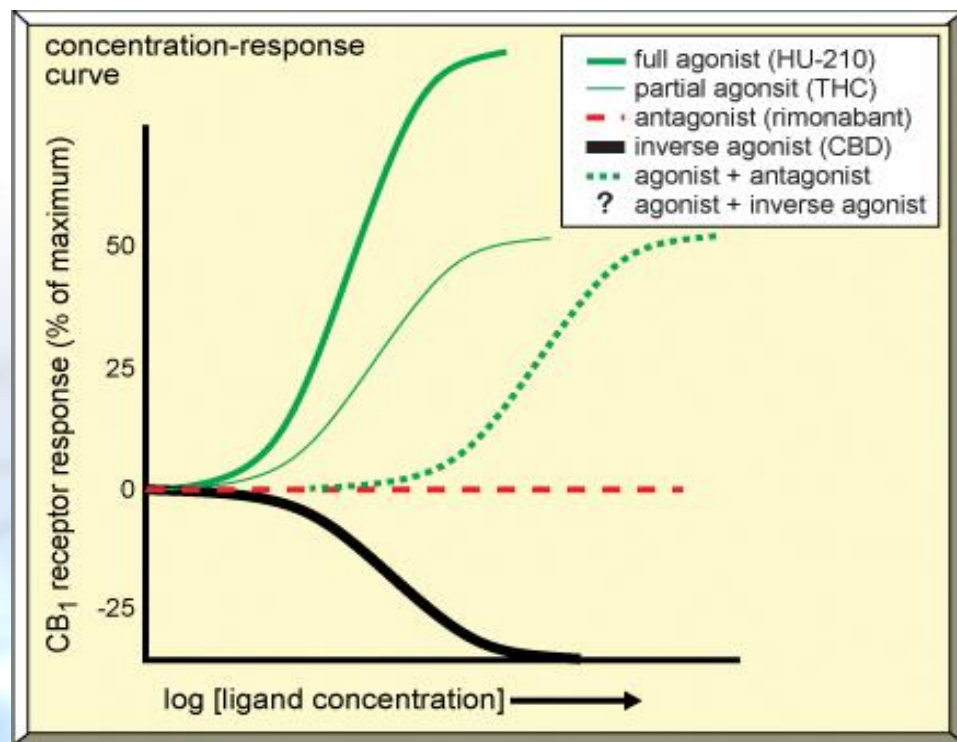


Figure 1. Concentration-response curves of cannabinoid compounds on the CB1 receptor. The full agonist is the compound HU-210, which is a synthetic cannabinoid; the partial agonists are D9-tetrahydrocannabinol (THC), which is a cannabinoid found in cannabis, and anandamide, which is an endocannabinoid 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

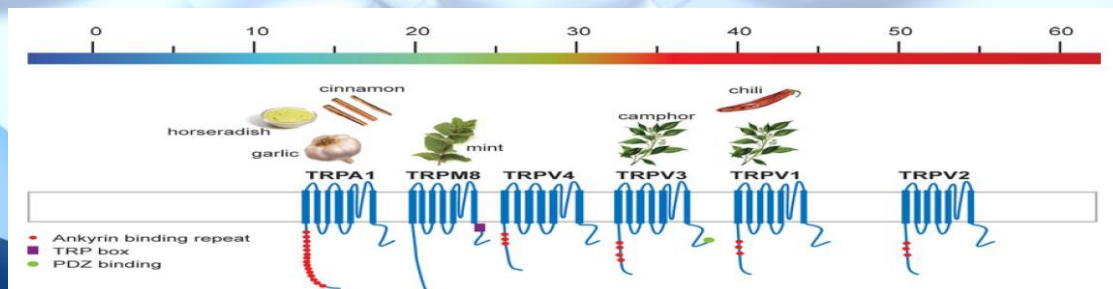
✧ Produits à la demande par notre cerveau sont Anandamide et le 2-Arachidonoylglycérol (2-AG) en post-synaptique

✧ 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

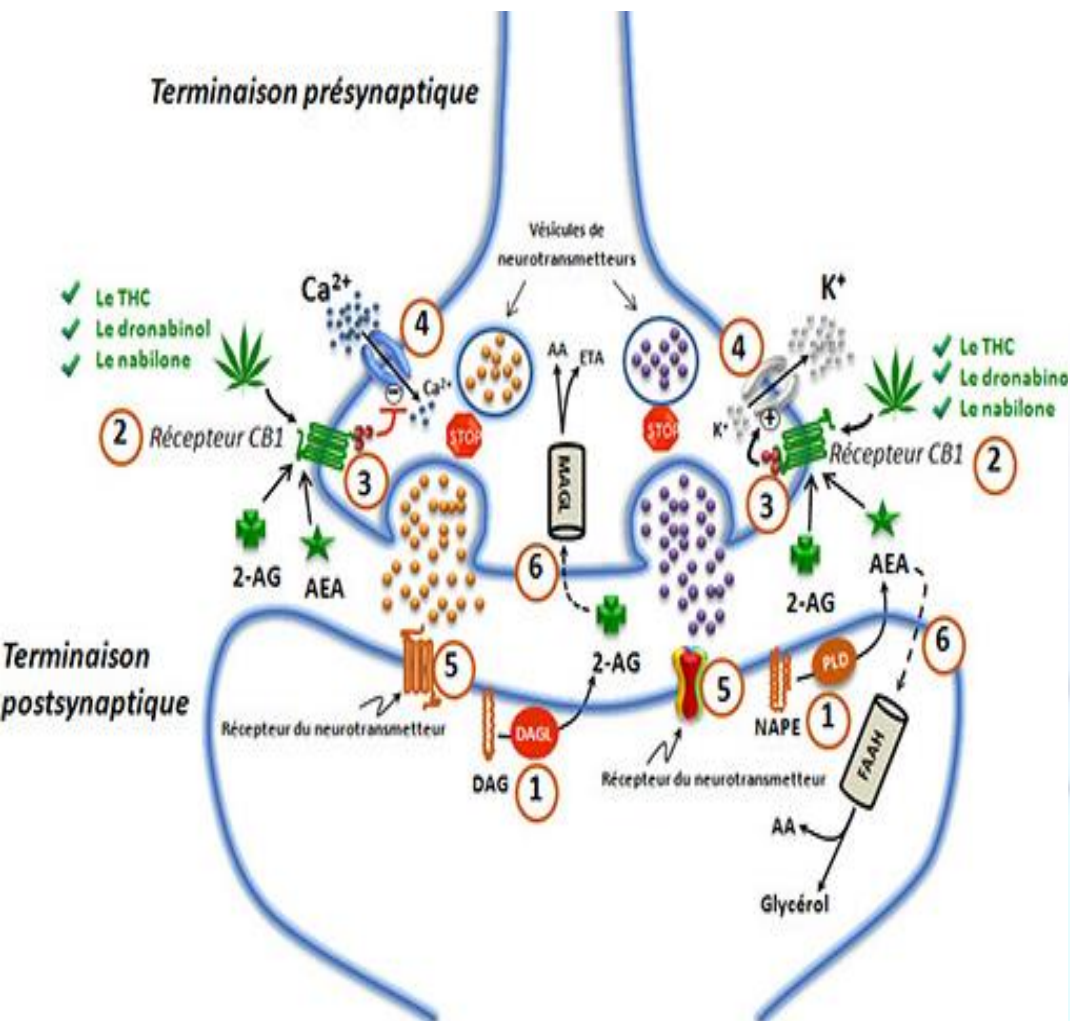
L'effet analgésique est en partie due à la modulation de l'activité neuronale au niveau de la partie ventromédiale postérieur de la médulla par les voies descendantes

✧ 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

L'effet anti-inflammatoire se fait par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines



LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDES DANS LE SYSTÈME NERVEUX HUMAIN



- 1) La phospholipase-D (PLD) produit l'AEA (anandamide) par hydrolyse du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (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 G_0 et G_i 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 G_0 et G_i entraînent l'ouverture des canaux potassiques (K^+) engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons pré-synaptiques et la fermeture des canaux calciques (Ca^{2+}) interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteur ou excitateurs emmagasinés en pré-synaptique (GABA, 5-HT, noradrénaline, acétylcholine, dopamine, glutamate, D-aspartate, cholécystikine)
- 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

Epilepsie : (41 en cours)

- 7 études (CBD)
- 839 patients

CANNABIS /CANNABINOÏDES EN RECHERCHE CHEZ L'HOMME EN MAI 2019

THC

pubmed
9895 articles

dont 729 essais
cliniques

376 en cours
(clinicaltrials.gov)

CBD

pubmed
2379 articles

dont 135 essais
cliniques

186 en cours
(clinicaltrials.gov)

CBD pour épilepsie: 3 études cliniques en 1974, 1980 et 1981 puis abandonné pour des raisons politiques

En 2014 : efficacité avec une cohorte d'enfants à l'épilepsie réfractaire → une nouvelle AMM en 2018 (Epidiolex ®)

En 2019 : CBD testé pour les mouvements anormaux dans la maladie de parkinson, son impact dans l'anxiété et pour le traitement de l'addiction aux opioïdes

Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimaraes FS and Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British journal of pharmacology*. 2017; 174: 3242-56.

