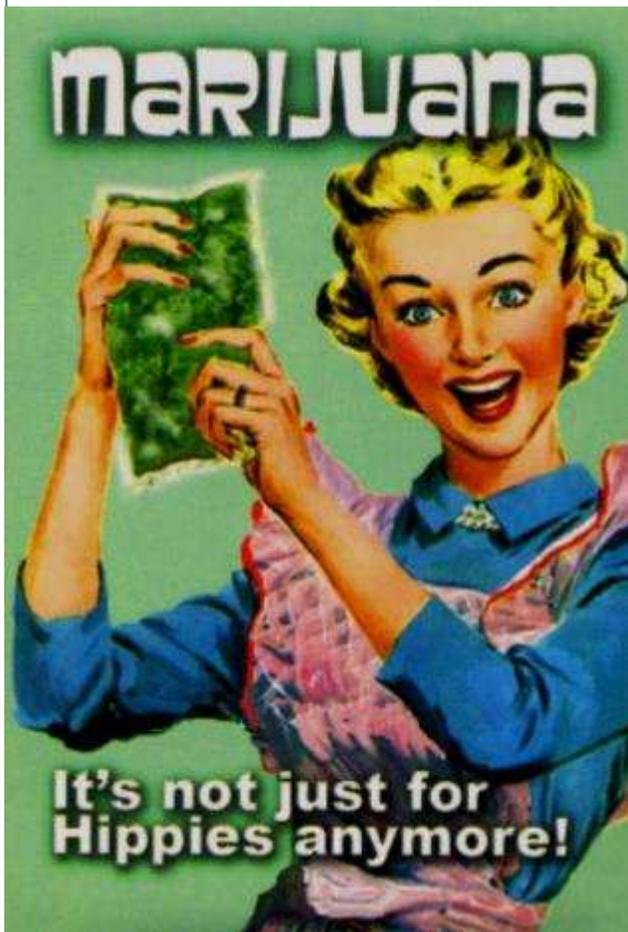


Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur le cannabis



**JACINTHE LEBLANC, PHARMACIENNE
PHARMAPSY
OCTOBRE 2018**

Divulgation des conflits d'intérêt

Jacinthe Leblanc

• **Formation Médicale Continue**

- Astra-Zeneca
- BMS
- Eli Lilly
- Gen-Pharm
- Glaxo Smith Kline
- Janssen
- Lundbeck
- Organon
- Otsuka
- Pfizer
- Shire Biochem
- Sunovion

- **Comités Consultatifs:** BMS, Lundbeck, Astra-Zeneca, Organon, Pfizer, Otsuka, Sunovion, Janssen
- **Recherche Clinique:** Lundbeck, Eli Lilly, Pfizer, GSK, Abbott, Astra-Zeneca

Objectifs d'apprentissage



À l'issue de ce programme, le pharmacien devrait être en mesure de :

1. Décrire la pharmacologie et la toxicologie du cannabis et des cannabinoïdes
2. Comprendre les différents modes d'administration et les stratégies de doses du cannabis et des cannabinoïdes
3. Connaître les principales interactions impliquant les cannabinoïdes et la fumée de cannabis
4. Connaître les futurs domaines de recherche
5. Donner des informations et des conseils aux patients qui font ou feront usage de cannabis pour usage médical ou récréatif

Récepteurs, endocannabinoïdes, transporteur (AEA)+enzymes responsables de synthèse et dégradation

Récepteurs cannabinoïdes



CB1 receptors
Expressed in the CNS
Psychoactive effects



CB2 receptors
Expressed in immune system
and hematopoietic cells

Ligands endogènes ou endocannabinoïdes

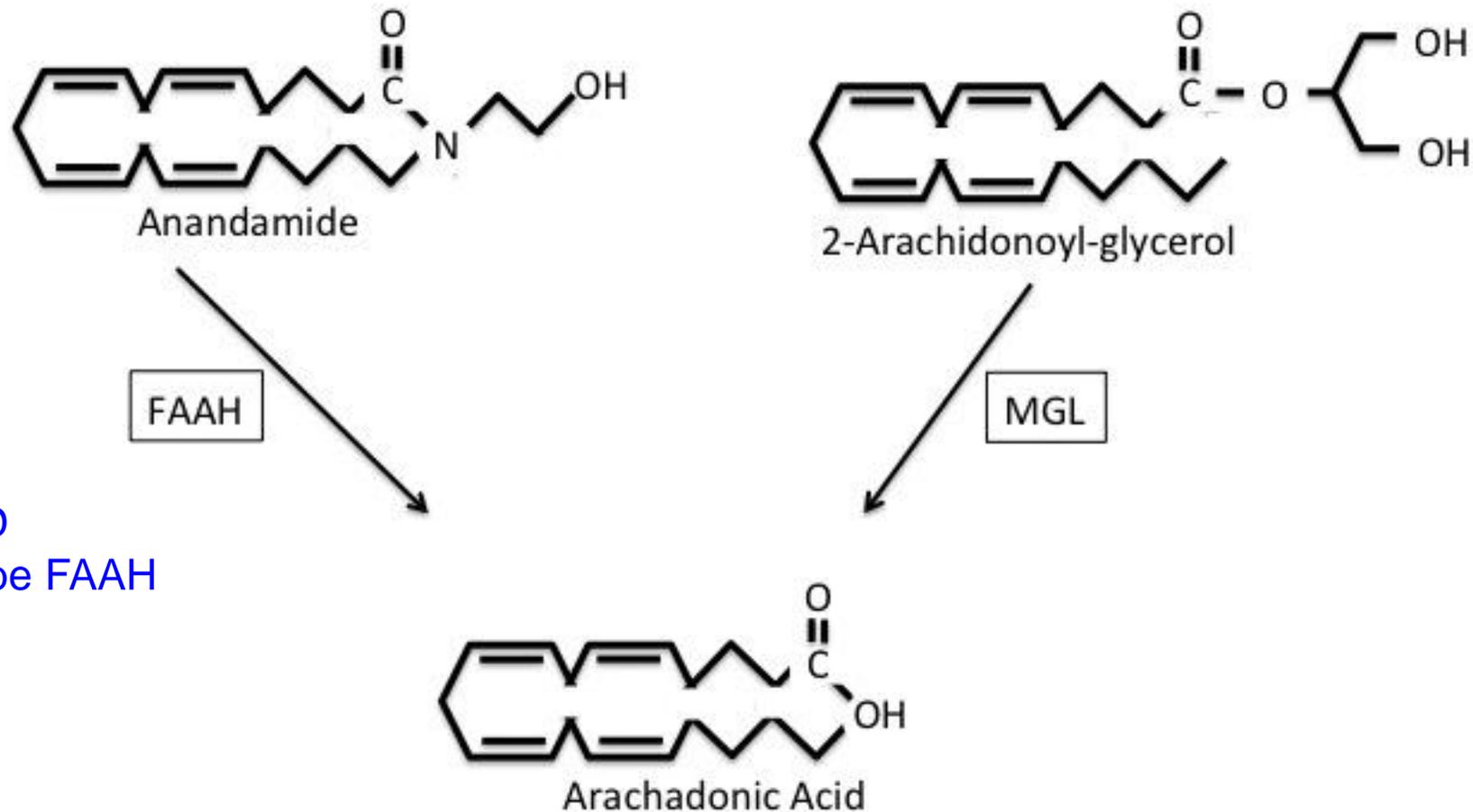


Anandamide



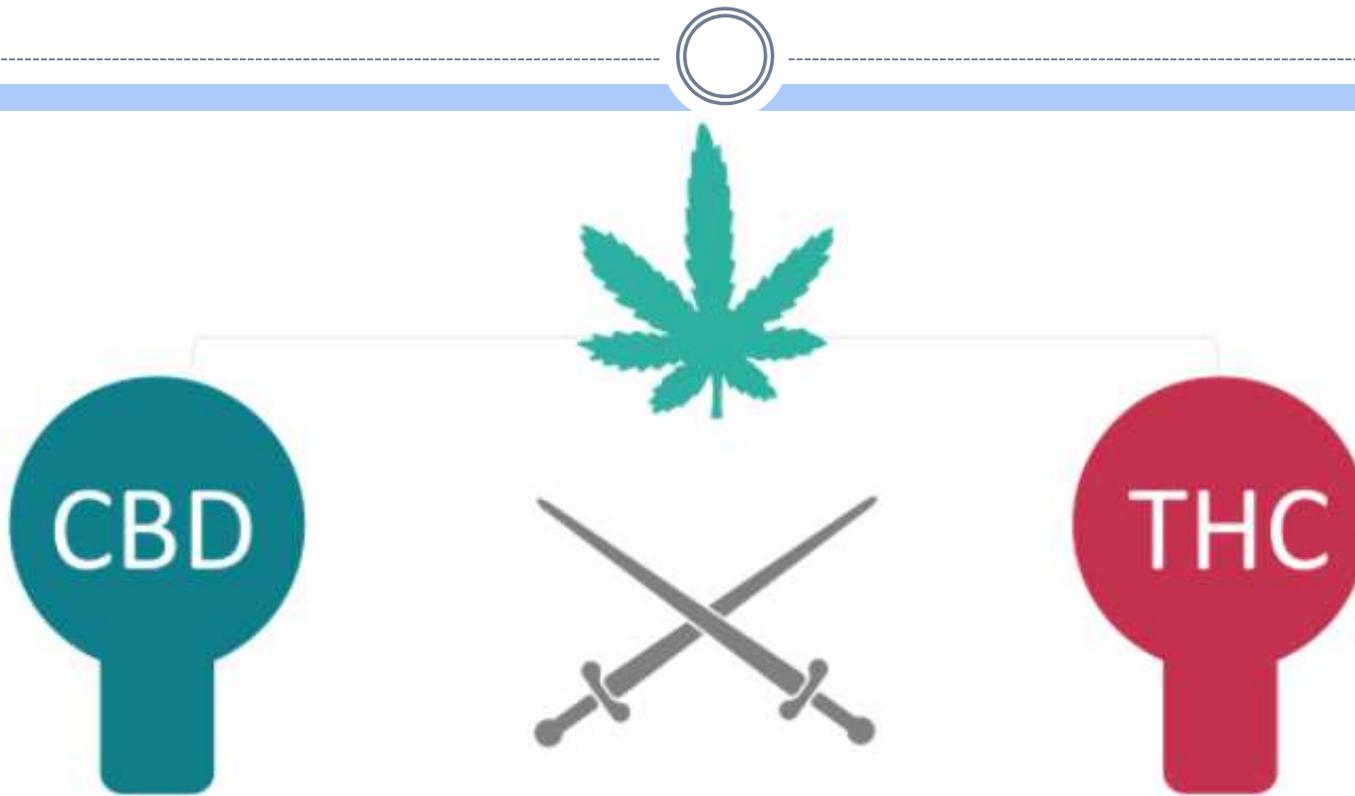
2-Arachidonoylglycerol

Dégradation des endocannabinoïdes: Anandamide par Fatty Acid Amid Hydrolase Et 2-AG par MonoacylGlycerol Lipase



CBD
inhibe FAAH

Opposition Cannabidiol (CBD)-THC



Propriétés antipsychotiques
CBD pourrait ↓ effets de THC

Propriétés pro-psychotiques

Cannabinoïdes et Système endocannabinoïde

The Human Endocannabinoid System

THC and CBN are known to "fit" like lock and key into network of existing receptors. The Endocannabinoid System exists to receive cannabinoids produced inside the body called "Anandamide" and "2-Arachidonyl-glycerol". Stimulating the ECS with plant-based cannabinoids restores balance and helps maintain symptoms.

