

## Les cannabinoïdes dans l'Autisme :

**Dr Christian Sueur**

**GRECC (Groupe de Recherches et D'Etudes Cliniques sur les Cannabinoïdes)**

Aout 2018

Certains parents, surtout aux USA<sup>1</sup>, ont adopté depuis le début des années 2000, le cannabis comme traitement médical pour calmer leurs enfants autistes violents et agités, ou présentant des comportements d'automutilation.

Au Canada également, des parents militent pour obtenir l'autorisation de traiter leur enfant autiste avec des cannabinoïdes.<sup>2</sup>

Il en est de même en Israël.<sup>3</sup>

Il existe très peu de littérature sur le sujet, et à notre connaissance, aucune étude clinique randomisée.<sup>4</sup>

Les questions cliniques et thérapeutiques complexes que posent les comportements d'automutilation chez nos patients autistes constitue un véritable défi : le CBD et d'autres cannabinoïdes pourraient donc constituer, aux cotés des thérapies humanistes, psychodynamiques et institutionnelles, des outils pharmacologiques intéressants.<sup>5</sup>

L'effet positif attribué aux cannabinoïdes dans le traitement de certains symptômes psycho-comportementaux des Troubles du Spectre Autistique, est attribué à l'augmentation du taux d'anandamide circulant, qui serait en quantité inférieure chez les sujets autistes.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> RIMLAND B., Marijuana thérapeutique : un traitement intéressant pour l'autisme?, *Autism Research Review International*, 2003, 17, 1 3-4.

<sup>2</sup> <https://www.cbc.ca/news/canada/toronto/mom-of-daughter-with-severe-autism-says-cannabis-therapy-is-heaven-sent-1.4440936>

<sup>3</sup> <https://eu.usatoday.com/story/news/world/2017/04/25/marijuana-pot-treatment-children-autism-cannabis-oil/100381156>

<sup>4</sup> KRUGER T., CHRISTOPHERSEN E. : An Open Label Study of the Use of Dronabinol (Marinol) in the Management of Treatment-resistant Self-Injurious Behavior in 10 Retarded Adolescent Patients, *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2006, 27, 5, 433.

KURZ R., BLAAS K. : Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism : A prospective single-case-study with an early infantile autistic child, *Cannabinoids*, 2010, 5, 4, 4-6.

BOU KHALIL R. : Would some cannabinoids ameliorate symptoms of autism ?, *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2012, 21, 237-238.

<sup>5</sup> KRUGER T., et al.

<sup>6</sup> KARHSON D.S. et al. : Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder, *Molecular Autism*, 2018, 12, 9, 18.

Des modèles animaux d'autisme permettent désormais d'étudier les dysfonctionnements du système endocannabinoïde *in vivo*,<sup>7</sup> et l'efficacité et la tolérance des traitements cannabinoïdes, dont le CBD.

Plus largement, les troubles « psychotiques » aussi bien chez les enfants, les adolescents que les adultes paraissent liés à des particularités dysfonctionnelles du système endocannabinoïde,<sup>8</sup> en lien avec des processus immunologiques dysfonctionnels.<sup>9</sup>

Une étude américaine récente<sup>10</sup> suggère que « l'oxytocin-driven anandamide signaling » pourrait être défectueux dans les TSA, et le fait que la possibilité pharmacologique de corriger ce dysfonctionnement par des cannabinoïdes constituerait une piste thérapeutique prometteuse.

---

<sup>7</sup> ONAIVI E.S., BENNO R., HALPERN T., MEHANOVIC M. et al. : Consequences of Cannabinoid and Monoaminergic System Disruption in a Mouse model of Autism Spectrum Disorders, *Current Neuropharmacology*, 2011, 9, 209-214.

BELZUNG C, LEMAN S., VOUREC'H, ANDRES C. : Rodents model for autism : a critical review, *Drug Discovery Today : Disease Models*, 2005, 2, 93-101.

SALA M., BRAIDA D., LENTINI D. et al. : Pharmacological rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice : a neurobehavioral model of autism, *Biological Psychiatry*, 2011, 69, 875-882.

<sup>8</sup> BRIGIDA A.L., SCHULTZ S., CASCONI M. et al. : Endocannabinoid Signal Dysregulation in Autism Spectrum Disorders : A Correlation Link between Inflammatory State and Neuro-Immune Alterations, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18, 1425, 13 p.

HABIB S.S., AL-REGAIEY K., BASHIR S., IQBAL M. : Role of Endocannabinoids on Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder Prevention, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11, 6, 3p.

