

### CANNABIS MÉDICAL: DOSAGE ET AJUSTEMENT THÉRAPEUTIQUE

Alain Watier md, LMCC, FRCP(c)
Professeur titulaire de Gastroentérologie:
Université de Sherbrooke
Médecin consultant à Santé Cannabis

1

#### CONFLITS D'INTÉRÊTS



- Le programme de formation de Santé Cannabis est offert grâce à une subvention à l'éducation sans restriction accordée par Spectrum Therapeutics.
- La subvention de Spectrum permet d'offrir le programme sans frais à tous les médecins du québec.
- Les patients des médecins inscrits au programme de soins partagés ont aussi accès aux services d'éducation sans frais.
- Santé Cannabis offre aussi des services d'essais cliniques à l'industrie pharmaceutique en tant qu'organisme de recherche sous contrat (CRO).



© Santé Cannabis



#### CONFLITS D'INTÉRÊTS ANIMATEUR



Conférencier pour présentations sur le cannabis à des fins thérapeutiques (médecins, pharmaciens, résidents en pharmacie, infirmières, monde des affaires)

Membre du comité aviseur pour le cannabis à des fins thérapeutiques: Canopy Growth Corporation, Tilray, CannaSher

Conférences subventionnées par les producteurs autorisés de cannabis médical

Auteur de Webinaires sur le sujet



© Santé Cannabis

3

#### SANTÉ CANNABIS - SERVICES AUX PATIENTS



- Nous sommes une clinique médicale avec des médecins et des infirmières disponibles sur place.
- Nous offrons de la formation aux médecins avec notre programme de prescripteurs.
- Nous recrutons des patients pour participer à nos études et recherches.
- Nous avons 4 bureaux au Québec.
- Nous offrons aux patients la possibilité de s'impliquer, d'apprendre et d'être bien entourés.



© Santé Cannabis



#### **QUESTIONS IMPORTANTES**



- Patient rencontre les critères
- Pas de contre-indications
- Pas d'interactions Rx
- ATCD de consommation ?
- THC vs CBD
- Mode d'administration
- DIE vs BID vs TID
- Effets secondaires



© Santé Cannabis



#### ÉTABLIR UN BON PLAN DE SOINS



#### Avec le cannabis médical :

- Il n'y a pas de dose fixe bien connue par application
- Il n'y a pas de recette miracle
- La posologie demeure individualisée et repose dans une large mesure sur l'adaptation posologique
- Il faut régulièrement y aller par essais et erreurs



© Santé Cannabis

#### **RECOMMANDATIONS**



#### Aucune étude clinique actuellement

- Ni avec le cannabis frais, ni avec les huiles Tx
- Nos connaissances actuelles prennent en compte le THC et le CBD mais ignorent les autres cannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes (peut changer la donne pour un patient en particulier)

© Santé Cannabis



9

#### **RECOMMANDATIONS**



#### Impossible d'établir des lignes directrices précises

Chacun développe son expertise et la partage

Plusieurs publications et suggestions pratiques :

- Servent de point de référence
- Varient en fonction de la clientèle



#### **QUELQUES CONCEPTS**

- Il n'est pas nécessaire de se sentir « high » pour bénéficier des effets positifs du cannabis médical. Les patients n'aiment pas se sentir «high»
- La réponse symptomatique précède l'expérience d'euphorie
- Une fois la dose optimale acquise, elle demeure habituellement stable
- L'escalade des doses n'est pas nécessaire
- Lors de l'instauration du traitement et durant la phase d'ajustement, on ne change pas la médication actuelle des patients



© Santé Cannabis

11

#### PRINCIPAUX CANNABINOÏDES

# \*\*\*\*\*

#### THC

- Agoniste partiel CB1, CB2
- Effet intoxicant (euphorisant)
- Analgésique
- Antiémétique
- Antispasmodique, relaxation
- Anti-inflammatoire
- Stimulant de l'appétit
- Anxiolytique (biphasique)
- Aide au sommeil (biphasique)HyperTA, tachycardie
- Paranoïa, anxiété, dépression

#### CBD

- Antag./inverse ag. peu affine CB1, CB2
- Non-intoxicant (pas d'abus)
- Antiépileptique
- Neuroprotecteur, neuroréparateur
- antioxydant
- Anti-inflammatoire
- Analgésique léger
- Anxiolytique, antidépresseur
- Réduit la spasticité
- Antipsychotique
- Antiémétique