CB1 receptors are concentrated in the brain and central nervous system but also sparsely populates other parts of the human body.

Receptors are found on cell surfaces



THC
Tetrahydrocannabinol



CBD
Cannabidiol

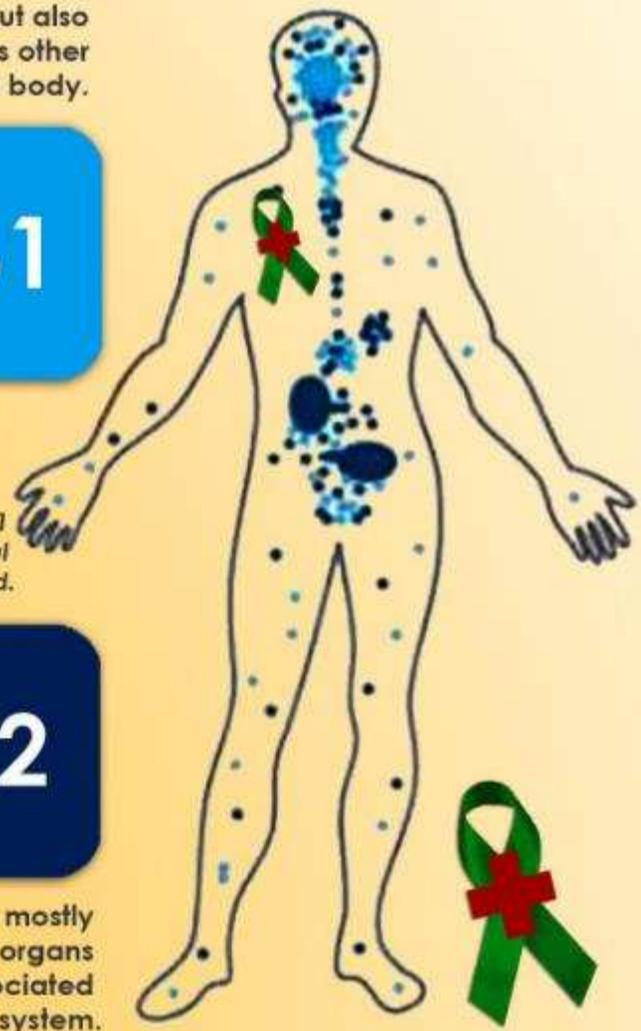
CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



CBN
Cannabinol

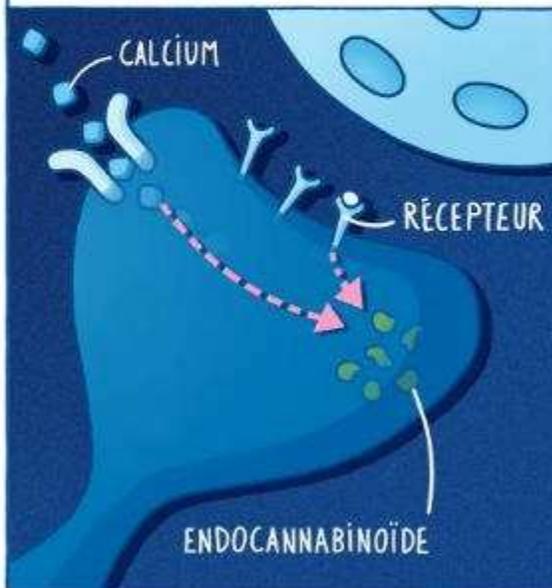


CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.

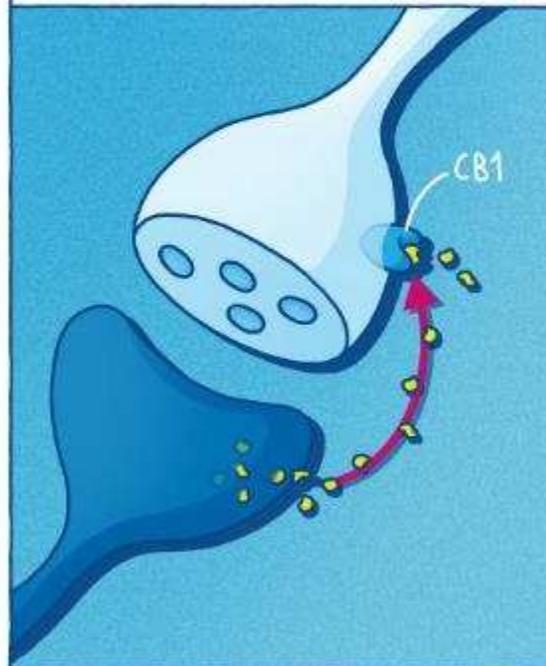


Neurotransmission rétrograde des endocannabinoïdes et des phytocannabinoïdes

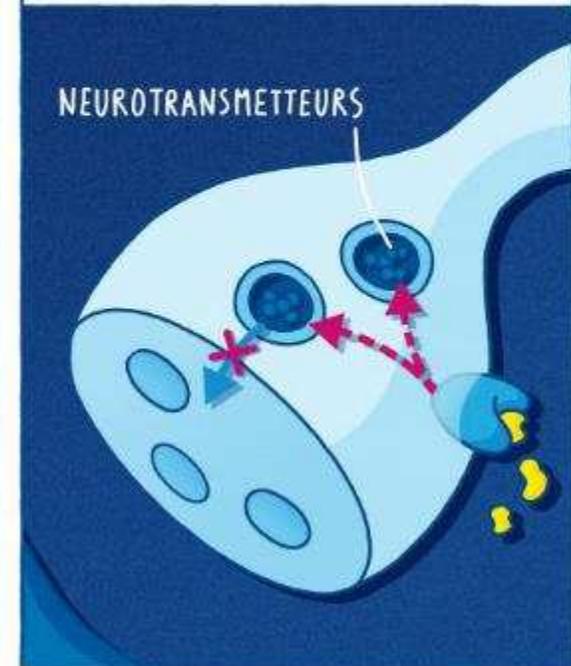
L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS POST-SYNAPTIQUES ET L'AUGMENTATION DE CALCIUM ENCLENCHENT LA SYNTHÈSE DES ENDOCANNABINOÏDES.



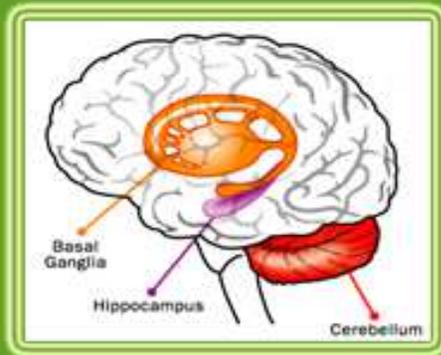
CES ENDOCANNABINOÏDES REMONTENT JUSQU'À LA TERMINAISON PRÉSYPNAPTIQUE ET VIENNENT ACTIVER LES RÉCEPTEURS CB1.



L'ACTIVATION DE CB1 PERMET DE RÉDUIRE LA LIBÉRATION DES NEUROTRANSMETTEURS DANS LA FENTE SYNAPTIQUE.



Substances impliquées



ENDOCANNABINOIDS

Anandamide(AEA)
et 2-AG



PHYTOCANNABINOIDS

THC, CBD, CBN, etc



SYNTHETIC CANNABINOIDS

THC Only(Marinol) Sativex
et mélange d'herbes: Cesamet
Spice, K2, Black Mamba

ENDOCANNABINOID RECEPTORS
(Brain Receptors)

Le système des endocannabinoïdes est impliqué dans la régulation de divers processus comme l'appétit, la douleur, le sentiment de plaisir, sommeil/éveil le système immunitaire, l'humeur et la mémoire. Il influence aussi la neuroplasticité, la neuroinflammation, l'apoptose, l'excitotoxicité et la défaillance cérébrovasculaire associé avec AVC et trauma.

Murillo-Rodriguez E et al CNS Neurol Disord Drug Targets 2017; Maroon J et al, Surg Neurol Int 2018

PHARMACODÉPENDANCE



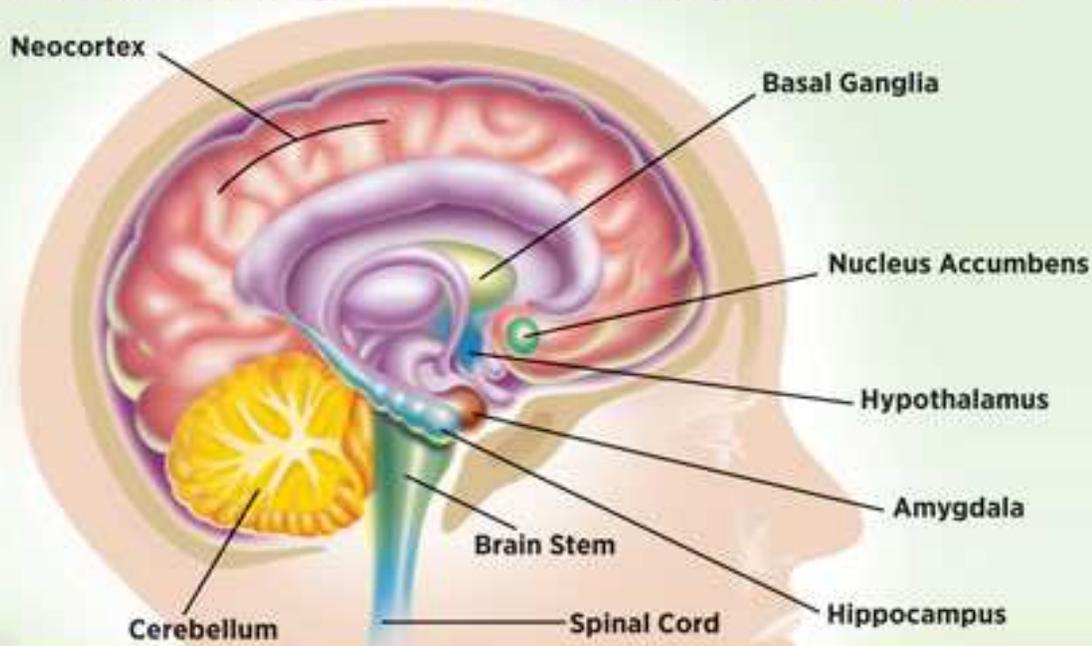
- **9% des personnes qui prennent du cannabis à un moment donné de leur vie deviennent dépendantes, comparativement à :**