Wilson M, Gogulski HY, Cuttler C, et al. Cannabis use moderates the relationship between pain and negative affect in adults with opioid use disorder. *Addictive behaviors*. 2018; 77: 225-31.

Perez-Reyes M and Wingfield M. Letter: Cannabidiol and electroencephalographic epileptic activity. *Jama*. 1974; 230: 1635.

Cilio MR, Thiele EA and Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 787-90.

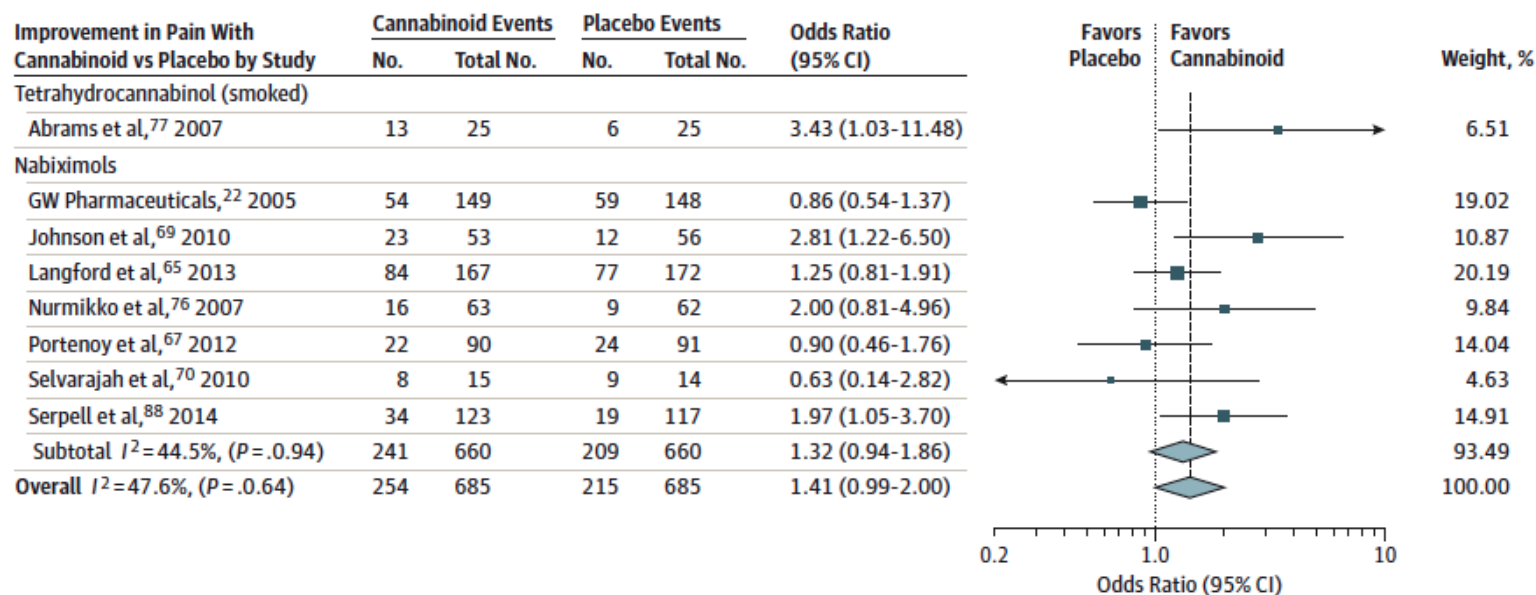
Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55: 791-802.

UTILISATION EN DOULEURS CHRONIQUES

Cannabinoids for Medical Use

Original Investigation Research

Figure 2. Improvement in Pain



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.

REVUE COCHRANE 2018 SUR LES CANNABINOÏDES POUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

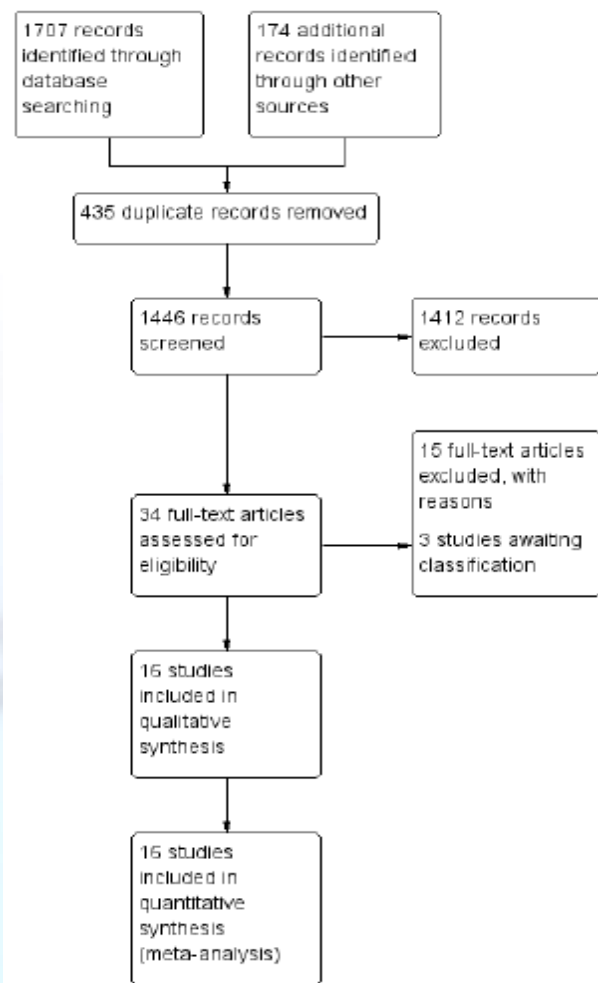
La plus longue étude sur les cannabinoïdes dans la littérature s'étalait sur 32 semaines, et aucune des études incluses dans la revue cochrane n'avait une qualité suffisante pour prouver une efficacité dans les douleurs chroniques chez l'adulte.

