



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



Flash-info médecins

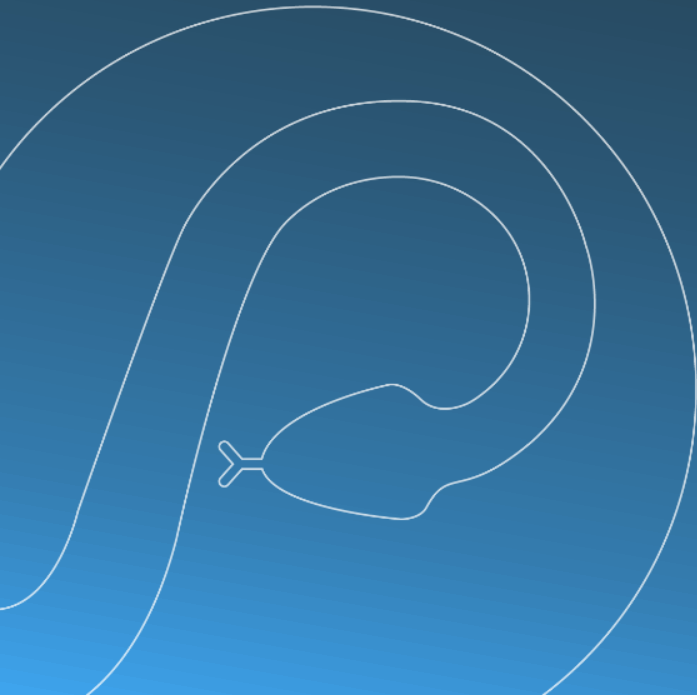
Cannabinoïdes

1-Usage thérapeutique

2-Obtention

06 et 20.03.2024

MAJ: MHC, CPE





phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



Flash-info médecins

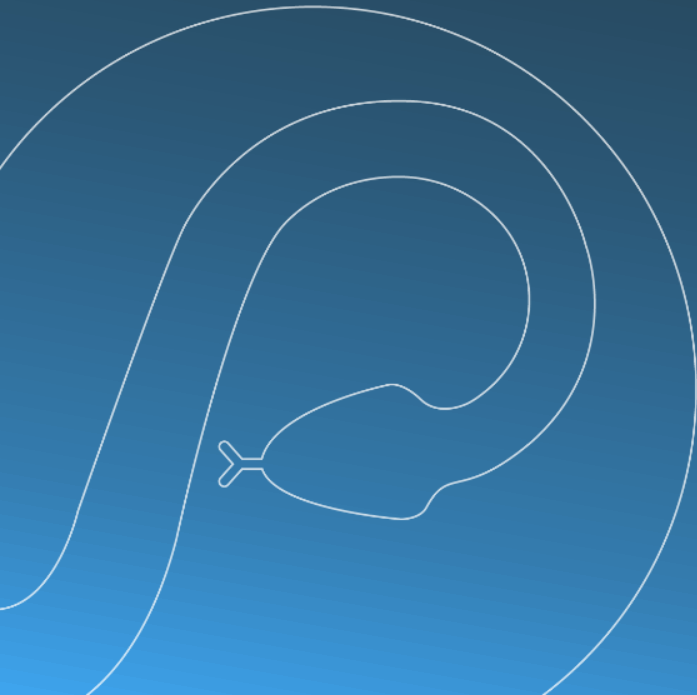
Cannabinoïdes

1-Usage thérapeutique

2-Obtention

06.03.2024

MAJ: MHC, CPE



Cannabinoïdes: Introduction

Endocannabinoïdes



- ✓ Anandamide
- ✓ 2-Arachidonyl-Glycerol

Phytocannabinoïdes

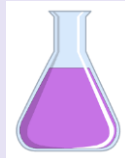
Cannabis Sativa > 100 substances !



- ✓ **CBD**
= Cannabidiol
- ✓ **THC = Psychoactif**
= Delta9-tétrahydrocannabinol

ex: Teintures/huiles, Sativex® (THC+CBD), Epidyolex® (CBD)

Cannabinoïdes de synthèse



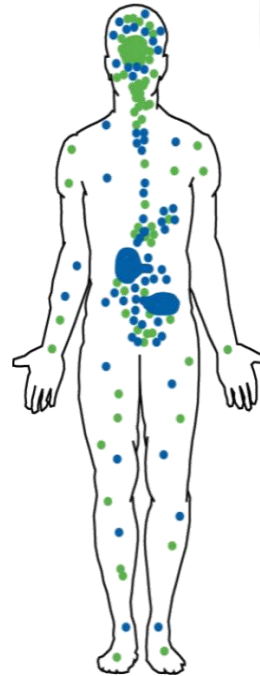
- ✓ **CBD**
- ✓ **THC : Dronabinol**, (dénomination commune internationale) (ex : Marinol®)
- ✓ **Analogue synthétique du THC: Nabilone** (ex: Cesamet®)
- ✓ *Autres molécules analogues, expérimentales: CP55940, WIN 55212...*

«Le terme Nabiximols» désigne le mélange THC + CBD (exemple: Sativex®)

Cannabinoïdes: Quels récepteurs ?

- Le système cannabinoïde comporte des **récepteurs spécifiques** (récepteurs couplés aux protéines G) :

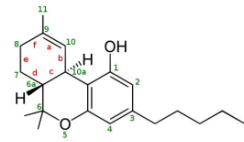
- CB1** : Ubiquitaire. Prédominant dans le SNC (présynaptique, dans cervelet, hippocampe, cortex cérébral...), mais aussi présent au niveau périphérique. Impliqué dans coordination motrice, apprentissage et mémorisation, contrôle des perceptions, des émotions, régulation énergétique, de la douleur, de la température...



- CB2** : Principalement présent dans les cellules **immunitaires** et **inflammatoires** pouvant aussi moduler la transmission nerveuse du SNC et périphérique.

- **THC**: active les récepteurs CB1 et CB2 (alors que CBD n'a que peu d'affinité sur ces 2 récepteurs).
- **CBD** : 65 cibles proposées: ex: agoniste TRPV1 et 5HT1A.