SINISCALCO D., SAPONE A., GIORDANO C et al. : Cannabinoid receptor type 2, but not type 1, is up-regulated in peripheral blood mononuclear cells of children affected by autistic disorders, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2013, 43, 2686-2695.

<sup>9</sup> VARGAS D.L., NASCIMBENE C., KRISHNAN C., ZIMMERMAN A.W., PARDO C.A. : Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism, *Annals of Neurology*, 2005, 57, 1, 67-81.

GARBETT K., EBERT P.J., MITCHELL A. et al. : Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism, *Neurobiology of Disease*, 2008, 30, 303-311.

LI X., CHAUHAN A., SHEIKH A.M., PATIL S. et al. : Elevated immune response in the brain of autistic patients, *Journal of Neuroimmunology*, 2009, 207, (1-2), 111-116.

CAREAGA M., Van De WATER J., ASHWOOD P. : Immune dysfunction in autism : a pathway to treatment, *Neurotherapeutics*, 2010, 7, 3, 283-292.

CAREAGA M., ASHWOOD P. : Autism spectrum disorder : from immunity to behavior, *Methods in Molecular Biology*, 2012, 934, 219-240.

MEAD J., ASHWOOD P. : Evidence supporting an altered immune response in ASD, *Immunology Letters*, 2015, 163, 1, 49-55.

XU N., LI X., ZHONG Y. : Inflammatory cytokines : potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders, *Mediators of Inflammation*, 2015.

<sup>10</sup> WEI D., LEE D., COX C., KARSTEN C., PIOMELLI D. et al. : Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward, *PNAS*, 2015, 112, 5, 14084-14089.

Les cannabinoïdes paraissent ainsi constituer des traitements intéressants, dépourvus des effets indésirables neuro-endocriniens habituellement rencontrés avec les traitements neuroleptiques, dans les situations cliniques avec agitation et violence comportementale auto et/ou hétéro-agressive, où les prescriptions de neuroleptiques s'avèrent souvent nécessaires, aussi bien en Institution de soins, qu'au domicile.

Deux études cliniques viennent de débiter dans ce champ de recherche :

- En Israël, en 2016, au Shaare Zedek Medical Center, Jérusalem, (Dr Adi Aran), l'essai clinique NCT02956226 intitulé « *Cannabinoids for Behavioral Problems in Children with ASD (CBA)* » a pour objet d'étudier la sécurité, la tolérance, et l'efficacité d'une association de cannabinoïdes (CBD + THC, avec un ration de 20 pour 1) pour traiter les symptômes comportementaux chez des enfants et des adolescents avec des Troubles du Spectre Autistiques. Il s'agit d'une étude en double-aveugle, randomisée et placebo-contrôlée, avec crossover.
- Aux USA, en 2018, à l'United States Department of Defense – Montefiore Medical Center (Dr E. Hollander), l'essai clinique NCT03202303, intitulé « *Cannabidivarin (CBDV) versus Placebo in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD)* » a pour objectif d'étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi du Cannabidivarin (CBDV) chez des enfants présentant un Trouble du Spectre Autistique, sur une cohorte de 100 sujets.

Des essais cliniques vont également débiter aux USA (avril 2018), au Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR) de l'UC de San Diego (Pr Igor Grant et David A. Brenner).<sup>11</sup>

Une déficience du système endocannabinoïde est également suspectée le syndrome de l'X fragile.<sup>12</sup>

Une étude est actuellement menée par Daniele Piomelli, aux USA (UC Irvine) et Olivier Manzoni, en France (INSERM), avec pour objet d'étudier la possibilité que des traitements à base de cannabinoïdes puissent traiter l'anxiété et les troubles cognitifs chez des sujets ayant un syndrome de l'X Fragile. L'étude examine l'endocannabinoïde 2-AG, qui active la transmission synaptique, considérée comme déficiente chez les sujets présentant un syndrome de l'X Fragile.<sup>13</sup>

---

<sup>11</sup> <http://www.newswise.com/articles/uc-san-diego-receives-4.7m-gift-for-medical-cannabis-research>

<sup>12</sup> BUSQUETS-GARCIA A., GOMIS-GONZALES M., GUEGAN T. et al. : Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome, *Nature Medicine*, 2013, 19, 5, 603-607.

FOLDY C., MALENKA R.C., SUDHOF T.C. : Autism-associated neurologine-3 mutations commonly disrupt tonic endocannabinoid signaling, *Neuron*, 2013, 78, 3, 498-509.

<sup>13</sup> MILES K. : Marijuana-like Chemical May Help Autism and X Fragile Syndrome Symptoms, 2012.