© Santé Cannabis

#### PHARMACOCINÉTIQUE

Selon les différents modes d'administration de cannabis médical, une dose peut durer plus ou moins longtemps:

Produit	Huile	Capsules	Spray oromucosal	Cannabis séché
Administration	orale	orale	oromucosale	inhalation
Exemple				
Délais d'action:	1-2 heures	1-2 heures	30 min-1 heure	5-15 minutes
Durée des effets	Longue 6-8 heures	Longue 6-8 heures	Moyenne 4-6 heures	Courte 2-4 heures

© Santé Cannabis



SANTI CANNAB

13

#### **HUILE DE CANNABIS**

- Riche en CBD: < 1 mg/ml de THC / De 20 à 25 mg/ml de CBD
- Ratio 1:1 : De 10 à 12.5 mg/ml de THC / De 10 à 15 mg/ml de CBD
- Riche en THC: De 20 à 25 mg/ml de THC / < 1 mg/ml de CBD



#### CANNABIS SÉCHÉ



- Riche en CBD: < 1 % de THC / De 5 à 20% de CBD
- Ratio 1:1 : De 5 à 15% de THC / De 5 à 15% de CBD
- Riche en THC: De 10 à 28% de THC / < 1 % de CBD



© Santé Cannabis

15

#### **GÉLULES DE CANNABIS**



- Riche en THC: 10 mg de THC et < 0.7 de CBD</li>
   2.5 mg de THC et < 0.7 de CBD</li>
- Ratio 1:1: 10 mg de THC et 15 mg de CBD
   2.5 mg de THC et 2 à 4 mg de CBD
- Riche en CBD: < 1mg de THC et 5 mg de CBD</li>
   < 1 mg de THC et 20 mg de CBD</li>



© Santé Cannabis

#### TITRATION ET DOSAGES / PRÉCAUTIONS



- ☐ Le patient naïf
- ☐ Le patient qui a déjà consommé du cannabis
- ☐ Le patient qui a déjà eu des ES en prenant du cannabis
- ☐ Le patient âgé
- ☐ Le patient qui présente plusieurs intolérances médicamenteuses
- ☐ Le patient polymédicamenté
- ☐ Le patient avec insuffisance hépatique sévère



© Santé Cannabis

17

#### DOSE MAXIMUM - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Études cliniques avec THC:

- Doses allant jusqu'à 25-28 mg de THC/jour chez des patients avec la sclérose en plaques (Zajicek et al. 2003, 2013)
- Doses de 20 à 40 mg de THC/jour ont été utilisées pour stimuler l'appétit chez des patients avec VIH (Bedi at al. 2010)

50 mg / jour

#### Études cliniques avec CBD:

- Doses de 75 à 600 mg CBD/jour chez des patients avec Parkinson (Crippa et al. 2019; Kluger et al. 2015)
- Pour l'anxiété, doses de 400 à 600 mg
   CBD/jour (Bergamaschi et al. 2011; Crippa et al. 2011)
- Chez des volontaires en santé, doses de 1500 à 6000 mg de CBD sans effet secondaire sérieux ou sévère (Taylor et al. 2018)



#### DOSE MAXIMUM – DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Études cliniques avec THC:

- Doses allant jusqu'à 25-28 mg de THC/jour chez des patients avec la sclérose en plaques (Zajicek et al. 2003, 2013)
- Doses de 20 à 40 mg de THC/jour ont été utilisées pour stimuler l'appétit chez des patients avec VIH (Bedi at al. 2010)

#### Études cliniques avec CBD:

 Enfants épileptiques (Dravet, Lennox-Gastaut) 20 mg / Kg / jour ad 50 mg / Kg / jour 2000-3000 mg / die

Dans un contexte médical, les doses de CBD peuvent être beaucoup plus grandes que les doses de THC



© Santé Cannabis

19



#### LENTEMENT ET SÛREMENT...

- Débuter avec de très faibles doses qui peuvent même parfois s'avérer efficaces pour le contrôle des symptômes
- Augmenter lentement pour atteindre une dose qui soulagera les symptômes sans pour autant causer des effets secondaires