Patients : 1750

Etudes : 16

Temps des études inclus dans l'analyse : entre 2 et 26 semaines

Figure 1. Study flow diagram

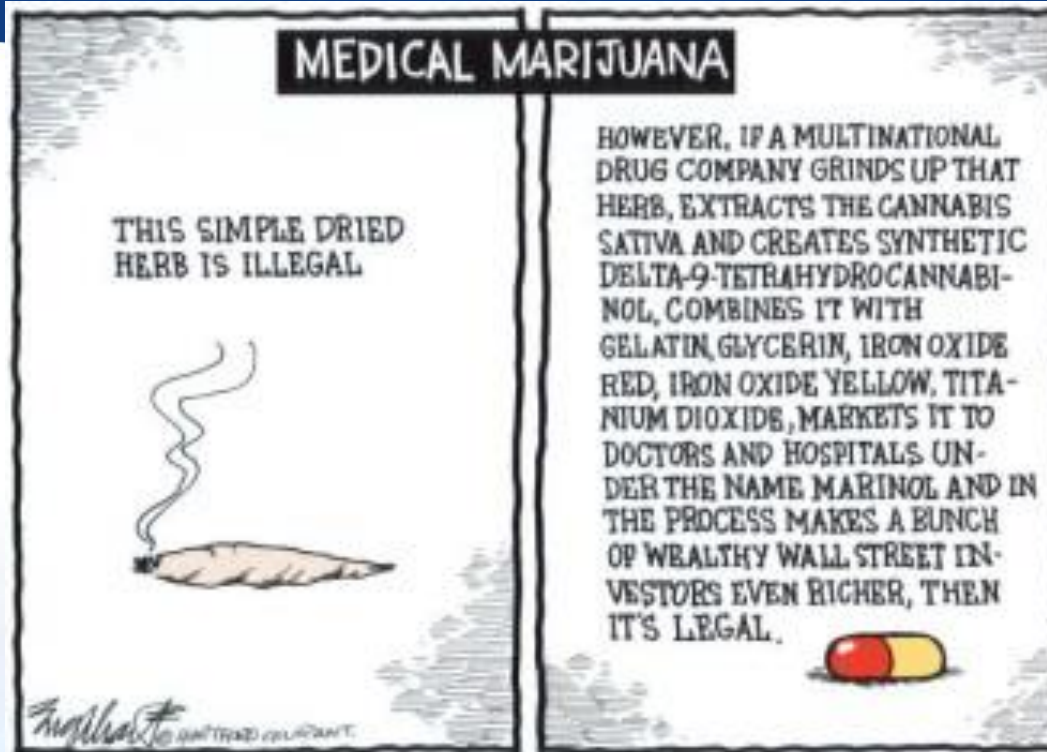


RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE LA PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES

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	Gabapentin 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.

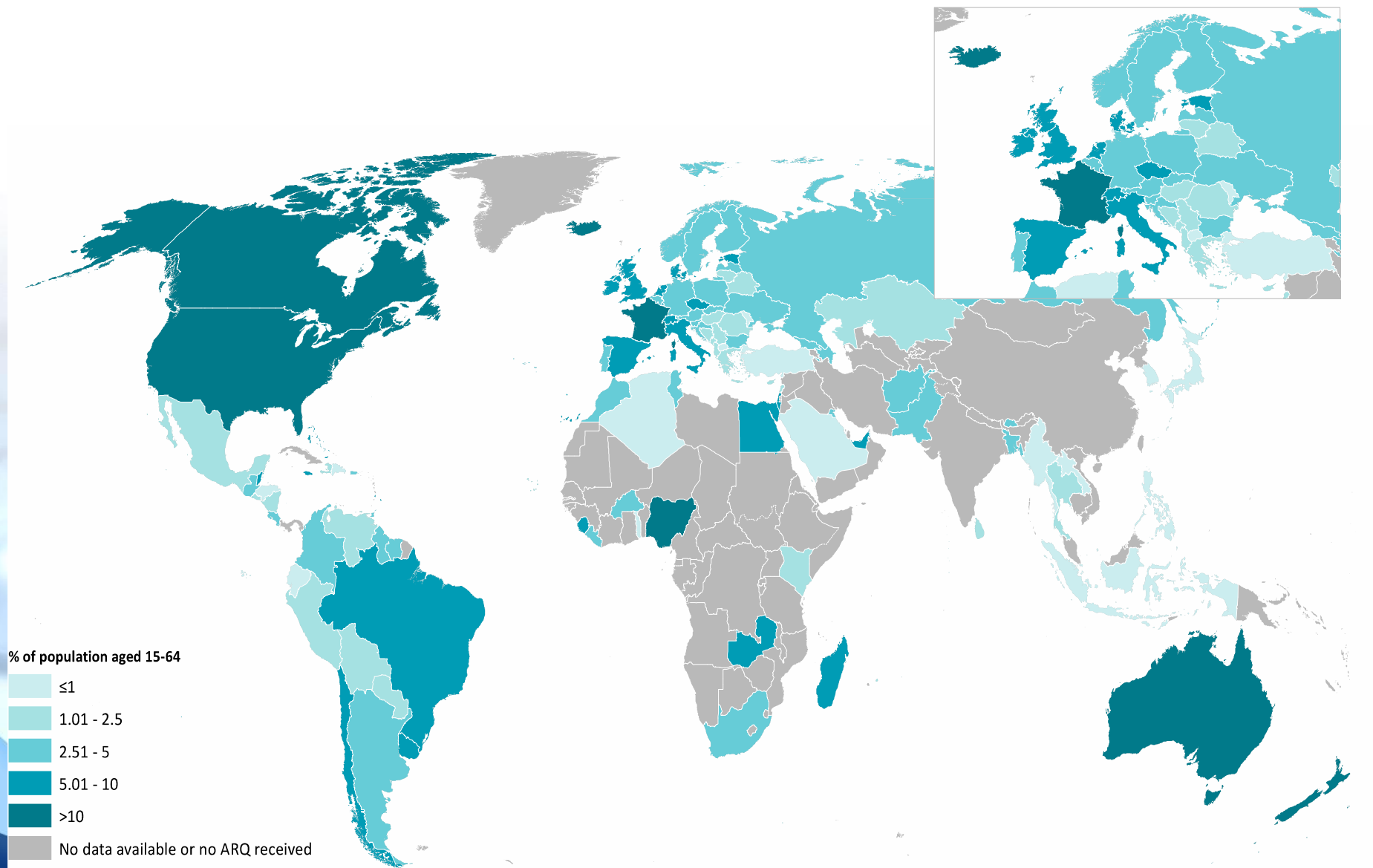


DÉRIVÉS
 PHYTO-CANNABINOÏDES

CANNABINOÏDES
 SYNTHÉTIQUES



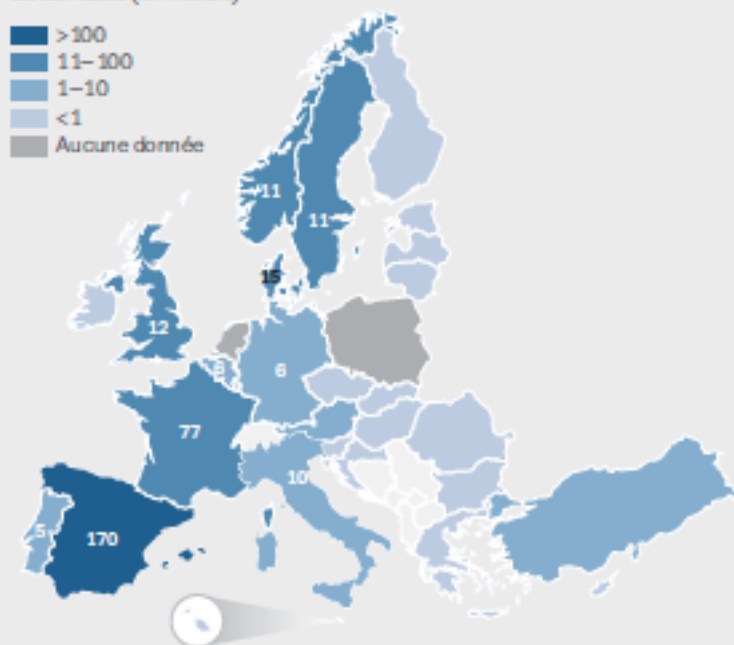
UTILISATION DU CANNABIS INHALÉ EN 2014



SAISIES DOUANIERES DE CANNABIS ILLEGAL EN EUROPE EN 2016

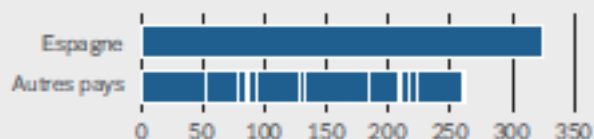
Saisies de résine et d'herbe de cannabis, 2016 ou année la plus récente disponible

Nombre de saisies de résine
de cannabis (en milliers)

