

Informations et nouveautés Martigny, 20 septembre 2016



claude.vaney@bernerklinik.ch



Sir Russel Reynolds;

Therapeutic Uses &
Toxic Effects
of Cannabis Indica.

Lancet 1890

“si bien administré, le meilleur remède
que nous possédons”



Sirven JI and Berg AT

**Marijuana as a treatment for
Epilepsy and MS ?**

Neurology 2004;62:1924-25.

« ..exploitation malhonnête de patients
en leur faisant miroiter l'impossible »

Clinique bernoise de Montana



...Plus de 250 personnes SEP y viennent chaque année

CH =
pays du
chanvre !



C  HOCO
SWISS CANNABIS CHOCOLATE



FANTASTIC NATURAL FEELING

1960

KARTE DER SCHWEIZ

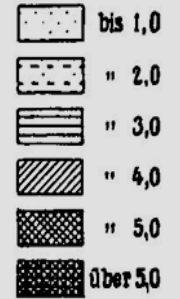
mit Angabe
der Kantons- und der Bezirksgrenzen.

Maßstab = 1:1.500.000
Von eidg. statist. Bureau

Bing et al.
1930



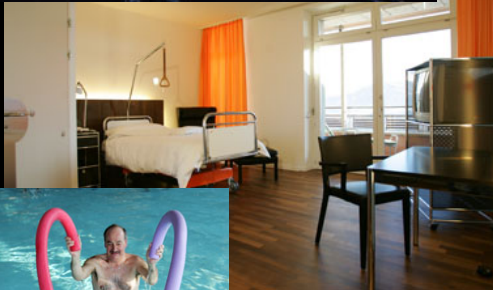
Fälle von multipler Sklerose pro 10 000 Einwohner



Karte mit Angabe der Morbidität nach Bezirken.

Robert Bing
1878-1956

Service de rééducation neurologique



250
patients
SEP/an

1993

Patient SEP 28 ans

Tient à peine debout
souffre de spasmes

Lioresal, Sirdalud +Valium

Pas efficaces, effets secondaires

Qu'est-ce qui vous aide ?

"je fume un joint!"



1998

Demande pour une autorisation spéciale de prescrire le Marinol®
(= capsule de THC synthétique; Euro \approx 50)

Réponse de l'office fédéral de la santé publique (OFSP):

THC pour la SEP - études avant 1998

Studie	n	Form	Wirkung
Petro 1981	10	Thc oral	Spastik ↓
Clifford 1983	8	Thc oral	Tremor +/-
Ungerleider 1986	13	Thc oral	Spastik ↓
Brenneisen 1996	2	Thc supp	Spastik ↓
Meinck 1989	1	Thc joint	Ataxie ↓



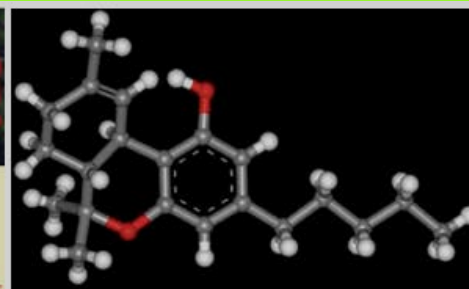
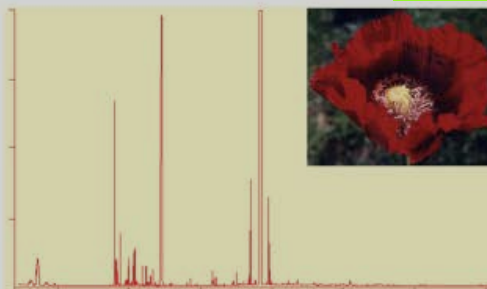
Schweizer Arbeitsgruppe für Cannabinoide in der Medizin, SACM
Swiss Task Force for Cannabinoids in Medicine, STCM



Cannabinoide in der Medizin – Eine Option? Cannabinoids in Medicine – An Option?

b
UNIVERSITÄT
BERN

Dienstag 22. Januar 2013, 9:15 – 17:30 h
Tuesday 22. January 2012, 9:15 am – 5:30 pm



Laboratory of Phytopharmacology, Bioanalytics & Pharmacokinetics
Group Prof. R. Brenneisen

Journée d'info sur le Cannabis le samedi 12.11 à Berne

Sujets

(I) Recherche fondamentale, perspectives pharmacologiques

- Système endocannabinoïde comme cible thérapeutique
- R&D dans les programmes de cannabis médical aux Pays-Bas
- Sativex, Epidiolex
- Indications des différentes variétés de cannabis

(II) Palette des indications médicales

- Douleur
- Cancer – perspectives pharmacologiques
- Cancer – l'expérience du praticien
- Médecine palliative
- Maladies neurologiques
- Psychose
- Cannabinoïdes au cabinet en Autriche

(III) Modalités de prescription à travers le monde

- Le modèle américain: des expériences non-contrôlées au far west
- Cannabis médical en Israël: ombre et lumière

(IV) Aspects légaux et réglementaires, vision rétrospective et prospective

- La loi sur les stupéfiants comme barrière à l'utilisation médicale du cannabis
- L'autorisation de Swissmedic – possibilités et limites
- Mon voyage avec cannabis: passé, présence et futur

(V) Table ronde – de la plante au patient

Conférenciers

Jürg Gertsch (CH), Arno Hazekamp (NL), Stephen Wright (UK), Ethan Russo (USA), Joachim Nadstawek (D), Guillermo Velasco (E), Eva Milz (D), Daniel Büche (CH), Markus Weber (CH), Markus Leweke (D), Kurt Blaas (A), Ilya Reznik (IL), Peter Albrecht (CH), Uwe Koetter (CH), Mahmoud ElSohly (USA).

Langues de conférence

Allemand et anglais; traduction simultanée en allemand, anglais et français.

Frais de participation

CHF 100.00, étudiants 50.00.



Suisse Task Force pour Cannabinoïdes en Médecine
STCM
Académie Suisse des Sciences Pharmaceutiques
ASSPh



Conférence 2016 Cannabinoïdes en médecine - tendances nouvelles

Samedi 12 novembre 2016
Hôpital de l'île-Hôpital universitaire de Berne

Programme



Enregist
www



Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study

C. Vaney¹, M. Heinzl-Gutenbrunner², P. Jobin¹, F. Tschopp¹, B. Gattlen¹, U. Hagen¹, M. Schnelle² and M. Reif²

¹Neurologische Rehabilitations- & MS-Abteilung, Berner Klinik, Mouton, Switzerland; ²Institute for Oncological and Immunological Research, Berlin, Germany

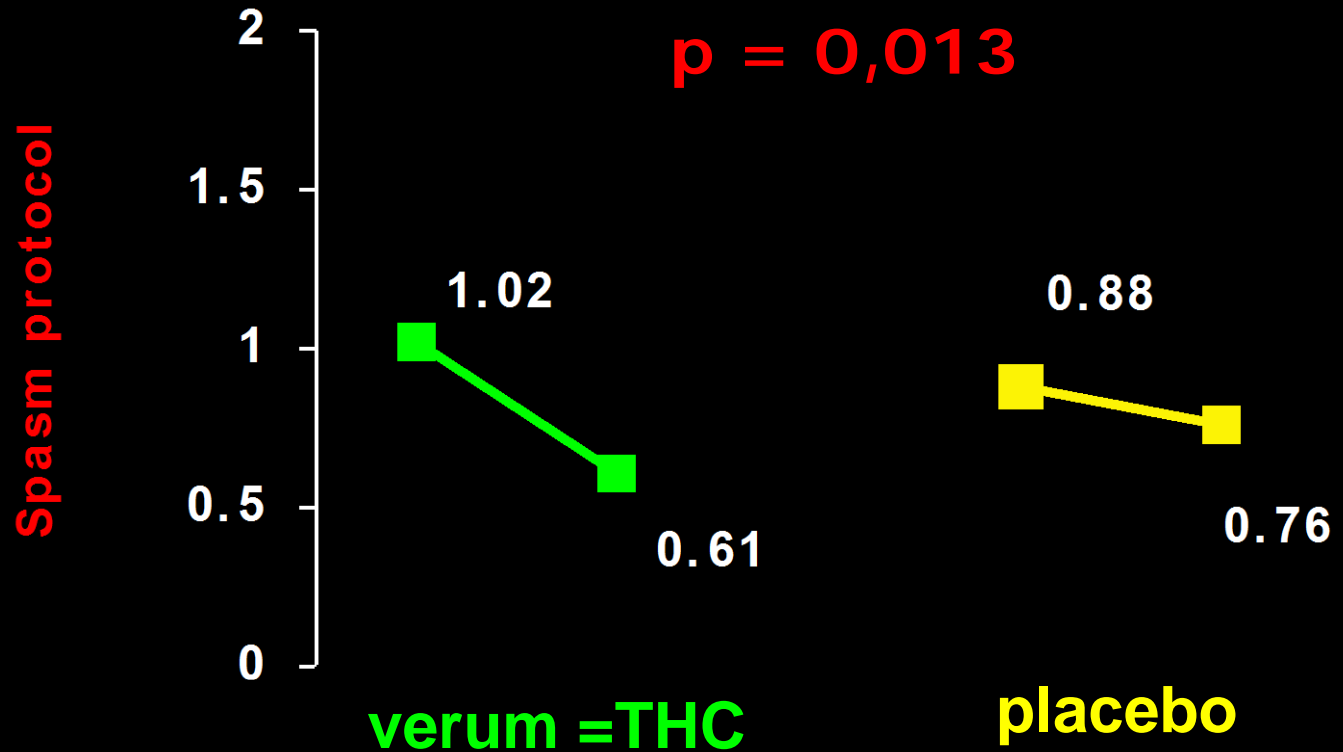


Capsule de chanvre
= Cannador ®

Pharmacological properties of the 2 main cannabinoids

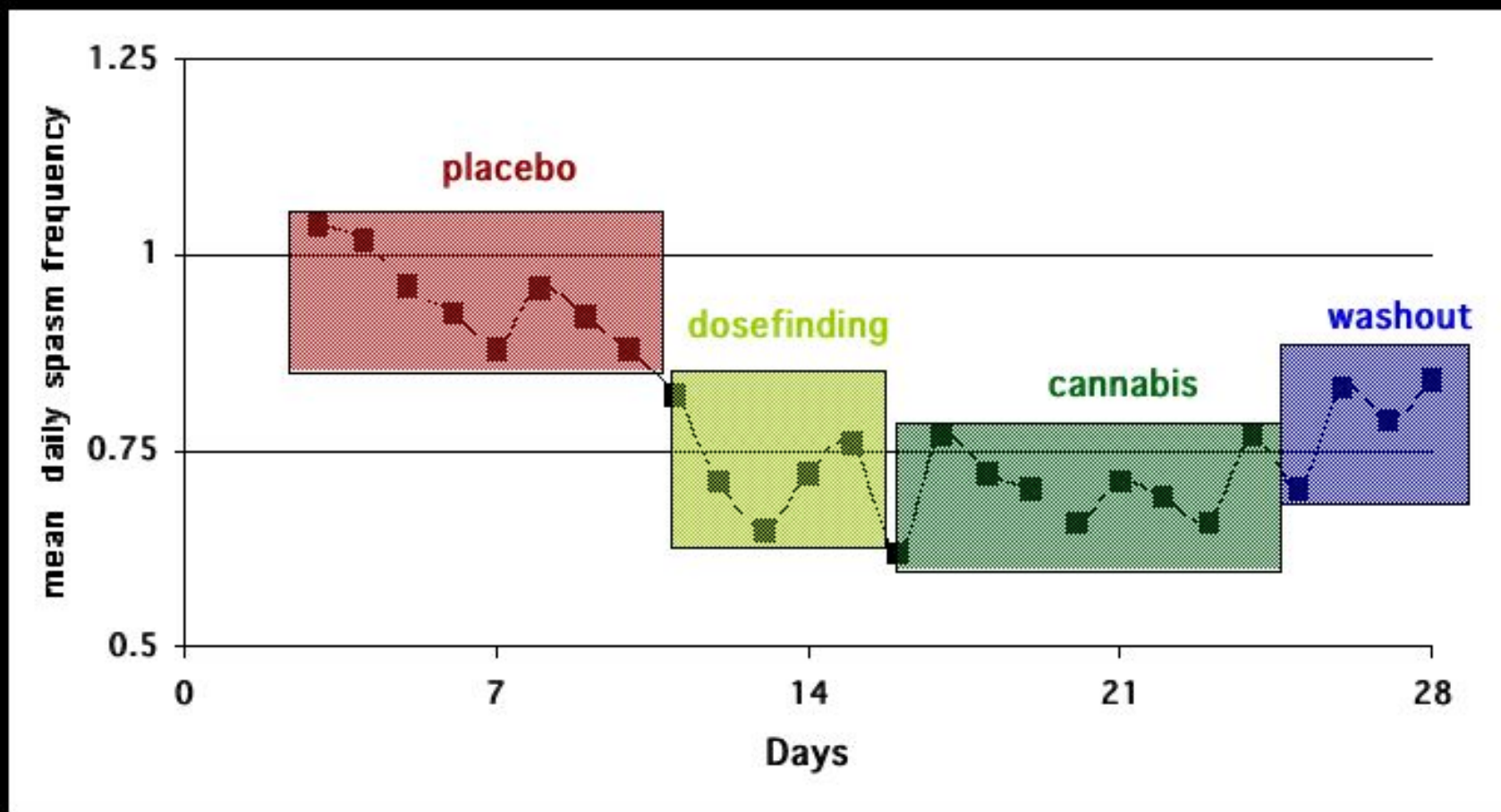
Tetrahydrocannabinol (THC)	Cannabidiol (CBD)
Antiemetic	Analgesic
Muscle relaxant	Anticonvulsant
Appetitstimulation	Anxiolytic
Analgesic	antipsychotic
Psychoactive	Neuroprotective

Significativement moins de spasmes dans le **groupe Verum** par rapport au **groupe Placebo**

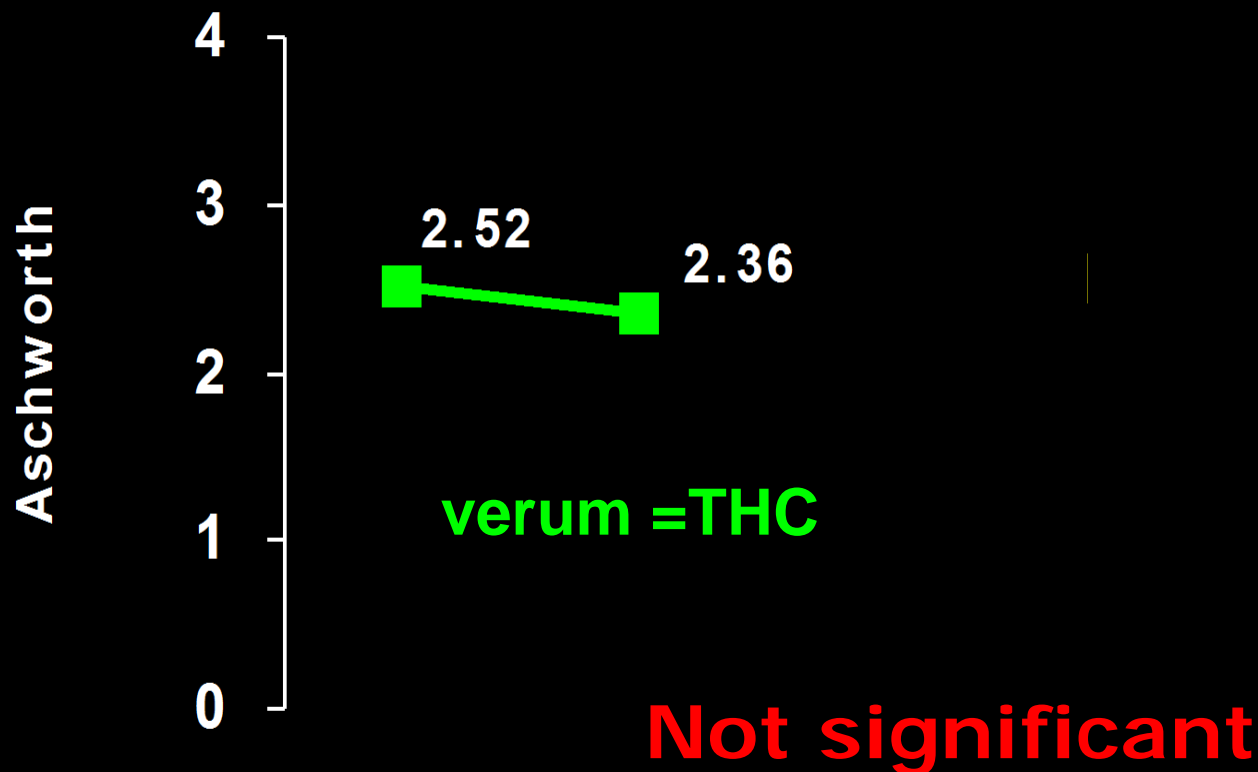


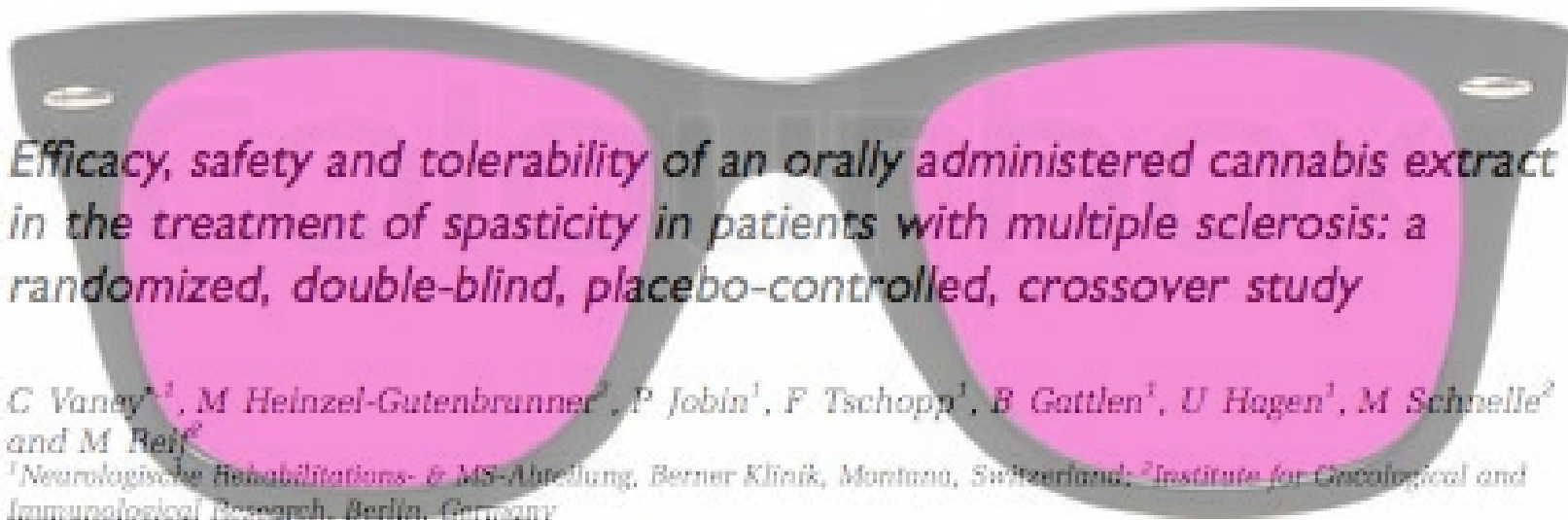
Reduction of spasm frequency

Vaney et al. *Mult Scler* 2004



...pas de différence dans la mesure de la objective spasticité **Asworth score (0-4)**





Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study

C. Vaney¹, M. Heinzel-Gutenbrunner², P. Jobin¹, F. Tschopp¹, B. Gattlen¹, U. Hagen¹, M. Schnelle² and M. Reif²

¹Neurologische Rehabilitations- & MS-Abteilung, Berner Klinik, Muri, Switzerland; ²Institute for Oncological and Immunological Research, Berlin, Germany

Editorial:

**The therapeutic value of cannabinoids in MS:
real or imaginary ?**

Killestein J. *Mult Scler* 2004

Chanvre d'hôpital

Le cannabis a-t-il un avenir en tant que médicament?
Intéressante étude en cours à Montana, sous l'égide de l'OFSP.



Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study

C Vaney^{,1}, M Heinzl-Gutenbrunner², P Jobin¹, F Tschopp¹, B Gattlen¹, U Hagen¹, M Schnelle² and M Reif²*

¹Neurologische Rehabilitations- & MS-Abteilung, Berner Klinik, Montana, Switzerland; ²Institute for Oncological and Immunology, Berner Klinik, Montana, Switzerland

*Objec
admin
Meth
placeb
canna
tolera
to the
group*

Conclusions: Cannabis sativa pourrait réduire la spasticité et favoriser la mobilité chez des patients SEP sans effets secondaires notables...

*orally
-blind,
0.9 mg
if well
crossed
as in
10-m*

timed walk, nine-hole peg test, paced auditory serial addition test (PASAT), and the digit span test.

Results: *In the 50 patients included into the intention-to-treat analysis set, there were no statistically significant differences associated with active treatment compared to placebo, but trends in favour of active treatment were seen for spasm frequency, mobility and getting to sleep. In the 37 patients (per-protocol set) who received at least 90% of their prescribed dose, improvements in spasm frequency (P = 0.013) and mobility after excluding a patient who fell and stopped walking were seen (P = 0.01). Minor adverse events were slightly more frequent and severe during active treatment, and toxicity symptoms, which were generally mild, were more pronounced in the active phase.*

Conclusion: *A standardized Cannabis sativa plant extract might lower spasm frequency and increase mobility with tolerable side effects in MS patients with persistent spasticity not responding to other drugs.*
Multiple Sclerosis (2004) 10, 417–424



Vaney C, Jobin P, Tschopp F et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Presented at: Symposium on the Cannabinoids; July 13, 2002; Pacific Grove, CA USA: International Cannabinoid Research Society,

Sativex® sur le marché CH depuis 2014 !



Avec une Ord. LStup





Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Nouvelle Loi sur les stupéfiants

Le 1er juillet 2011 le Conseil fédéral a mis en vigueur la Loi sur les stupéfiants révisée (LStup). Cette révision de la loi a été approuvée par le peuple suisse avec 68% lors de la votation populaire du 30 novembre 2008 qui a fait suite au référendum contre la décision du parlement du 20 mars 2008.

La culture et le commerce du chanvre, quel que soit son usage, demeurent rigoureusement interdits. Néanmoins la nouvelle loi introduit une réglementation nuancée pour une **application médicale limitée** ou dans le domaine de la recherche. La culture, le commerce et la remise ainsi que la prescription de cannabis est exceptionnellement possible dans des cas motivés notamment quand il s'agit des maladies graves.