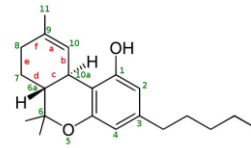
THC – Pharmacocinétique



	Paramètres		Remarques
A bsorption variabilité individuelle ++	Inhalé	Biodispo: 15-30 %	▪ début des effets : qqes min. durée: 2-4 h
	Voie orale	Biodispo: 5-15 %	▪ début des effets 30-60 min. durée : 8-12 h ▪ premier passage hépatique ++
	Spray buccal	Biodispo: ~13 %	▪ début des effets 2-20 min. Tmax: 0.75-2 h
D istribution	Volume de distribution	VD apparent : 2-6 L	▪ forte liaison aux protéines
		VD état d'équilibre : 70-200 L	▪ redistribution rapide du THC hautement lipophile vers les tissus adipeux => Consommation régulière : accumulation THC dans le tissus adipeux
M étabolisation	CYP450	3A4, 2C9, 2C19	Métabolites prédominants : 11-OH-THC (20% si THC fumé, 100% si THC oral) → ensuite oxydé en THC-COOH ▪ 11-OH-THC : pharmacologiquement actif et traverse facilement BHE ▪ THC-COOH : aucun effet rapporté
E limination	Demi-vie	1-5 jours	Distribution dans la graisse
	Excrétion	Urine (20-35 %) Fécale (65-80 %)	Détection THC ou métabolites/urine: usage occasionnel: ~2-7 jours; usage prolongé: peut > 4 semaines .

...Cannabis fumé : Pas une bonne option thérapeutique compte tenu des produits de combustion toxiques!

CBD – Pharmacocinétique



Le peu de données suggèrent que la pharmacocinétique du CBD est comparable à celle du THC.

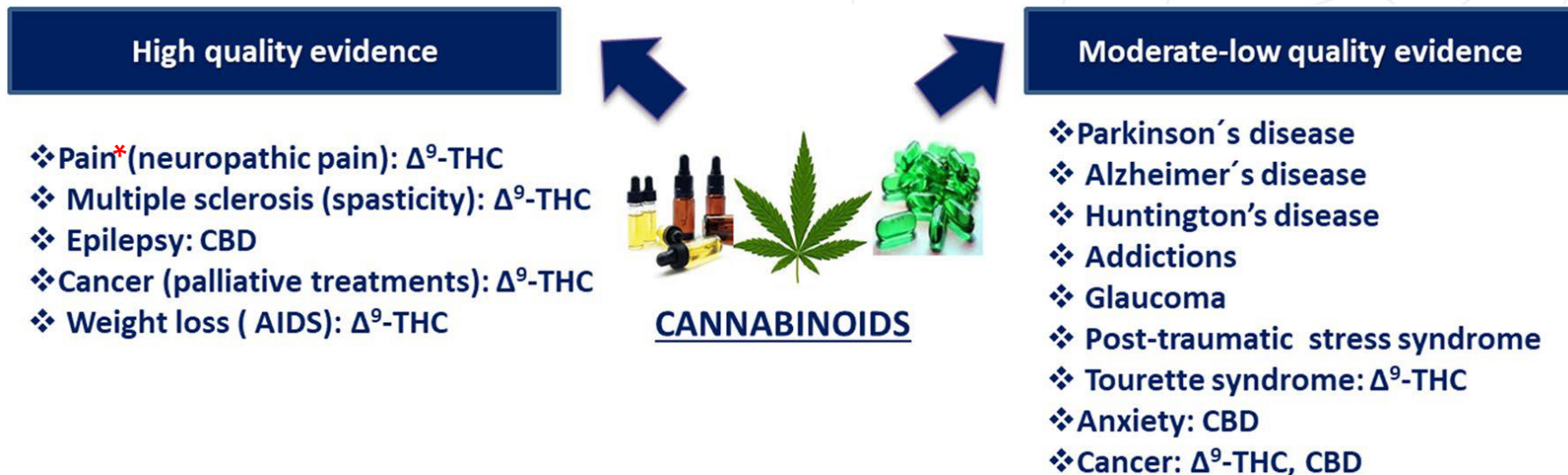
Paramètres		
A bsorption	Inhalé	Biodispo = 11-45 % Tmax : ~ 3 min.
	Oral	Biodispo = 5 % Tmax : ~ 2.5 - 6 h
	Spray buccal	Biodispo = n.d. Tmax : ~ 1.5 - 4 h
D istribution	Volume de distribution	20 – 42 L
	Liaison aux protéines	> 94 %
M étabolisation	CYP450	CYP2C19, CYP3A4, UGT1A7, UGT1A9, et UGT2B7 en métabolite actif 7-OH-CBD puis métabolite inactif 7-COOH-CBD
E limination	Demi-vie	2.5 jours (si administration orale chronique)
	Excrétion	Urine et matière fécale

Administration

- Repas riches en graisses et en calories : ↗ absorption ~2-4x

Niveau de preuve des effets thérapeutiques

...Un écart entre les attentes et les preuves cliniques...



Données hétérogènes, limitées et contradictoires

* controversé

CBD/THC: Quelles indications officielles ?

Utilisation	CBD Cannabidiol (psychoactif -)	THC Tétra-hydrocannabinol (psychoactif +)
Antispastique AMM	Sativex® solution pulvérisation buccale ; CBD + THC (= Nabiximols) (25 + 27 mg/mL) SEP : Spasticité / réfractaire aux traitements 1^{ère} ligne. en association Di: 1 pulv. (=100 microL= 2.5+2.7 mg)/j; Dus: 8 pulv./j; Dmax: 12 pulv. (30 + 32.4 mg/j)	
Antiépileptique AMM	Epidyolex® sol buvable CBD: 100 mg/mL Convulsions insuffisamment contrôlées, syndrome de Lennox-Gastaut et de Dravet. patient > 2 ans. en association . Di: 5mg/kg/j ; Dus: 10 mg/kg/j; Dmax: 20 mg/kg/j.	
Antiémétique / orexigène Approuvé à l'étranger mais Hors-AMM en CH		➤ Dronabinol (THC de synthèse): Huile neutre 2.5% ; Marinol® caps molles (2.5, 5, 10 mg); Syndros® solution buvable (5 mg/ml) <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie patient VIH: Di: 2.5 mg; 2x/j, Dmax :20 mg/j. • Nausée / vomissement chimio: 5 mg/m²/dose avant, puis répéter 2-4 h; Dmax:15 mg/m²/dose. ➤ Nabilone (analogue de synthèse du THC) : Cesamet® caps 0.25; 0.5; 1 mg; <ul style="list-style-type: none"> • Nausée/vomissement chimio :1-2 mg/jour, Dmax: 6 mg/j