Tabac: 32%	Cocaïne: 17%
Héroïne: 23%	Alcool: 15%

- **Consommation fréquente de doses élevés (THC) entraîne :**
 - Dépendance psychologique modérée
 - Légère dépendance physique touchant une faible proportion de consommateurs
 - ◆ **Surtout si consommation régulière et à un jeune âge**
 - ◆ Le cerveau et le système endocannabinoïde se développe de façon active au cours de l'adolescence (2 à 4 x plus de risques de dépendance après 2 ans si débuté à l'adolescence vs à l'âge adulte)
 - ◆ **Sevrage:** irritabilité, troubles du sommeil, dysphorie, anxiété, craving, diminution de l'appétit

Effets du THC

How does THC affect behavior? *It depends on where the CB receptors are in the brain.*



En périphérie:

- Tachycardie
- Hypotension
- Rougeur conjonctive
- Bronchodilatation
- Relaxation muscul.
- ↓ Motilité GI

Brain Structure	Regulates	THC Effect on User
Amygdala	emotions, fear, anxiety	panic/paranoia
Basal Ganglia	planning/starting a movement	slowed reaction time
Brain Stem	information between brain and spinal column	antinausea effects
Cerebellum	motor coordination, balance	impaired coordination
Hippocampus	learning new information	impaired memory
Hypothalamus	eating, sexual behavior	increased appetite
Neocortex	complex thinking, feeling, and movement	altered thinking, judgment, and sensation
Nucleus Accumbens	motivation and reward	euphoria (feeling good)
Spinal Cord	transmission of information between body and brain	altered pain sensitivity

The brain structures illustrated above all contain high numbers of CB receptors

Effets indésirables du cannabidiol (CBD)



❖ **Profil de sécurité très avantageux:**

➤ Principaux effets indésirables:

- Fatigue/somnolence
- Diarrhée
- Changement dans l'appétit et le poids

➤ **Doses élevées généralement bien tolérées (ad 1500mg/j)**

Iffland K et al, An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 2017; 2(1): 139–154



FACTEURS DE RISQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA PSYCHOSE CHRONIQUE

Par ordre décroissant :

1. **Relation dose-effet** : quantité , fréquence et durée de consommation
2. **Âge précoce** de début de consommation (sujets plus vulnérables en bas de 25 ans)
3. **Susceptibilité génétique**
4. **Traumatisme** à l'âge infantile
5. **Consommation de cigarettes**
6. **Environnement urbain**



EFFETS SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN



Consommation chronique de fortes quantités de cannabis → perturbations hormonales:

◆ homme

- ◆ baisse des taux de testostérone
- ◆ anomalies dans la forme et la composition des spermatozoïdes
- ◆ troubles érectiles
- ◆ diminution de concentration du sperme: potentiel de fertilité diminué



◆ femme

- ◆ interruptions de l'ovulation
- ◆ périodes imprévisibles de stérilité

Sources: MacKim et Hancock, 2013; Alvarez, 2015; Du Plessis et al., 2015; Sachs et al., 2015; Ben Amar, 2017; Hsiao P et al Eur Urol Focus Aug 2018.

EFFETS SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE



- ◆ Artériopathies présentes chez des consommateurs réguliers âgés entre 18 et 40 ans
- Emploi de marijuana (N=4286) associé à athérosclérose subclinique **mais seulement chez ceux qui fument aussi du tabac. (CARDIA)**
- ◆ Selon cohorte de CARDIA (durée de 25 ans): **pas d'association significative entre usage de marijuana et maladies cardio-vasculaires ou athérosclérose**
- ◆ **Si problèmes préexistants:** fumer marijuana augmente fréquence cardiaque et TA systolique et fumer diminue capacité de transporter O₂. Le risque d'attaque cardiaque peut être augmenté dans l'heure après la consommation surtout chez le jeune homme et exacerbé par l'exercice intense. À doses élevées, le cannabis peut induire une hypotension orthostatique.
- ◆ Attention à marijuana synthétique (risque reconnu de toxicité cardiaque)

Combemale et coll., 2005; Fisher et coll., 2005; Lindsay et coll., 2005;

Mc Kim et Hancock, 2013; Hall et Degenhardt, 2014; Sachs et al., 2015; Ben Amar, 2017. : Auer R et al Addiction 2018;

Reis JP et al, Am J Public Health 2017; Goyal H et al, J Thorac Dis. 2017 Jul; 9(7): 2079–2092; Harvard Heart Letter, Aug 2017

TÉRATOGENICITÉ



- ◆ **N'est ni claire ni uniforme**
- ◆ **L'ensemble des publications présentent souvent des données contradictoires**
- ◆ **Consensus : bien que le THC traverse le placenta, l'usage fréquent du cannabis (au moins 4 fois/semaine) ou des doses élevées ou très élevées de cannabis (plusieurs joints/jour) sont généralement nécessaires pour produire des anomalies observables**

Sources: Ben Amar, 2015 et 2017.

COMPARAISON DE LA TÉRATOGENICITÉ

Psychotrope

Consommation modérée

Consommation forte

Héroïne	Très élevée	Très élevée
Amphétamines	Très élevée	Très élevée
Cocaïne	Très élevée	Très élevée
Alcool	Modérée	Très élevée
PCP	Elevée	Elevée
Tabac	Modérée	Modérée
Cannabis	Faible	Modérée
Caféine	Faible	Modérée

Attention surtout si consommation forte; marijuana peut aussi être associée à diminution de croissance, avortements, naissances avant terme, admissions à l'unité néonatale en soins intensifs.

Sources: Ben Amar, 2015 et 2017. ; Metz TD et al; Obstet
Gynecol Sep 2018

EFFETS SUR L'ALLAITEMENT

THC passe dans le lait maternel

MAIS

Allaitement non contre-indiquée chez une femme qui prend du cannabis

CAR

Il faut évaluer les avantages et inconvénients cas par cas



Sources: Ben Amar et Léonard, 2002; Bergeria et Heil., 2015; Metz et Stickrath, 2016.

Syndrome d'hyperémèse



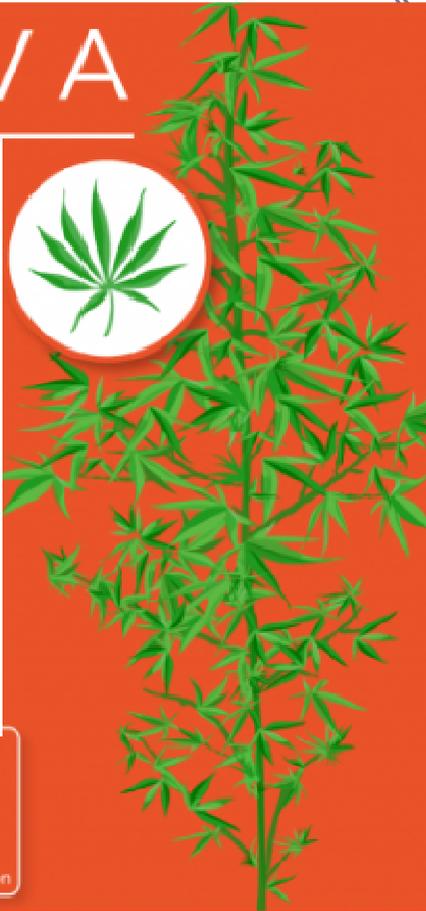
- Emploi chronique de cannabis lié à **Syndrome de vomissements cycliques**
- Épisodes de nausées et de vomissements, de douleurs abdominales et parfois de polydipsie
- Pour diminuer ces symptômes, on observe que le patient peut prendre des bains chauds de façon obsessive.
- Ce syndrome peut conduire à une perte de poids ou à une insuffisance rénale aigue.
- L'étiologie serait l'activation des récepteurs CB ce qui **réduirait la vidange gastrique.**

Galli et al 2011, Woods et al 2014, Beech et al 2015, Iacopetti and Packer 2014, Yap and Luther 2012, Habboushe and Sedor 2014

Sativa vs Indica (et mixtes ou hybrides)

SATIVA

- Grande taille
- Feuilles étroites
- Cycles longs avant fleuraison
- Climat: Saisons chaudes plus longues



Sativa

Aca

Acapulco Gold

Sativa

Pam

Panama Red

Sativa

Dp

Durban Poison

Bourgeons moins odorants et denses (couleur orange/rouge) **plus THC?**
Zone équatoriale: Mexique, Colombie, Jamaïque, Thaïlande

INDICA

- Taille courte
- Feuilles larges
- Cycles courts avant fleuraison
- Climat: Saisons froides plus courtes



Indica

Hk

Hindu Kush

Indica

Mis

Mazar I Sharif

Indica

Afk

Afghan Kush

Bourgeons courts lourds et très odorants (couleur pourpre)
Plus de cannabidiol que Sativa ?
Inde, Pakistan, Afghanistan



→ Sativa



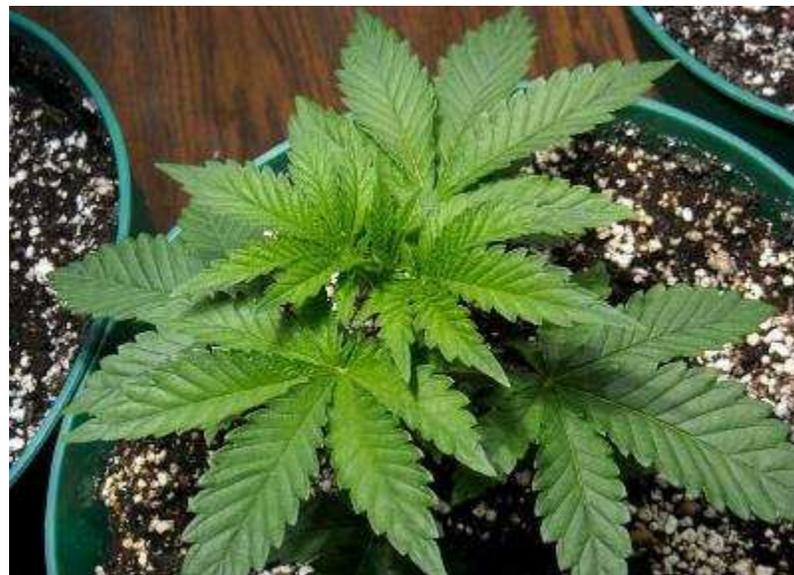
Selon les producteurs

Effet sativa = effet énergisant

Mais plutôt relié au contenu en limonène

Effet indica = effet calmant
Plutôt relié au contenu en mircène

Indica →



❖ **L'effet sativa ou indica est plutôt dû au contenu en terpènes**

Piomelli D, Russo E. Cannabis Cannabinoid Res 2016

3 e type de plante pouvant faire des hybrides

Les hybrides dominant le marché



SATIVA

Cannabis Sativa Sativa is characterized by leaflets that are more narrow, branches that are farther apart, and coloration that tends more toward spring green. Sativa Sativa plants tend to be taller and produce fewer flowers.