Prescrire des Cannabis en CH en 2016

	Sclérose en plaques	Autre indications	Formule	Prix/j (≈ 10mg)
Sativex® CBD /THC 1:1	Ord. BtmG	dBAG + Ord. BtmG	Spray	8.-

Légende:

dBAG : autorisation exceptionnelle auprès de l'OFSP (BAG)

Ord. BtmG: prescription sur ordonnance souche pour stupéfiants

Informations requises pour une autorisation exceptionnelle auprès de l'OFSP I

- **nom**, prénom et date de naissance du patient
- listes des **diagnostics**
- **anamnèse**
- **médicaments** utilisés jusqu'à présent
- **indication** pour l'application limitée
- **forme**, dosage et mode d'administration envisagé

Informations requises pour une autorisation exceptionnelle auprès de l'OFSP II

- déclaration écrite de **consentement du patient**
- **durée** prévue du traitement
- déclaration écrite du médecin qui s'engage à prendre **l'entière responsabilité du traitement**, d'établir un rapport intermédiaire tous les 6 mois et de préciser les modalités de surveillance du traitement.
- indication sur le **mode de financement**, les coûts n'étant pas nécessairement pris en charge par l'assurance de base.

Sativex® (THC/CBD)

Prise en charge des coûts pour sativex – essai thérapeutique primaire

Indication autorisée par Swissmedic:

Sativex est utilisé pour améliorer les symptômes de la spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux autres traitements antispastiques et qui ont montré une amélioration cliniquement pertinente des symptômes liés à la spasticité lors d'une tentative initiale de traitement.

(voir [Swissmedicinfo](#))

Données du patient:

Nom:

Prénom:

né le:

sexe:

♀

♂

Rue:

Complément d'adresse:

NPA:

Lieu:

Assurance:

N° d'assurance:

Adresse Assureur (service de médecin-conseil ou MC):

Complément d'adresse:

NPA:

Lieu:

Demande:

Le patient/la patiente souffre de sclérose en plaques avec une spasticité modérée à sévère. Je vous prie de bien vouloir examiner la prise en charge des coûts pour Sativex - si un essai thérapeutique primaire avec Sativex n'est pas positif, la thérapie sera cédée. L'essai thérapeutique primaire s'étend normalement à un paquet ou à dire deux mois au maximum.

Tableau actuel des symptômes:

Date de l'examen clinique:

Graduation de la spasticité avant le début du traitement avec Sativex®:

Thérapies médicales antispastiques précédents:

Graduation de la spasticité avant le début du traitement avec Sativex®:

Thérapies médicales antispastiques précédents:

Raison pour changer à Sativex®:

- L'efficacité de la thérapie médicale antispastique actuelle est insuffisante
- Insociabilité d'autres thérapies médicales antispastiques, parceque: :

Evaluation des principaux symptômes de la spasticité par le médecin (Numeric Rating Scale NRS):

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(1: absence de spasticité / 10: spasticité sévère)

Modified Ashworth Scale/muscle:

- 0 1 2 3 4 5

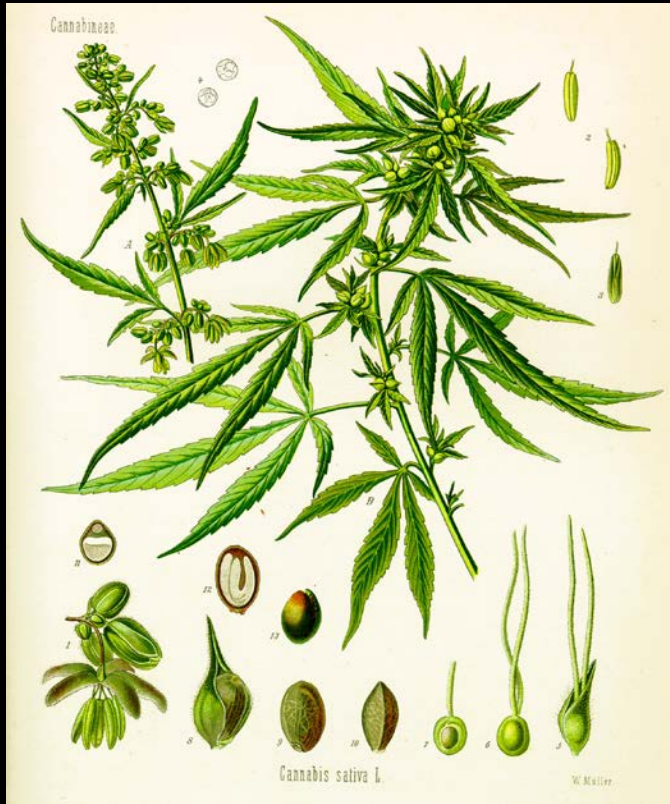
(0: tonus musculaire non augmenté / 5: raideur des endroits concernés)

Daily Mean Spasm Score:

- Degré 0: pas de spasmes
- Degré 1: spasmes provoqués par stimulation
- Degré 2: spasmes < 1/heure
- Degré 3: spasmes > 1/heure
- Degré 4: spasmes > 10/heures

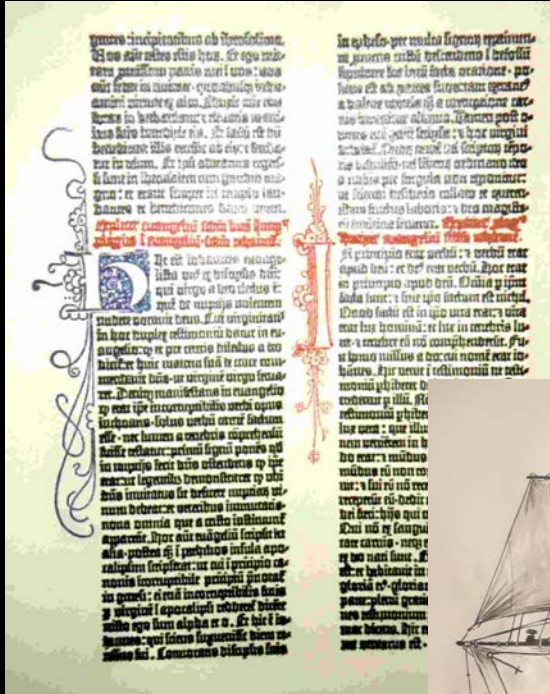
Autres symptômes de spasticité:

- Douleurs Oui Non
- Troubles de sommeil Oui Non
- Troubles fonctionnels vésiculaires Oui Non

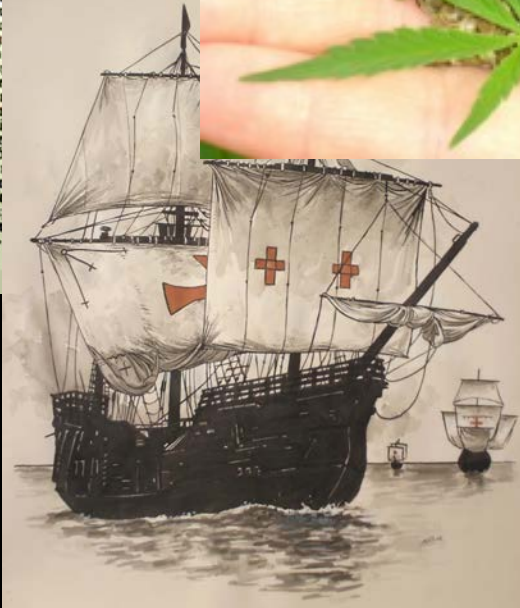


Le cannabis:
une petite revue
historique,
botanique et
pharmacologique

Plante des plus anciennement cultivée et venant des versants himalayens de l'Inde



fibres →
cordage



graines →
aliment

Origine du mot „chanvre“

kunubu (assyrien)

= plante odorante..

kannab (arabe)

cannabis (latin)

Hanf (allemand)

Hemp (anglais)



Propriétés pharmacologiques vite reconnues..

Exploitation thérapeutique et religieuse

Inde :

bhang éloigne le mal (médecine védique)

Chine:

sédatif & analgésique (rhumatismes)

Scythes :

inhalation de chanvre...fête des morts

Hanfinhalationsgarnitur aus einem skythischen Grabhügel im Altai Gebirge der Mongolei



L'historien grec Hérodote (484-425 av. J.C.) témoigne de l'utilisation du cannabis chez les Scythes lors des cérémonies funéraires. L'ivresse observée résulte de l'inhalation des fumées produite par les graines et sommités fleuries du chanvre, jetées sur des charbons ardents.

Le chanvre dans la médecine occidentale (antiquité)

- **Dioscoride (médecin grec du 1er siècle)**
» ...fait venir au devant des yeux des fantômes et illusions plaisantes et agréables..»
- **Claudius Galenus (131-201)** « blesse le cerveau quand on en prend trop..
- **Avicenna médecine arabe 10^{ième} :**
alcool interdit par le coran; « canon medicinae » ..vertus thérapeutiques du **haschisch** = résine de chanvre



Le chanvre dans la médecine occidentale (moyen âge)

- **Inquisition** ..chanvre = substance diabolique interdite par le Pape Innocent VIII (1432-1492) (sorcellerie: mélange de chanvre avec jusquiame etc.)
- **François Rabelais** , « *Tiers livre* »
Pantagruelion : « *il permet aux hommes non seulement de se joindre par-delà des mers, mais aussi de tenter l'escalade des cieux* »

Hanf in den Kräuterbüchern des Mittelalters

„...Sein Same bringt
Gesundheit und ist dem
gesunden Menschen
heilsame Kost..“

„..Im Magen die *schlechten
Säfte mindert* und die guten
stärkt...“

„..Wer ein *leeres Hirn* dem
verursacht der Hanf ein
Schmerz im Kopf...“



Hildegard von Bingen
1098-1179
(In *Physica*)

Table 6. Contraindications for treatment with nabiximols.*

Contraindications

Allergies against cannabinoids

Pregnancy/breastfeeding

Psychiatric illnesses, in particular, schizophrenia, or other psychoses in the patient's or family history, with the exception of depression associated with the underlying disease

Other possible contraindications/warnings

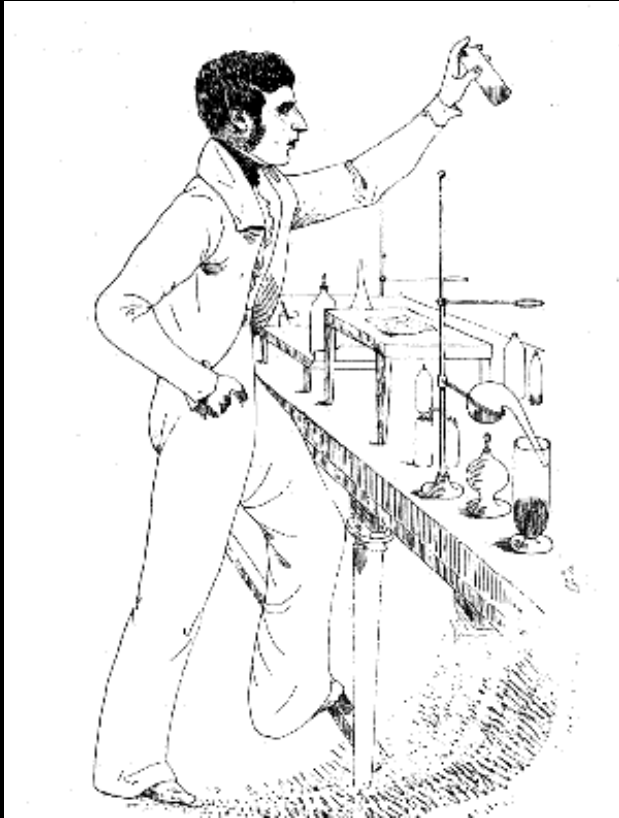
A past history of epileptic seizures

A past history of addiction

Serious cardiovascular diseases

*<http://www.gwpharm.com/SPC.aspx>

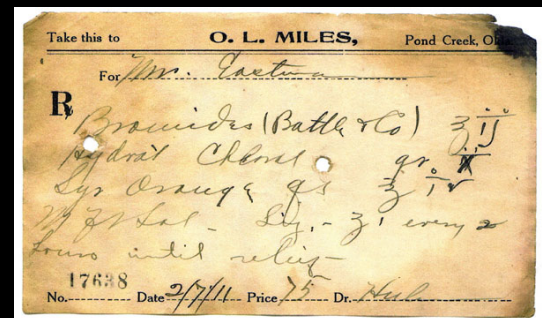
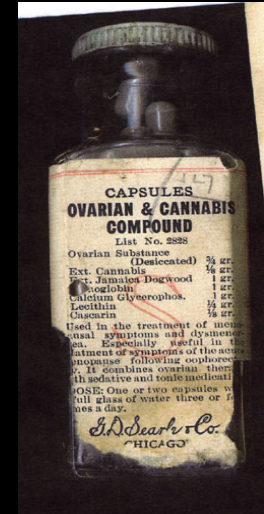
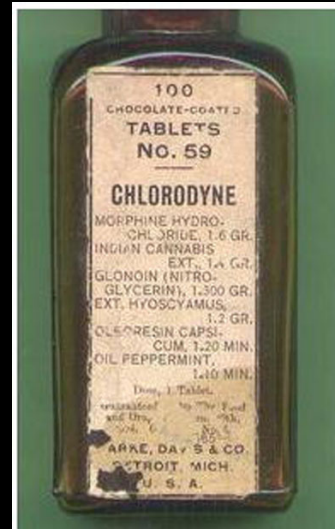
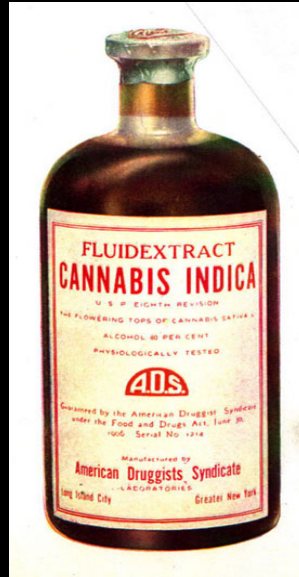
19^{ème} : L'âge d'or du cannabis



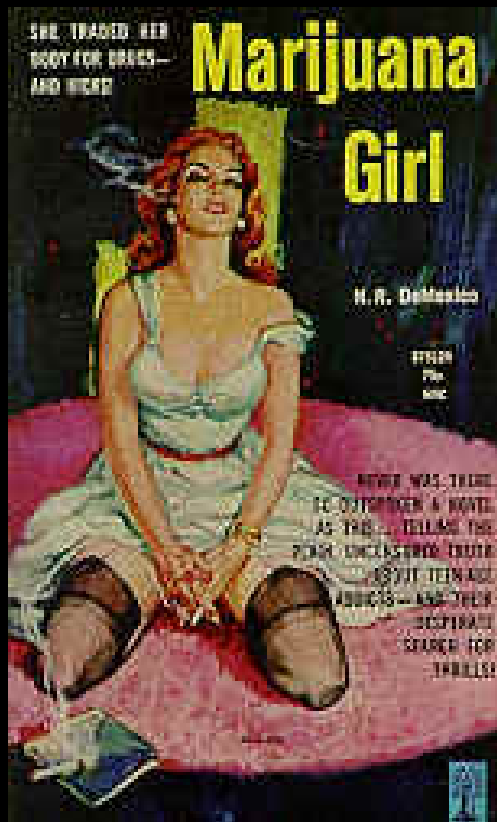
- Prescrit pour:
Choléra,
Rhumatisme,
Insomnie, Tétanos..
- Queen Victoria
soignait ses règles
avec du cannabis..

„On the preparation of indian or gunja“
William B. O'Shaughnessy, 1839

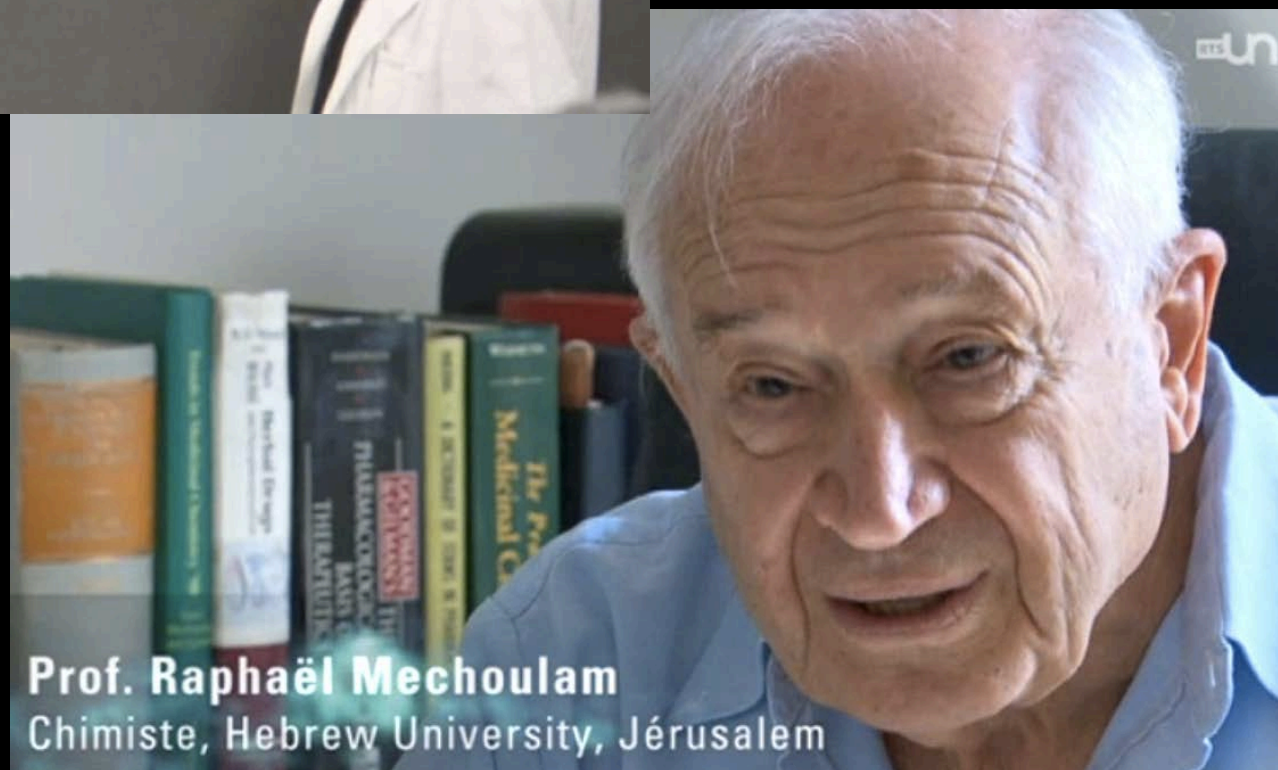
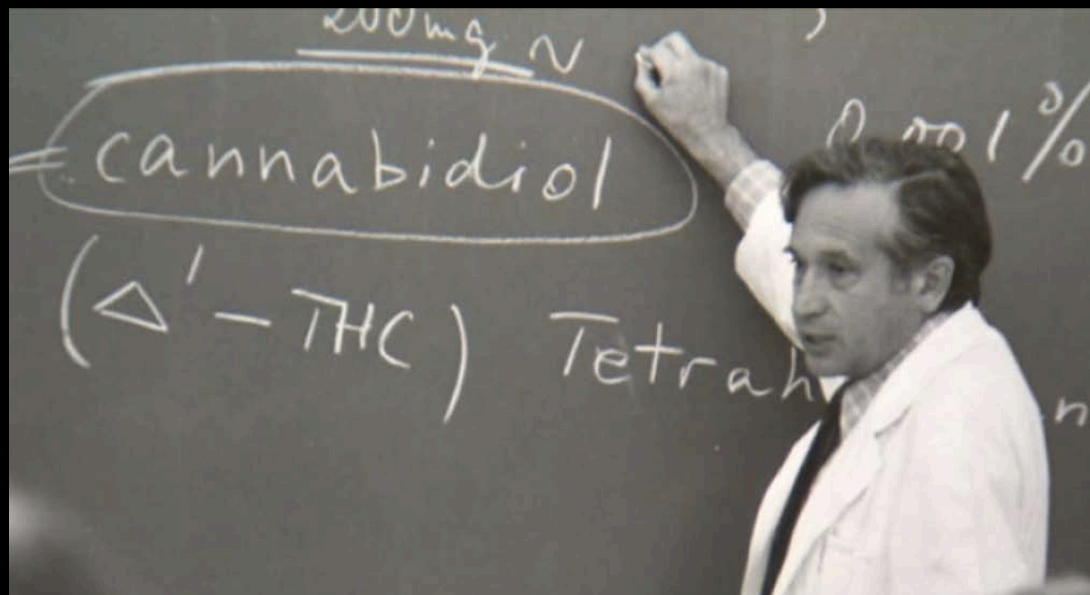
Préparations de Cannabis en 1900



20^{ième} : l'âge du discrédit



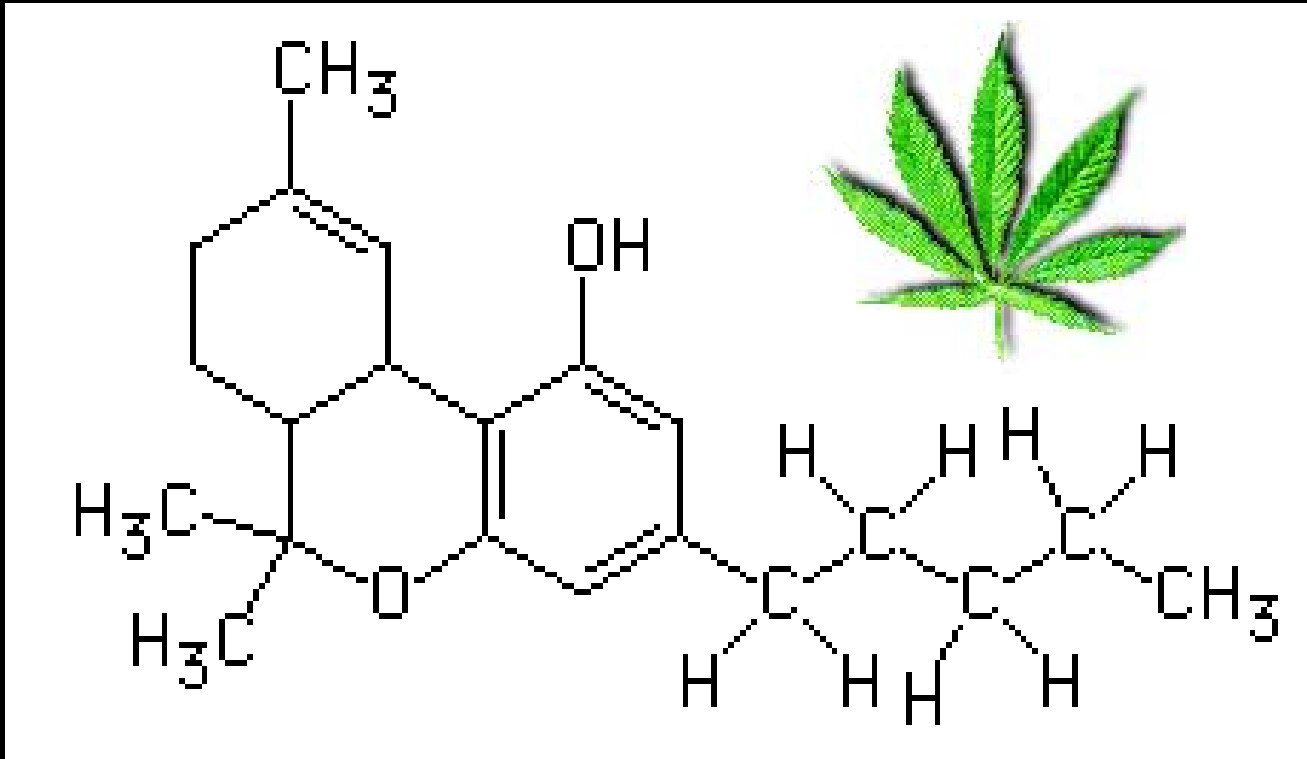
- **Importé aux USA** via le Mexique le cannabis est la drogue pauvre
- **1907 interdit** pour son usage non-médical
- **Chanvre concurrent du coton** et du nylon alors: **Taxe act 1937** : impôts prohibitifs sur le chanvre
- **Discréditation: Marijuana = weed of madness-** responsable pour les actes de violence...
- **Perte d'intérêt par le monde médical:** barbituriques.. aspirine..opiacés (i.v.)