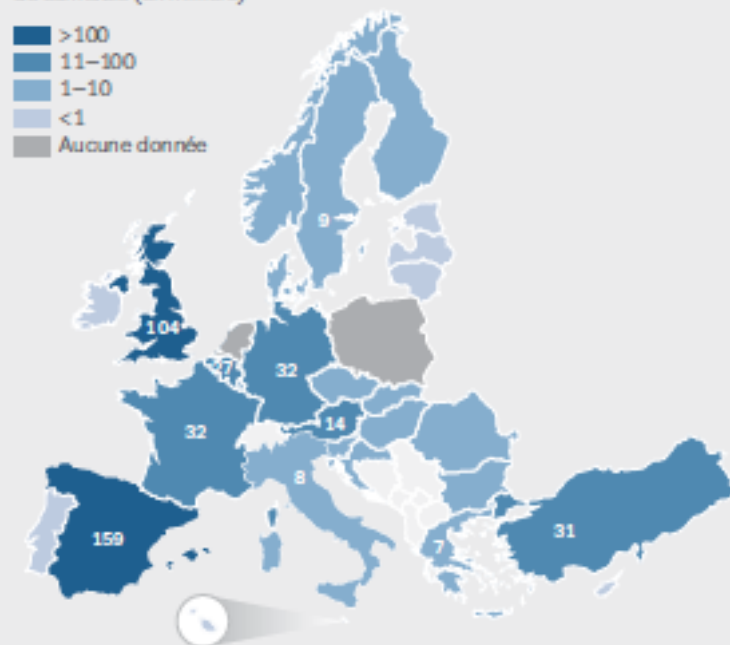


N.B: nombre de saisies (en milliers) dans les dix pays ayant enregistré les valeurs les plus élevées.

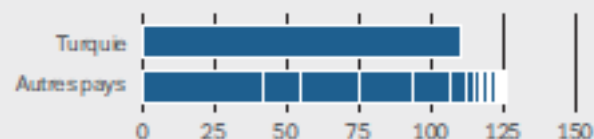
Quantité de résine de cannabis saisie (en tonnes)



Nombre de saisies d'herbe
de cannabis (en milliers)



Quantité d'herbe de cannabis saisie (en tonnes)



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

Summary Timeline: "At a Glance..."

1995. OxyContin (oxycodone controlled-release) approved; first formulation of oxycodone that allowed dosing every 12 hours instead of every 4 to 6 hours.

1998. Actiq (fentanyl) approved; first pain medicine approved to treat cancer breakthrough pain, but with additional safety measures.

2001. OxyContin label was changed to add and strengthen warnings about the drug's potential for misuse and abuse.

2003. FDA issued a [Warning Letter](#) to OxyContin's manufacturer for misleading advertisements.

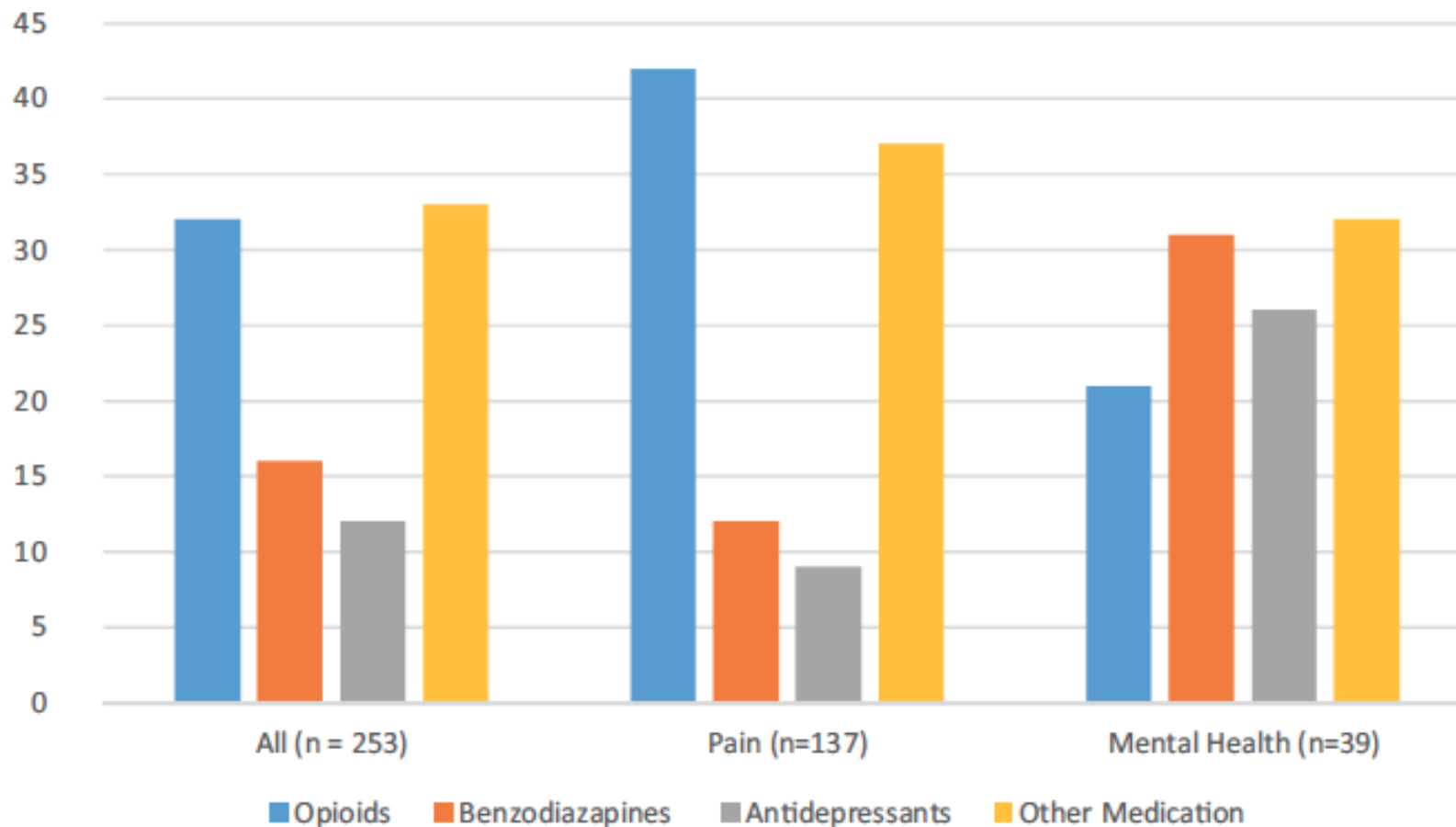
2007. FDA Amendments Act granted FDA authority to require for certain drugs specified safety measures known as Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).

2009. FDA held several public and stakeholder meetings, including [May 27-28 public meeting](#) and [December 4 stakeholder meeting](#), to discuss opioid risks, misuse, and abuse.