Prescription de THC: indications off-label

➤ Praticien Addiction Suisse: les cannabinoïdes en médecine :

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

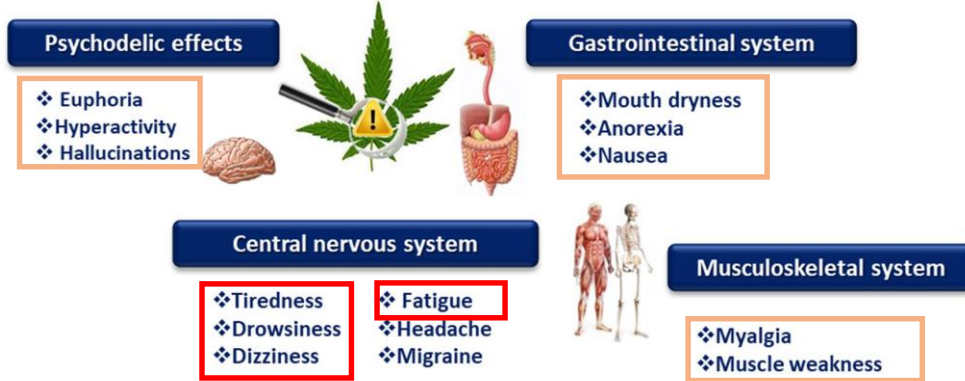
➤ L'OFSP précise:

Les médicaments à base de cannabis sont principalement utilisés dans la pratique médicale pour traiter

- des états douloureux chroniques, p. ex., lors de douleurs neuropathiques ou dues au cancer ;
- une spasticité ou des crampes provoquées par la sclérose en plaques ou d'autres maladies neurologiques ;
- des nausées et une perte d'appétit lors d'une chimiothérapie.

Empirique, manque d'études contrôlées.
=> Débuter à faibles doses (par ex. 2.5 mg , 2-3x/j)

Effets indésirables THC



Dose-dépendants

Sativex® (THC+CBD): >10%; 1-10% dépression, désorientation, trble mémoire, trble de l'équilibre, chute, dysgueusie, diarrhée, vision floue.

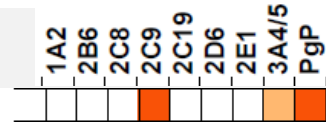
Dronabinol® (THC): > 10% : Dysphorie; 1-10%: **Cardio** : Tachycardie, vasodilatation; **SNC**: Paranoïa, trouble de la pensée, confusion, amnésie, anxiété, dépersonnalisation, hallucination, nervosité, vertiges, somnolence; ataxie; **G-I**: douleurs abdo., nausées, vomissements (Rq: antiémétique: 24 % et orexigène: 8%) ; **Muscle**: faiblesse mus.

Précautions/mises en garde

✓ Risques d'interactions? **Oui**

- Ne pas associer alcool et autres substances psychotropes
- Interactions PK (THC : métabo. hépatique)

THC



✓ Contre-indications ? **Oui**

- **Antécédents de tout trouble psychiatrique important** (psychose*, trouble de la personnalité, idée suicidaires ...) à l'exception d'une dépression en lien avec SEP.
- Disulfirame ou metronidazole dans les 14 jours précédents (Dronabinol)
- **Grossesse et allaitement**

* Cannabis: Précipite entrée dans la SCZ si prédispositions + aggrave pronostic et symptômes des psychoses

⚠ Prévention mésusage: ne pas vapoter les huiles (pneumonies) +++

Effets indésirables CBD aux doses thérapeutiques

- ✓ **> 10 %** : diminution appétit, diarrhée, somnolence/fatigue, élévation transaminases.
 - ✓ **1 à 10%** : irritabilité/insomnie ; infections des voies respiratoires; troubles gastro-int.; rash.
 - ✓ Ne pas arrêter brusquement (rebond)
 - ✓ **Troubles potentiellement graves?** Oui.
- Elévation enzymes hépatiques et idées suicidaires

- ✓ **Risques d'interactions ?** Oui.

Le CBD:

- métabolisé par: 
- inhibe⁴: **CYP2C19** > **CYP2C9** > **CYP3A4** > CYP1A2

- ✓ **Risques d'accumulation?** Oui.

Demi-vie longue : 60h

Élimination hép. (AUCx 2.5-5 si Child-Pugh B; C)

Table 3: Adverse Reactions in Patients Treated with EPIDIOLEX in Controlled Trials

Adverse Reactions	EPIDIOLEX		Placebo
	10 mg/kg/day N=75 %	20 mg/kg/day N=238 %	N=227 %
Hepatic Disorders			
Transaminases elevated	8	16	3
Gastrointestinal Disorders			
Decreased appetite	16	22	5
Diarrhea	9	20	9
Weight decreased	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Abdominal pain, discomfort	3	3	1
Nervous System Disorders			
Somnolence	23	25	8
Sedation	3	6	1
Lethargy	4	8	2
Fatigue, malaise, asthema	11	12	4
Insomnia, sleep disorder, poor quality sleep	11	5	4
Irritability, agitation	9	5	2
Aggression, anger	3	2	<1
Drooling, salivary hypersecretion	1	4	<1
Gait disturbance	3	2	<1
Infections			
Infection, all	41	40	31
Infection, viral	7	11	6
Pneumonia	8	5	1
Infection, fungal	1	3	0
Infection, other	25	21	24
Other			
Rash	7	13	3
Hypoxia, respiratory failure	3	3	1

Adverse reactions were similar across LGS and DS in pediatric and adult patients.