Prof. Raphaël Mechoulam
Chimiste, Hebrew University, Jérusalem

Gaoni & Mechulam

J Am chem Soc 1964



1964, the cannabinoid Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) was identified as the primary psychoactive substance of the hemp plant.

Variabilité de la teneur en THC (température, lumière, humidité)

- Résine des pieds femelles (...dissiccation):
(Haschisch / Charas : 7 - 20 % THC)
- Sommités fleuries riche en résine masse
(Ganja : 4 - 7 % THC)
- Feuilles desséchées et pulvérisées:
(Bhang / Marijuana : 2 -10+ % THC)
- Chanvre à fibres < 1.0 % THC (autorisé CH)
ruissage et filage.. cordes, textile et papier

legal



THC 1%

illegal

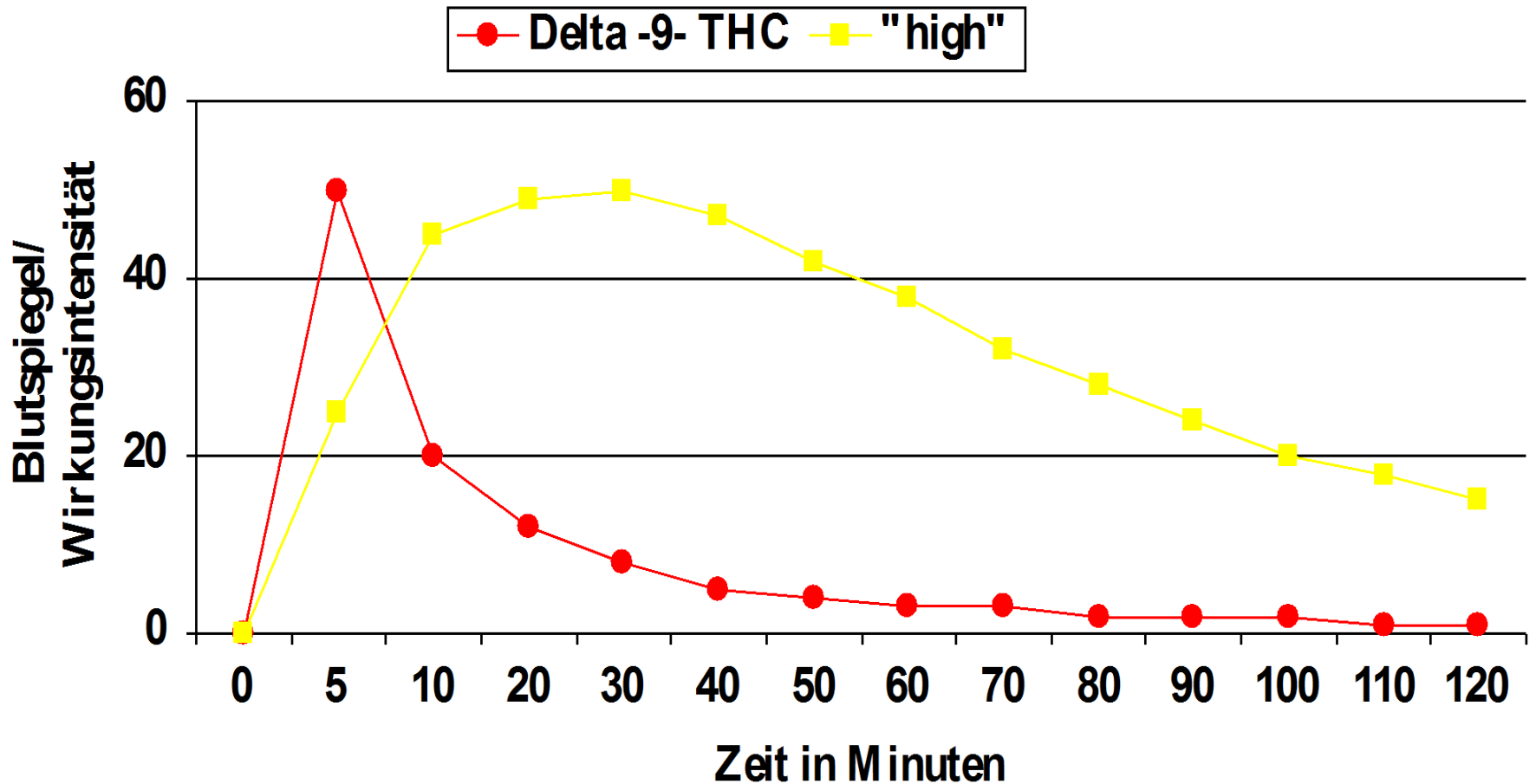


THC > 20%

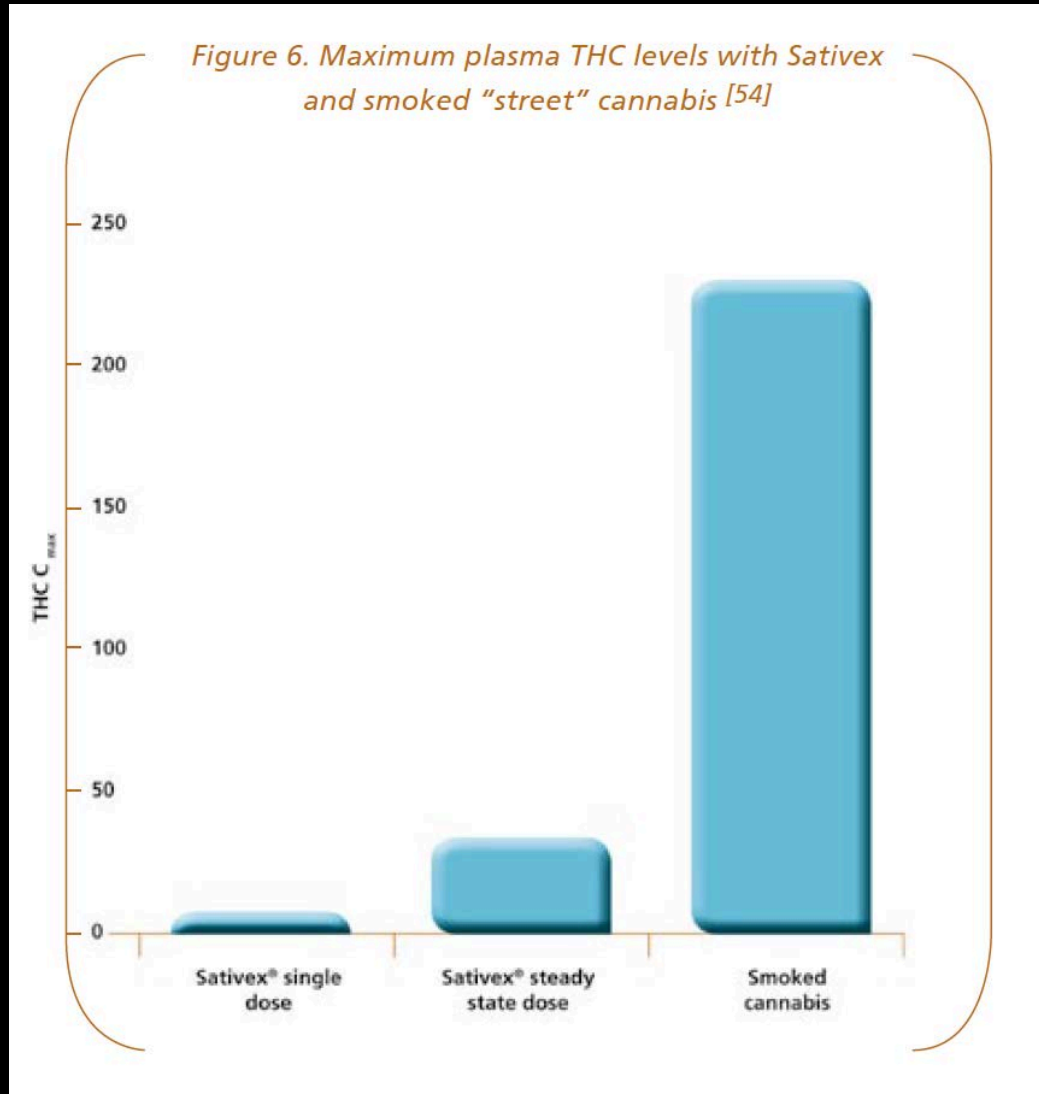
"joint"-pharmacocinétique

- 1g Marijuana (5%) 50 mg THC
(“Marijuana”= chanvre en dialecte mexicain)
- seul 5 - 10 mg THC vont en circulation
(technique d`inhalation / nombre de fumeurs)
- THC en 2 formes chimiques:
acide (hydrophile) - décarboxylé (lipophile)
- transformation ~ T° ... 5 minutes à 100°C
(gâteau ok.; thé sans lait/crème inefficace ?)
- Inhalation (20%): effets après qq minutes; Ingestion (6%) :
effets après 1/2 à 2 heures

Effet euphorisant du Cannabis après avoir fumé un joint



Taux sérique de THC Sativex vs. Cannabis



THC par inhalation vs. forme orale

	Rauchen/Inhalieren	Essen/Trinken
Systemische Bioverfügbarkeit	10-30 %	5-10 %
Grenze für Psychische Wirkungen	1-3 mg	5-15 mg
Dosis für ausgeprägten Vollrausch	10-20 mg	30-40 mg
Wirkungsbeginn	2-8 Minuten	30-90 Minuten
Maximale Wirkung	20-30 Minuten	2-4 Stunden
Dauer der psychischen Wirkung	2-3 Stunden	4-8 -? Stunden

Manifestations somatiques

- **Systeme végétatif:**
tachycardie, RR stable, yeux rouges, sécheresse de la bouche, pas d'action sur les centres respiratoires (à l'opposé des opiacés)
- **Systeme nerveux:**
anti-vomitif, stimule l'appétit:
- **Systeme respiratoire:**
la fumée de cigarettes de cannabis contient de nombreuses substances toxiques (nitrosamine, benzopyrène etc.)

Manifestations psychiques

- **Altérations sensorielles:**
vision, ouïe, odorat ,goût, schéma corporel.
- **Troubles thymiques:**
euphorie, dysphorie, anxiété, agressivité, hallucinations, délire
- **Troubles des fonctions supérieures:**
troubles de la concentration, trous de mémoire, altération de la notion du temps, baisse des performances cognitives.
- **Usage à hautes doses → psychose ?**
peut précipiter schizophrénie chez personne prédisposée, mais ne provoque pas une folie.

Le cannabis pourrait atténuer la raideur musculaire dans la sclérose en plaques

Le Monde.fr avec AFP | 09.10.2012 à 03h04 • Mis à jour le 09.10.2012 à 03h05

Abonnez-vous
à partir de 1 €

🗨 Réagir

★ Classer

🖨 Imprimer

✉ Envoyer

Partager



👍 Recommander

💬 Envoyer

👤 1 063 personnes le recommandent.



La cascade inflammatoire conduisant à la démyélinisation

lymphocytes T *activés*

Lymphocytes-T

barrière hématoencéphalique

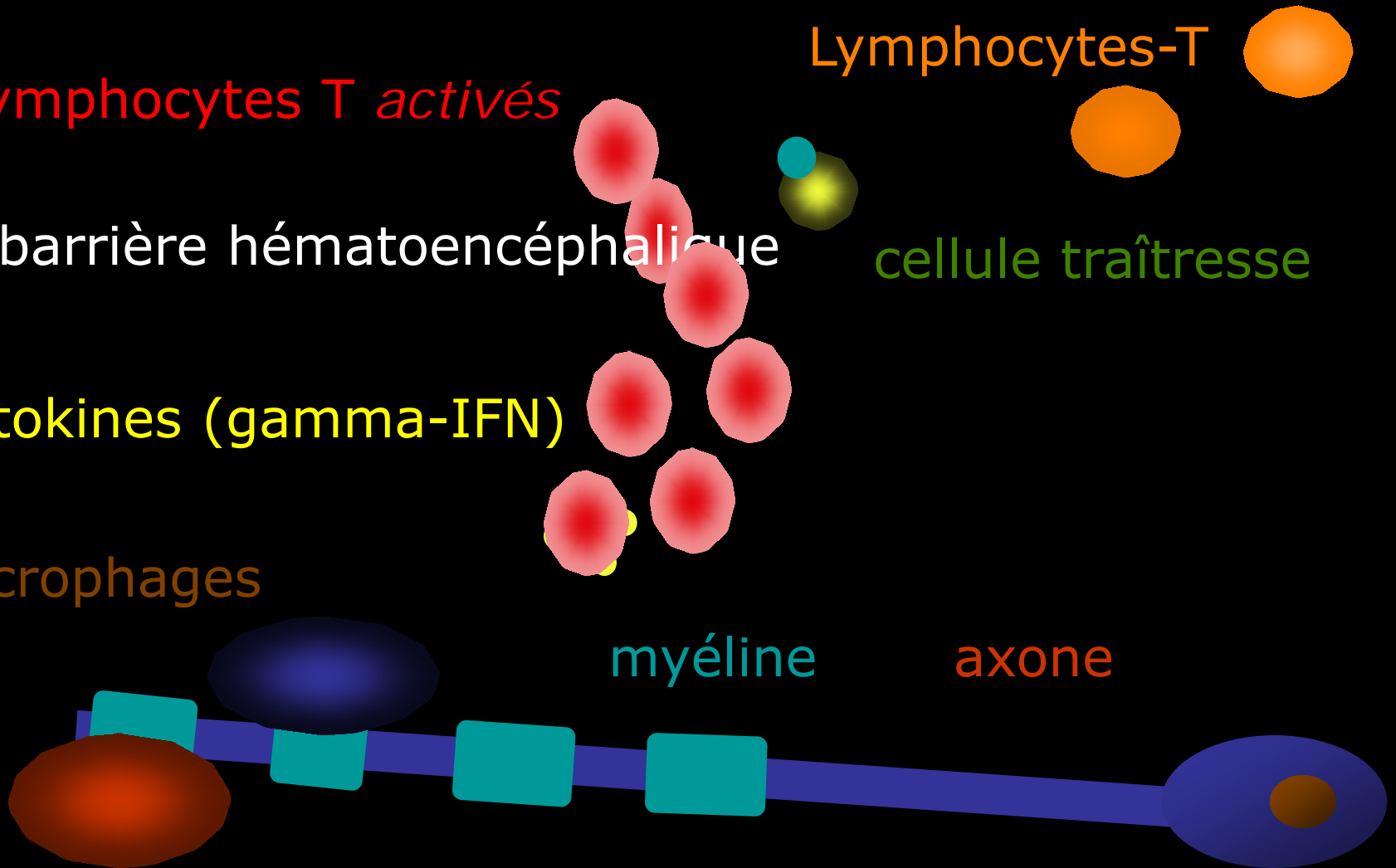
cellule traîtresse

cytokines (gamma-IFN)

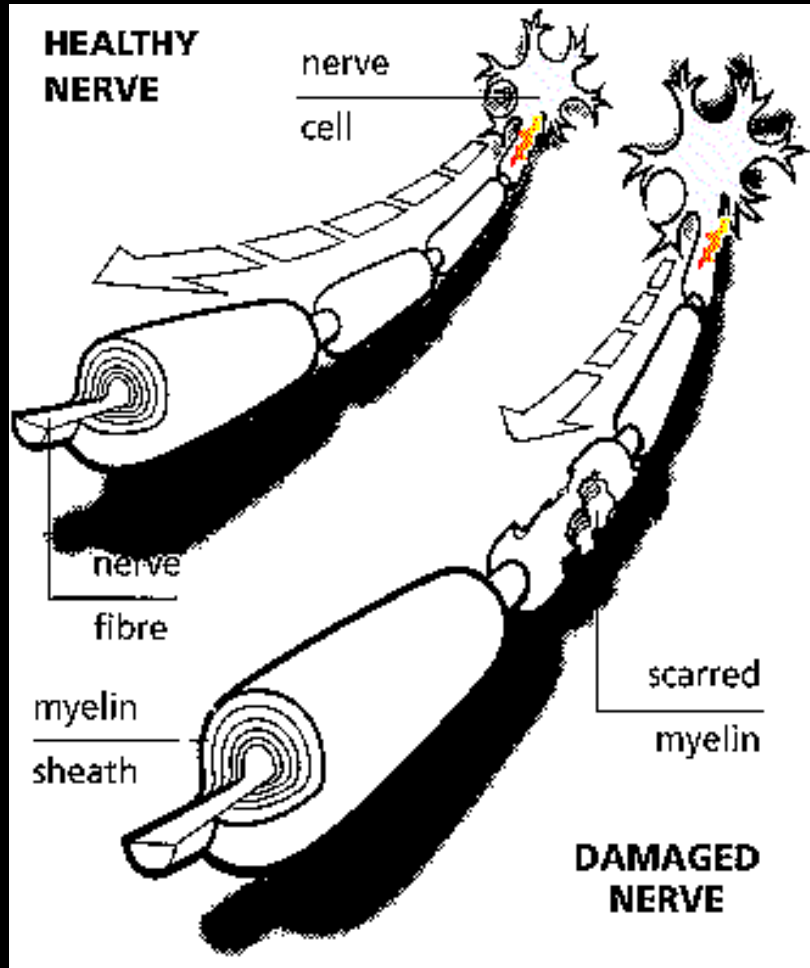
macrophages

myéline

axone



The clinical consequences of demyelination



Impaired electric
conduction

Conséquences cliniques de la sclérose en plaques sur le système nerveux

cordons antérieurs

spasmes

cervelet

tremblements

tronc cérébral

articulation

cordons postérieurs

douleurs

système végétatif

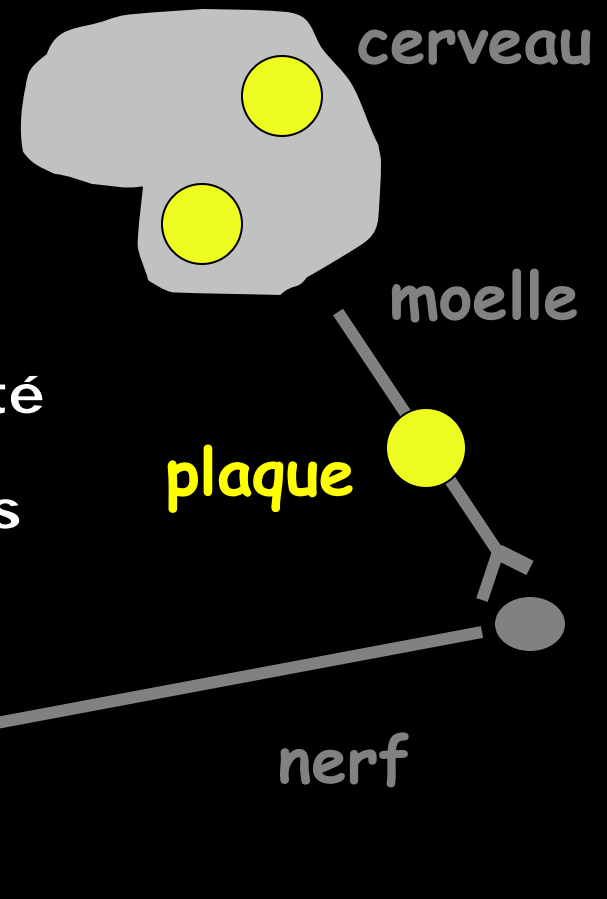
vessie & sexualité

cerveau

troubles cognitifs

nerf optique

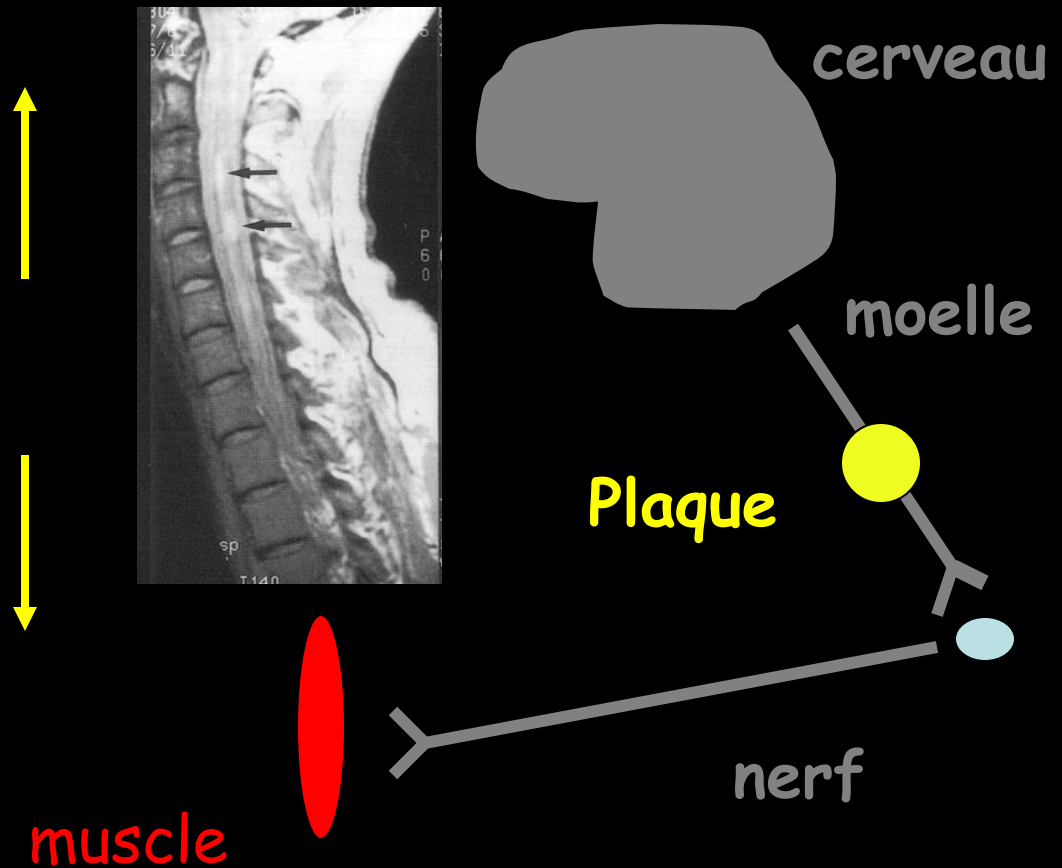
vision



Les conséquences d'une démyélinisation au niveau de la moelle épinière

- tonus
- reflexes
- spasmes

- force
- mobilité



traitement de la spasticité

• Prévention:

éliminer les facteurs favorisants (infections...)