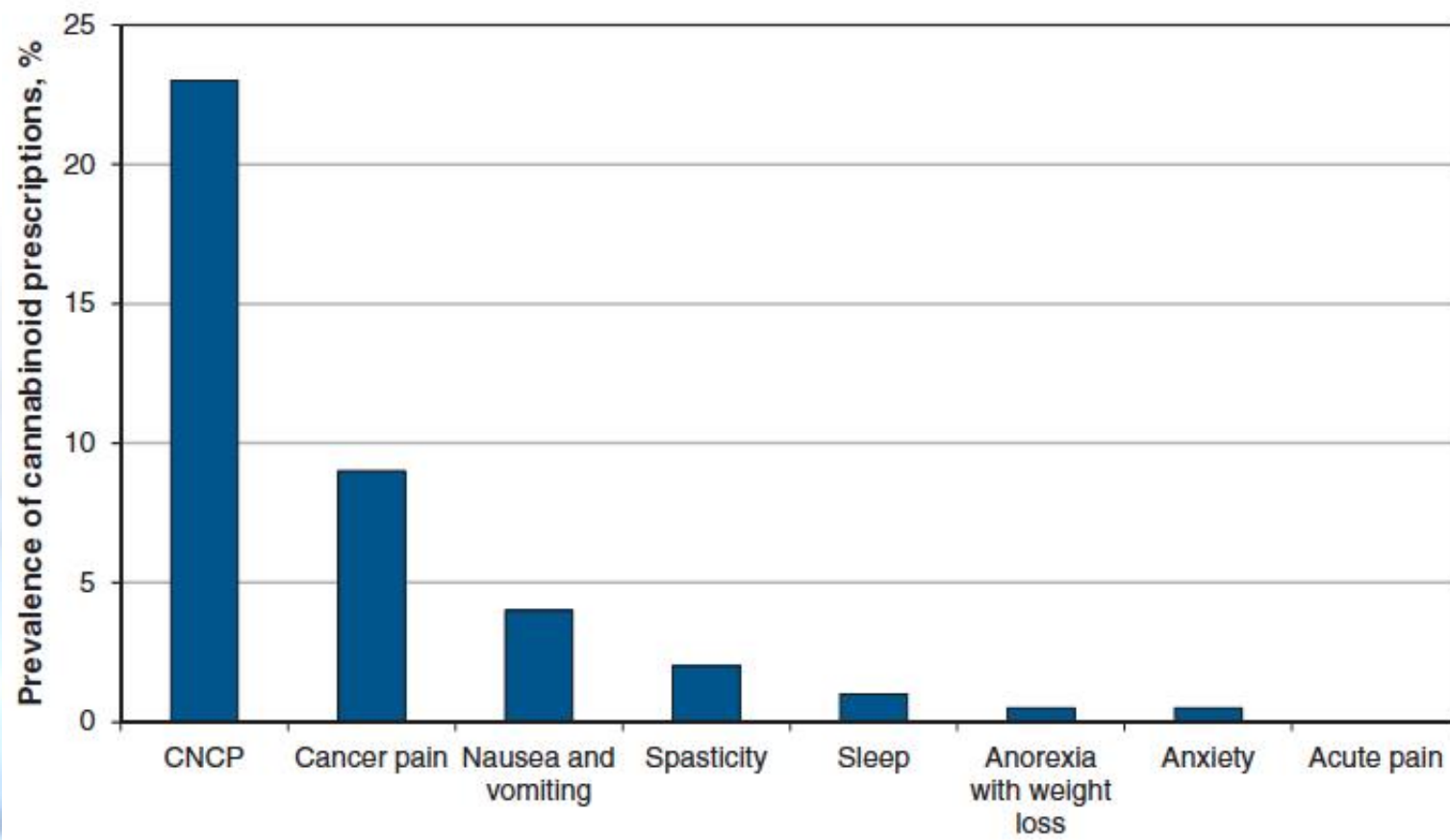
Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO and Barry CL.. *JAMA internal medicine*. 2014; 174: 1668-73.
Bradford AC and Bradford WD.. *Health affairs*. 2016; 35: 1230-6.

SUBSTITUTION MÉDICAMENTEUSE AU CANADA EN 2016



Substitution car moins d'effets secondaires avec cette thérapeutique

PRESCRIPTION DE CANNABINOÏDES EN 2013 AU QUÉBEC

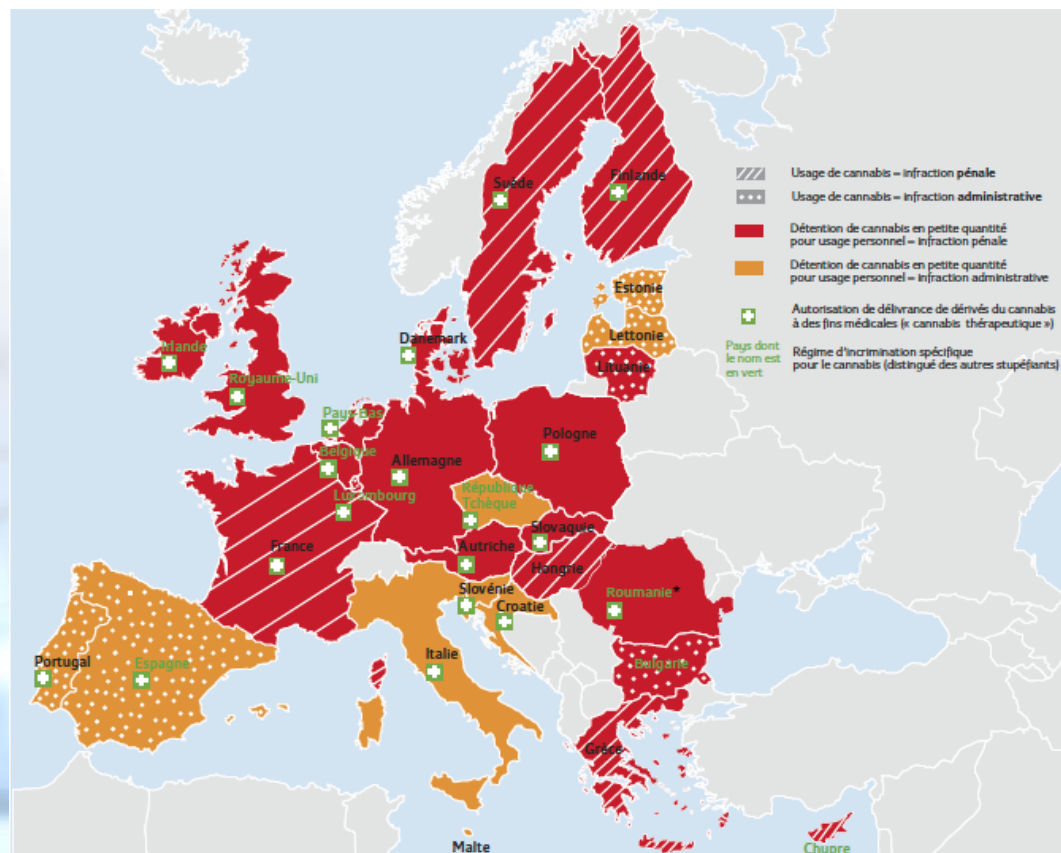


✧ 34,8 % des prescriptions = médecins généralistes

✧ Versus 8,2 % de spécialistes

CNCP= douleur chronique non cancéreuse

LÉGISLATIONS DUCANNABIS EN EUROPE EN 2018



Obradovic I. (OFDT), 2016.

Availability of cannabis preparations for medical use in the European Union and Norway