- ✓ **Doses inférieures ?**

Manque d'études +++

Take home message

- ✓ «Cannabinoïdes»: THC/CBD : Savoir différencier
- ✓ Absence de preuves claires dans de nombreuses indications
- ✓ Manques d'études : doses cibles, usage au long court ?
- ✓ Indications les mieux documentées : spasticité (SEP), épilepsie, vomissement(chimio), anorexie (VIH) ; réfractaires aux traitements de référence => Jamais en première ligne.
- ✓ Effets indésirables doses-dépendants non négligeables (attention THC et troubles psychiatriques: contre-indication)

=> **Start low, go slow, stay low**



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



Flash-info médecins

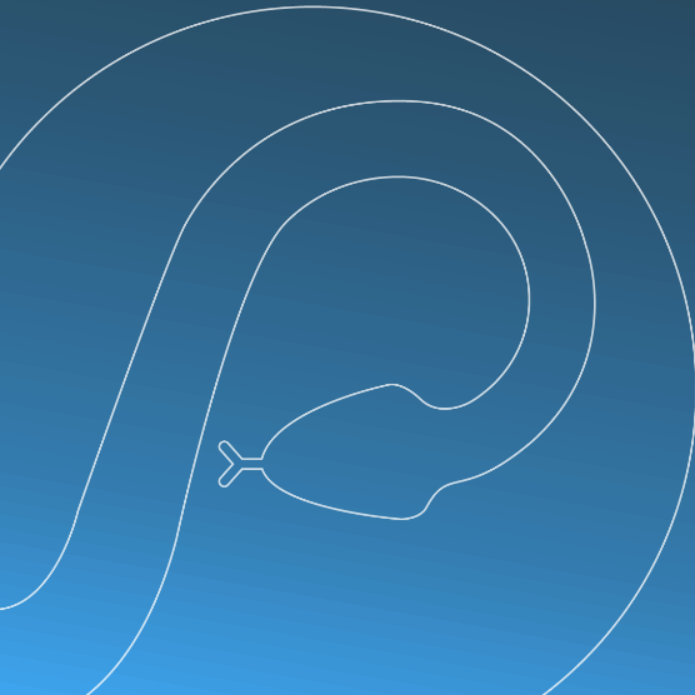
Cannabinoïdes

1-Usage thérapeutique

2-Obtention

20.03.2024

MAJ: MHC, CPE



Quizz 1

vrai ou faux ?

- Sativex(R) est un stupéfiant car contient du THC > 1%
- Epidiolex(R) contient du THC en plus du (CBD)
- Depuis 2022, tout médecin peut prescrire une préparation contenant du THC > 1% sans autorisation de l'OSFP au préalable.
- Le système de déclaration est obligatoire pour toutes les préparations à base de THC.
- Les traitements THC/CBD sont généralement pris en charge par l'assurance obligatoire

Quizz 1 - Réponses

vrai ou faux ?

- Sativex(R) est un stupéfiant car contient du THC > 1% **VRAI**
- Epidiolex(R) contient du THC en plus du (CBD) **FAUX**
- Depuis 2022, tout médecin peut prescrire une préparation contenant du THC > 1% sans autorisation de l'OSFP au préalable. **VRAI**
- Le système de déclaration est obligatoire pour toutes les préparations à base de THC. **FAUX**
- Les traitements THC/CBD sont généralement pris en charge par l'assurance obligatoire **FAUX**

Remarque : réponse 4: Faux car seulement si la teneur en THC > 1% (10mg/ml)

Obtention THC : Historique



➤ **OFSP : forte augmentation des demandes sur les dernières années :**

- ✓ 2019 : 3000 autorisations exceptionnelles délivrées «*Ces démarches administratives fastidieuses retardent les traitements, et la situation actuelle ne reflète plus le caractère exceptionnel prévu par la loi sur les stupéfiants*»

➤ **En aout 2022 : Modification de la Loi sur les Stupéfiants :**

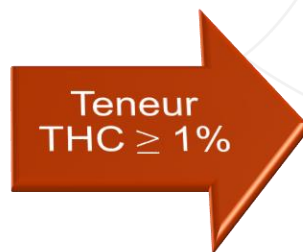
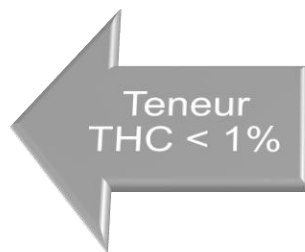
- ✓ Interdiction du cannabis à des fins médicales : levée ! => Plus besoin de faire des demandes d'autorisation auprès de l'OFSP à chaque prescription.
- ✓ Responsabilité du traitement relèvera exclusivement du médecin.
- ✓ L'usage récréatif du cannabis et l'utilisation à des fins non médicales demeure interdite en dehors des essais pilotes (depuis 2021).

Cadre législatif – teneur en THC

- **Tous les extraits de «cannabis» ou les «cannabinoides» sont-ils forcément des stupéfiants ?**

Non. En Suisse, l'utilisation du cannabis comme médicament est régie par la loi sur les **stupéfiants** (LStup), **si la teneur totale en THC est $\geq 1\%$** .

- **Non** considéré comme un stupéfiant.
- Le **CBD** ne présente pas d'effets psychoactifs comparable à ceux du THC



= stupéfiant !
Régit par la Lstup

Ordonnance «normale»

Ordonnance à souche

Cadre législatif – THC : Système de déclaration en ligne

Description du procédé de prescription de médicaments à base de cannabis

Chaque prescription d'un médicament à base de cannabis fait **impérativement l'objet d'une déclaration**. Cela vaut également pour les médicaments prescrits pour la première fois à partir du 1^{er} août 2022 dans le cadre d'un traitement en cours. En outre, une information sur le suivi du traitement doit être saisie au bout d'un ou de deux ans.



Étape 1: Remettez l'ordonnance de stupéfiants à votre patient(e).



Étape 2: Accédez au site [gate.bag.admin.ch/mecanna/](https://www.gate.bag.admin.ch/mecanna/)



Étape 3: Connectez-vous avec votre compte HIN ou enregistrez-vous une seule fois via CH-Login.



Étape 4: Créez et transmettez une nouvelle déclaration dans le système.

Système de déclaration

- Concerne : **Les préparations de THC > 1% (10 mg/ml)**
- Obligatoire
- Ne concerne **pas** : les préparations à base de CBD (si teneur THC < à 1%), ni le THC dans son indication officielle (Sativex® pour spasticité dans sclérose en plaque).
- Informations concernant la thérapie, son déroulement, indication, forme galénique, dosage, effets bénéfiques et indésirables. Les données saisies seront pseudonymisées.
- Lien : (Inscription préalable):
<https://www.gate.bag.admin.ch/mecanna/?login>

Remboursement ?

- Les traitements ne sont pris en charge par l'assurance obligatoire des soins que dans des cas exceptionnels.
- Preuves scientifiques concernant l'efficacité et l'économicité de ces médicaments : Jugées actuellement insuffisantes pour justifier un remboursement général. Des études supplémentaires de meilleure qualité sont nécessaires.