• Physiothérapie:

glace, stretching, standing, hippothérapie...

• Médicaments:

Liorésal, Sirdalud, Valium, Dantamacrine

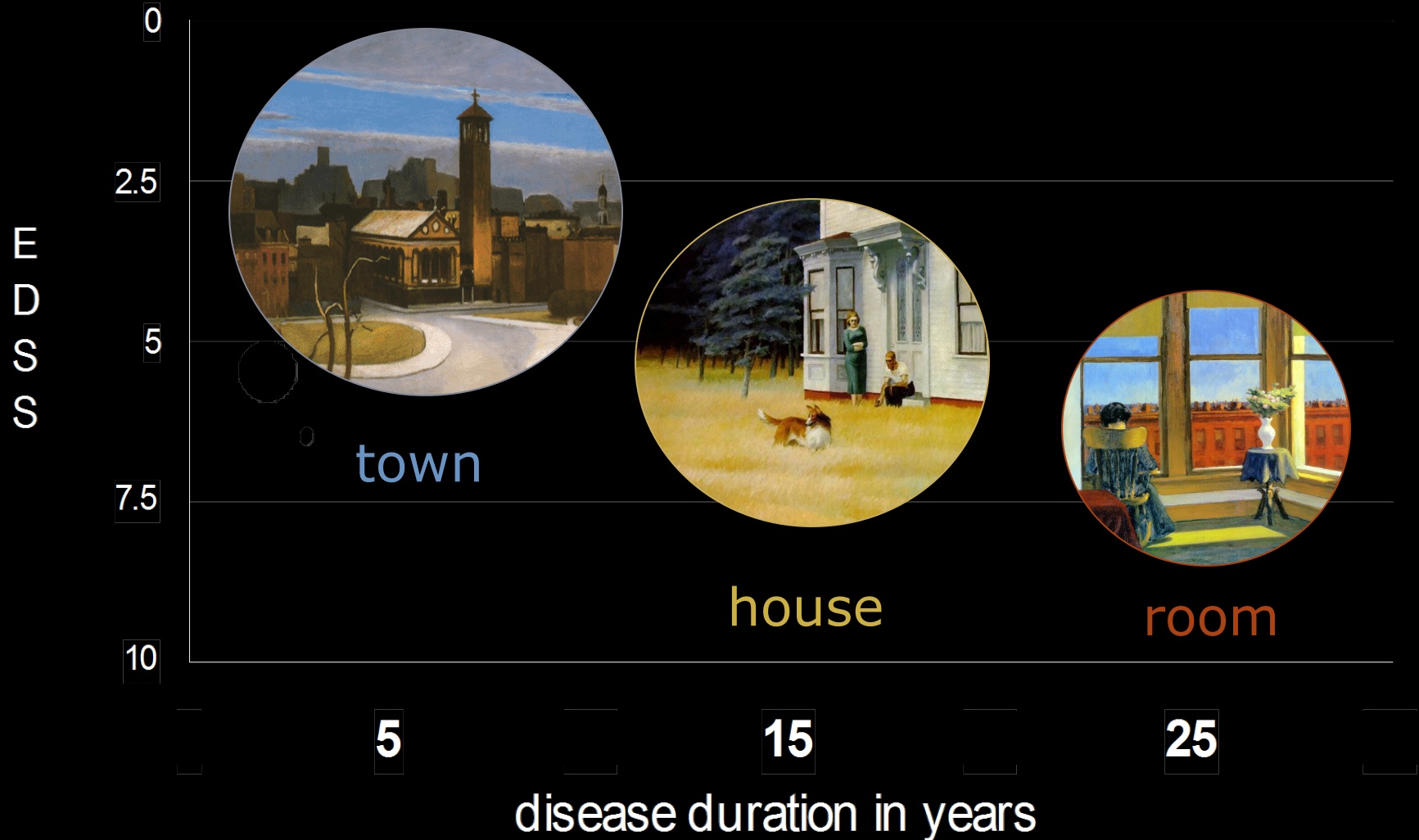
• Chirurgie:

ténotomie, rhizotomie, pompe à Liorésal

Médicaments utilisés dans le traitement de la spasticité

Substance	Système	Dosage (max. /j)	Effets secondaires
Valium®	GABA	2 x 2mg (60 mg)	Sédation ++ Troubl. cognitifs
Baclofen®	GABA	3 x 5mg (80 -100 mg)	Sédation +/- Faiblesse muscul.
Sirdalud®	Noradrénerg.	2 x 2mg (36 mg)	Sédation +/- Bouche sèche
Dantrium®	Libération de calcium	25mg (400mg)	Sédation 0 népatotoxicité

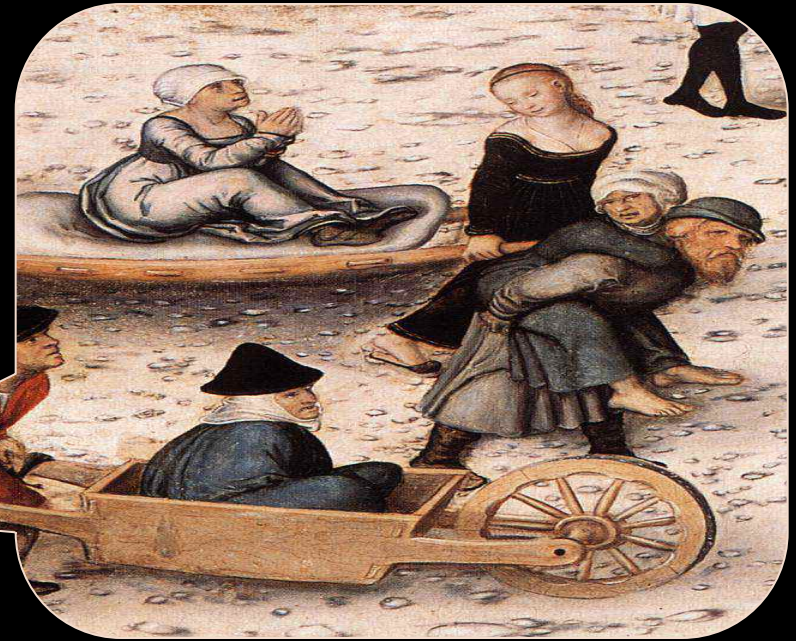
In spite of the disease modifying drugs MS is a chronic progressive disease (Roxborough RH et al. *Neurology* 2005)







immobilité

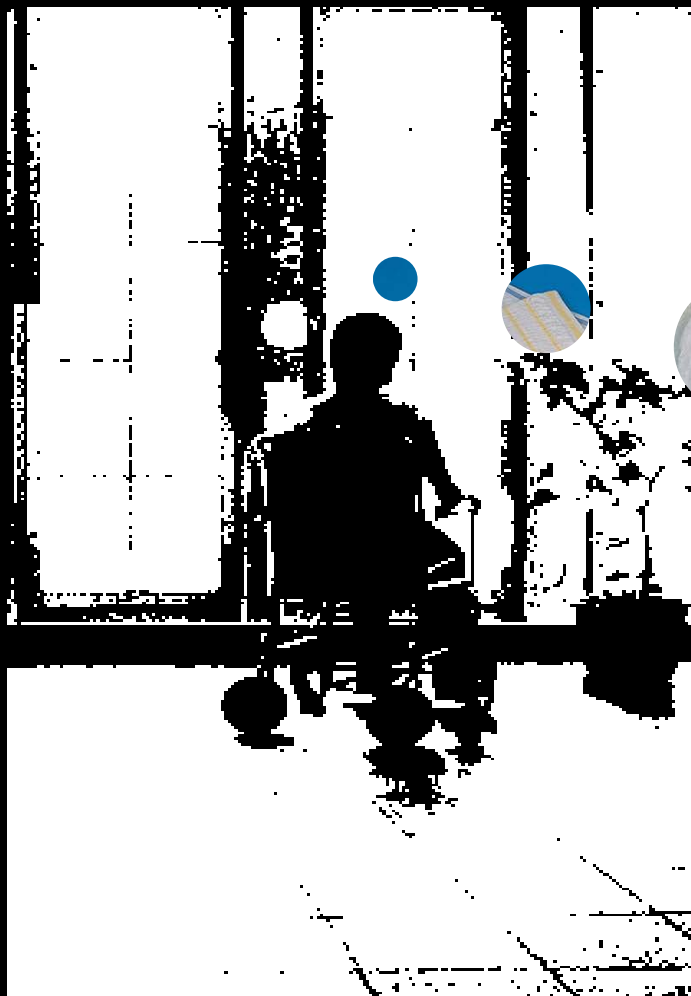


"I am a burden for my family..."

Douleurs neuropathiques & spasmes musculaires



Incontinence



**Prevalence of medicinal cannabis
use among patients 15 %.**

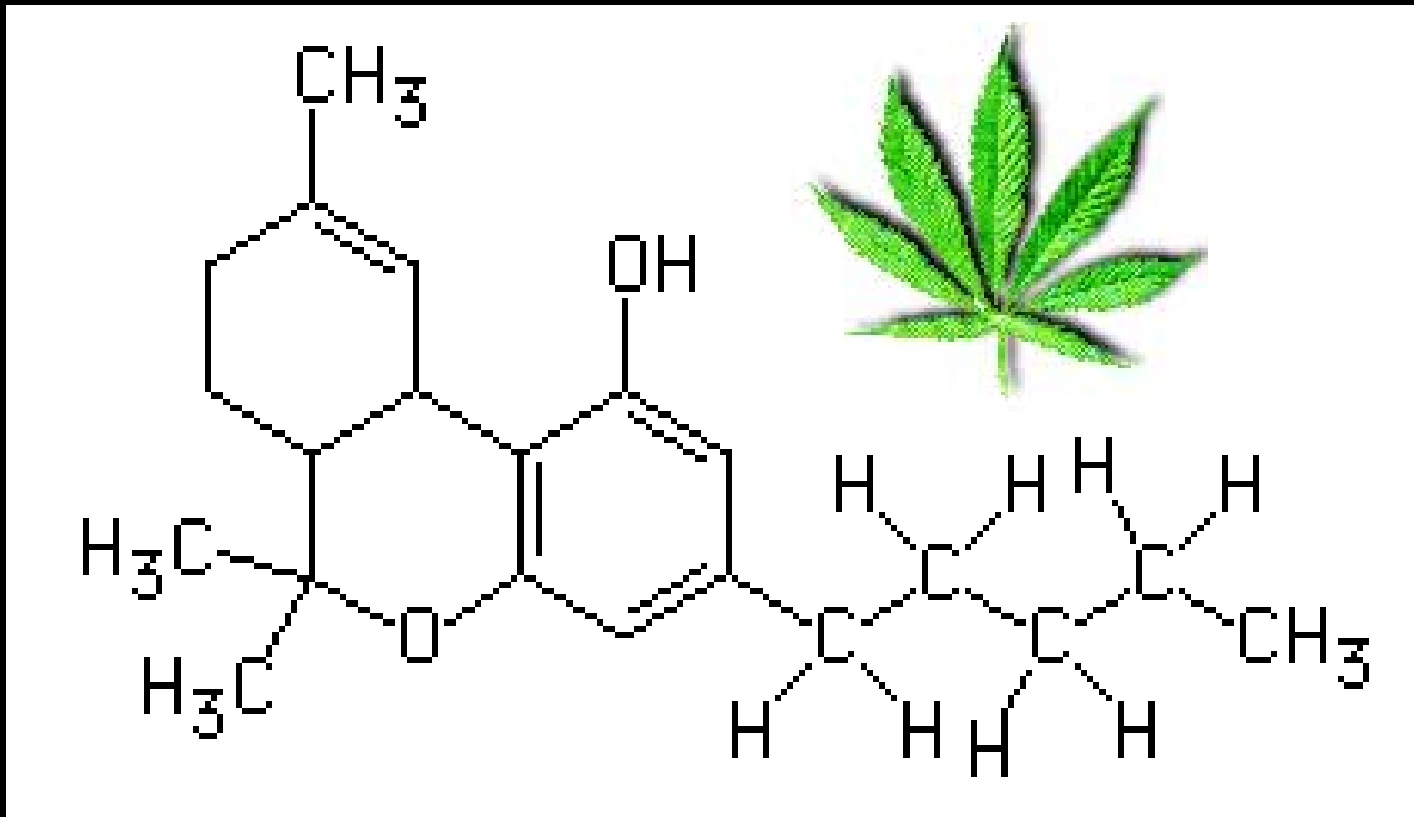
Clark AJ et al. *Neurology* 2004





***A wonder drug for people
with Multiple Sclerosis !***

Why should this molecule be so wonderful?



Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)

Properties of an ideal drug for MS?

- **Slow down progression**
- **No serious side effects**
- **Reasonable costs**
- **Favorable effect on symptoms**

Favorable on what symptoms ?

- Lower spasticity
- Reduce pain
- Calm the bladder
- Encrease mobility

Effets du chanvre sur les symptômes de la SP

- Diminue la spasticité
- Atténue les douleurs
- Calme l'hyperactivité de la vessie
- Augmente la mobilité
- Facilite le sommeil

- **Slow down progression ?**
- **No serious side effects**
- **Low cost**
- **Favorable effect on symptoms**



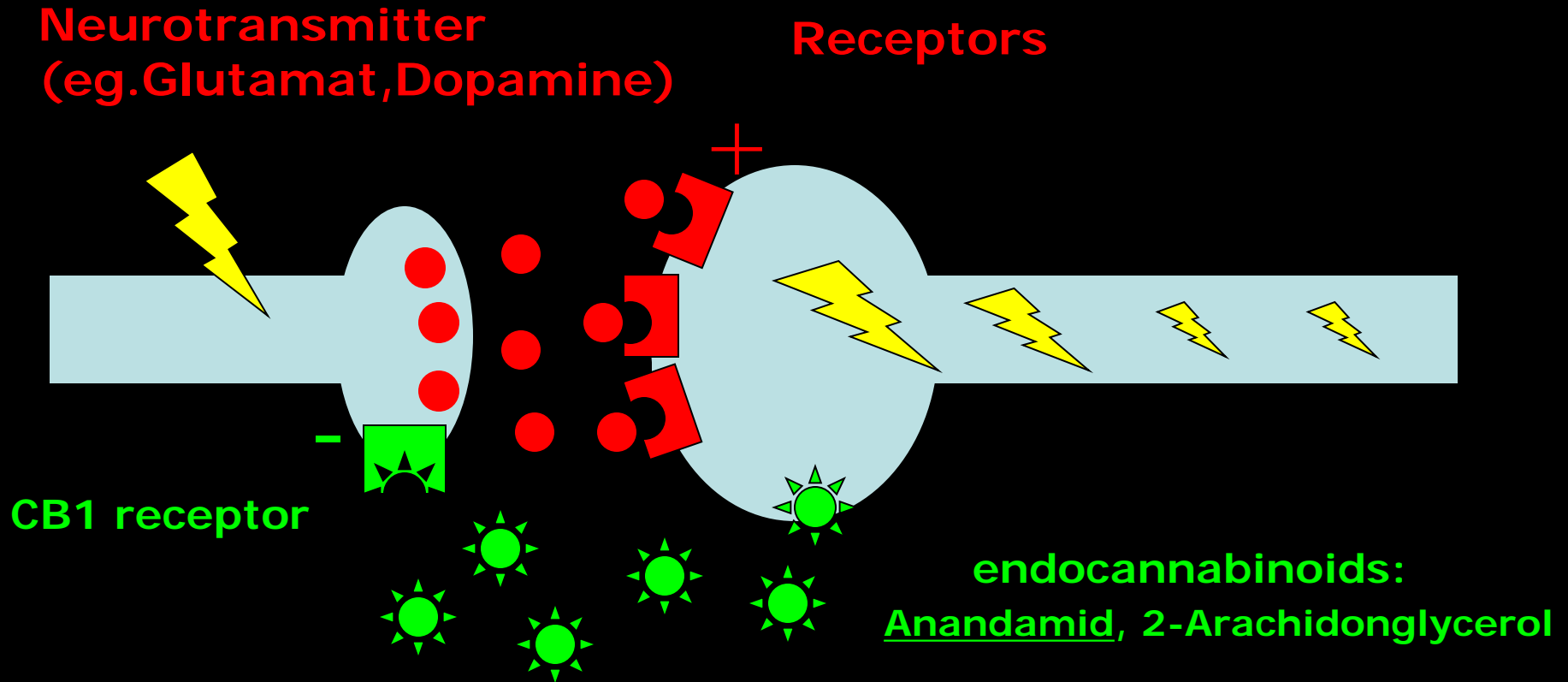
La fontaine de jouvence 1546
J.Cranach Nationalgalerie - Berlin

Cannabinoids slow down progression...

- In *vitro* evidence that cannabinoids can reduce glutamate (= *neurotoxin*) release.
(Hampson AJ et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998)

Endogenous cannabinoids participate in retrograde signalling

(Wilson RI, Nicoll RA. *Science* 2002; 296: 678-82)



By pre-synaptic inhibition endocannabinoids modulate the flow of information from one cell to the other !

Unter Cannabinoid Kontrolle stehende N'Transmittersysteme

Neurotransmitter

Glutamate

GABA

Serotonine

Dopamine

Neuropeptide

Acetylcholine

Störungen

Epilepsie, Zelltod

Spastik, Angst

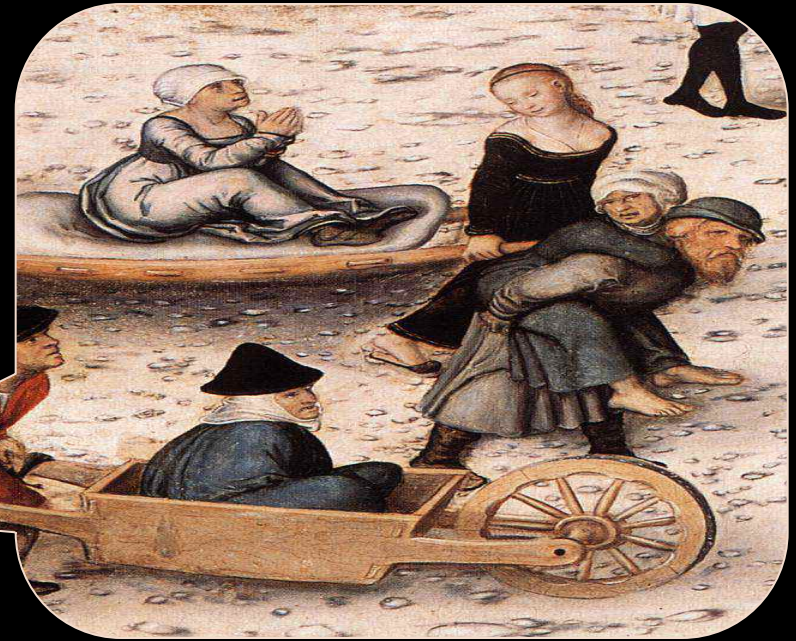
Depression

Parkinson, Psychose

Schmerzen

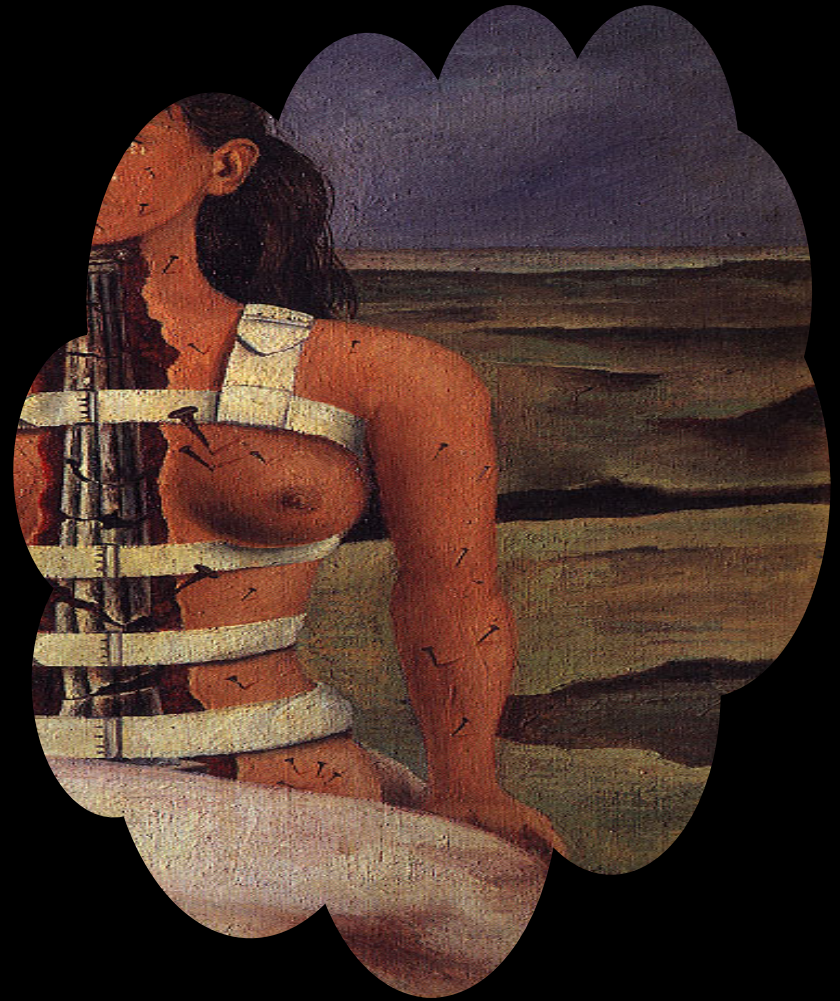
Autonomes NS

They suffer from being immobile



"I am a burden for my family..."