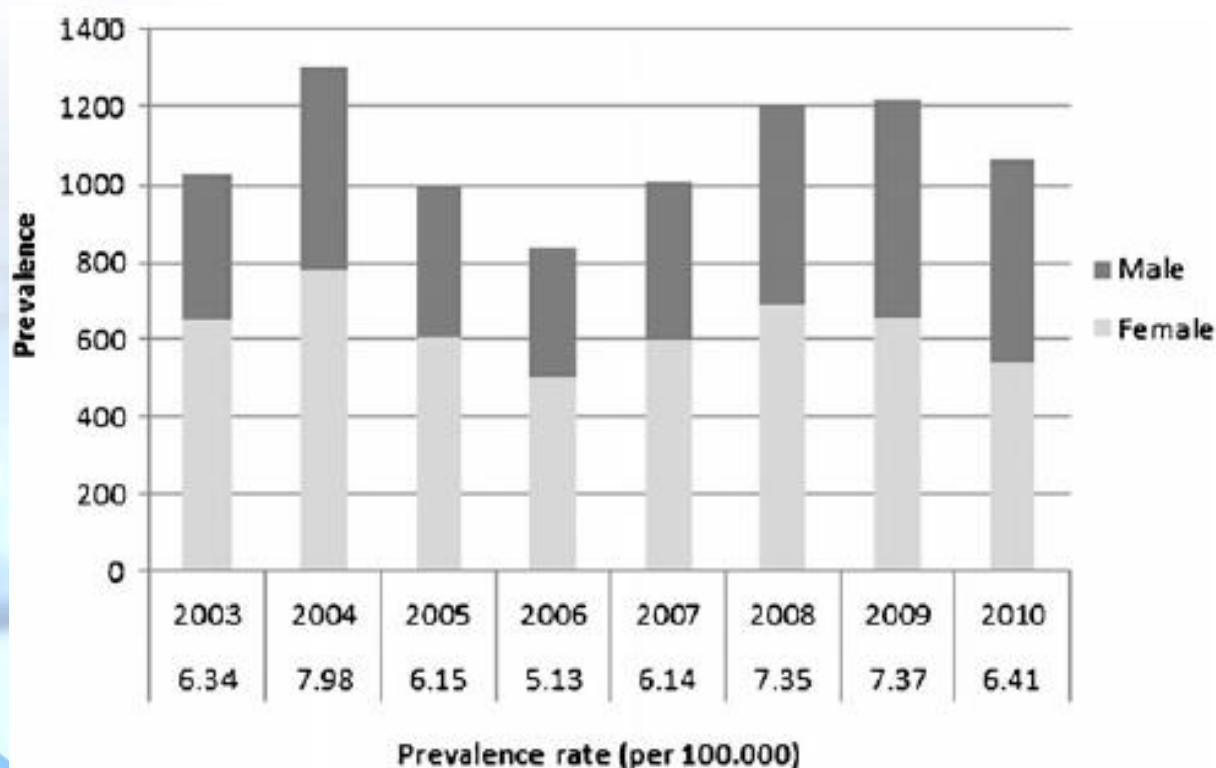


NB: In the majority of countries where standardised cannabis preparations are available, magistral preparations are also permitted: Estonia, applications for standardised preparations need to be submitted to the Estonian State Agency of Medicines; Finland, medical use partially allowed; Sweden and Norway, only a small number of patients have been granted permission to use cannabis preparations; Poland, at the time of writing, standardised cannabis preparations are not available, but approval was given to a supplier. In the case of Portugal, at the time of writing, no details were available on the implementation of the Portuguese law on the medical use of cannabis, which was adopted in July 2018. Similarly, the UK situation was under review at the time of writing. This figure is based on Abuhasira et al. (2018), Bramness et al. (2018), Krceviski-Skvarc et al. (2018) and feedback from the EMCDDA network of legal and policy correspondents.

PRESCRIPTIONS MÉDICALES DE CANNABIS INHALÉ

✧ Peu d'études sur l'utilisation médicale du cannabis en Europe

✧ En Hollande :



✧ Taux stable de prescription

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE

“

Des renseignements obtenus sur la monographie de **Marinol®** indiquent qu'une dose quotidienne par voie orale aussi faible que **2,5 mg de Δ 9-THC** est associée à un effet thérapeutique (p. ex. Traitement de l'anorexie/cachexie liées au VIH/SIDA). Naturellement, la posologie varie en fonction du trouble sous-jacent et des nombreuses autres variables mentionnées ci-dessus. **Les marges posologiques du Marinol® (dronabinol) varient de 2,5 mg à 40 mg de Δ 9-THC par jour (dose maximale quotidienne tolérée chez l'humain = 210 mg de Δ 9-THC par jour). La dose quotidienne moyenne de dronabinol est 20 mg et la dose quotidienne recommandée maximale est 40 mg.** Des doses inférieures à 1 mg de THC par séance d'administration de doses pourraient réduire encore plus l'incidence et les risques d'effets indésirables. Les marges posologiques du Cesamet® (nabilone) varient de 0,2 mg à 6 mg par jour). Les marges posologiques du Sativex® (nabiximols) varient d'une vaporisation (2,7 mg de Δ 9-THC et 2,5 mg de CBD) à 16 vaporisations (43,2 mg de Δ 9-THC et 40 mg de CBD) par jour. Des renseignements préliminaires provenant d'études cliniques effectuées avec de l'Epidiolex®, un extrait de cannabis à base d'huile contenant 98 % de CBD, semblent indiquer une marge posologique quotidienne comprise entre 5 et 20 mg/kg par jour.

Pour obtenir des renseignements complémentaires sur la posologie, veuillez consulter le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales - Fiche d'information sur les doses journalières (dose).

“

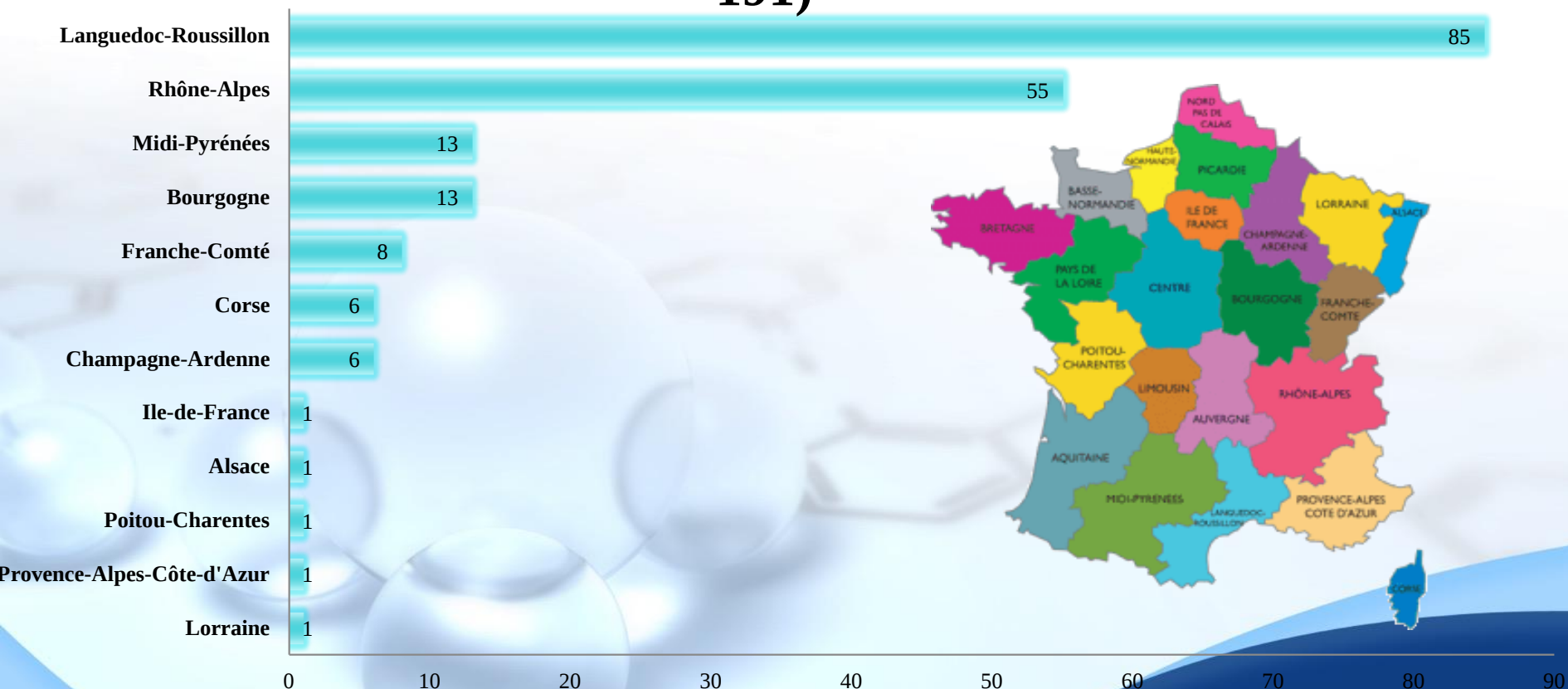
CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE : ATU nominative

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	MARINOL 2,5 mg capsule molle
Substance active	Dronabinol
Titulaire	Abbvie INC
Critères d'octroi	• Douleurs neuropathiques d'origine centrale • Après échec des traitements habituels : • Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine) • Anti-épileptiques : Neurontin, Lyrica • ISRNA : Cymbalta (duloxétine) • Tramadol • Opioides forts
Autres informations	• RCP Etats-Unis - Site FDA • Le profil de sécurité d'une utilisation à long terme de Marinol est mal connu ; lors de la décision d'initiation du traitement, il convient de tenir compte du risque de toxicité cardiovasculaire rapporté avec les cannabinoïdes, y compris chez de jeunes patients sans facteurs de risque. • Ce médicament est un stupéfiant. Les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants. • Les patients doivent être informés que la prise de ce médicament entraîne un contrôle positif aux stupéfiants. • Prescription réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur
Date de mise à jour	10/09/2018
Faire une demande d'ATU nominative	• Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'ATU nominative
En cas d'indisponibilité d'e-Saturne	Demande d'ATU nominative - Utilisable à partir du 17/09/2018 (17/09/2018) 📄 (602 ko) Demande d'ATU nominative - Fiche explicative version 04 - Utilisable à partir du 17/09/2018 (11/09/2018) 📄 (372 ko)