© Santé Cannabis

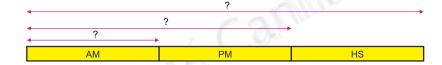


21

#### FRÉQUENCE DES DOSES

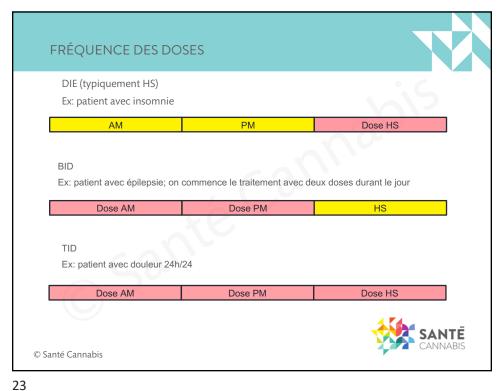
La fréquence des doses dépend bien sûr du symptôme à contrôler

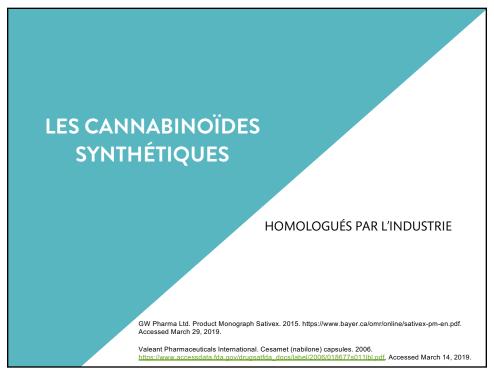
- présent à quel moment?
- dure combien de temps?





© Santé Cannabis





IL N'EST PLUS OBLIGATOIRE DE FAIRE L'ESSAI D'UN CANNABINOÏDE SYNTHÉTIQUE (NABILONE, CÉSAMET) AVANT D'UTILISER LE CANNABIS MÉDICAL

25



#### **NABILONE**



- Comprimé d'analogue de THC synthétique
- Médication d'ordonnance disponible à la pharmacie
- Indiqué pour les nausée et vomissement associés à la chimiothérapie
- · Peut aussi diminuer la douleur et améliorer le sommeil



© Santé Cannabis

27

#### **NABILONE**



- Dosage de 0.25, 0.5 et 1 mg
- La RAMQ ne paie pas les co de 0.25
- On débute avec un dosage de 0.25 mg HS pout les troubles de sommeil puis on poursuit en titration progressive
- Pour les problèmes de douleurs on commence souvent à 0.25 mg BID puis titration progressive
- Dosage maximal accepté: 6 mg/die en doses divisées



© Santé Cannabis

#### PRÉPARATION MAGISTRALE

- 0.5 mg de Nabilone dans 5 ml de sirop simple
- 0.25 mg correspond à 2.5 ml de la préparation
- Stable pour 30 jours à température de la pièce



© Santé Cannabis

29

# SATIVEX™ (NABIXIMOLS)

#### **SATIVEX**<sup>TM</sup>

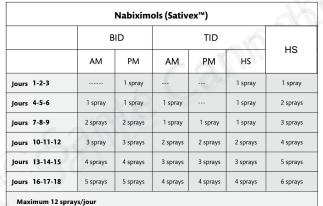
- Vaporisation orale de THC et CBD (extrait de cannabis naturel)
- Mélange THC-CBD 1:1 (2.7 mg CBD / 2.5 mg THC)
- Médication d'ordonnance disponible à la pharmacie
- Non couvert par la RAMQ (Ad \$700 / mois)
- 90 sprays par bouteille
- · Maximum de 12 sprays par jour
- Indiqué pour les douleurs neuropathiques reliées à la SEP
- · Indiqué pour les douleurs modérées/graves reliées à un cancer avancé



© Santé Cannabis

31

#### LA TITRATION - Nabiximols (Sativex™)



(Voir la monographie du produit)





HUILES DE CANNABIS

33

Les concentrations en mg / ml des produits des producteurs autorisés diffèrent; veillez donc consulter la fiche de chaque produit sur le site Web des producteurs autorisés pour obtenir les concentrations précises

On essaie de conserver quelques minutes sous la langue l'huile de cannabis avant de l'avaler

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL HUILES DE CANNABIS



Pour les patients n'ayant aucune expérience ou une expérience limitée avec le cannabis