INDICA

Cannabis Sativa Indica is characterized by broad leaflets that offer overlap, branches that are closer together, and coloration that tends more toward deep olive green. Sativa Indica plants tend to be shorter and bushier, producing fuller, denser flower buds.



RUDERALIS

Cannabis Ruderalis is characterized by varied leaflets in the mature leaves, a shorter stature and generally small size. This subspecies is used to create S. Sativa or S. Indica hybrids with select desired traits.

www.Types-of-Weed.ORG



Terpènes: responsables de l'odeur et de l'effet "Entourage"



determinent effet sativa ou indica c'est à dire énergisant ou sédatif

BETA

A-PINENE
 ANTI-INFLAMMATORY
 BRONCHODILATOR
 AIDS MEMORY
 ANTI-BACTERIAL (Anti-staph)
 also found in pine needles



LINALOOL
 Module Glutamate + GABA
 ANESTHETIC
 ANTI-CONVULSANT
 ANALGESIC
 ANTI-ANXIETY
 also found in lavender



CARYOPHYLLENE
 CB2 Agonist
 ANTI-INFLAMMATORY
 Anti-cancer
 PROTECTS CELLS LINING THE DIGESTIVE TRACT
 also found in black pepper



MYRCENE
 Analgésique
 CONTRIBUTES TO SEDATIVE EFFECT OF STRONG INDICAS
 SLEEP AID
 MUSCLE RELAXANT
 Anti-inflammatoire
 also found in hops



LIMONENE
 TREATS ACID REFLUX
 ANTI-ANXIETY
 ANTIDEPRESSANT
 Anti-tumeur
 also found in citrus



Environ 120 sortes de terpènes dans le cannabis

Russo, Ethan B. "Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects." *British Journal of Pharmacology* 163.7 (2011): 1344-1364; Grof CPL. Br J Clin Pharmacol. 2018 Apr 27

Modes d'administration du cannabis et des cannabinoïdes et doses utilisées



Trichomes →



Administration par inhalation (cannabis fumé)



Doses de cannabis fumé



- THC rapidement transféré des poumons à la circulation sanguine: pic hâtif 3-10 min. (semblable à injection IV)
- La quantité dans un joint ou une pipe à eau = **0.5 à 1 g de cannabis**
- **1 g de fleurs** de cannabis peut contenir **100 à 200 mg de cannabinoïdes (10-20%)**
- La quantité maximale de THC absorbée par un patient qui utilise 1 g de cannabis contenant 10% de THC sera de 16.3 mg.
- Quantité utilisée: **entre 1 à 12g par jour**
- Durée de l'effet: **2 à 4 h**
- Fréquence: **1 à 6 fois par jour**

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medecine. www.cannabisplus.net. ; Bridgeman MB et al, P & T March 2017, 42(3):180-88

Administration par vaporisation



Administration par vaporisation



- Les vaporisateurs sont des **dispositifs pour chauffer le cannabis** à une température spécifique en bas du point de combustion: **180-200° C (356-392° F), qui libèrent les cannabinoïdes par une vapeur sans fumée.**
- Les concentrés utilisés dans les stylos à vapeur sont des extraits partiels de la plante: **les terpènes sont manquants** et se retrouvent généralement dans les huiles.
- Une étude du vaporiseur Volcano montre une libération de 36 à 61% de THC, **similaire à l'efficacité du cannabis fumé.**
- La vaporisation est indiquée notamment **pour les patients avec troubles respiratoires: moins de sous-produits toxiques de la combustion (qui sont des carcinogènes possibles) et moins de symptômes pulmonaires comparé au cannabis fumé.**

*MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medicine.
www.cannabisplus.net.*

Administration par ingestion orale



Administration par ingestion orale



- Ingérer du cannabis conduit habituellement à **un effet plus long, plus puissant et plus physique que le fumer**. Des quantités plus grandes doivent être utilisées: jusqu'à 3 fois plus.
- Début d'effet: **retardé d'une heure ou plus** avec pic de concentration (plus faible que inhalé) et effets disponibles entre 1 à 6 heures (**absorption lente et erratique**)
- THC métabolisé au foie en un **sous-produit le 11-hydroxy-THC** qui a aussi un effet **psychoactif puissant (4-5x plus que Δ^9 -THC)** et des effets sédatifs.
- Biodisponibilité du THC: 6-20%
 - Une dose de 1 g donne seulement 20 mg de cannabinoïdes avec seulement 1-4 mg de THC.
- Préparations orales: peut être un choix pour conditions chroniques **mais biscuits/brownies difficiles à doser**.

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medicine.

www.cannabisplus.net.

Doses orales (cannabis comestible)



- Début d'action: 1-2 h
- Durée d'action: entre 6 à 8 heures
- C'est facile de faire des surdosages: commencer avec des **petites quantités**, surtout la première fois.
 - La quantité dépend de la puissance de la substance: ex: 1/4 biscuit, 1 c.a.t d'huile ou de beurre, 1 capsule
- Capsule: Peut contenir 0.1-0.5 g/caps soit 10-50mg de cannabinoïdes
- Huile concentrée: contient plus que la capsule (dans une seringue jusqu'à 800 mg/ml de cannabinoïdes)
- Dose typique en capsule: 3 fois par jour pour un effet de 24h

Administration par voie sublinguale (muqueuse orale)



Administration sublinguale (muqueuse orale)



- **Teintures:** extraits de cannabis dans un solvant organique comme alcool ou glycérine: absorbés directement dans la circulation sanguine à partir de la bouche
- **Début d'action plus rapide** (15-30 minutes)
- **Durée d'action:** 4-6 heures

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medecine. www.cannabisplus.net.

Teinture vs huile



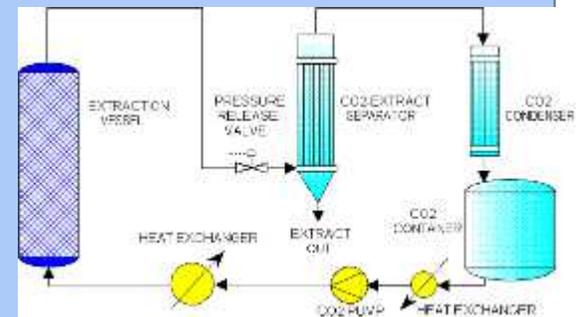
- Peuvent être administrés par voie sublinguale tous les deux
 - **Teinture**: absorption rapide (dans alcool ou glycérine)
 - **Huile**: absorption et **libération sur une plus longue période**
- ◆ **Alcool: méthode efficace d'extraction retenant la chlorophylle et tous les cannabinoïdes et les terpènes**
 - ◆ Teinture d'alcool conc. moyenne = 10-15 mg cannabinoïdes / ml
- ◆ **Glycérine: extraction moins efficace**, rendement inférieur. Ne retient pas la chlorophylle mais retient les cannabinoïdes et les terpènes.
 - ◆ Teinture à la glycérine: 3-10mg cannabinoïdes / ml
- ◆ **Extraction de l'huile est efficace** et a un bon rendement. Retient tous les cannabinoïdes, peu de chlorophylle mais tous les terpènes sont souvent perdus par la chaleur utilisée dans le procédé.
 - ◆ Extrait d'huile: 10-20mg cannabinoïdes par ml (peut-être plus)

*MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medecine.
www.cannabisplus.net.*

Méthode d'extraction des huiles



- **Extraction par fluide supercritique (extraction par CO₂)** : Le CO₂ est comprimé et devient un fluide supercritique qui agit comme liquide et gaz
 - **LA MÉTHODE LA PLUS EFFICACE** pour garder les terpènes et empêcher les cannabinoïdes d'être désactivés
- Ne laisse pas de résidus
- Pas besoin de solvant
- Exemples de compagnies qui l'utilisent:
 - Aphria, Aurora Cannabis, Canopy Growth, Maricann, MedReleaf, Peace Naturals, Emblem Canada