CBD/THC: Quelle disponibilité en Suisse ?

CH

Utilisation	CBD Cannabidiol (psychoactif -)	THC Tétra-hydrocannabinol (psychoactif +)			
Antispastique	Sativex® solution pulvérisation buccale ; CBD + THC (= Nabiximols) (25 + 27 mg/mL) SEP : Spasticité / réfractaire aux ttmnts 1 ^{ère} ligne/ en association Di: 1 pulv. (=100 microL= 2.5+2.7 mg)/j; Dus: 8 pulv./j; Dmax: 12 pulv. (30 + 32.4 mg/j)				
Antiépileptique	Epidyolex® sol buvable CBD: 100 mg/mL Convulsions insuffisamment contrôlées/en association : syndrome de Lennox-Gastaut et de Dravet. patient > 2 ans. Di: 5mg/kg/j ; Dus: 10 mg/kg/j; Dmax: 20 mg/kg/j.				
Antiémétique / orexigène		Dronabinol (THC de synthèse): <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie patient VIH: Di: 2.5 mg; 2x/j, Dmax :20 mg/j. • Nausée / vomissement chimio: 5 mg/m²/dose avant, puis répéter 2-4 h; Dmax:15 mg/m²/dose. <i>Marinol® caps molles (2.5, 5, 10 mg); Syndros® solution buvable (5 mg/ml)</i> Nabilone (analogue de synthèse du THC) : <ul style="list-style-type: none"> • Cesamet® caps 0.25; 0.5; 1 mg; • Nausée /vomissement chimio :1-2 mg/jour, Dmax: 6 mg/j 			
Usages off-label	Préparation magistrales CBD + THC : huiles et teintures (EtOH) - dosages variables :				
	CBD	[1~10%]	2.2%	2.5%	< 0.1%
	THC	<1%	1%	2.7%	5%



Médicaments disponibles : coûts approximatifs



	Sativex® (THC et CBD)	Huile de sativa 1 %THC (THC et CBD)	Teinture de cannabis standardisée (THC et CBD)	Huile de cannabis standardisée (THC et CBD)
THC	2.7 %	1 %	1.1 %	1.1 %
CBD	2.5 %	max. 0.3 %	2.2 %	2.1 %
Support	Ethanol (44%)	Huile d'arachide	Ethanol	Huile de graines de chanvre
Teneur en mg / unité de dosage	1 pulv. = 100 µl = 2.7 mg THC + 2.5 mg CBD	0.1 ml = 1 mg THC + 0.3 mg CBD	1 gtt = 0.3 mg THC + 0.6 mg CBD	1 gtt = 0.4 mg THC + 0.8 mg CBD
Coût / mg de THC [CHF]	1.04 (10 mg/j : 311 CHF / mois)*	1.46 (10 mg/j : 438 CHF / mois)	1.10 (10 mg/j : 330 CHF / mois)	1.60 (si flacon de 20mL) (10 mg/j : 480 CHF / mois)

	Cannabis PM 1 %THC (THC et CBD)	Cannabis PM 2.7 %THC (THC et CBD)	Dronabinol 2.5 % (THC de synthèse)	Epidyolex® (CBD)
THC	1 %	2.7 %	2.5 %	0
CBD	2.2 %	2.5 %	0	100 mg/ml , flacon de 100mL
Support	Huile neutre	Huile neutre	Huile neutre	Ethanol 10%/ Huile sésame
Teneur en mg / unité de dosage	1 gtt = 0.05 ml = 0.5 mg THC + 1.1 mg CBD	1 gtt = 0.05 ml = 1.35 mg THC + 1.25 mg CBD	Hänseler : 1 gtt = 0.55-0.6 mg THC Fankhauser : 1 gtt = 0.7 mg THC	1 ml = 100 mg CBD
Coût / mg de THC ou CBD si CBD seul [CHF]	1.60 (10 mg/j : 480 CHF / mois)	1.57 (10 mg/j : 471 CHF / mois)	1.60 – 1.80 (10 mg/j : 480 – 540 CHF / mois)	0.13 (390 CHF / mois si 10 mg/kg/j; 10 kg) *

Selon l'indication la dose de THC peut varier de 2.5 mg à 30 mg (en plusieurs prises/j).

*Sativex® 1 spray 10 mL (270mg): ~280 CHF ; Epidyolex® 1 flacon (10'000 mg CBD): ~1'268 CHF

- Sativex® et Epidyolex® : Pharmavista consulté le 08.02.2024.
- Tableau des spécialités disponibles en suisse : [Préparations, formes galéniques, fabricants, dosage et coûts \(praxis-suchtmedizin.ch\)](#) consulté 08.03.2024 sur site [Home \(praxis-suchtmedizin.ch\)](#) (date de 2021)
- Site internet de la Bahnhof Apotheke Langnau consulté en 2022: <https://panakeia.ch/dronabinol-cannabis/formulare-checklisten/> : documents en français disponibles.
- Coordonnées Fournisseurs : Hänseler AG, 9100 Herisau, Tél. +41 71 353 58 58, Email : info@haenseler.ch // Bahnhof Apotheke Langnau AG, Dr. M. + B. Fankhauser-Jost, Langnau, Tél. +41 34 402 12 55, Email : fankhauser@panakeia.ch // Apotheke zur Eiche AG, 9100 Herisau, Tél. +41 71 353 50 70, Email cannabinoide@eiche.ch // Pharmacie de Florissant, C.-G. Christophi pharm. resp., Rue de Contamines 17, 1206 Genève, www.florissant.ch, Tél. +41 22 346 5525, Email : cgchristophi@florissant.ch

CBD – Médicaments vs. vente libre

Médicament (ordonnance)

Formulations magistrales avec du CBD pur

Avantages / Désavantages

- + Qualité BPF/DAC
- Prescription médicale normale (pas LStup) requise, information sur l'indication est obligatoire
- Prix

Produits CBD en vente libre



Légal si la teneur en THC est inférieure à 1 %

ch.formulaswiss.com

Avantages / Désavantages

- + Disponibles en vente libre
- Pas de médicaments : allégations de santé orale interdites (aucune information sur le dosage n'est autorisée)
- Pas de contrôle de qualité équivalent à celui du médicament

Sur 84 produits «CBD» testés (USA):
43% = sur-dosés
26% = sous-dosés
18 produits : THC détecté!