#### Huile riche en CBD

• Commencer par 5 mg de CBD et augmenter de 2,5 mg de CBD tous les 3 jours

Certains auteurs commencent avec des doses plus élevées de CBD pour rapidement atteindre 20 mg TID



© Santé Cannabis

35

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL HUILES DE CANNABIS



Pour les patients n'ayant aucune expérience ou une expérience limitée avec le cannabis

#### Huile avec un ratio de THC:CBD équilibré

• Commencer par 2.5 mg de THC et 2.5 mg de CBD et augmenter de 2.5 mg de THC et CBD tous les 3 jours

Certains commencent à 1.25 mg de THC et CBD





Pour les patients n'ayant aucune expérience ou une expérience limitée avec le cannabis

#### Huile riche en THC :

• Commencer par 1,25 mg de THC et augmenter de 1,25 mg de THC tous les 3 jours

Certains commencent à 2.5 mg de THC DIE



© Santé Cannabis

37

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL HUILES DE CANNABIS



Commencer avec l'huile de CBD

(titration usuelle)

ad dose de 10mg

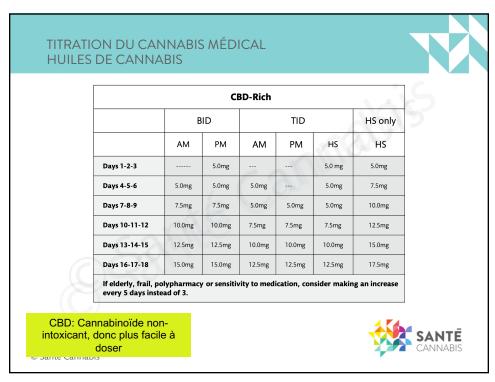
puis ajouter huile de THC

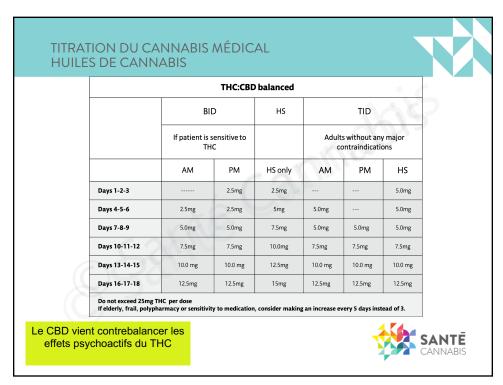
(titration usuelle)

pour avoir une réponse clinique satisfaisante

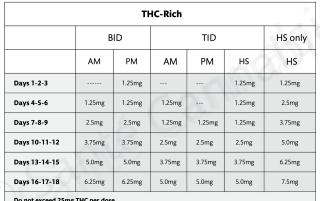


© Santé Cannabis









Do not exceed 25mg THC per dose
If elderly, frail, polypharmacy or sensitivity to medication, consider making an increase every 5 days
instead of 3.

THC: Précautions par rapport à ses effets psychoactifs



© Jante Cannabi

41

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL HUILES DE CANNABIS



Pour les patients plus âgés, sensibles ou fragiles

- Titration plus lente ad 5 jours
- Surveiller attentivement les effets secondaires
- Considérer une fréquence d'administration 1-2 fois par jour seulement

SANTĒ CANNABIS

© Santé Cannabis

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL HUILES DE CANNABIS



Pour les patients qui consomment déjà ou qui ont plus d'expérience

- Considérer utiliser la même approche qu'avec les patients inexpérimentés, mais en plus rapide
- Augmentation des doses chaque jour plutôt qu'aux 3 jours
- Envisager de réduire le THC et/ou d'augmenter le CBD si le patient a des effets secondaires

© Santé Cannabis

43

#### **CONVERSION MG EN MILILITRES**



Lorsque le plan de traitement a été déterminé ...

Si une huile de cannabis est prescrite

il faudra convertir la dose à prendre en mL puisque le patient va mesurer sa dose en volume (avec une seringue).