CANNABINOÏDES SUR ORDONNANCE

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	EPIDIOLEX 100 mg/ml, solution buvable
Substance active	Cannabidiol
Titulaire	GW Pharmaceuticals
Critères d'octroi	- En adjuvant au clobazam, traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels: - dans le syndrome de Lennox-Gastaut - dans le syndrome de Dravet - Patients âgés de 2 ans et plus. - Après échec des traitements antérieurs - Et en association à au moins un traitement antiépileptique indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut (valproate, felbamate, lamotrigine, rufinamide, topiramate) ou le syndrome de Dravet (stiripentol). - Absence d'hypersensibilité connue ou suspectée aux cannabinoïdes. - Chez les femmes en âge de procréer : mise en place d'une contraception efficace
Autres informations	- Consulter le RCP US - Site FDA - Notice du produit (21/12/2018)  (420 ko) (en français) - Augmentation progressive de la posologie, de 5 mg/kg/j à 10 mg/kg/j, voire 20 mg/kg/j au maximum. Tenir compte des interactions avec d'autres médicaments, en particulier les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19, qui sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de cannabidiol et d'exposer le patient à un risque plus élevé d'effet indésirable. - Une surveillance hépatique rapprochée est nécessaire, semblable à celle préconisée dans le RCP d'EPIDIOLEX® (cf. lien FDA ci-dessus). Cette surveillance comprend le contrôle biologique des ASAT/ALAT et de la bilirubine totale à l'initiation, à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois de traitement, puis de façon périodique ou en fonction de la clinique. Cette surveillance devra être renforcée lorsque le traitement par cannabidiol sera prescrit en association au valproate (surveillance biologique des ASAT/ALAT et de la bilirubine totale plus fréquente). - Ce médicament est un stupéfiant. Les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée, prescription limitée à 28 jours). - Prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie
Date de mise à jour	21/12/2018
Faire une demande d'ATU nominative	Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'ATU nominative
En cas d'indisponibilité d'e-Saturne	Demande d'ATU nominative - Utilisable à partir du 17/09/2018 (17/09/2018)  (602 ko) Demande d'ATU nominative - Fiche explicative version 04 - Utilisable à partir du 17/09/2018 (11/09/2018)  (372 ko)

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

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%

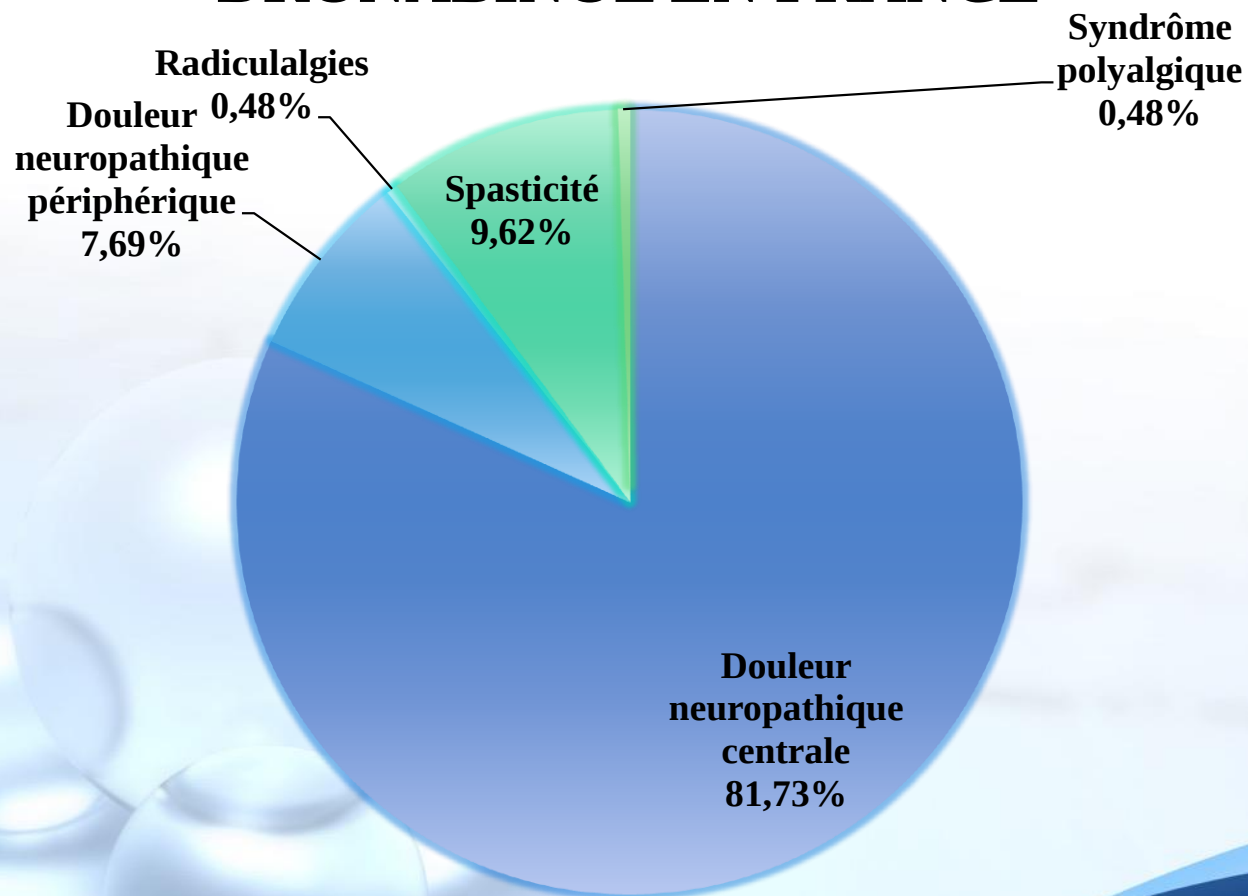
Cancer
1%

**Douleur
Neuropathique
Centrale type AVC**
36%

Sclérose en Plaques
50%

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

SYMPTÔMES DES PATIENTS SOUS DRONABINOL EN FRANCE



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

ANTALGIQUES UTILISES AVANT LE DRONABINOL EN FRANCE

ANTALGIQUES UTILISÉS AVANT LE DRONABINOL	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE (total sur 191 patients)
Opioïdes faibles (codéine, tramadol, opium)	112	58.6
Opioïdes 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 capsaïcine)	39	20.4
Anti-spastique (baclofène)	76	39.8
Autres: kétamine	28	14.7