They have neuropathic pain and suffer from muscle spasms



Incontinence makes their life miserable and prevents them from going out



Cannabinoids slow down progression...

CB1 deficient mice tolerate inflammatory and exotoxic insult poorly and develop substantial neurodegeneration following immun attack. (Pryce G et al. *Brain* 2003)

inhibitors of CB-1 receptors

Acomplia® (Rimonabant)

Tableau 3. Après 16 semaines de traitement la perte pondérale moyenne est plus importante pour les groupes ayant les traitements actifs que pour le groupe placebo

La réduction de la circonférence de la taille n'est statistiquement significative que dans le groupe recevant 20 mg de Rimonabant.

	Placebo	Rimonabant		
		5 mg	10 mg	20 mg
Poids (kg)	0,9	2,5	2,7	3,8
T test (p)		< 0,009	< 0,003	< 0,00001
Circonf. taille (cm)	1,1	2,6	2,5	3,9
T test (p)		n.s.	n.s.	< 0,0005

Cannabinoids slow down progression...

- Case report of women developing MS after receiving a CB1 antagonist for obesity (Van Oosten BW *Multiple Sclerosis* 2004)

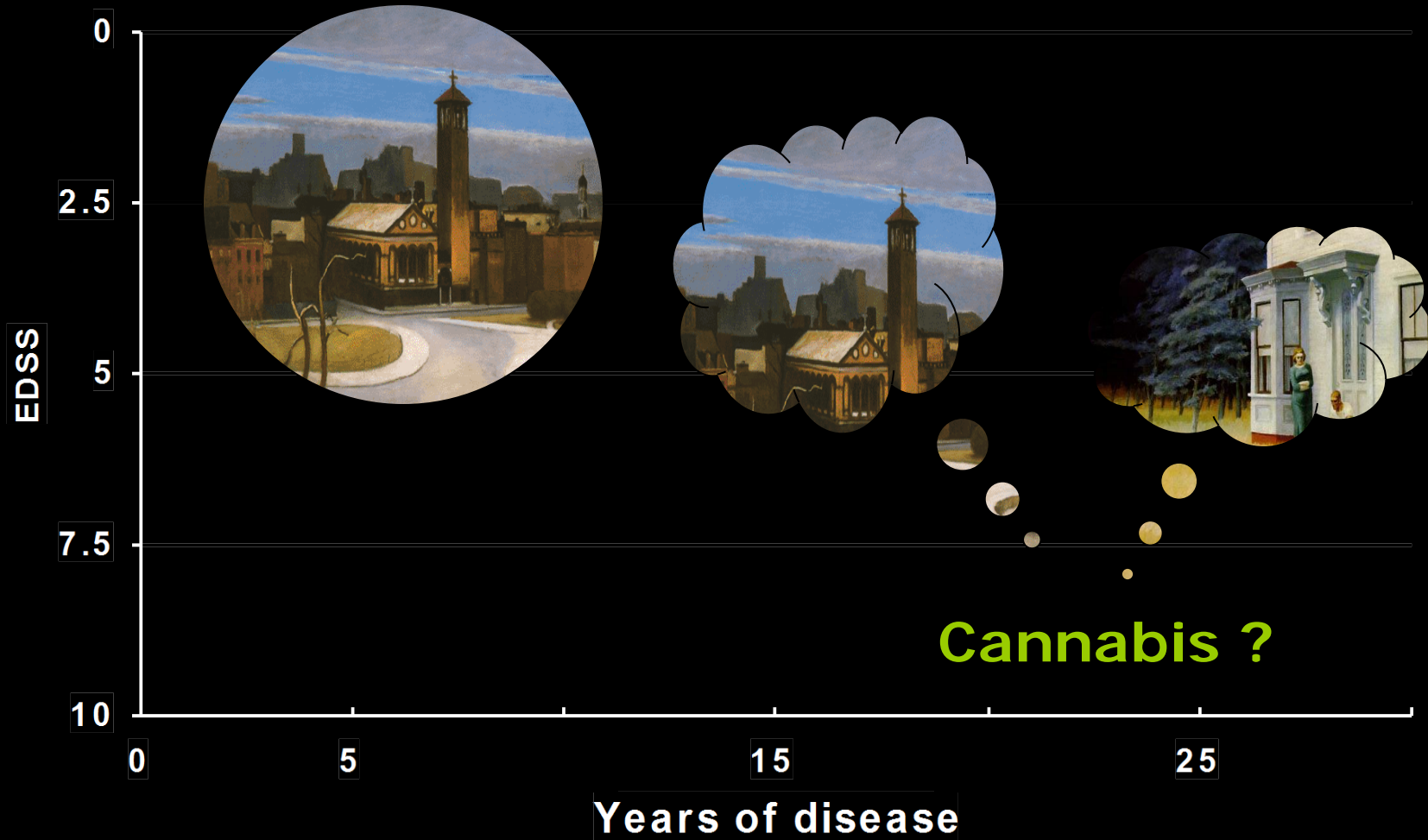
THC reduces the relapse rate !


CAMS Study- J.Zajcek , *Lancet* 03

	Treatment group			
	Cannabis extract (n=12)	Δ^9 -THC (n=18)	Placebo (n=20)	Total (n=50)
Adverse event				
Multiple sclerosis relapse or possible relapse	1	1	7*	9
Urinary tract infection	1	3	4	8
Pneumonia	1	2 (1 death)	1	4
Blocked/insertion of suprapubic catheter	1	1	2	4
Constipation	1		3	4
Grand mal seizures	1		1	2
Other	6†	11‡	2§	19
Total	12	18	20	50

CUPID Study 2008-2011 in the UK with 500 PwMS (2Mio £)

Cannabinoid use in progressive inflammatory
brain disease



- **Slow down progression** 
- **No serious side effects ?**
- **Low cost**
- **Favorable effect on symptoms**

Annual death

TOBACCO	400,000
ALCOHOL	100,000
ALL LEGAL DRUGS	20,000
ALL ILLEGAL DRUGS	15,000
CAFFEINE	2,000
ASPIRIN	500
MARIJUANA	0

Source:

United States government, National Institute on Drug Abuse, Bureau of Mortality Statistics.

What are the comments concerning side effects ?

- **Killestein et al. *Neurology* 2002:**
„Both THC and placebo capsules were well tolerated and no AE emerged“
- **Vaney et al. *Mult Scler* 2004:**
„ In general cannabis was well tolerated and no serious AE emerged during the trial “

What are the comments concerning side effects ?

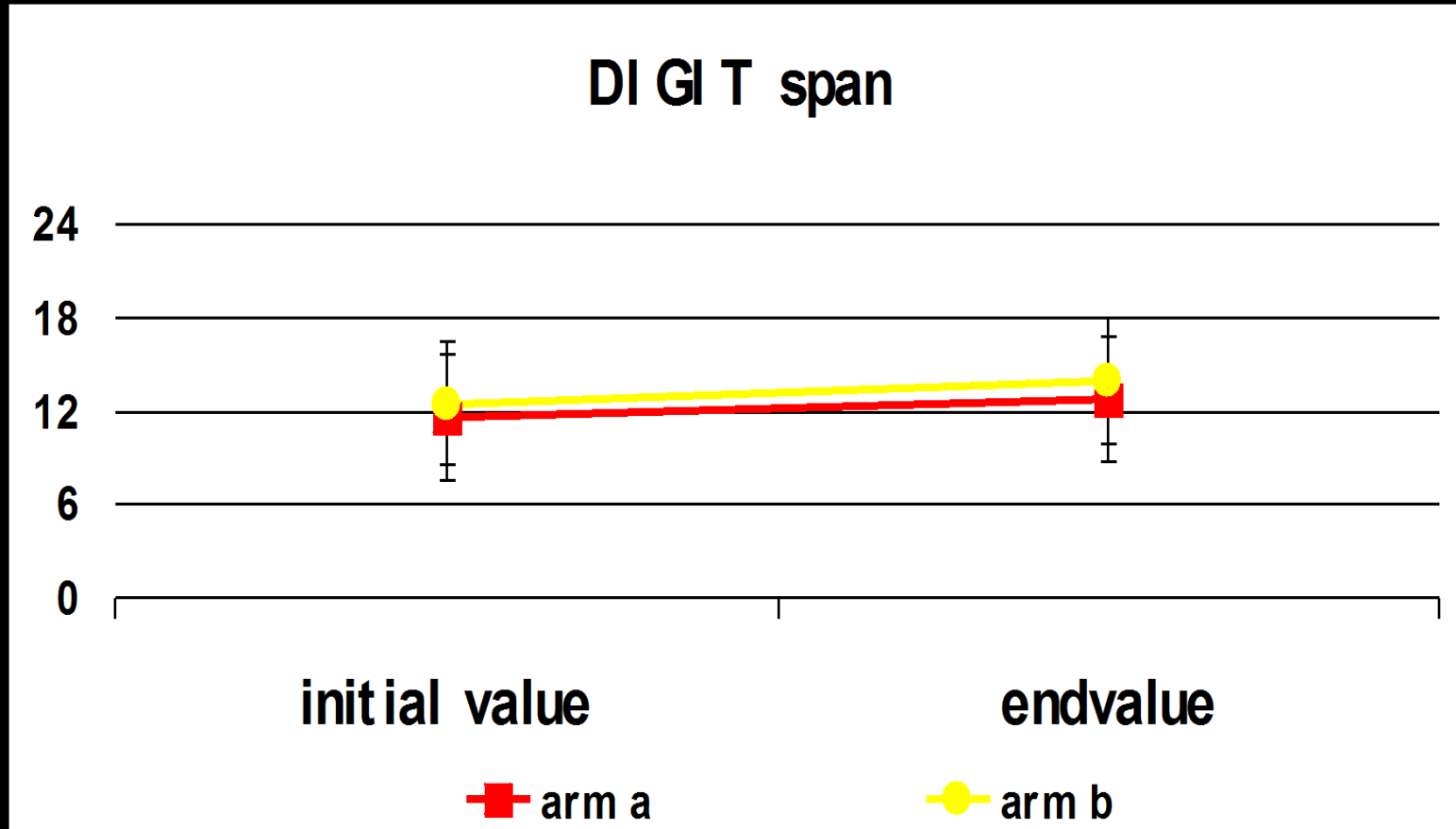
- **Zaijcek et al. Lancet 2003**

„Number of serious events are similar across the treatments, with slightly more events in the placebo group“

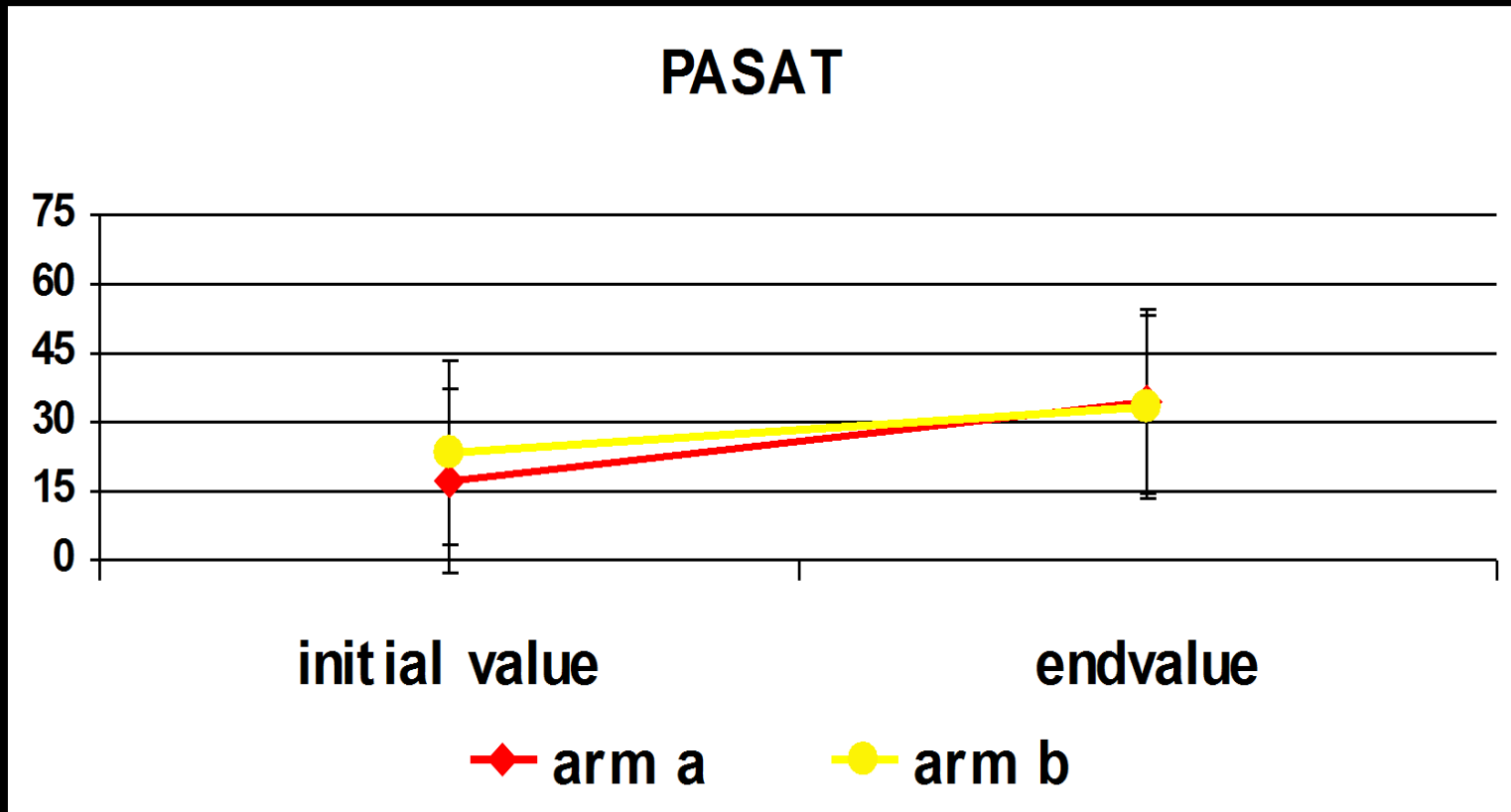
- **Wade DT et al. Mult Scler 2004**

„Most people achieved benefit without troublesome side effects“

No signs of cognitive deterioration

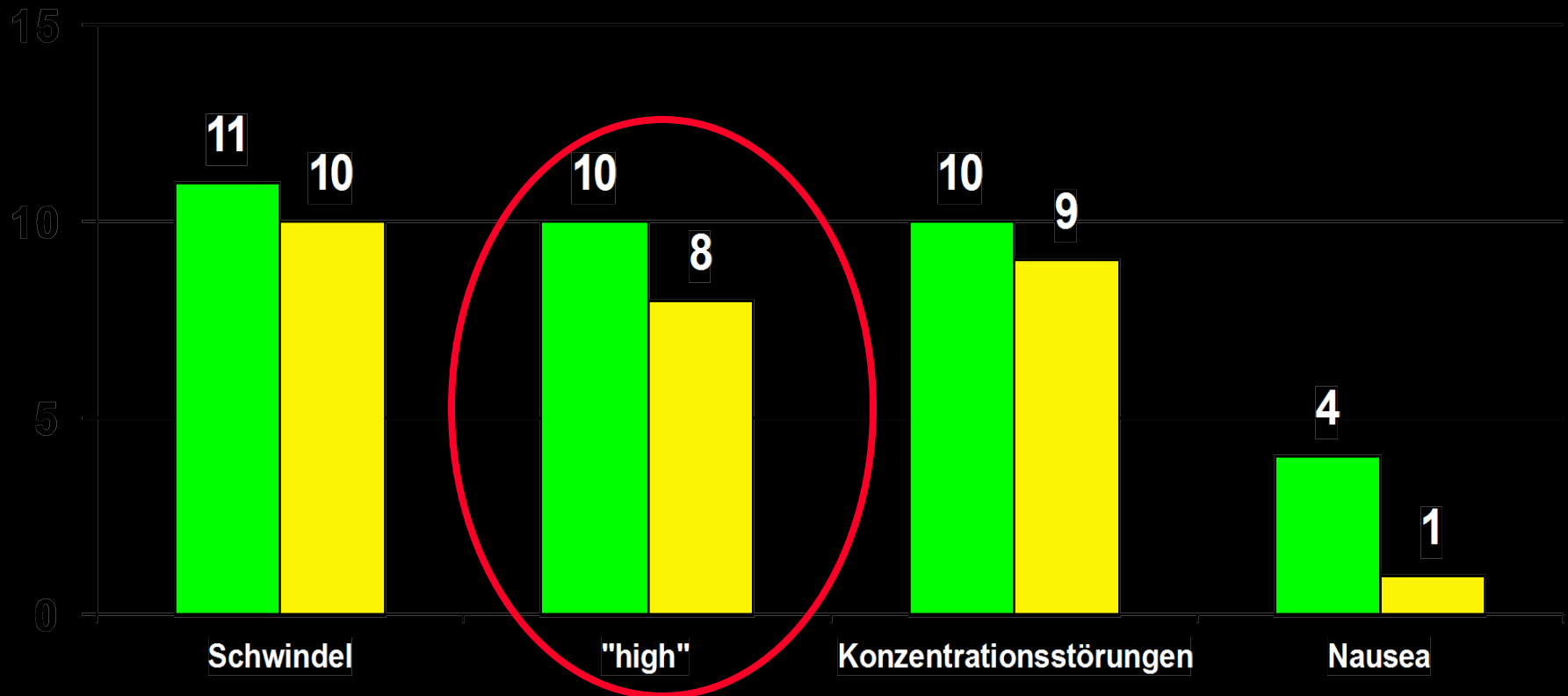


No signs of cognitive deterioration



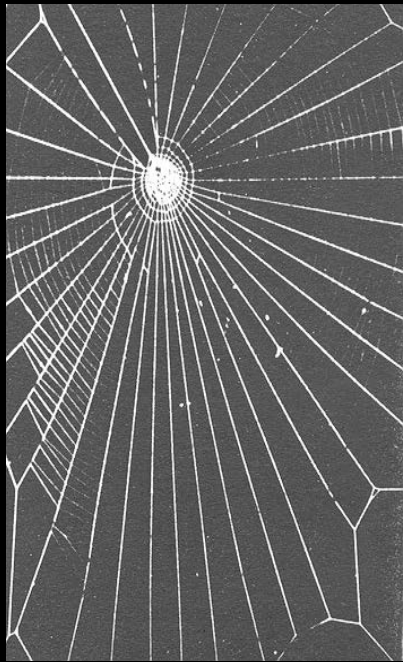
Side effects were also found in the patients taking placebo...