Administration topique



Administration de préparations topiques

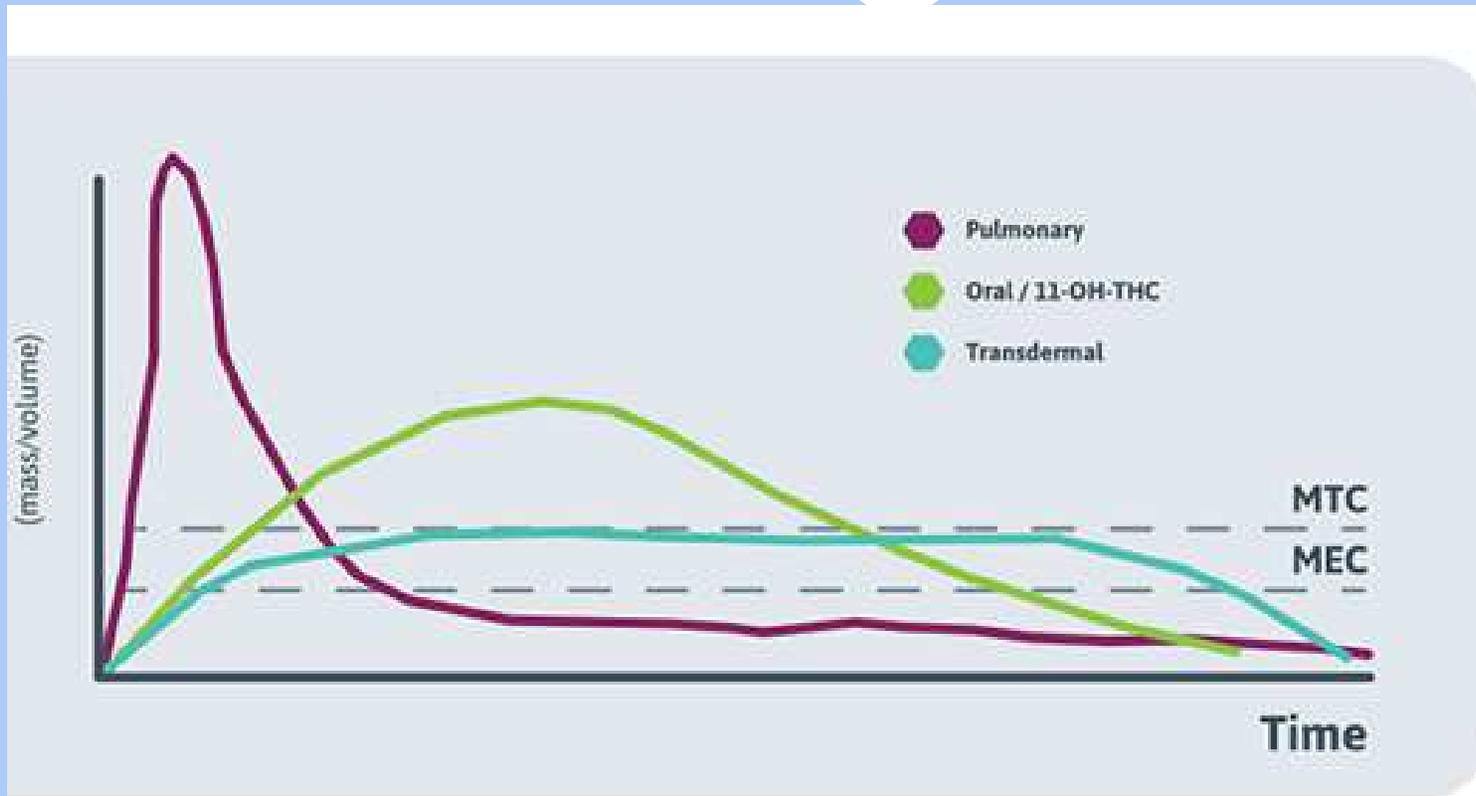


- Les cannabinoïdes sont lipophyliques: ce qui signifie qu'ils sont absorbés dans la membrane des cellules;
- Pour le traitement de symptômes locaux: implique généralement les 3 premières couches de peau.
- N'affecte pas les récepteurs centraux ce qui minimise les effets psychoactifs.
- Les lotions et les onguents de cannabis peuvent être utilisés partout comme **onguent de premiers soins**.
- Les problèmes de peau et les conditions douloureuses périphériques répondent au cannabis topique.



*MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19;
Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and
Dosage of Cannabis Medecine. www.cannabisplus.net.*

Concentrations plasmatiques



Selon méthodes d'administration: pulmonaire, orale, transdermique

MTC: Maximum Therapeutic Concentration

MEC: Minimum Effective Concentration

Timbres transdermiques

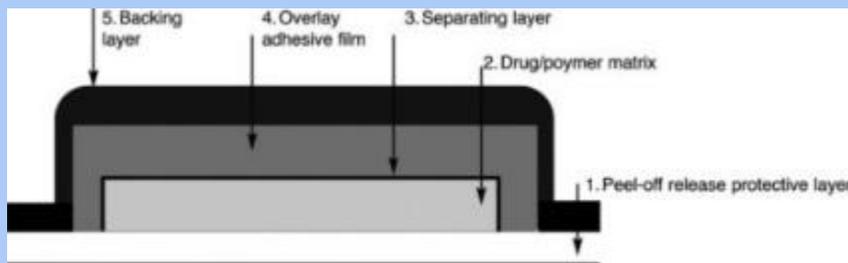


- ◆ Le timbre transdermique (patch) de cannabis **permet la pénétration à travers la peau vers la circulation sanguine sans passer par le foie (donc effet dans tout l'organisme et au cerveau)**
- ◆ Les timbres contiennent habituellement 10-20mg de cannabinoïdes (ad 100 mg de THC et ad 50mg CBD et aussi des combinaisons CBD:THC avec différents ratios)
- ◆ Méthode discrète (pas de fumée, pas de vapeur, pas d'ingestion), idéale pour personnes âgées, libération lente donc pas de high, contrôle de la dose (dose exacte), biodisponibilité élevée.
- ◆ À appliquer sur une zone veineuse propre: ie poignet inversé

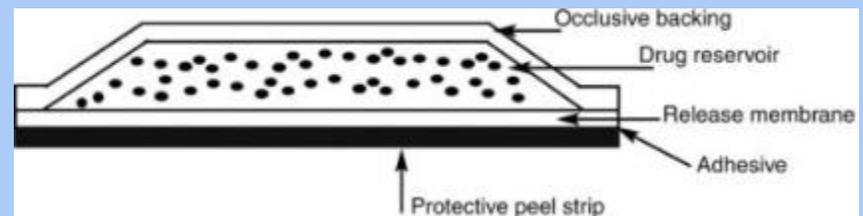
Timbres transdermiques de cannabis



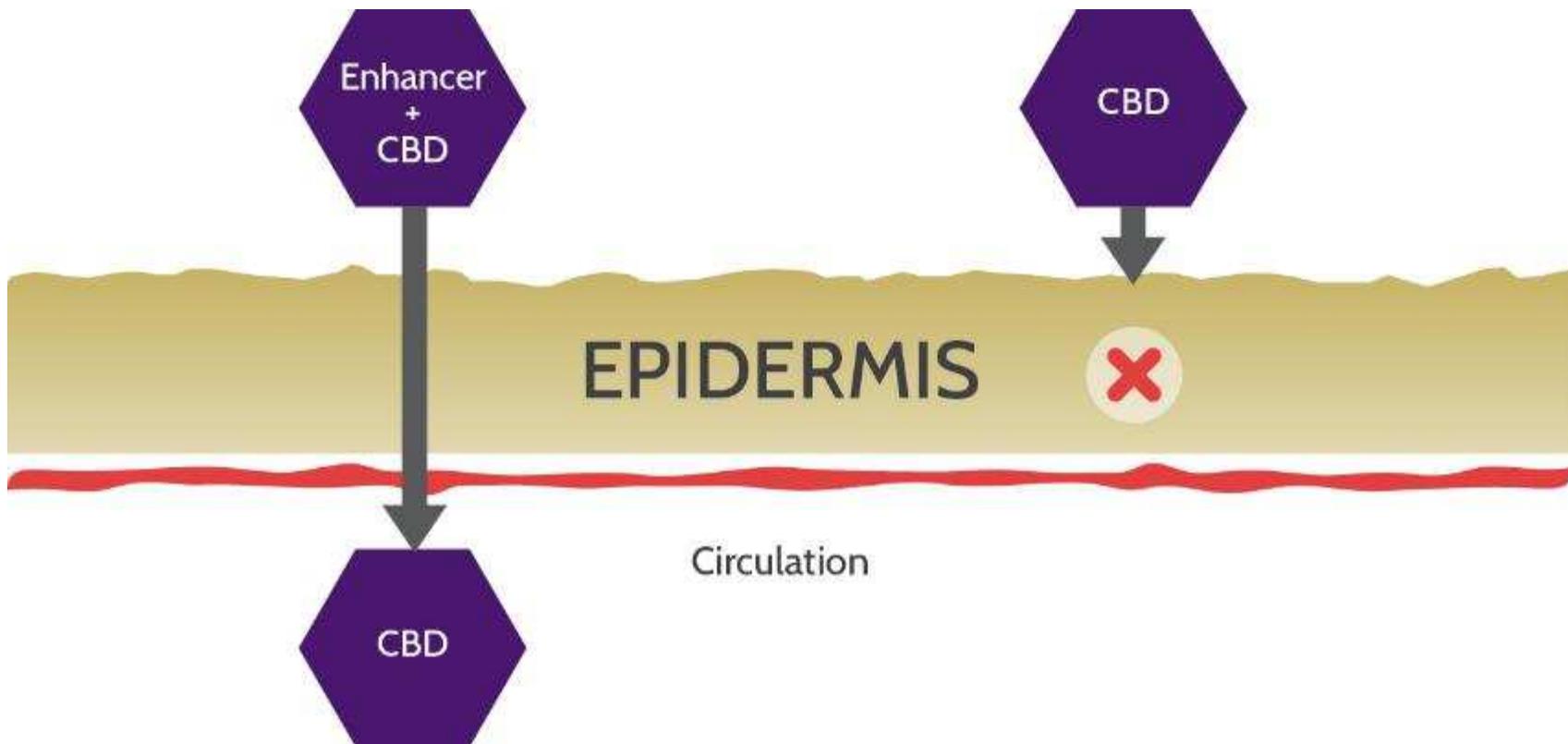
- Libération des ingrédients sur 4 à 6 heures en moyenne (mais il existe des timbres de 24h et 36 heures)
- Pourraient libérer **tous les composés de la plante** (cannabinoïdes, terpènes et trichomes)
- Il existe des **timbres à matrice** (selon gradient de concentration) et des **timbres à réservoir** (gel de cannabinoïdes dans réservoir libéré à travers une membrane qui en contrôle le taux)
- Réservoir = contrôle plus serré du taux de libération