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

CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTEURS

DIPLÔME SPÉCIFIQUE DOULEUR

20/26 avec capacité, DU ou DESC

SUIVI DES PATIENTS

48 % avec le questionnaire NPSI

12 % avec le questionnaire BPI

40 % sans outil spécifique



DÉBUT DE LA PRESCRIPTION

56 % depuis 2014

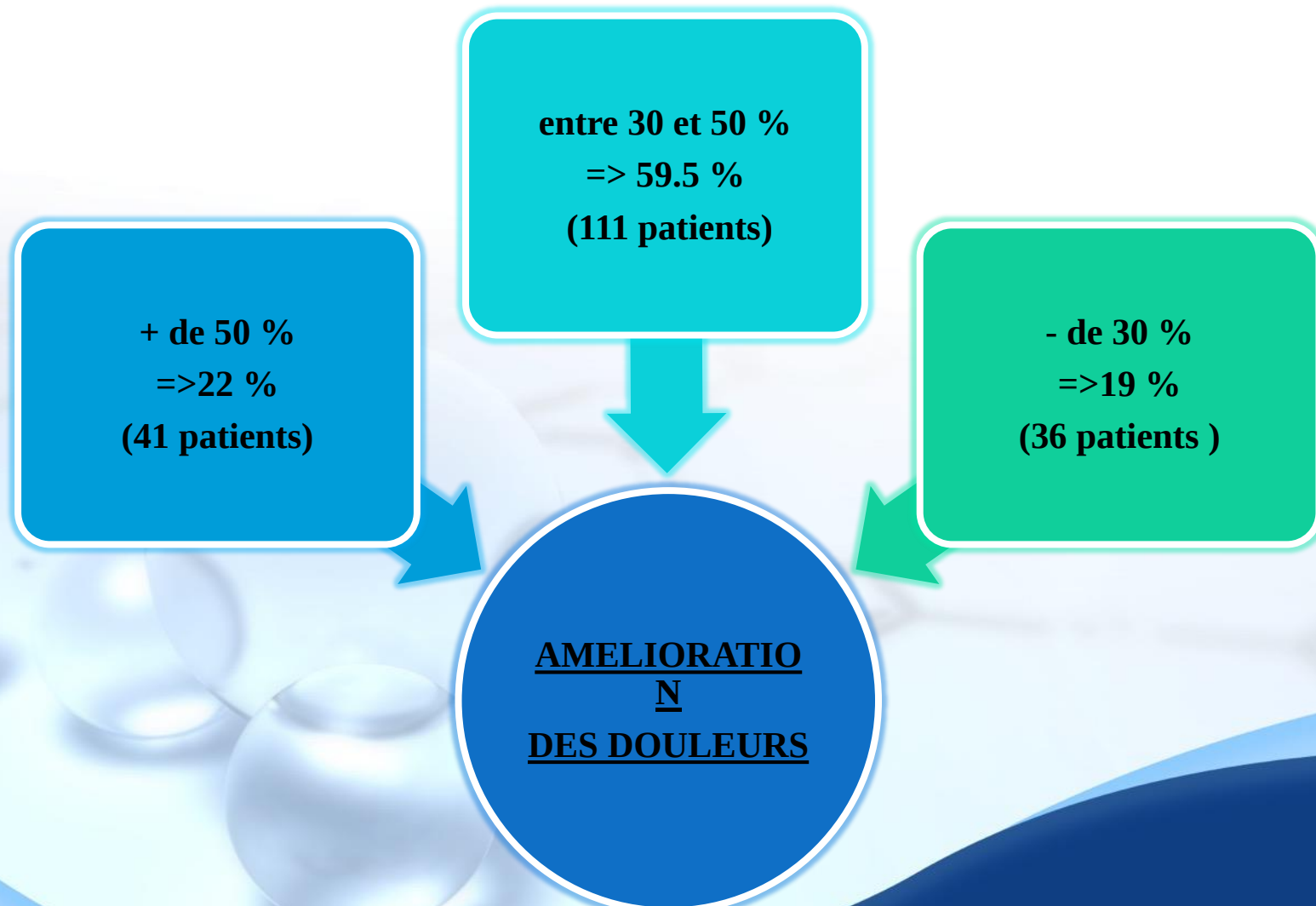
40 % entre 2010 et 2014

OPINION

96 % favorables à l'autorisation
d'autres cannabinoïdes

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

IMPACT DU TRAITEMENT PAR DRONABINOL EN FRANCE



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

CONCLUSION

- ✧ **Données scientifiques nombreuses sur l'utilisation médicale du cannabis**
- ✧ **Différentes utilisations: douleurs chroniques, stimulation de l'appétit, nausées/vomissements sous chimiothérapie / trithérapie, épilepsie**
- ✧ **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 Marinol® en France (plus de 400 en 2019 ?)**
- ✧ **? Nombre de patients traités par Epidiolex ® 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 (Cesamet). 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.

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

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.



1 Les cannabinoïdes - Pour soulager la douleur

Projet d'information et d'éducation à la santé

ansm

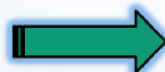
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France »

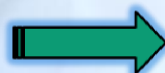
Synthèse de la séance du 10 octobre 2018

✧ LES CANNABINOÏDES: Marinol® disponible depuis 2004 et Epidiolex® depuis 2018 en ATUn



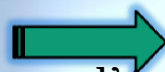
AMM aux autres médicaments et extension aux autres indications

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

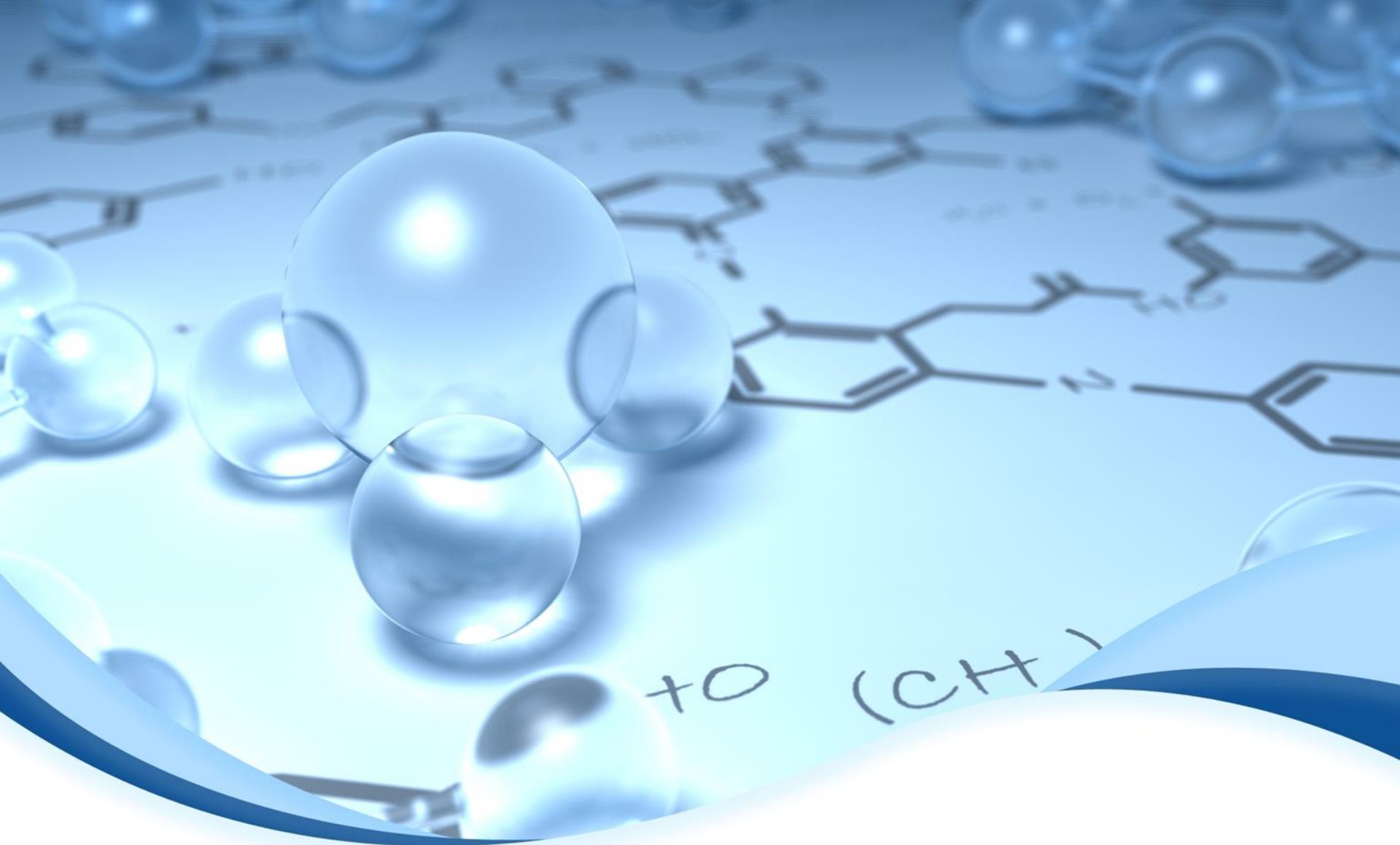


Réalisation d'enquêtes et essais cliniques (profil génétique, pharmacodynamie, modulation immunitaire)

✧ 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