■ verum ■ placebo

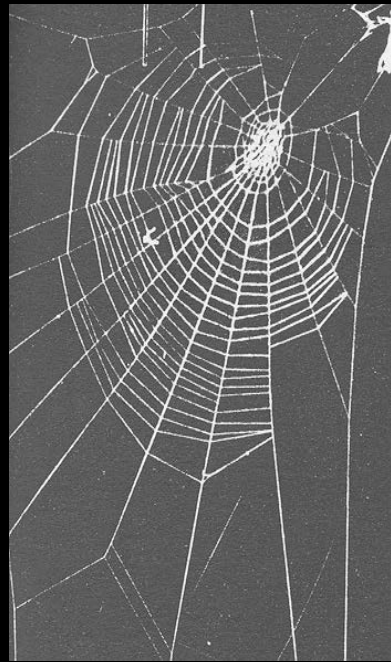


Effect of centrally active drugs on the web building activity of a new species of indian spider

Mardikar BR et al. *Indian Med Sci* 1969; 10:550-8



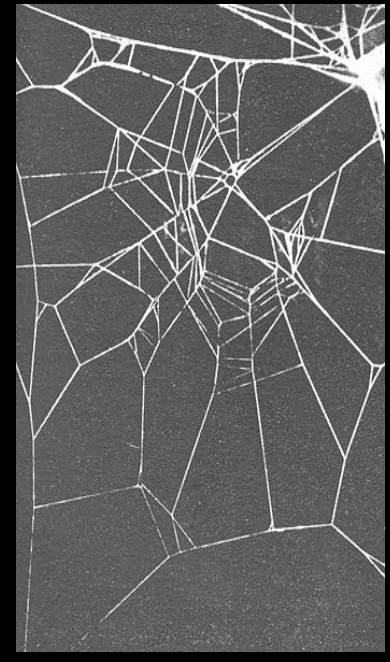
LSD





Cannabis



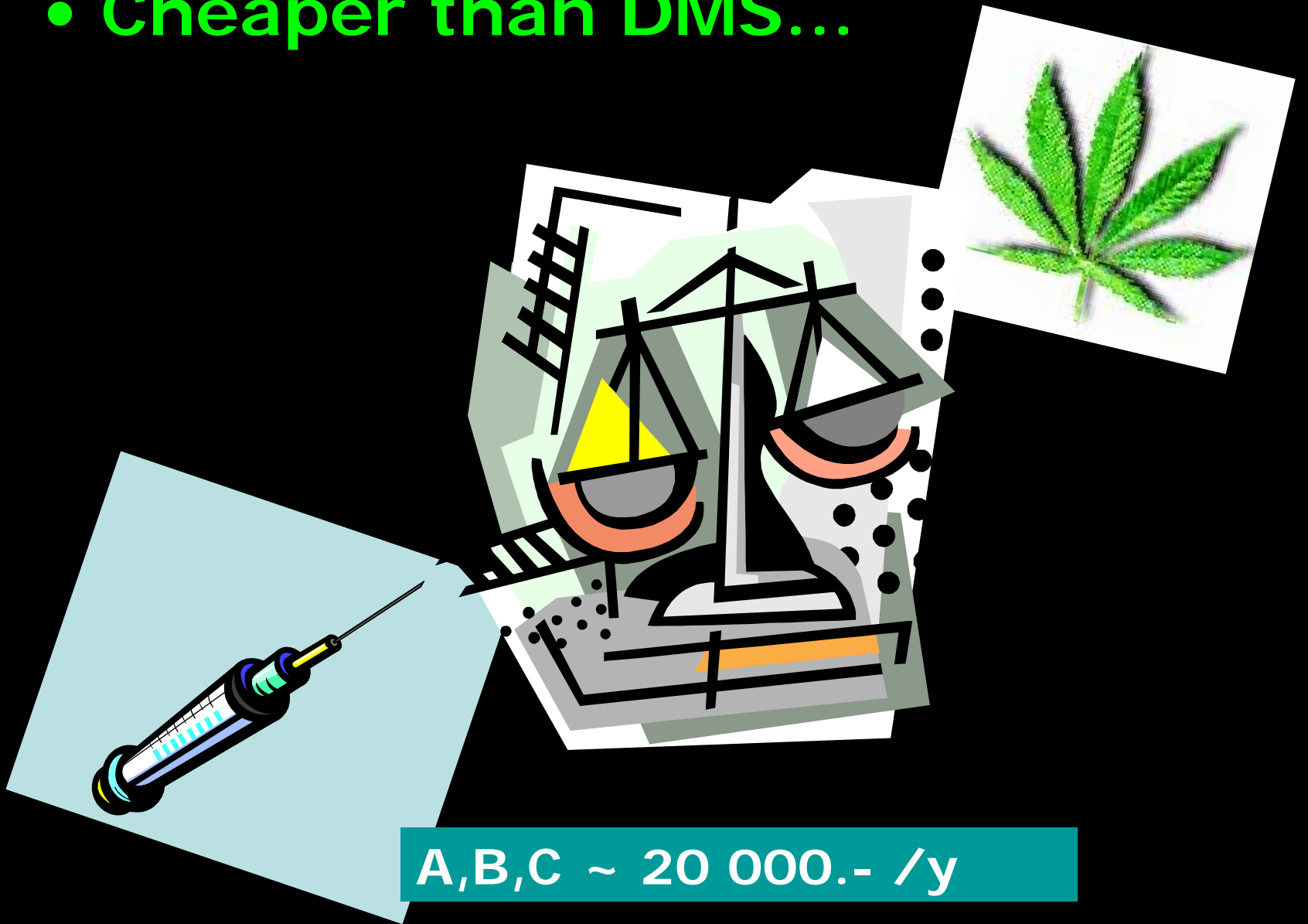
Meskaline



coffee

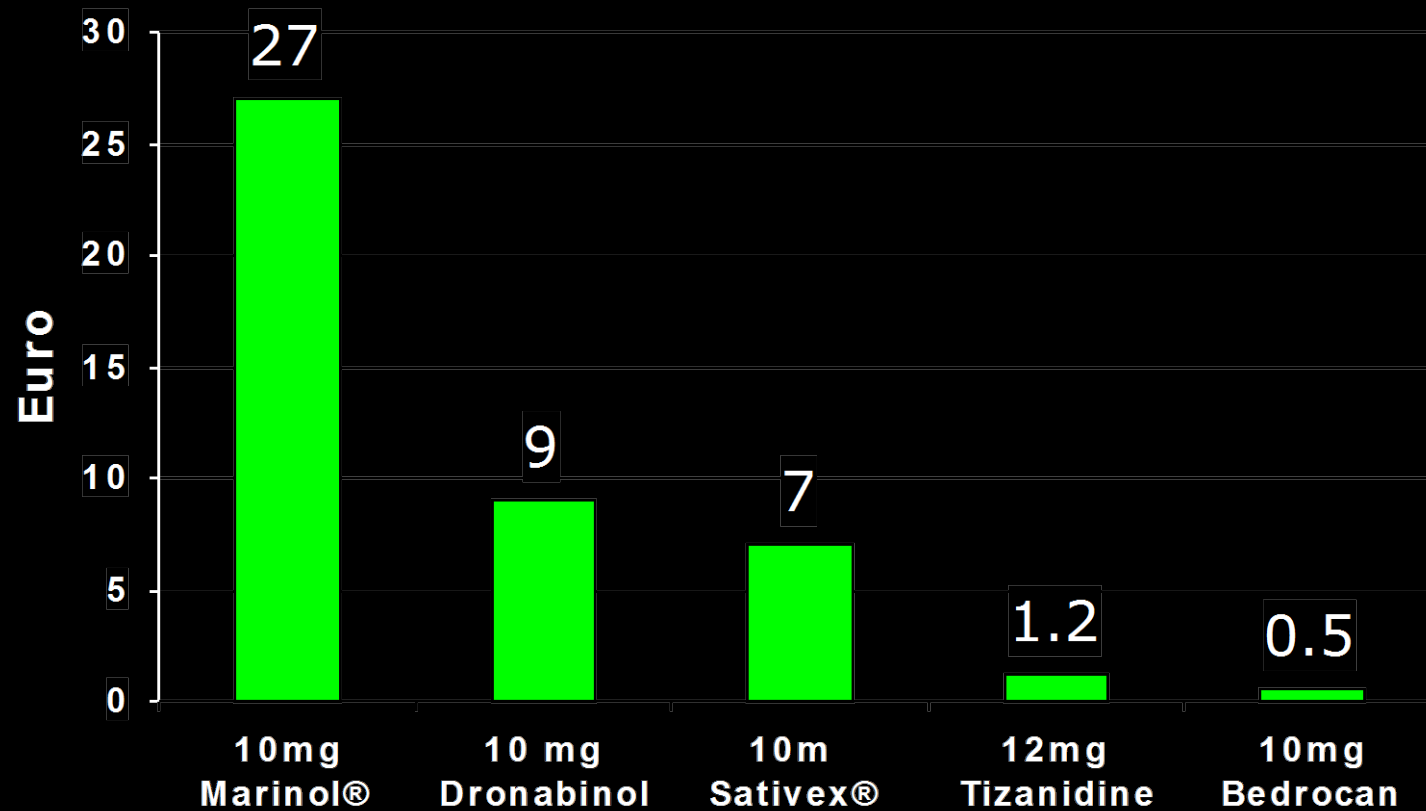
- **Slow down progression** 
- **No serious side effects** 
- **Low cost ?**
- **Favorable effect on symptoms**

- Cheaper than DMS...






A,B,C ~ 20 000.- /y

The price of pain relief /day



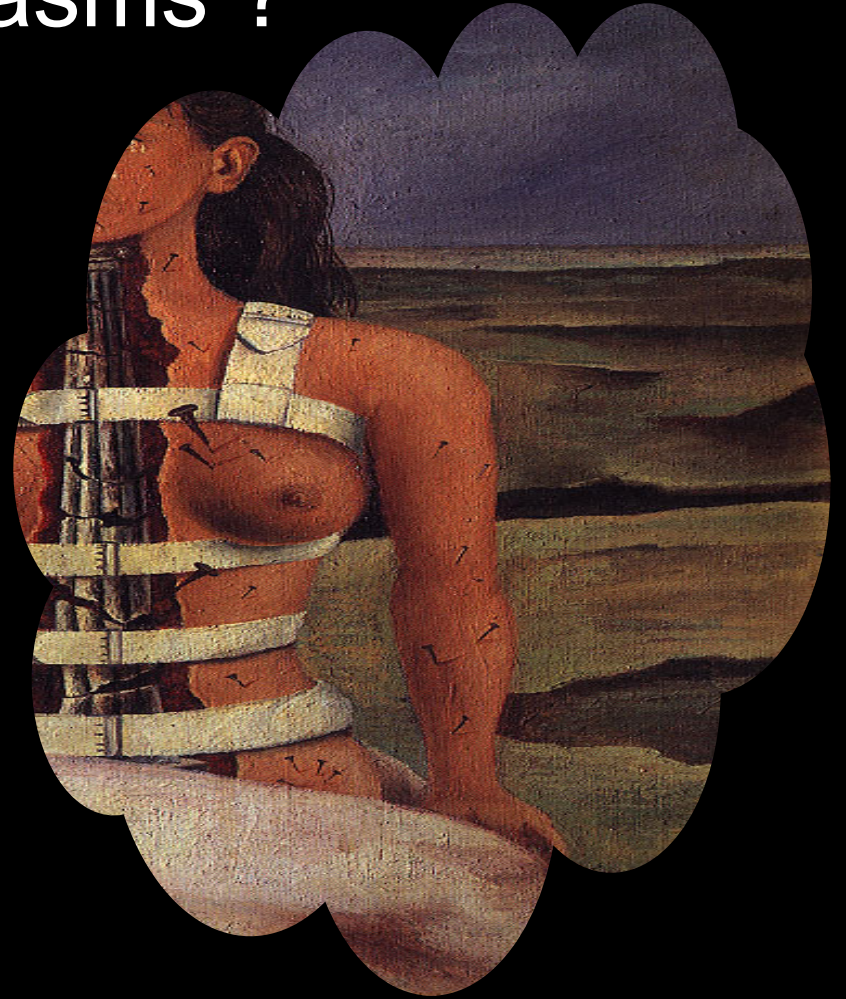
Source :F.Grotenhermen *Hanf Journal* 06/06

- **Slow down progression** 
- **Few side effects** 
- **Low cost** 
- **Favorable effect on symptoms ?**

Favorable effect on symptoms:

- Lower spasticity ?
- reduce pain
- Calm the bladder
- Encrease mobility

What can be done against pain and muscle spasms ?



Drugs commonly used to lessen spasticity and spasms

Substance	System	Dosage (max. /j)	Side effects
diazepam	GABA	3 x 2mg (40 mg)	sedation ++ cog. problems
baclofen	GABA	3 x 5mg (120 mg)	sedation +/- weakness
tizanidine	Nor-adrenergic	2 x 4mg (36 mg)	sedation +/- dry mouth
dantrolen	Calcium release	3 x 25mg (400mg)	no sedation liver toxicity

Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review 2003)

Baker D et al. *Nature* 2000; 404: 84-87
Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model

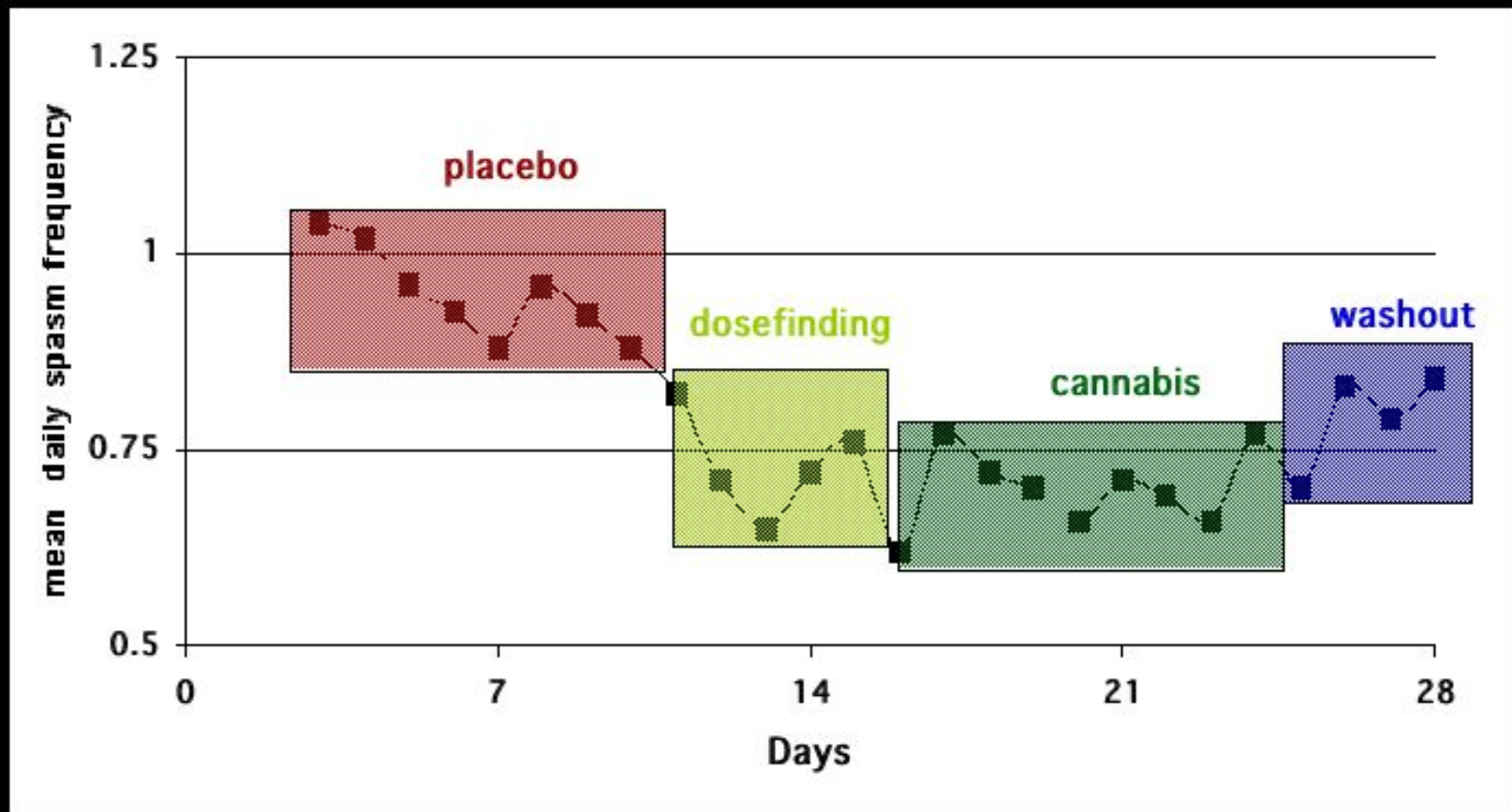
Baker D et al. *Nature* 2000; 404: 84-87
Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model

Reduced spasticity ...subjectively

Study	n	Measure	Spasms
Ungerleider 1987	13	Subjective rating	improved
Vaney 2004	57	Spasm frequency	improved P=0.013
Zaijcek 2003	667	Category rating scale	Improved P =0.01
Wade 2004	160	VAS	Improved P=0.001

Reduction of spasm frequency

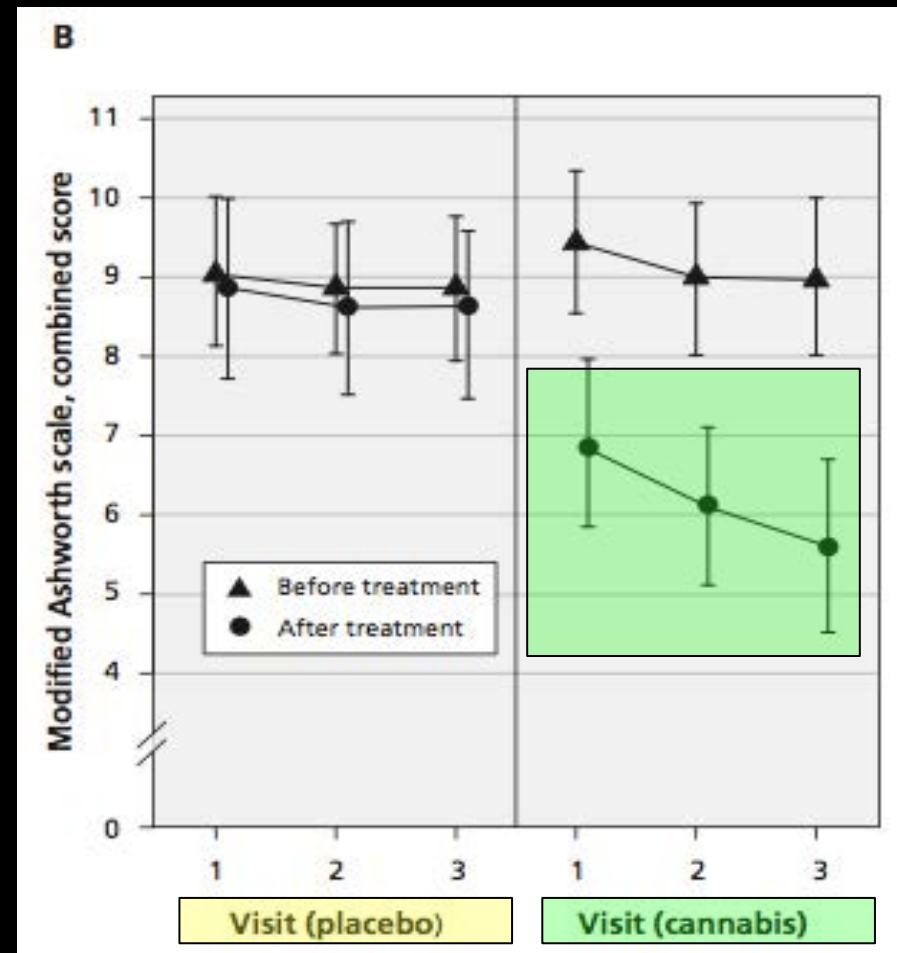
Vaney et al. *Mult Scler* 2004



Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial

Jody Corey-Bloom MD PhD, Tanya Wolfson MA, Anthony Gamst PhD, Shelia Jin MD MPH, Thomas D. Marcotte PhD, Heather Bentley BA, Ben Gouaux BA

- *CMAJ* july 2012
- 30 PwMS
- 3 times daily
1 cigarette
placebo vs.
cannabis
- Ashworth spasticity score (0-5)