© Santé Cannabis



#### CONVERSION MG EN MILILITRES



Si vous voulez prescrire 2.5 mg de THC d'une concentration de 25 mg / ml  $\,$ 

Le patient devra prendre avec une seringue une dose de 0.1 ml



© Santé Cannabis

45

#### TABLEAU DE TITRATION EN MILLILITRES

THC-Rich									
	BID		TID			HS only			
	AM	PM	АМ	PM	HS	HS			
Days 1-2-3		0.05mL			0.05mL	0.05mL			
Days 4-5-6	0.05mL	0.05mL	0.05mL	3//	0.05mL	0.1mL			
Days 7-8-9	0.1mL	0.1mL	0.05mL	0.05mL	0.05mL	0.15mL			
Days 10-11-12	0.15mL	0.15mL	0.1mL	0.1mL	0.1mL	0.2mL			
Days 13-14-15	0.2mL	0.2mL	0.15mL	0.15mL	0.15mL	0.25mL			
Days 16-17-18	0.25mL	0.25mL	0.2mL	0.2mL	0.2mL	0.3mL			

If elderly, frail, polypharmacy or sensitivity to medication, consider making an increase every 5 do instead of 3.

THC: Attention à ses effets psychoactifs



Certains intervenants aiment débuter uniquement avec de l'huile de cannabis CBD.

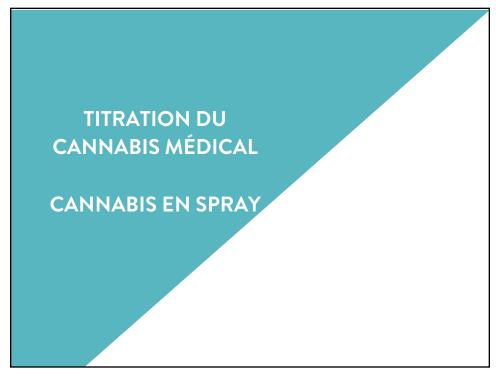
Ils vont par la suite y ajouter une huile de cannabis THC-CBD dans un rapport 1:1

Ils complèteront si nécessaire par une huile de cannabis THC

47







# ATOMISATION ORALE - CANNABIS EN SPRAY MODE D'ADMINISTRATION

- Débuter par 1 vaporisation sous la langue PRN ad 4 fois par jour au besoin selon les symptômes
- · Maximum de 4 activations par dose



© Santé Cannabis

51

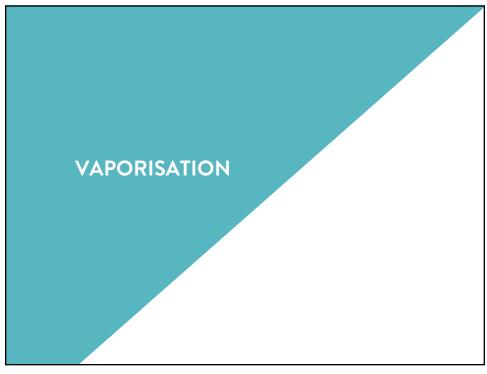
# TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL

CANNABIS SÉCHÉ INHALÉ

LE CANNABIS SÉCHÉ VAPORISÉ DEVRAIT ÊTRE CONSIDÉRÉ COMME UN COMPLÉMENT AU CANNABIS PRIS PAR LA BOUCHE ON DEVRAIT LE CONSIDÉRER COMME UNE ENTREDOSE

53

ON NE PRESCRIT PAS DE CANNABIS SÉCHÉ À FUMER









#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL CANNABIS SÉCHÉ INHALÉ



- Commencer avec une seule inhalation
- Il n'est pas nécessaire de garder pour une longue période l'inhalation de vapeur
- Faire une pause de 15-30 minutes (Évaluer les effets bénéfiques/indésirables)
- Augmenter graduellement le # d'inhalations Q 15-30 min pour atteindre une dose qui contrôlera les symptômes sans donner d'effets secondaires



© Santé Cannabis

59

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL CANNABIS SÉCHÉ INHALÉ



- Pour les patients inexpérimentés, considérer de jour un produit avec un ratio de THC et de CBD équilibré. Prévoir en soirée un produit avec un ratio de THC et de CBD équilibré ou un produit riche en THC
- Si le contrôle des symptômes est inadéquat après 10 inhalations, il faut changer de sorte de cannabis et ré-évaluer la situation



#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL CANNABIS SÉCHÉ INHALÉ



- Après avoir déterminé le # idéal d'inhalations, on peut répéter les périodes de vaporisations Q 4-6 heures
- Si le patient vaporise à toutes les 4 heures, il faut optimiser le traitement le base en réajustant le dosage d'huile de cannabis tout en essayant de limiter les épisodes de vaporisations PRN