Timbre à matrice



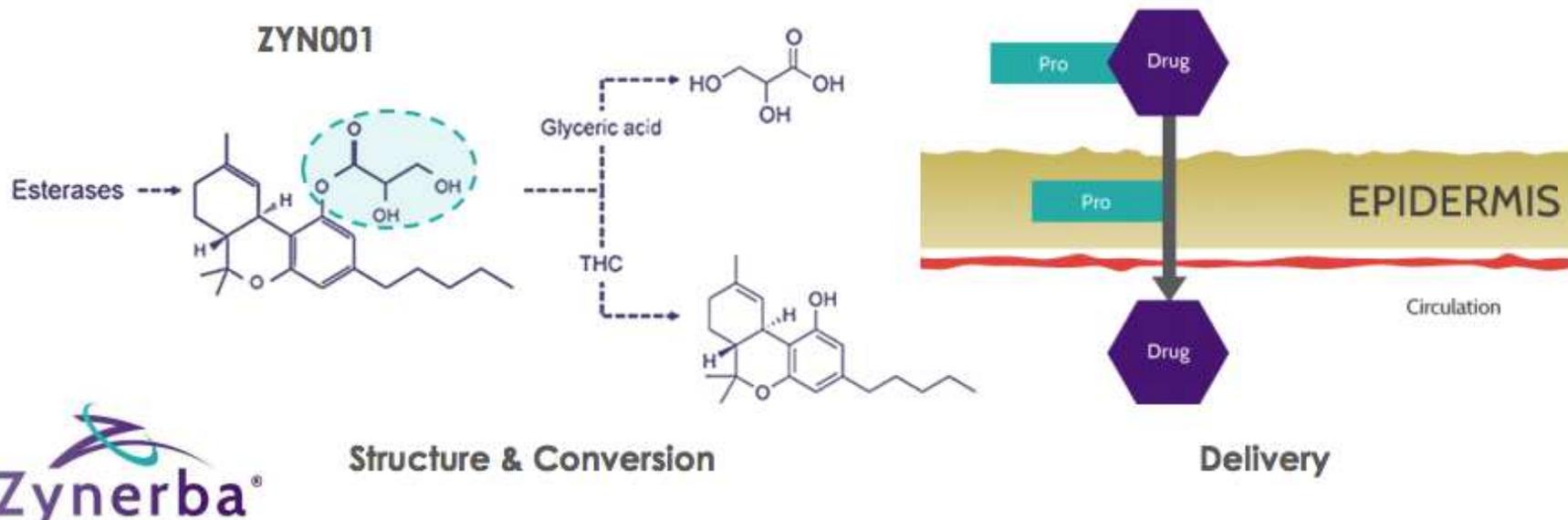
Timbre à réservoir



Gel de Cannabidol transdermique ZNo02 avec amplificateur de perméabilité cutanée

Timbre de THC sous forme de *d-glyceric acid ester* Δ -9 THC: traverserait plus efficacement la peau

- ZYN001 is a pro-drug
 - A drug administered in an inactive or less active form, designed to enable more effective delivery, and then converted into a different form through a normal metabolic process
 - Unlike THC, ZYN001 is able to be efficiently absorbed into the skin through transdermal delivery
 - After crossing the stratum corneum, ZYN001 is hydrolyzed to THC and glyceric acid under physiological conditions



Méthode brute



Administration brute

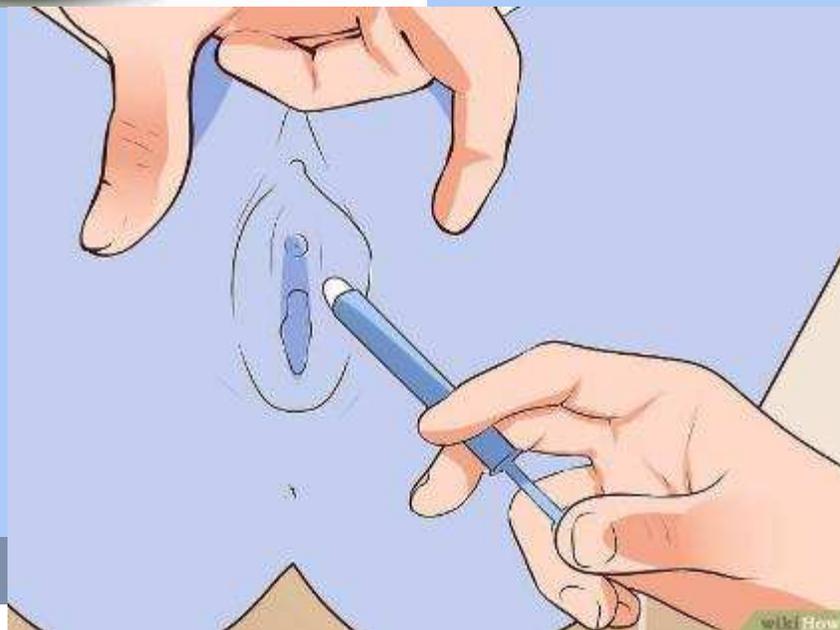


- On peut manger directement les jeunes feuilles tendres ou en faire un jus avec les feuilles et les fleurs.
- Jus habituellement bu avec d'autres légumes frais pour faire un aliment super-vert.
- **Cannabis brut** a une activité médicinale due à la présence de **cannabinoïdes-acides**, le précurseur non psycho-actif présent dans la plante.
- Régime typique de jus frais chaque jour: divisé en 4-5 doses par jour

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medicine.

www.cannabisplus.net.

Administration rectale/vaginale



Application rectale/vaginale



- Absorbé **en grande partie directement dans la circulation sanguine** évitant le premier passage hépatique donc moins de métabolite 11-hydroxy- Δ^9 -THC produit.
- **Suppositoires**: méthode rectale ou vaginale faits d'huile de coconut ou d'huile infusée dans le beurre de coco
- Administré aussi avec une **seringue** remplie avec de l'huile de cannabis
- Bonne méthode pour atteindre zones pelviques ou abdominales basses

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medecine.

www.cannabisplus.net

Chauffer le cannabis ou pas?



- Les Cannabinoïdes retrouvés sur la **plante brute sont sous la forme acide**: THCA, CBDA et ne sont pas psychoactifs.
- **THCA et CBDA doivent être chauffés pour décarboxyler l'acide** et former le THC ou le CBD.
- La dégradation des cannabinoïdes conduit à la formation de **cannabinol** (CBN) qui est sédatif.

MacCallum CA et Russo EB. European Journal Internal Med 2018; 49:12-19; Malka Deborah (MD, PHD) Private practice Central Coast CA, Delivery and Dosage of Cannabis Medicine.

www.cannabisplus.net

Détection du cannabis dans l'organisme

Marijuana Detection Times Based on Testing Method

BLOOD

SINGLE USE 2-3 DAYS

REGULAR USE UP TO 2 WEEKS

SALIVA

SINGLE USE 12-24 HOURS

REGULAR USE UP TO 7 DAYS

URINE

SINGLE USE 3 DAYS

REGULAR USE 30 DAYS

HAIR

ANY USE 90 DAYS

Effets du THC



- **Psychoactif**
- **Euphorisant**
- **ANALGÉSIQUE, SYNERGIE AVEC OPIACÉS**
- **ANTI-ÉMÉTIQUE**
- **ANTI-GLAUCOME**
- **Stimulant de l'appétit**
- Antibactérien
- Anti-tumeur (doses élevées)
- Bronchodilatateur
- Neuroprotecteur (pourrait agir en dehors du syst. endocan.)
- Inducteur du sommeil
- Relaxant musculaire
- Immunomodulateur

Malka D 2017

Effets du CBD



- **Non-psychoactif**
- **ANTI-INFLAMMATOIRE**
- **ANTI-ANXIÉTÉ**
- **ANTICONVULSIVANT**
- **ANTIPSYCHOTIQUE**
- **NEUROPROTECTEUR/ANTIOXYDANT/ANTI-ISCHÉMIQUE**
- Antibactérien
- Anti-tumeur (doses élevées)
- Relaxant musculaire
- Immunomodulateur
- Bloque la conversion du THC en 11-hydroxy-THC plus psychoactif

Malka D 2017

Hypothèse de la déficience clinique en endocannabinoïdes

- Cette théorie serait invoquée dans **la migraine, la fibromyalgie et le syndrome du colon irritable.**
- Certaines maladies ont montré des anomalies dans les endocannabinoïdes comme **le cancer, l'épilepsie (niveaux faibles d'anandamide et diminution des CB1), l'anorexie et un large éventail de maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, de Huntington, d'Alzheimer, sclérose en plaques**

Leimuranta P et al, Front Pharmacol 2018 Apr.;
Maroon J et al Surg Neurol Int Apr 26, 2018;
Fraguas- Sanchez A et al, Drugs Oct 2018.

Cannabinoïdes et Cancer



- Résultats prometteurs dans le **glioblastome**:
 - avec le **Sativex (CBD:THC)** + temozolomide.
 - ✦ Résultats positifs (N=21) survie médiane > 550 j avec Sativex vs 369 j avec placebo
 - Dans **gliome et cancer du sein, prostate, oesophage et lymphome**:
 - ✦ **+ dans 92% des 119 cas**
 - ✦ Avec **Cannabidiol huile 5 à 30mg/jour x au moins 6 mois** (de grade pharmaceutique synthétique) de façon intermittente (3 j on et 3 j off): dose moy: 10mg BID
- **Adénocarcinome du pancréas**: inhibition synergique de la croissance des cellules cancéreuses avec la gemcitabine et les cannabinoïdes.
- Cependant l'effet anti-tumeur des cannabinoïdes doit surpasser leur effet immunosuppresseur connu qui pourrait potentiellement être pro-tumérogénique.
 - Cela semble relié à la concentration des cannabinoïdes. À concentration faible (nanomolaire), ils stimulent la croissance des cancers. **À concentration forte (micromolaire), ils l'inhibent.** Alors que les 2 types de récepteurs sont impliqués dans l'activité anticancer, la stimulation de la prolifération serait attribuée aux CB2.



Cannabis/Dermatologie



- Problèmes avec le plus de potentiel: **acné, eczéma, cancer de peau**, maladies du collagène vasculaire comme **dermatomyosite, sclérodermie, et lupus**.
- Dans dermatomyosite et sclérose systémique: cannabinoïde synthétique très prometteur: **acide ajulémiq** (aussi connu sous **anabasum ou AJA ou dexamabinol**) agit sur les récepteurs Cannabinoïdes CB2 (effet anti-inflammatoire) et pas les CB1 (pas d'effet psychoactif)
- **CBD: anti-inflammatoire (ie dermatite allergique de contact)**



Friedman A. VIDEO: Cannabinoids in dermatology. Annual meeting of the American Academy of Dermatology, February 28, 2018

- Potentiel pour acné, dermatite atopique, hydradénite, sarcome de Kaposi, psoriasis, prurit, cancer de peau et manifestations cutanées de sclérose systémique. *Eagleton et al Dermatology online 2018*

THC et glaucome



- Présence de récepteurs cannabinoïdes dans le tissu oculaire: donc mécanisme local impliqué plutôt que central.
- THC pourrait avoir en plus un effet neuroprotecteur indépendant (en allant au fond de l'oeil).
- Application topique serait préférable
- THC a un effet anti-glaucome mais plutôt de **courte durée (3-4h)**
- **Un pro-médicament: Δ_9 -Tetrahydrocannabinol Amino Acid-Dicarboxylate** [amino acid (valine)-dicarboxylic acid (hemisuccinate) ester] (**THC-Val-HS**) **permettrait une meilleure pénétration oculaire du THC topique** ce qui améliorerait l'activité pour diminuer la pression intra-oculaire.
- À venir: formule en développement

Adelli GR et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 2017

Cannabis: Solution à l'épidémie d'opiacés



- Le problème des opiacés ne cesse de croître. Les médicaments opiacés sont un plus grand problème que l'héroïne.
- Le Cannabis **peut remplacer et réduire la dose d'opiacés.**
- Ajouter du cannabis **rend les opiacés plus sécuritaires** en élargissant leur fenêtre thérapeutique.
- Le Cannabis **prévient la tolérance aux opiacés** et le besoin d'escalader les doses.
- Le Cannabis peut **traiter les symptômes de sevrage aux opiacés.**
 - N/V, diarrhée, crampes, spasmes musculaires, anxiété/agitation, insomnie, sudation
 - Le Cannabis améliore le traitement de rétention à la Naltrexone

Dustin Sulak, D.O. CannMed Tuesday April 11th, 2017 Cannabis: A Solution to the Opioid Epidemic?