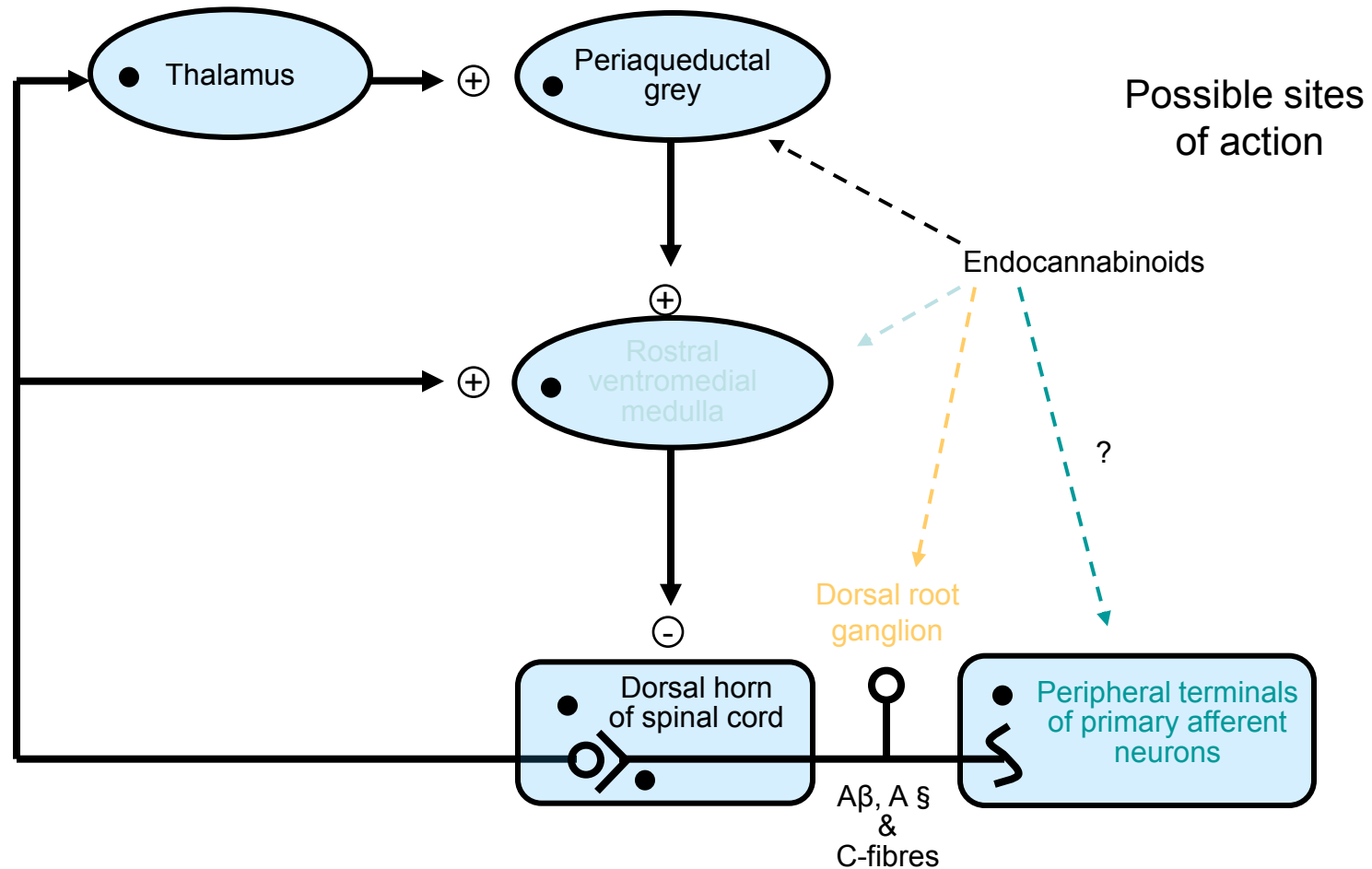
• **Lower spasticity** 

• **reduce pain ?**

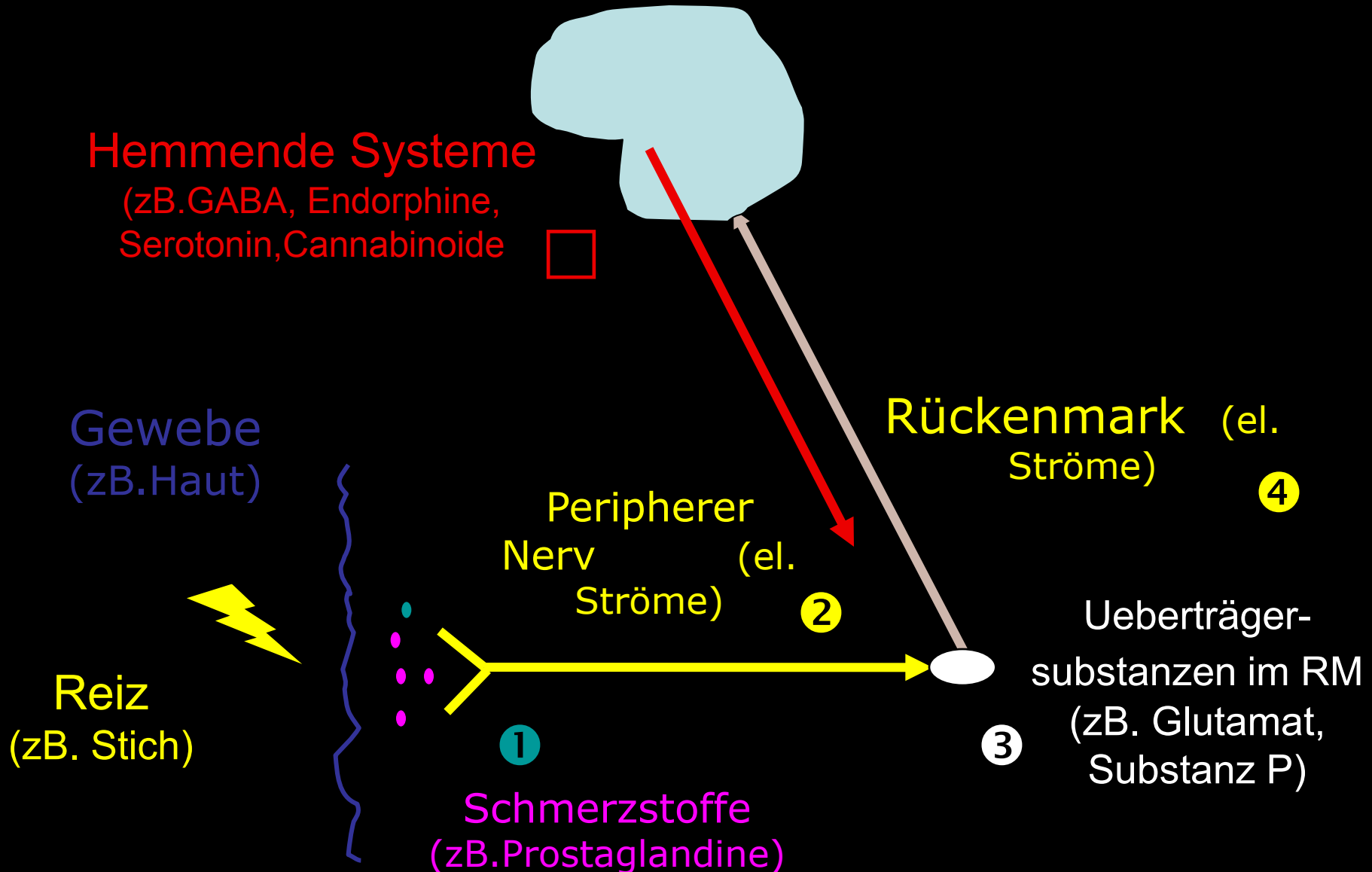
• **Calm the bladder**

• **Encrease mobility**

Cannabinoids and Pain Pathways

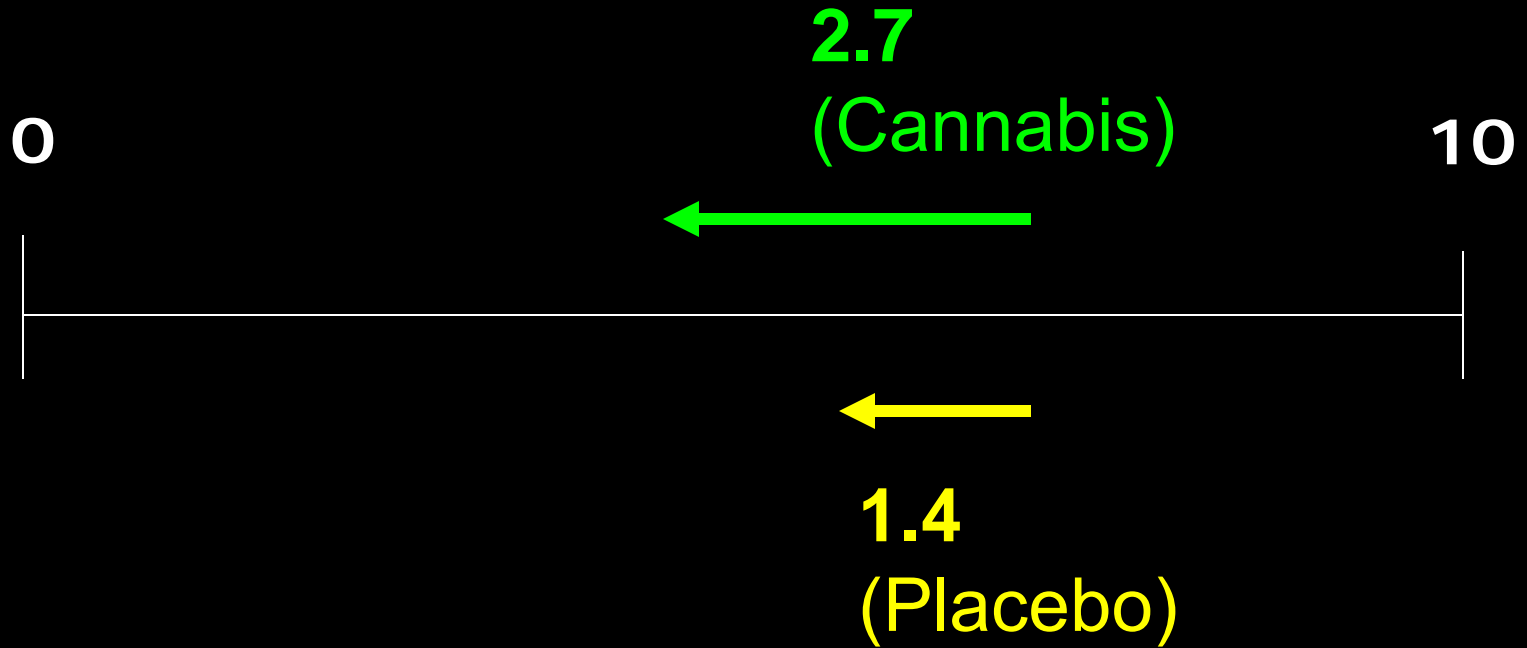


Schmerzleitungssysteme



That takes away neuropathic pain !

Rog DJ et al. *Neurology* 2005



?

Visual analog scale (VAS)



Cannabis Spray licensed Sativex® in Canada

Reduced pain ...subjectively

Study	n	time	measure	pain
Zaijcek 2003	667	15 w	Category rating scale	P =0.002
Svendson 2004	24	3 w	Numerical rating scale (0-10)	P=0.02
Brady 2004	14	35 w	VAS	P <0.05
Wade 2004	160	6w	VAS	0.243

•Lower spasticity

•reduce pain

•Calm the bladder ?

•Encrease mobility

What can be done against incontinence ?



Background

- **CB1 receptors exist in the mouse bladder (Pertwee and Fernando, 1996) and in regions of the central nervous system associated with bladder control (Glass, 1997).**
- **Cannabinoids can reduce bladder hyperreflexia induced by inflammation in rats (Jaggar and Rice, 1998; Jaggar et al., 1998)**

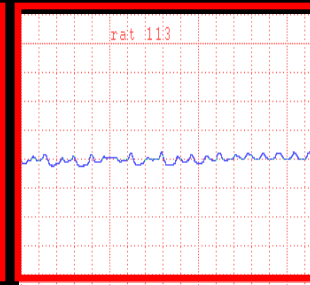
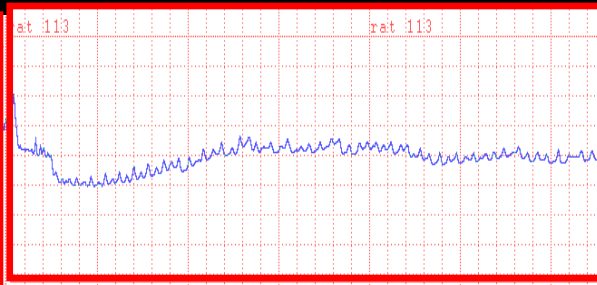
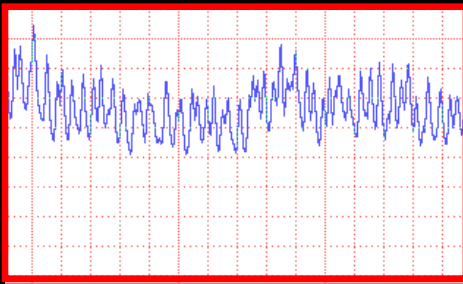
Intraperitoneal administration

AGONIST/ WIN 55,212-2 IP

Before

During

After

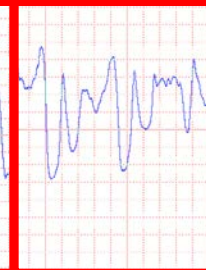
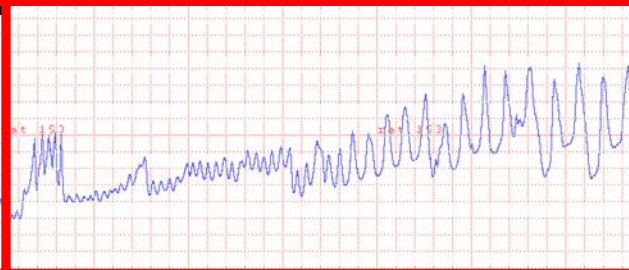
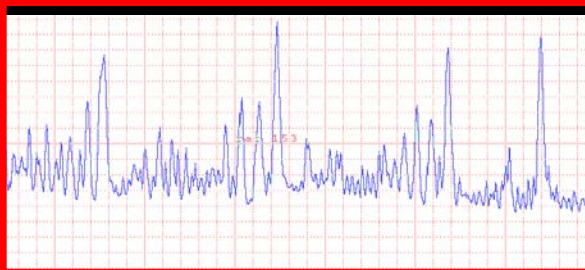


ANTAGONIST/ SR 141716A IP

Before

During

After



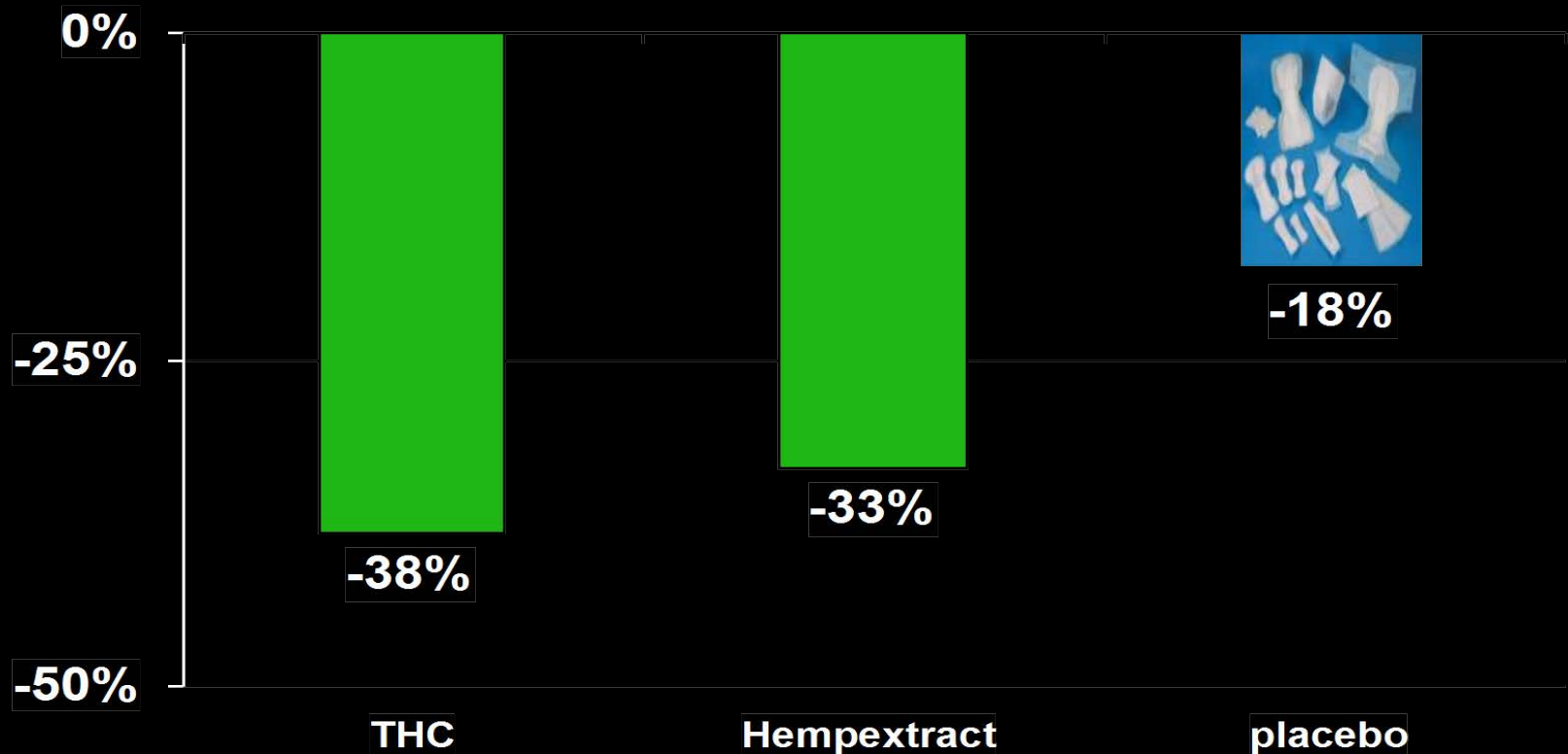
Brady CM et al. *Mult Scler* 2004

- **15 patients**
- **THC : CBD Spray**
- **Urinary urgency ↓**
- **Incontinence episodes ↓**
- **Nocturia ↓**

THC reduces the episodes of incontinence

Freeman RM et al.

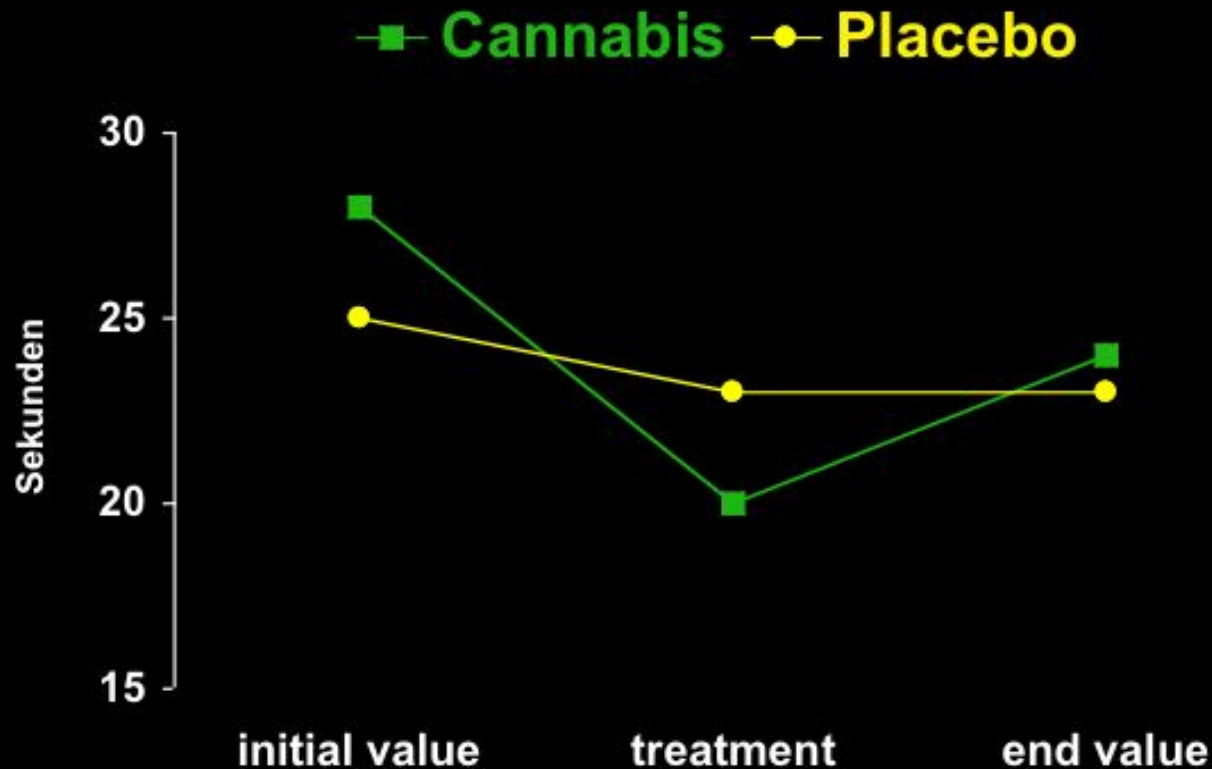
Int.Urogyneacol.J Pelvic floor dysfunction 2006



- Lower spasticity ✓
- reduce pain ✓
- Calm the bladder ✓
- Encrease mobility ?

That speeds walking time over 10 m

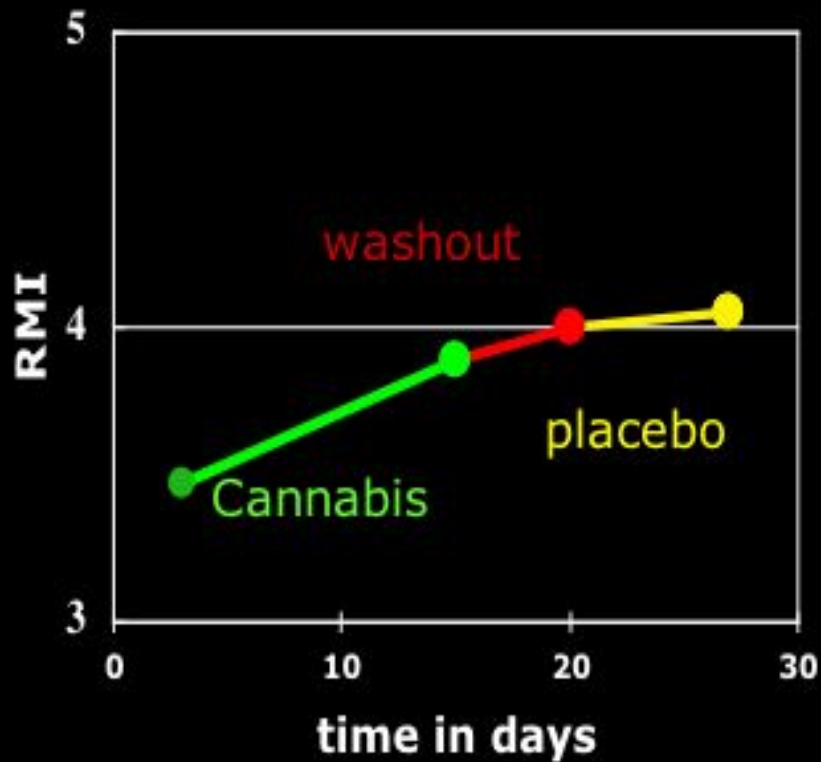
CAMS Study- J.Zajicek , *Lancet* 03



Changes in the Rivermead Mobility Index

(Vaney et al. *Mult Scler* 2004)

Arm A



What would happen to our lady if she could take some Cannabis ?



By taking cannabinoids she will spend a wonderful afternoon moving around without any pain or episodes of incontinence !





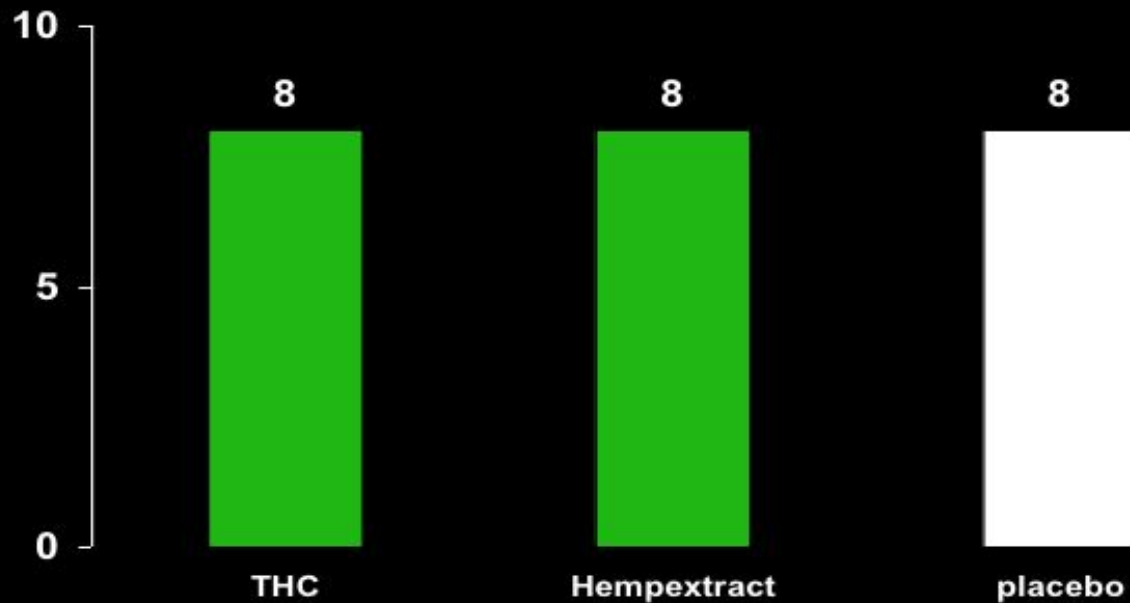
a panacea ! ?

Sorry, I have led you astray...