Conclusion: CBD: Beaucoup de produits vendus hors-pharmacie sortent du cadre de contrôle de Swissmedic.

Variation de teneurs et qualités !

Take home message

- ✓ «Cannabinoïdes»: THC/CBD : Savoir différencier
- ✓ Absence de preuves claires dans de nombreuses indications
- ✓ Manques d'études : Doses cibles, usage au long court ?
- ✓ Jamais en première ligne: Douleur, spasticité, épilepsies, vomissements, anorexies => réfractaires aux traitements de référence
- ✓ Effets indésirables doses-dépendants non négligeables (attention THC et troubles psychiatriques: contre-indication)
=> Start low, go slow, stay low
- ✓ THC > 1% => ordonnance stup + envoyer données OFSP si hors-indication Swissmedic.
- ✓ Prix +++ et non remboursé (sauf exception) !
- ✓ Attention aux produits non enregistrés Swissmedic (i.e. sans statut de médicaments)

Pocket-message

CANNABINOIDES – USAGE THERAPEUTIQUE - OBTENTION		
	CBD Cannabidiol	THC > 1% Tétra-hydrocannabinol
Propriétés reconnues CH	Non psychoactif Antiépileptique	Psychoactif + Anti-spastique
Propriétés Fort niveau de preuve (doses usuelles)	✓ Antiépileptique <u>Epidyolex®</u> (10 mg/kg/j)	✓ Anti-spastique : <u>Sativex®</u> : 1 <u>push</u> (CBD+THC : 2.5+2.7 mg) x 8 /j. ✓ <u>Orexigène</u> (cancer, SIDA) (5-20 mg/j) ✓ <u>Anti-émétique</u> (chimio) (5-15 mg/m ² /j) ✓ <u>Antalgique</u> (faible) pour douleur neuropathique (4-20 mg/j)
Faible niveau de preuve	✓ Antipsychotique, Anxiolytique ✓ Anti-inflammatoire ✓ Addiction au THC, etc...	✓ Gille de la Tourette, ✓ Fibromyalgie (controversé) ✓ Insomnie liée au cancer; etc...
Obtention Indications officielles	✓ Prescription obligatoire ✓ <u>Epilepsie pharmacorésistante</u> ✓ Autre indic : ordonnance et «doc. à l'appui ».	✓ STUP : Ordonnance à souche, quelle que soit l'indication ✓ <u>Spasticité liée à la SEP</u> (ordonnance spécialiste) ✓ Autre indic: Envoyer documentation à l'OFSP pour un suivi
Approvisionnement	✓ Toutes pharmacies	✓ Pharmacies autorisées OFSP
El les plus fréquents	✓ Elévation enzymes hépatiques ✓ Dépression, somnolence, irritabilité, insomnie ✓ Anorexie, <u>tbles</u> gastro-intestinaux, pneumonies, rash	✓ Neuropsychiatrie: hallucinations, confusion, <u>trbles</u> mémoire ✓ Vertiges, somnolence, ataxie, faiblesse musculaire ✓ Tachycardie, vasodilatation ✓ Douleurs abdominale, nausées, vomissements
Mise en garde/ Contre-indications	<u>Surveillance:</u> ✓ Enzymes hépatiques; STOP si ASAT/ALAT > 3 x <u>ou si</u> bilirubine > 2 x NORM. ✓ <u>Risque suicidaire</u>	EVITER : ✓ Femme enceinte et allaitante ++ ✓ Troubles psychiatriques (psychose ++) ✓ Conduite ++, Association autres psychotropes ✓ Patient à risque CV (hypotension/tachycardie)
Interactions potentielles:	✓ Inhibiteurs enzymatiques => augmentation CBD ✓ CBD=inhibiteur enzymatique 3A4=> interactions	✓ Inhibiteurs enzymatiques 2C9 (<u>valproate</u> , anti-VIH, macrolides...) => risque surdosage de THC
Autres	Cher ++ et non remboursé (excepté usage officiel) Manque de données: Données insuffisantes et parfois contradictoires. Doses cibles ? Effet au long court ? => Dernière ligne de traitement et Start slow, Go slow, Stay low	

Merci pour votre attention !
Hotline pharmaceutique : 058
773 42 14



Contact Office fédéral de la santé publique OFSP : Unité de direction Prévention et services de santé
Division Prévention des maladies non transmissibles
Schwarzenburgstrasse 157, CH-3003 Berne
Téléphone : +41 (0)58 463 88 24
Courriel : cannabisarzneimittel@bag.admin.ch
Internet: www.bag.admin.ch/utilisation-med-cannabis

«Diapositives Bonus»

Quizz 2

Le CBD

- est présent dans Epidiolex , associé au THC
- est présent dans Sativex, associé au THC
- sa seule indication officielle est l'épilepsie resistente
- Est un puissant antalgique
- Sa prescription est soumise à une obligation de déclaration à l'OFSP

Quizz 2 - réponses

Le CBD

- est présent dans Epidiolex , associé au THC **FAUX**
- est présent dans Sativex, associé au THC **VRAI**
- sa seule indication officielle est l'épilepsie resistente **VRAI**
- Est un puissant antalgique **FAUX**
- Sa prescription est soumise à une obligation de déclaration à l'OFSP **FAUX**

Remarque : Réponse 3 : Nuance : Le CBD, est aussi associé dans Sativex®, donc a en fait une deuxième indication officielle dans la spécificité au cours de la SEP.

Quizz 3

Le CBD

- permet d'attenuer les effets plaisants et la dangerosité du THC
- permet d'attenuer les effets indésirables du THC
- Est, contrairement au THC, décrit comme un inhibiteur des cytochromes hépatiques
- a, comme le THC, une forte affinité pour les recepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2
- n'a aucun effet indésirable connu

Quizz 3 -réponse

Le CBD

- permet d'attenuer les effets plaisants et la dangerosité du THC **FAUX**
- permet d'attenuer les effets indésirables du THC **FAUX**
- Est, contrairement au THC, décrit comme un inhibiteur des cytochromes hépatiques **VRAI**
- a, comme le THC, une forte affinité pour les recepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 **FAUX**
- n'a aucun effet indésirable connu **FAUX**

Remarque : Réponse 1 ; 2 et 4 : voir diapositives suivantes

Le CBD atténue-t-il l'effet «plaisant» du THC ?