© Santé Cannabis



61

#### TITRATION DU CANNABIS MÉDICAL CANNABIS SÉCHÉ INHALÉ



Pour diminuer les effets secondaires:

- Réduire le # d'inhalations
- Ne pas retenir sa respiration durant l'inhalation
- Changer de sorte de cannabis (ajout de CBD)



Ne pas oublier qu'un même patient peut utiliser ses huiles et vaporiser durant la même journée

63

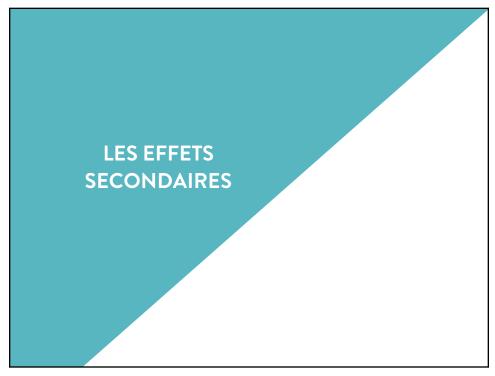
#### JOURNAL DE BORD



Il serait idéal que le patient maintienne un calendrier des changements de dosages ainsi qu'un journal de bord pour noter les bénéfices et les effets secondaires ressentis











# ACTIONS À PRENDRE EN FONCTION DES EFFETS SECONDAIRES:

Effets secondaires observés	Augmenter la dose lentement	Diminuer la dose de THC	Augmenter la dose de CBD	Changer le moment de l'administration des doses	Reprendre le traitement après la période d'interruption*
Troubles cognitifs	x	X	x		x
Anxiété	x	X	x		x
Euphorie			x		x
Sensation de léthargie, de faiblesse ou d'inconfort général		x		х	х

\*Recommencer le traitement à une dose plus faible



© Santé Cannabis

69

#### **EN CONCLUSION**



- Attention aux patients naïfs / âgés
- Essayer d'éviter l'effet euphorisant du THC
- Favoriser la vaporisation selon le principe de l'interdose
- Penser au moment d'administration
- Start low, go slow and stay low
- Essai thérapeutique raisonnable: 3 mois
- Penser au coût



© Santé Cannabis



# Bibliographie (1/2)

Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, et al. Efficacy and Tolerability of High-Dose Dronabinol Maintenance in HIV-Positive Marijuana Smokers: A Controlled Laboratory Study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212(4):675-686. doi:10.1007/s00213-010-1995-4

Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219-1226. doi:10.1038/npp.2011.6

Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. aem. <a href="https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html">https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html</a>. Published October 12, 2018. Accessed December 21, 2018.

Crippa, JA, Derenusson, GN, Ferrari TB, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder- a preliminary report.pdf. *J Psychopharmacol*. 2011.

https://www.theroc.us/researchlibrary/Neural%20basis%20of%20anxiolytic%20effects%20of%20cannabidiol%20(CBD)%20in%20generalized%20social%20anxiety%20disorder-%20a%20preliminary%20report.pdf. Accessed August 19, 2019.

Crippa JAS, Hallak JEC, Zuardi AW, Guimarães FS, Tumas V, dos Santos RG. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):121-133. doi:10.1007/s00406-019-00982-6

Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. Annals of Palliative Medicine. 2018;7(4):463-477-477. <a href="http://apm.amegroups.com/article/view/20097">http://apm.amegroups.com/article/view/20097</a>. Accessed August 2, 2019.

GW Pharma Ltd. Product Monograph Sativex. 2015. https://www.bayer.ca/omr/online/sativex-pm-en.pdf. Acc 29, 2019.



#### Bibliographie (2/2)

Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The Therapeutic Potential of Cannabinoids for Movement Disorders. *Mov Disord*. 2015;30(3):313-327. doi:10.1002/mds.26142

MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;49:12-19. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004

Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1053-1067. doi:10.1007/s40263-018-0578-5

Valeant Pharmaceuticals International. Cesamet (nabilone) capsules. 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf. Accessed March 14, 2019.

Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2003;362(9395):1517-1526. doi:10.1016/S0140-6736(03)14738-1

Zajicek J, Ball S, Wright D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):857-865. doi:10.1016/S1474-4422(13)70159-5



© Santé Cannabis