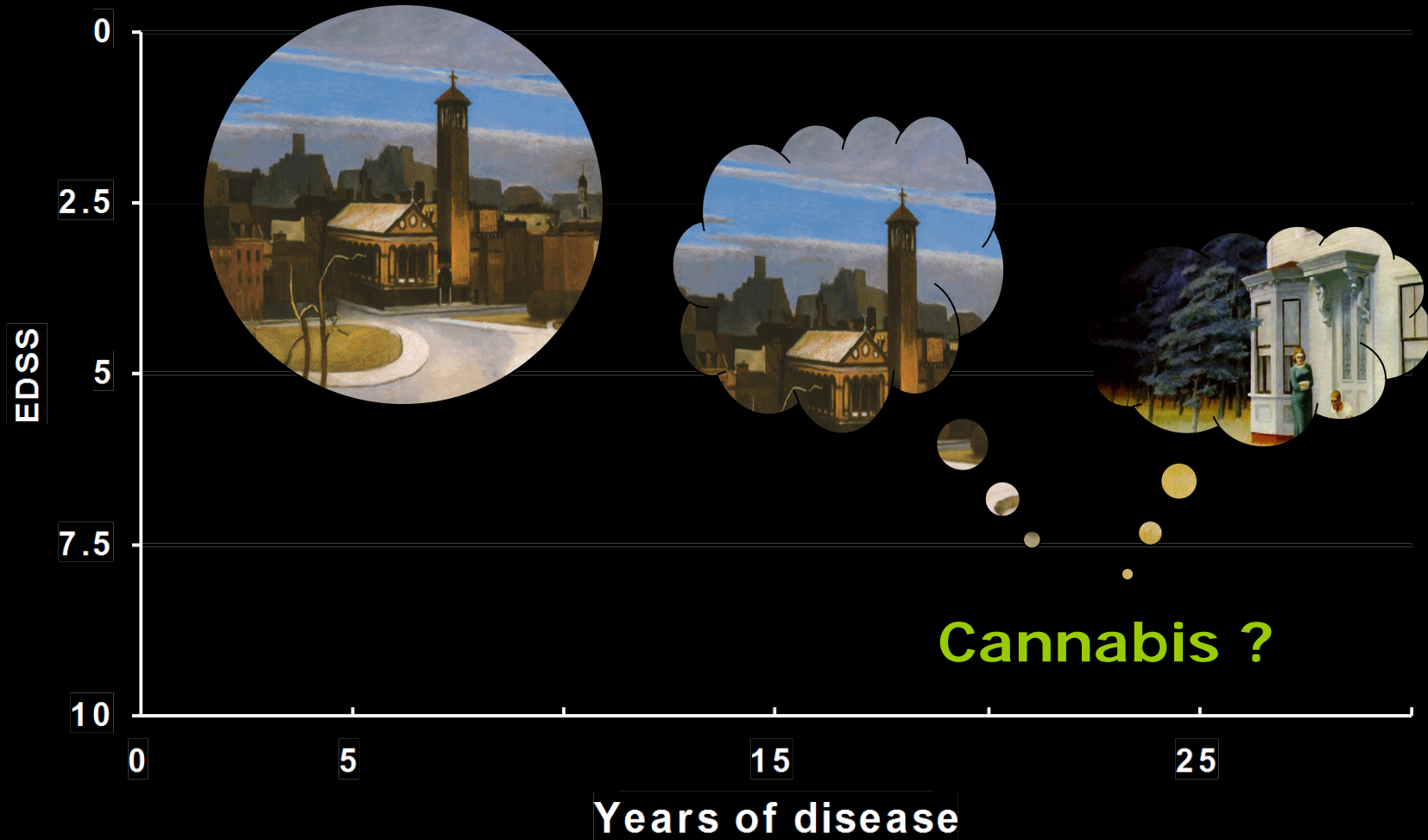
In the follow up study there was no difference in the relapse rate between THC and Placebo

Zajicek J.P. et al. *JNNP* 2005



CUPID Study 2008-2011 in the UK with 500 PwMS (2Mio £)

Cannabinoid use in progressive inflammatory
brain disease



CUPID Study 2008-2011 in the UK with 500 PwMS (2Mio £)

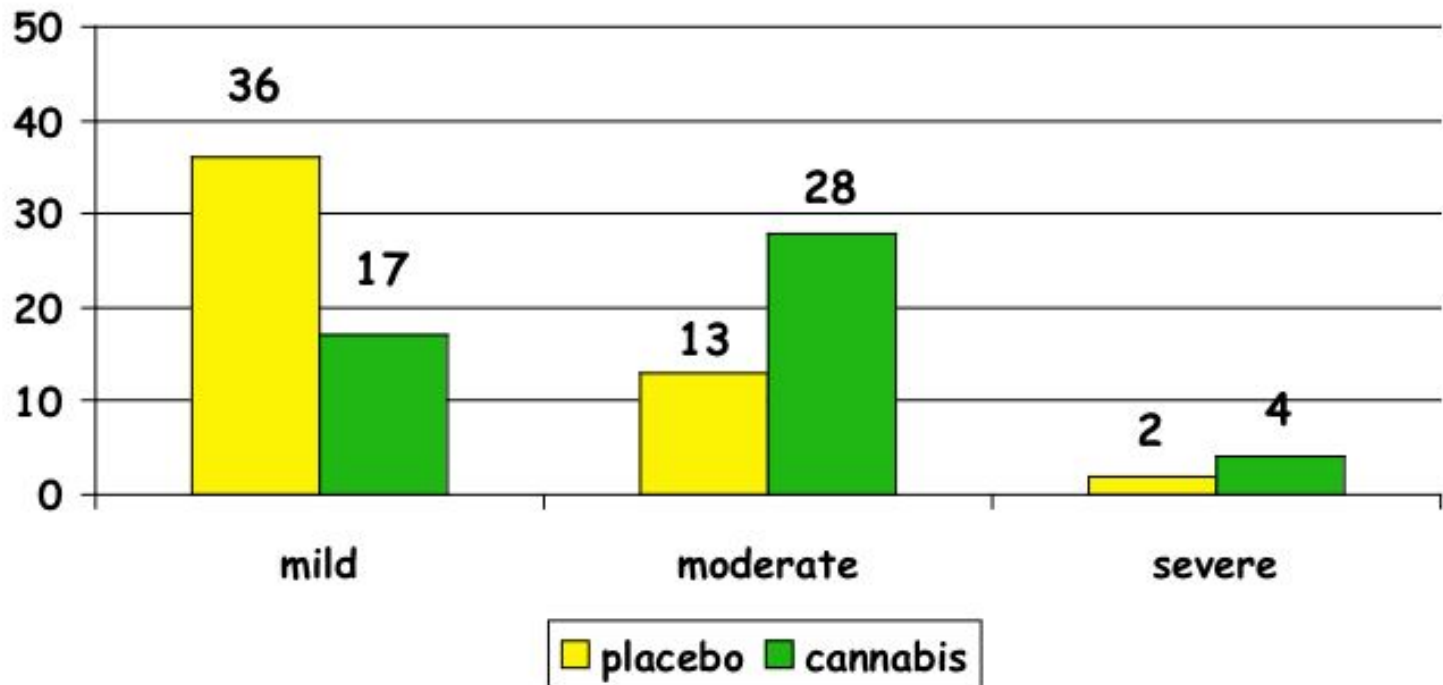
Disease progression could not be stoped ☹



Spasticity as the primary outcome measure was not significantly reduced

Study	n	Ashworth	Spasm/ well being
Ungerleider 1987	13	ns	improved
Killestein 2002	16	ns	worse with THC
Zaijcek 2003	667	ns	improved
Vaney 2004	57	ns	Only trends in favour of THC

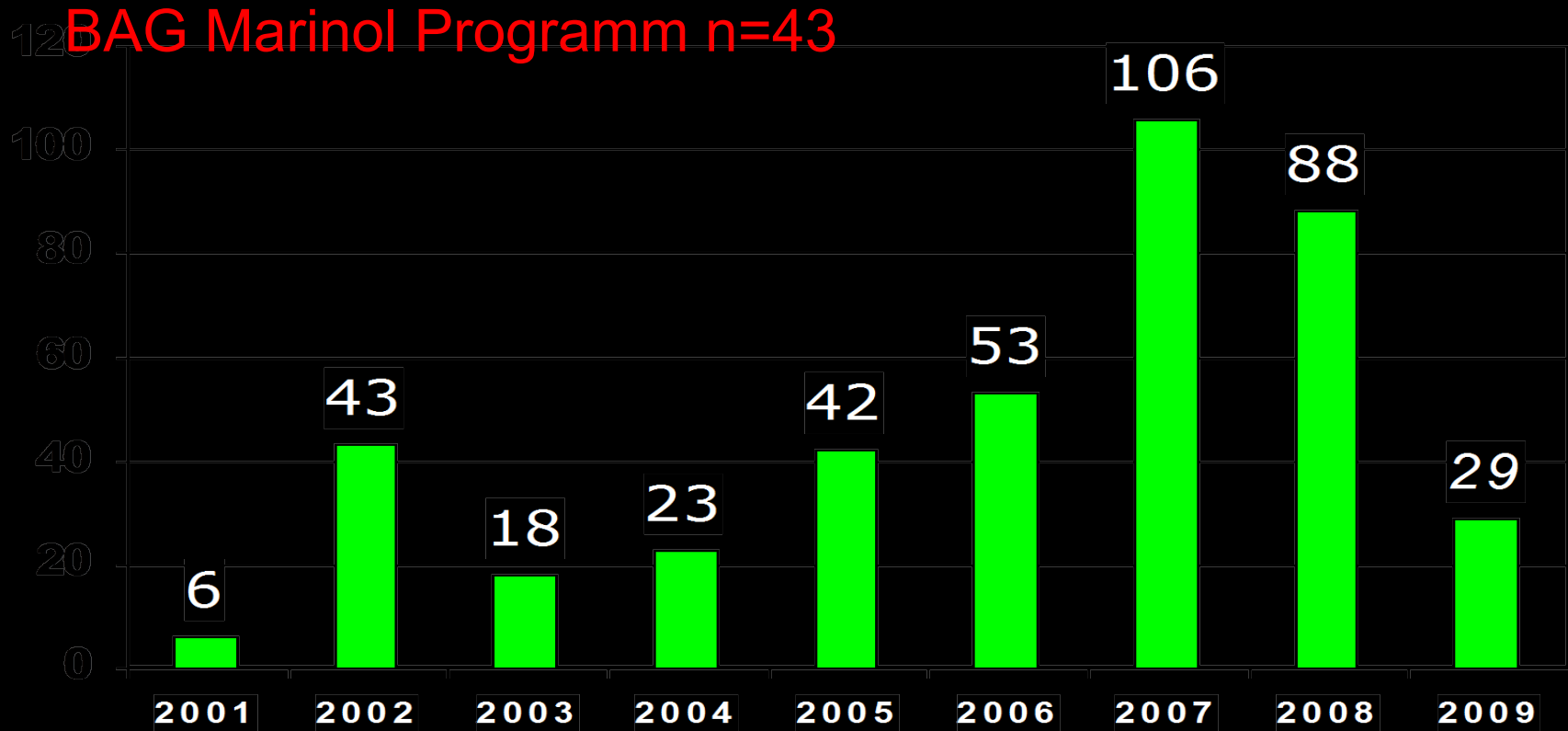
Side effects were more pronounced in the cannabis group !



Drop out rate = 12 % (7 / 57)

Reduced the dose = 26 % (13 / 50)

Devenir des commandes de thé de chanvre (n = 218)



126 of the 843 patients seen in our Rehab Clinic in the last 5 years told us about their hemp consumption

5 died

5 not reached by telephone

116 telephone interviews

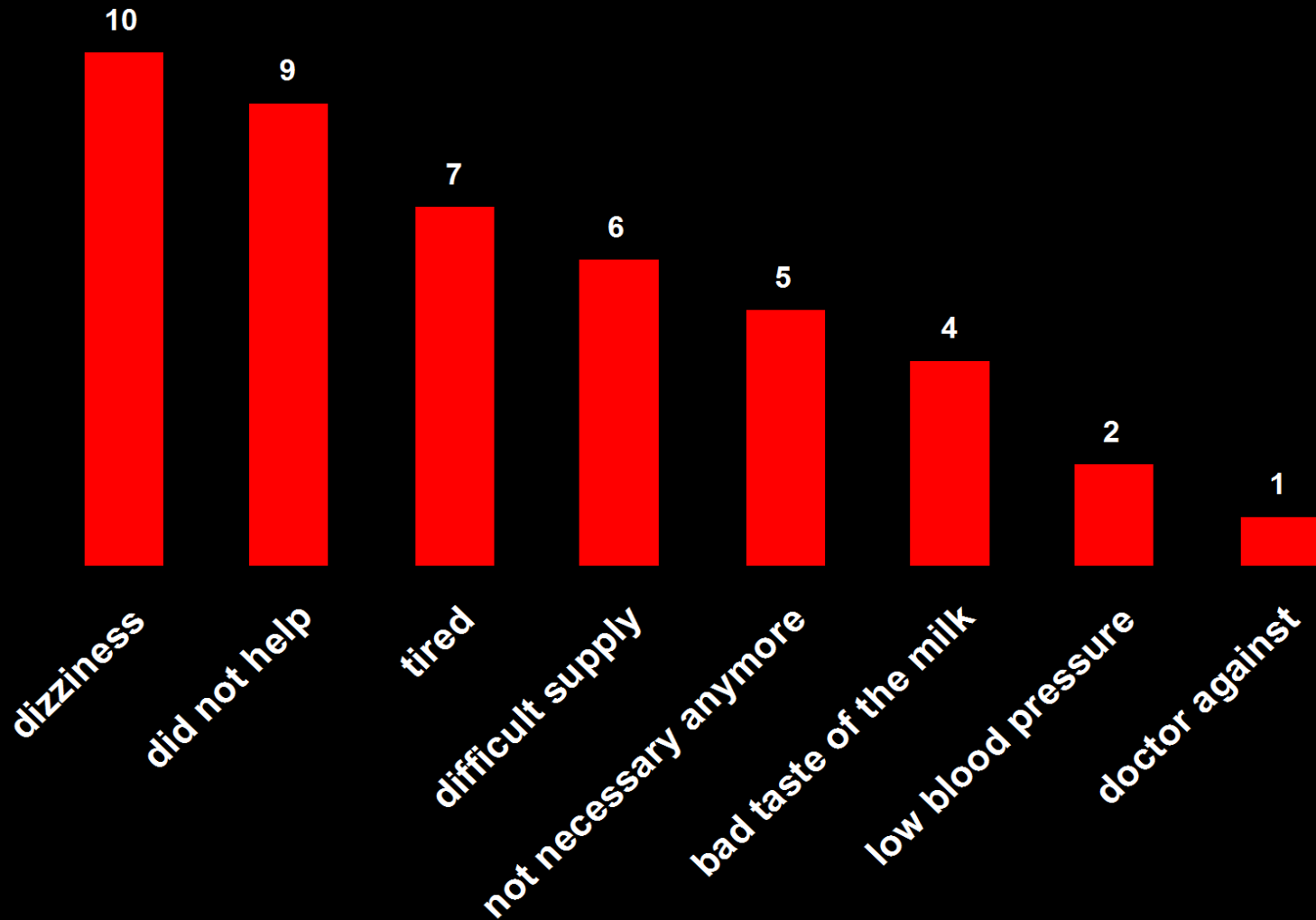
6 „no comment“

110 useful answers

There seems to be a tendency that the more disabled persons are more motivated to continue the treatment

	continue	stopped
number	66	44
age	54.1	55.4
women	54%	57%
EDSS	6.8 ± 1.6	6.1 ± 1.9

Reasons for stopping Cannabis intake (44 patients)



Throwing the baby with the bath water



LE TEMPS

Général_1_09.08.2010

**Le cannabis
bientôt
vendu en
pharmacie?**

Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis.

Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P.

Oxford Centre for Enablement, Windmill Road, Oxford, OX3 7LD, UK. derick.wade@noc.nhs.uk

Abstract

OBJECTIVE: To determine the efficacy of Sativex (USAN: nabiximols) in the alleviation of spasticity in people with multiple sclerosis.

METHODS: The results from three randomized, placebo-controlled, double-blind parallel group studies were combined for analysis.

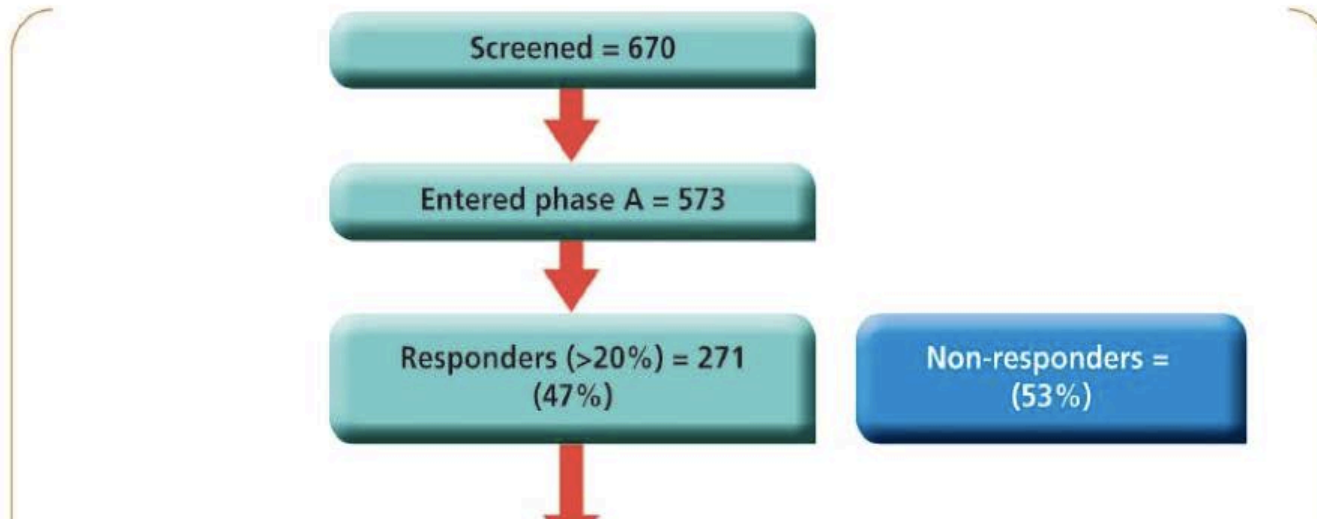
PATIENTS: 666 patients with multiple sclerosis and spasticity.

MEASURES: A 0-100 mm Visual Analogue Scale (VAS, transformed to a 0-10 scale) or a 0-10 Numerical Rating Scale (0-10 NRS) was used to measure spasticity. Patients achieving a > or =30% improvement from baseline in their spasticity score were defined as 'responders'. Global impression of change (GIC) at the end of treatment was also recorded.

RESULTS: The patient populations were similar. The adjusted mean change of the numerical rating scale from baseline in the treated group was -1.30 compared with -0.97 for placebo. Using a linear model, the treatment difference was -0.32 (95% CI -0.61, -0.04, $p = 0.026$). A statistically significant greater proportion of treated patients were responders (odds ratio (OR) = 1.62, 95% CI 1.15, 2.28; $p = 0.0073$) and treated patients also reported greater improvement: odds ratio 1.67 (95% CI 1.05, 2.65; $p = 0.030$). High numbers of subjects experienced at least one adverse event, but most were mild to moderate in severity and all drug-related serious adverse events resolved.

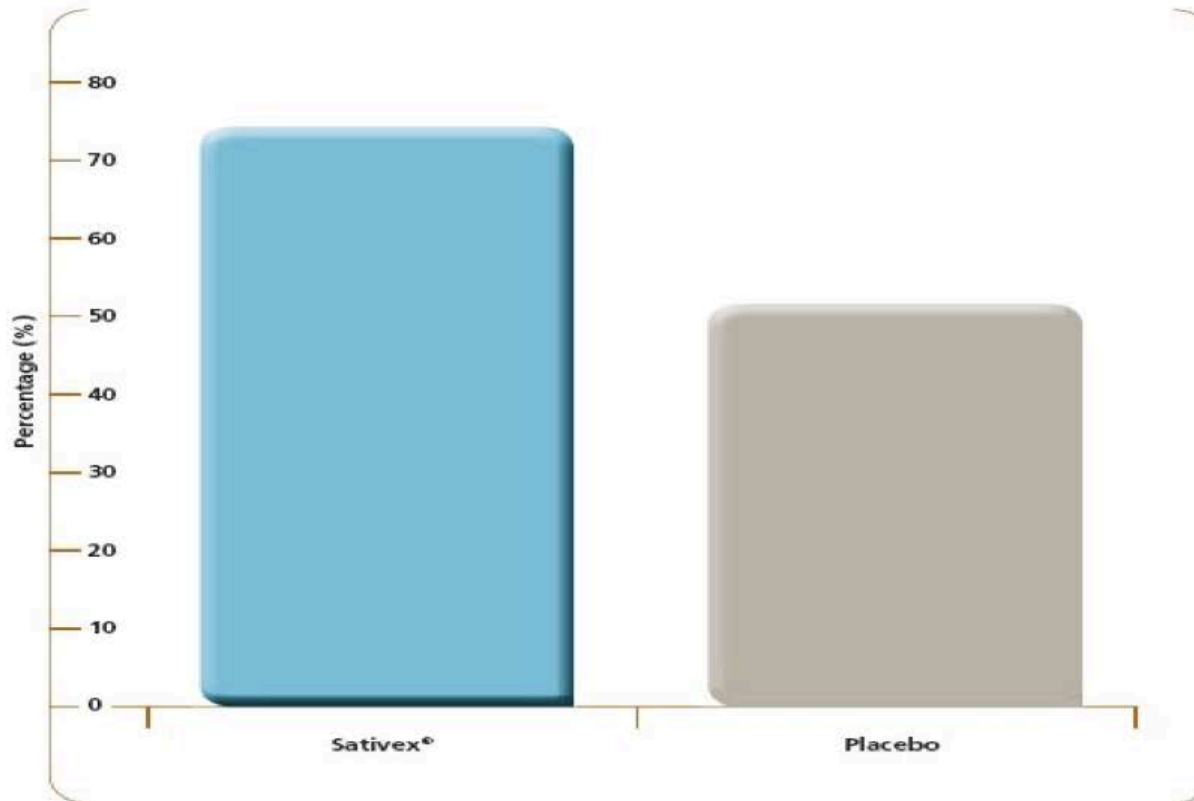
CONCLUSION: The meta-analysis demonstrates that nabiximols is well tolerated and reduces spasticity.

Sativex third pivotal clinical trial: Patients' disposition



Sativex third pivotal clinical trial results:

Patients improving $\geq 30\%$ from baseline at the 4 + 12th week



Novotna et al, European Journal of Neurology 2011

Original Investigation

Cannabinoids for Medical Use

A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity. There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy, weight gain in HIV infection, sleep disorders, and Tourette syndrome. Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.

JAMA. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358

Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology



Barbara S. Koppel, MD,

FAAN

John C.M. Brust, MD,

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of medical marijuana in several neurologic conditions.

MS:

(1) **Spasticity:** oral cannabis extract (OCE) is effective, and nabiximols and tetrahydrocannabinol (THC) are probably effective, for reducing patient-centered measures

(2) **Central pain or painful spasms** (including spasticity-related pain, excluding neuropathic pain): OCE is effective; THC and nabiximols are probably effective.

(3) **Urinary dysfunction:** nabiximols is probably effective for reducing bladder voids/day;

levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson disease. Oral cannabinoids are of unknown efficacy in non-chorea-related symptoms of Huntington disease, Tourette syndrome, cervical dystonia, and epilepsy. The risks and benefits of medical marijuana should be weighed carefully. Risk of serious adverse psychopathologic effects was nearly 1%. Comparative effectiveness of medical marijuana vs other therapies is unknown for these indications. *Neurology*® 2014;82:1556-1563



The therapeutic value of cannabinoids in
MS: real or imaginary ?

...ive drugs on the web building
a new species of indian spider
r BR et al. *Indian Med Sci* 1969; 10:550-8

Je vous remercie
pour votre attention



LSD

Cannabis

Mescaline

coffee