Non, selon l'étude Haney et al., 2016.

Neuropsychopharmacology (2016) 41, 1974–1982

© 2016 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/16

www.neuropsychopharmacology.org

Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis

Margaret Haney^{*1}, Robert J Malcolm², Shanna Babalonis³, Paul A Nuzzo³, Ziva D Cooper¹, Gillinder Bedi¹, Kevin M Gray², Aimee McRae-Clark², Michelle R Lofwall³, Steven Sparenborg⁴ and Sharon L Walsh³

¹Division on Substance Abuse, New York State Psychiatric Institute and the Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ²Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ³University of Kentucky, Lexington, KY, USA; ⁴National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

Cannabidiol (CBD), a constituent of cannabis with few psychoactive effects, has been reported in some studies to attenuate certain aspects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) intoxication. However, most studies have tested only one dose of CBD in combination with one dose of oral THC, making it difficult to assess the nature of this interaction. Further, the effect of oral CBD on smoked cannabis administration is unknown. The objective of this multi-site, randomized, double-blind, within-subject laboratory study was to assess the influence of CBD (0, 200, 400, 800 mg, p.o.) pretreatment on the reinforcing, subjective, cognitive, and physiological effects of smoked cannabis (0.01 (inactive), 5.30–5.80% THC). Non-treatment-seeking, healthy cannabis smokers ($n=31$; 17M, 14F) completed eight outpatient sessions. CBD was administered 90 min prior to cannabis administration. The behavioral and cardiovascular effects of cannabis were measured at baseline and repeatedly throughout the session. A subset of participants ($n=8$) completed an additional session to measure plasma CBD concentrations after administration of the highest CBD dose (800 mg). Under placebo CBD conditions, active cannabis (1) was self-administered by significantly more participants than placebo cannabis and (2) produced significant, time-dependent increases in ratings of 'High', 'Good Effect', ratings of the cannabis cigarette (eg, strength, liking), and heart rate relative to inactive cannabis. CBD, which alone produced no significant psychoactive or cardiovascular effects, did not significantly alter any of these outcomes. Cannabis self-administration, subjective effects, and cannabis ratings did not vary as a function of CBD dose relative to placebo capsules. These findings suggest that oral CBD does not reduce the reinforcing, physiological, or positive subjective effects of smoked cannabis.

Neuropsychopharmacology (2016) 41, 1974–1982; doi:10.1038/npp.2015.367; published online 10 February 2016

CBD: per os ; THC: fumé.

Haney, M., Malcolm, R., Babalonis, S. et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacol* 41, 1974–1982 (2016). <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>

Concordant avec d'autres études: Lawn W, et al., The acute effects of cannabis with and without cannabidiol in adults and adolescents: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover experiment. *Addiction*. 2023 // Englund A, et al. Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, double-blind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios. *Neuropsychopharmacology*. 2023//

Table 2 Demographic Characteristics of Participants

Number of participants	31 (17M; 14F)
Race (Black/White/Mixed)	15/12/4
Ethnicity (Hispanic/non-Hispanic)	3/28
Age (years)	29.1 ± 9.1
Cannabis use (#days/week)	6.5 ± 1.0
Cannabis cigarettes/day	5.1 ± 5.3
Cigarette smokers (#)	18
Alcohol drinkers (#)	14

Data are presented as means (±SD) or as frequency. Alcohol drinkers defined as ≥1 drink/week.

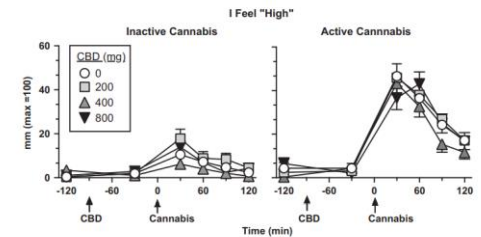


Figure 1 Effect of inactive (0.01% THC) and active cannabis (5.30–5.80% THC) as a function of CBD dose and time, beginning at baseline (prior to capsule or cannabis administration) and ending 2 h after cannabis administration. 'Cannabis' refers to the time in which cannabis (50% of a NIDA cigarette) was smoked. Error bars represent ±SEM.

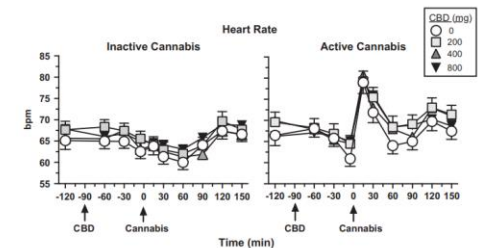


Figure 4 Effect of inactive (0.01% THC) and active cannabis (5.30–5.80% THC) as a function of CBD dose and time, beginning at baseline (prior to capsule or cannabis administration) and ending 2 h after cannabis administration. bpm: beats per minute. See Figure 1 legend for details.

Le CBD atténue-t-il les effets indésirables du THC ?

Non, selon l'étude Zamarripa et al., 2023

Voie orale. 18 Adulte sain. 11H -7 F – ~30 ans– non consommateurs depuis 1 mois – double aveugle – groupes : THC 20 mg / placebo / (20 mg Δ 9-THC + 640 mg CBD).

Figure 3. Change From Baseline Mean Ratings for the Visual Analog Scale Items (A) Drug Effect, (B) Pleasant Drug Effect, and (C) Unpleasant Drug Effect From the Drug Effect Questionnaire Displayed Over Time