Cannabis: Solution à l'épidémie d'opiacés



- Le Cannabis est **plus sécuritaire** que les autres options de réduction des méfaits.
 - Meilleure sécurité que méthadone et suboxone
 - Moins de risques de dépendance que les autres substances psychoactives
 - La plupart des gens qui cessent le cannabis le font sans traitement formel.
- La plupart des patients **réduisent les doses d'opiacés de 50-80%**.
- L'implantation des lois concernant l'utilisation de la marijuana chez les adultes (qui s'est faite dans tous les états américains où il y avait des lois sur le cannabis médical), a été associée à une **diminution de 6.38% du taux de prescription des opiacés**.

Dustin Sulak, D.O. CannMed Tuesday April 11th, 2017 Cannabis: A Solution to the Opioid Epidemic? Wen H et al, Association of Medical and Adult-Use Marijuana Laws With Opioid Prescribing for Medicaid Enrollees. JAMA Intern Med. 2018 Apr 2. Abuhassira R et al, Eur J Intern Med. 2018 Mar;49:44-50

Cannabis médical associé avec une ↓ de l'emploi d'opiacés et de benzodiazépines



Boehnke et al. 2016

- Sécuritaire et efficace chez les **personnes âgées**
- Emploi du cannabis médical peut diminuer **l'usage des autres médicaments prescrits, incluant les opiacés et benzodiazépines**

Abuhasira R et al, Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. Eur J Intern Med. 2018 Mar;49:44-50; Gruber SA et al, Front Pharmacol. 2018 Jan 17;8:983

CBD pour la dépendance aux opiacés? Au tabac?

Diminution des rechutes

- Non-gratifiant (pas d'effet récompense)
- ↓ effets secondaires et toxicité (au minimum)
- ↓ anxiété, un élément de l'abus et de la rechute.
- ↓ propriétés de récompense des opiacés et les symptômes de sevrage.
- ↓ comportements de recherche d'héroïne chez l'animal.
- ↓ envies irrésistibles en héroïne chez les abuseurs.

Revisé par Hurd, 2017; Gonzales-Cuevas G et al, Neuropsychopharmacology 2018 Mar 22.

NB: CBD (800mg) diminue le plaisir et l'importance des repères, indices ou signaux liés à la cigarette chez patients en **sevrage de tabac** (comparé au placebo)

Hindocha C et al, Addiction 2018 May 1

Diminution de l'usage de drogues



- Le cannabis a aussi permis de diminuer la fréquence d'utilisation du **crack (cocaine)**.

Socias ME et al, Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. [Addict Behav.](#) 2017 Sep;72:138-143.

- Diminution de abus d'alcool

Fraguas- Sanchez A et al, [Drugs](#) Oct 2018.

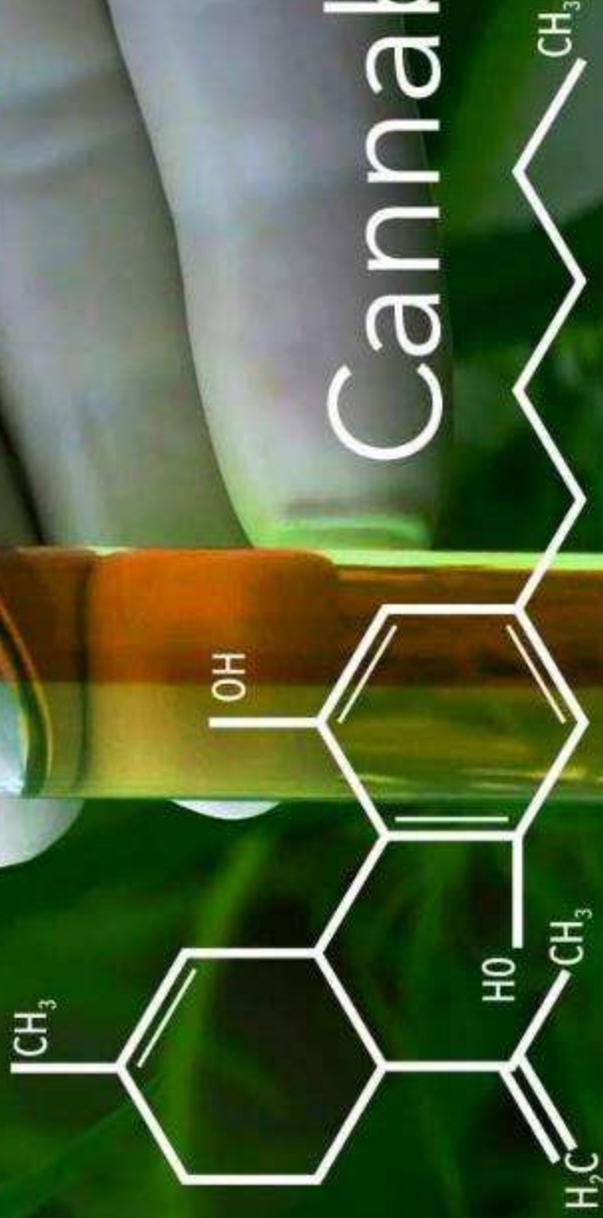
Différence entre marijuana pour usage médical et récréatif



- Après 3 mois de traitement avec **marijuana médicale**: Normalisation du fonctionnement du cerveau relativement aux données de base (régions cortex cingulé et frontales) ; amélioration de la performance au travail, de l'état clinique, des mesures de qualité de vie, diminution des médicaments prescrits.
- **Marijuana récréative**: diminution de la performance de travail et altération de l'activation du cerveau

Grubert SA et al, The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment. Front Pharmacol. 2018 Jan 17;8:983.

Cannabidiol



CBD: multiples mécanismes d'action

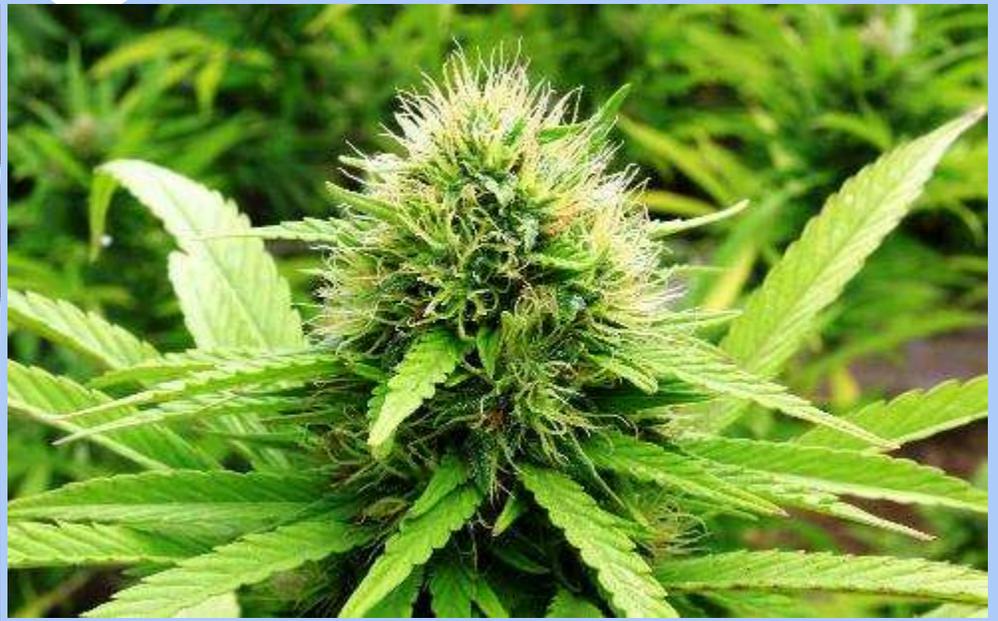
- Même si on l'appelle un cannabinoïde, le CBD a très peu d'affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 et il n'exerce probablement pas d'effet direct sur CB2.
- Cependant, le CBD est capable de bloquer les actions de composés qui activent ces récepteurs comme le THC: il diminue les effets secondaires du THC (détériorations cognitives, psychose). *(CBD serait modulateur allostérique négatif à CB1)*
- CBD peut aussi inhiber l'enzyme qui dégrade l'anandamide soit le FAAH (acide gras amide hydrolase) et peut conséquemment restaurer les niveaux d'anandamide dans les maladies associées à une déficience en endocannabinoïdes (notamment la schizophrénie)
- CBD faciliterait l'activation des récepteurs 5HT-1A (modulateur allostérique des récepteurs 5HT-1A ou facilitateur des signaux 5-HT1A) et serait antagoniste des récepteurs 5HT-3: mécanismes impliqués dans son action anxiolytique aiguë et anticonvulsivante.
- Blocage du recaptage de l'adénosine (transporteur): ↑

CBD: multiples mécanismes d'action



- CBD a aussi une affinité (*il se lie aux récepteurs*) avec certains canaux cationiques appelés Canaux Potentiels de Récepteur Transitoire (TRP) impliqués dans plusieurs maladies. Ainsi il désensibilise certains de ces canaux hautement actifs dans les états douloureux (TRPV ou vanilloïde). Il est aussi antagoniste de TRPM8 qui est très impliqué dans l'allodynie.
- CBD-A (précurseur de CBD) joue aussi un rôle important sur les récepteurs TRP et inhiberait l'inflammation produite par les COX-1 et les COX-2. L'enzyme COX-1 est une cible pour réduire les convulsions.
- CBD + CBD-A pourraient agir en synergie dans l'épilepsie et CBD-A pourrait diminuer la quantité de CBD nécessaire pour être efficace.
- CBD serait un agoniste inverse des récepteurs GPR3, GPR6 et GPR12 (récepteurs couplés à protéine G encodant un gène). GPR12 est impliqué dans les métastases cancéreuses, GPR3 dans la maladie d'Alzheimer et GPR6, dans la maladie de Parkinson.
- CBD augmenterait la neurogénèse dans l'hippocampe (bénéfique dans les symptômes cognitifs et psychiatriques associés à la