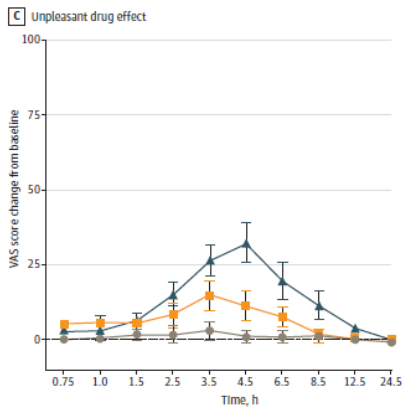
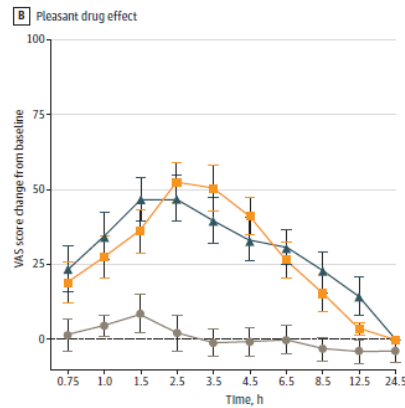
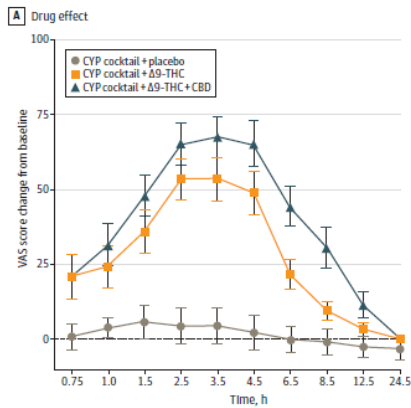
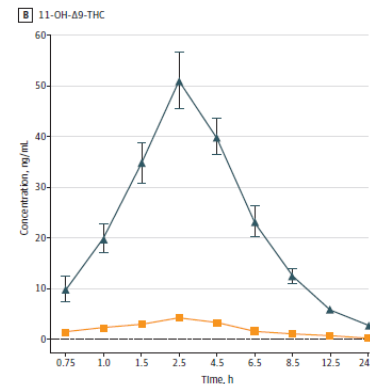
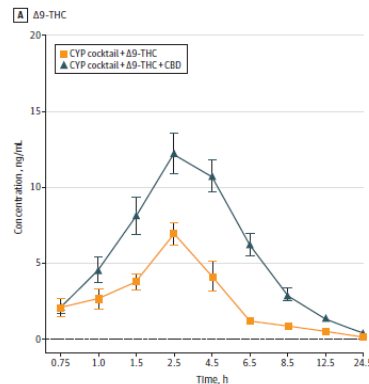


Figure 2. Mean Plasma Concentration vs Time Profiles for (A) Δ 9-THC, (B) 11-OH- Δ 9-THC, and (C) Δ 9-THC-COOH



DE plus : Augmentation des concentrations plasmatiques en THC.

JAMA Network Open

Original Investigation | Psychiatry
Assessment of Orally Administered Δ 9-Tetrahydrocannabinol When Coadministered With Cannabidiol on Δ 9-Tetrahydrocannabinol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial

C. Austin Zamarripa, PhD; Tony R. Spindle, PhD; Ramda Surujunain R, MD; Elise M. Weerts, PhD; Sameer Bansal, PhD; Sushant D. Unadkat, PhD; Mary F. Paine, PhD; Ryan Vandrey, PhD

Key Points

Question Are there acute pharmacokinetic or pharmacodynamic differences between oral ingestion of a Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC)-dominant cannabis extract compared with a cannabidiol (CBD)-dominant extract at the same Δ 9-THC dose (20 mg) in healthy adults who use cannabis infrequently?

Findings In this randomized clinical trial including 18 adult participants, ingestion of 20 mg Δ 9-THC + 640 mg CBD resulted in stronger subjective drug effects, greater impairment of cognitive and psychomotor ability, and greater increase in heart rate relative to 20 mg Δ 9-THC alone and placebo. These effects appear to be mediated by CBD inhibition of Δ 9-THC and 11-OH- Δ 9-THC metabolism.

Meaning These findings suggest that high doses (>600 mg) of oral CBD can inhibit the metabolism of oral Δ 9-THC, resulting in stronger drug effects compared with Δ 9-THC in the absence of CBD.

Le CBD se fixe-t-il sur les récepteurs CB1 et CB2 ?

Peu probable au vue des affinités, en tout cas probablement pas sur les sites de liaisons conventionnels, comme le fait le THC

202

Δ^9 -THC, CBD and Δ^9 -THCV
RG Pertwee

Table 1 Some K_i values of (-)- Δ^9 -THC and certain other phytocannabinoids for the *in vitro* displacement of [3 H]CP55940 or [3 H]HU-243 from CB₁- and CB₂-specific binding sites

Phytocannabinoid	CB ₁ K_i (nM)	CB ₂ K_i (nM)	References
(-)- Δ^9 -THC	5.05	3.13	Iwamura <i>et al.</i> (2001)
	35.3 ^a	3.9 ^a	Rinaldi-Carmona <i>et al.</i> (1994)
	39.5 ^{b,c}	40 ^c	Bayewitch <i>et al.</i> (1996)
	21	36.4	Showalter <i>et al.</i> (1996)
	53.3	75.3	Felder <i>et al.</i> (1995)
	80.3 ^{b,c}	32.2 ^c	Rhee <i>et al.</i> (1997)
(-)- Δ^8 -THC	44 ^a	44	Huffman <i>et al.</i> (1999)
	47.6 ^a	39.3 ^d	Busch-Petersen <i>et al.</i> (1996)
(-)- Δ^9 -THCV	75.4 ^d	62.8	Thomas <i>et al.</i> (2005)
	46.6 ^d	ND	Pertwee <i>et al.</i> (2007a)
Cannabinol	120.2	100	MacLennan <i>et al.</i> (1998a, b)
	211.2 ^{b,c}	126.4 ^c	Rhee <i>et al.</i> (1997)
	326	96.3	Showalter <i>et al.</i> (1996)
	1130	301	Felder <i>et al.</i> (1995)
CBD	4350 ^a	2860	Showalter <i>et al.</i> (1996)
	4900 ^d	4200	Thomas <i>et al.</i> (2004, 2007)
	27 542	2399	MacLennan <i>et al.</i> (1998b)
	> 10 000 ^{a,c}	> 10 000 ^c	Bisogno <i>et al.</i> (2001)
Cannabigerol	440 ^d	337	Gauson <i>et al.</i> (2007), Pertwee <i>et al.</i> (2007a)

Abbreviations: CBD, cannabidiol; ND, not determine; THC, tetrahydrocannabinol; THCV, tetrahydrocannabivarin.

^aExperiments were performed with rat brain (CB₁) or rat spleen (CB₂) membranes.

^bExperiments were performed with membranes from cultured cells transfected with rat cannabinoid receptors.

^cExperiments were performed with [3 H]HU243.

^dExperiments were performed with mouse brain (CB₁) or mouse spleen (CB₂) membranes.

All other data are from experiments performed with [3 H]CP55940 and/or with membranes from cultured cells transfected with human cannabinoid receptors.

See Figure 1 for the structures of the compounds listed in this table.