Interactions Cannabis



Fumée de marijuana inducteur du CYP 1A2



- **La fumée de marijuana induit le CYP1A2** par activation des récepteurs Polycycliques Aromatiques Hydrocarbonés (PAH) ce qui diminue les concentrations des substrats du CYP1A2. (augmente clairance de théophylline de 48% avec 2 joints par semaine)
- La **cessation de fumer** est associée à une diminution rapide du CYP1A2 (downregulation) ce qui augmente les concentrations des substrats du CYP1A2.
 - la réduction de la dose des médicaments métabolisés par le CYP1A2 peut être nécessaire après les premiers jours pour éviter la toxicité spécialement pour les médicaments à index thérapeutique étroit.
- L'effet d'induction entre le **tabac et la marijuana est additif**.
- ❖ **Substrats du CYP1A2:** Aminophylline, théophylline, caféine, clozapine, duloxétine, estradiol, estrogènes, flutamide, fluvoxamine, frovatriptan, lidocaïne, mélatonine, mexilétine, mirtazapine, olanzapine, propranolol, ramelteon, rasagiline, ropinirole, tizanidine, triamterène, zolmitriptan

Anderson GD et al, *Clin Pharmacokinet*. 2016 Nov;55(11):1353-1368; Bridgeman MB et al, *P & T* March 2017, 42(3):180-88; Melton ST, *Medscape* June 2017

THC et CBD: métabolisme par CYP



- **Δ^9 THC** (et cannabinoles) serait métabolisé surtout par **CYP3A4 et CYP2C9**
- **CBD** métabolisé par 7 enzymes CYP450:
 - CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, et CYP3A5
 - **CYP3A4 et CYP2C19: contributeurs majeurs du métabolisme de CBD**
 - Pourrait être substrat de UGT

Bih CI, Chen T, Nunn AVW, et al. Neurotherapeutics. 2015;12:699–730; Rong C et al Expert Opin Drug Saf. 2018 Jan;17(1):51-54; Grayson L et al, Epilepsy Behav Case Rep. 2018; 9: 10–11; Melton ST, Medscape June 2017

Donc **CYP_{3A4}** impliqué dans métabolisme de THC et CBD



- Kétoconazole **inh. CYP_{3A4}** =
 - ↑ THC et CBD: AUC = de 2X
 - ↑ THC et CBD: C_{max} = 1.2 à 1.8 X
- Rifampicine **induit CYP_{3A4}** : ↓ C_p de THC
(de 40%) et CBD (de 50-60%)

*Bridgeman MB et al, P & T March 2017, 42(3):180-88; Melton ST,
Medscape June 2017*

Cannabidiol est en plus un **inhibiteur enzymatique**

- CBD serait **inhibiteur du CYP2C19** (métabolise clopidogrel, n-desméthylclobazam) et **du CYP3A**
- **Cas d' ↑ de [sildenafil] et infarctus du myocarde avec marijuana (sildenafil est métabolisé par CYP3A)**
- CBD pourrait être inhibiteur compétitif des 7 enzymes: CYP1A1, CYP1A2, **CYP2C9**, CYP2C19, **CYP2D6**, CYP3A4, et CYP3A5

Bih CI, Chen T, Nunn AVW, et al. Neurotherapeutics. 2015;12:699–730; Rong C et al Expert Opin Drug Saf. 2018 Jan;17(1):51-54; Grayson L et al, Epilepsy Behav Case Rep. 2018; 9: 10–11; Melton ST, Medscape June 2017

Histoire de Cas: 2C9 et THC



- Patient 58 ans sous **amiodarone et fluoxétine**
- Fume un joint de marijuana avec forte teneur en **THC**
- Troubles de coordination, tachycardie, hypotension orthostatique, anxiété.
- Augmentation des effets du THC
- Ce sont 2 inhibiteurs du 2C9 par lequel le THC est métabolisé
- La norfluoxétine inhibe aussi le CYP3A
- ❖ NB: métaboliseur lent du 2C9 = **↑ [THC] de 3 x**

Histoire de Cas: 2C19, 3A et CBD



- Jeune patient sous **cannabidiol** pour contrôler épilepsie.
- Prend **millepertuis** (St John's wort) pour diminuer un épisode dépressif.
 - Fait rechute de son épilepsie
 - Millepertuis induit 2C19 et 3A4 par lequel le cannabidiol est métabolisé
 - Donc diminution de la concentration plasmatique de cannabidiol.



Dronabinol / THC



- Effets **additifs (sommolence et ataxie)** avec autres sédatifs, alcool et antihistaminiques
- **Augmentation de la tachycardie** avec stimulants, cocaïne, tricycliques, sympathomimétiques (+ **hypertension**) et anticholinergiques (+ **sommolence**)

Bridgeman MB et al, P & T March 2017, 42(3):180-88

Interactions avec cannabidiol dans épilepsie



- Avec augmentation des doses de cannabidiol:
- ↑ [topiramate, rufinamide]
et chez adulte ↑ [zonisamide et eslicarbazépine]
- ↑ [clobazam] et de [N-Desméthylclobazam]
- Tous les changements de conc. plasm. notés étaient dans la zone thérapeutique sauf pour clobazam et desméthylclobazam.
- **Sédation** plus fréquente chez adulte associée à des **taux plus élevés de N-desméthylclobazam (car CBD est inhibiteur du CYP2C19 qui métabolise NDMclobazam)**
- Avec association de valproate: **plus d'élévations de AST/ALT** ($p < 0.01$)

Gaston TE et al, Epilepsia 2017 Sep; 58(9):1586-92; Geoffrey AL et al, Epilepsia 2015 Aug; 56(8):1246-5; Devinsky O et al, Neurology 2018 Apr 3;90(14):e1204-1211

Interactions cannabidiol/warfarine



- Cas Warfarine:
- H de 44 ans avec Syndrome de Marfan, remplacement de valve mitrale, épilepsie post AVC et traitement avec warfarine.
- Avec augmentation de huile de CBD: **augmentation non linéaire de INR.**
- Donc diminution nécessaire de la dose de **warfarine** de 30%.
- **INR devrait être monitorée lors de introduction de CBD.**
- CBD métabolisé par 2C9 qui métabolise S-warfarine et par CYP3A4 qui métabolise R-warfarine.

Grayson L et al, Epilepsy Behav Case Rep 2018; 9:10-

Recommandations générales concernant le **cannabis récréatif** (Am J Public Health)

- ◆ 1. Éviter l'emploi de cannabis au cours de l'enfance et l'adolescence (définitivement avant l'âge de 16 ans)
- ◆ 2. Choisir des produits à faible potentiel en THC ou avec un équilibre THC:CBD
- ◆ 3. Éviter les cannabinoïdes synthétiques (K2, Spice, Black Mamba)
- ◆ 4. Éviter l'inhalation de cannabis fumé et donner une préférence aux méthodes non-fumées
- ◆ 5. Éviter les pratiques d'inhalation profonde risquées
- ◆ 6. Éviter d'utiliser le cannabis fréquemment (ie tous les jours ou presque)
- ◆ 7. Éviter de conduire sous l'influence du cannabis
- ◆ 8. Les populations à risques élevés de problèmes devraient éviter le cannabis (ie psychose)
- ◆ 9. Éviter surtout la combinaison de comportements à risque: initiation hâtive et emploi fréquents

Fischer B et al, *Am J Public Health*. 2017 Aug;107(8):1277

Conclusion



- Le clinicien doit bien comprendre l'utilisation du cannabis **surtout pour l'usage médical** mais il doit aussi être **informé de l'usage récréatif**.
- Plusieurs **interactions et effets secondaires** peuvent découler de ces usages mais on envisage de plus en plus des **bénéfices thérapeutiques** chez de nombreux patients.
- Le pharmacien est souvent le **premier professionnel consulté** pour tout renseignement concernant le cannabis.

Principales formes de cannabis et teneur en THC

Forme	Description	Teneur en THC
Matériel végétal frais ou séché	Fleurs et feuilles de la plante de cannabis	Jusqu'à 30 %
Huile de cannabis	Extrait de cannabis dilué avec de l'huile. Peut servir à fabriquer d'autres formes (alimentaires par exemple). *Ne pas fumer ou vaporiser	Jusqu'à 3 %
Extraits chimiquement concentrés (par exemple, huile de haschisch/ « shatter »/« budder »/cire)	Extrait de cannabis hautement concentré dilué avec du solvant à base de pétrole (par exemple, du butane). « Shatter », « budder » ou cire, extraits les plus hautement concentrés.	Jusqu'à 90 %
Extraits physiquement concentrés (par exemple, haschisch/« kif »)	Trichomes en vrac ou résine pressée provenant de la plante de cannabis.	Jusqu'à 60 %
Produits comestibles	Aliments et boissons contenant des extraits de cannabis.	Dépend de la quantité d'extrait ajouté
Teintures/vaporisateurs	Extrait de cannabis dilué avec du solvant, souvent de l'alcool. Peut servir à fabriquer d'autres produits (alimentaires par exemple).	Varie
Crèmes/pommades/liniments	Préparation d'extrait de cannabis avec substrat à base d'alcool, d'huile ou de cire	Varie

Formes autorisées au Canada: Huile de cannabis, cannabis frais, séché, graines et plante de cannabis

Gouvernement du Canada, 13 août 2018



Conduite automobile



- ➤ □ THC alters perception and psychomotor performance, which may contribute to an increased risk of causing a traffic accident.
- ➤ □ A systematic review and meta-analysis of nine observational studies found that acute cannabis consumption is associated with an increased risk of motor vehicle crashes, especially for fatal collisions (Asbridge et al 2012).
- ➤ □ A case-control study associated THC with a 29% increase in unsafe driving, compared to 101% for alcohol (Bédard et al 2007).

Dépendance



- ➤ □ In a survey of 6,917 marijuana users, 15% met the criteria for a marijuana use disorder. People who met the criteria for marijuana use disorder also were correlated with weekly marijuana use, early marijuana use, other substance use disorders, substance abuse treatment, and serious psychological distress (Wu et al 2012).
- □ Prevalence peaks in the 20-24 years age group, and decreases steadily with age.