Pour le **syndrome de l’X Fragile**, le laboratoire Zynerva Pharmaceutical (USA) produit un gel de CBD (ZYN002) pour l’usage transdermal. Ses indications thérapeutiques proposées sont le syndrome de l’X Fragile, l’épilepsie focale rebelle de l’adulte, et les encéphalopathies développementales avec épilepsie. Cette formulation est actuellement testée dans un essai « open-label » de Phase II pour le syndrome de l’X Fragile. Les recommandations en termes de dosages, précisent une utilisation avec une dose de début de 50 mg/jour, et des augmentations de dose jusqu’à 250 mg/jour.<sup>14</sup>

Les cannabinoïdes sont également proposés dans d’autres troubles du développement de l’enfants, avec autisme et/ou retard mental, d’origine génétique, comme par exemple, le syndrome d’Aicardi<sup>15</sup> (maladie rare du développement du système nerveux caractérisé par la triade suivante : agénésie du corps calleux, lacunes chorioretiniennes et spasmes infantiles): un essai clinique intitulé « *open-label use of Highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes* » vient de débuter (2018), coordonné par le Pr O. Devinsky, avec du cannabidiol.

En l’état actuel de la recherche, des essais cliniques, et de leurs observations thérapeutiques, le seul cannabinoïde éligible au statut de « médicament orphelin » dans les pathologies évoquées ci dessus, est le cannabidiol (CBD) ; les données concernant le THC n’indiquent pas un potentiel clairement anxiolytiques, et ces effets secondaires psychodysléptiques constituent classiquement une « contre-indication » dans les pathologies mentales. Le CBD, par contre, a clairement un profil pharmacologique sédatif et anxiolytique, effets psychotropes qui constituent la base de son réel potentiel thérapeutique.

---

[http://www.huffingtonpost.com/2012/09/27/marijuana-chemical-autism-fragile-x\\_n\\_1920320.html](http://www.huffingtonpost.com/2012/09/27/marijuana-chemical-autism-fragile-x_n_1920320.html)

JUNG K.M., SEPERS M., PIOMELLI D., O.J. MANZONI et al.: Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome, *Nature Communications*, 2012, 3, 1080.

<sup>14</sup> [www.zynerva.com/wp-content/uploads/2018/07/NFXF-podium-presentation-7-11-18-FINAL-4-3.pdf](http://www.zynerva.com/wp-content/uploads/2018/07/NFXF-podium-presentation-7-11-18-FINAL-4-3.pdf)

<sup>15</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=50](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=50)

## Indications thérapeutiques du CBD :

Le Cannabidiol (CBD) dispose d'une pléthore d'actions, essentiellement neuropharmacologiques<sup>16</sup>, anti-convulsivantes<sup>17</sup>, sédatives, hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs<sup>18</sup>, anti-psychotiques<sup>19</sup>, anti-inflammatoires et neuroprotectives<sup>20</sup>.

---

<sup>16</sup> CONSROE P., SANDYK R. : Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders, in Murphy L., Bartke A. eds, *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*, Boca Raton, CRC Press, 1992, 459, 524.

CONSROE P. : Brain Cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders, *Neurobiological Diseases*, 1998, 5, 534-541.

Di MARZO V, MELCK D., BISOGNO T et al. : Endocannabinoids : endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action, *Trends in Neurosciences*, 1998, 21, 521-528.

SCUDERY C. ET AL. : Cannabidiol in medicine : a review of its therapeutic potential in CNS disorders, *Phytotherapy Research*, 2009, 23, 5, 597-602.

KOPPEL B.S., BRUST J.C., FIFE T. et al. : Systematic review : efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 2014, 82, 1556-1563.

MANERA C., ARENA C., CHICCA A. : Synthetic cannabinoid receptor agonist and antagonists : implication in CNS disorders, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2015, 10, 2 142-156.

BIH C.I. et al. : Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders, *Neurotherapeutics*, 2015, 12, 4, 699-730.

<sup>17</sup> WARE M.A., WANG T., SHAPIRO S. et al. : Smoked cannabis for chronic neuropathic pain : a randomized controlled trial, *Research - Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182, (14), 694-701.

ABRAMS D.I., COUEY P., SHADE S.B. et al. : Cannabinoid-Opioid Interaction in Chronic Pain, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2011, DOI : 10.1038/clpt.2011.188.

SOHLER N.L. et al. : Cannabis use is associated with Lower Odds of Prescription Opioid Analgesic Use among HIV-Infected Individuals With Chronic Pain, *Substances Use and Misuses*, 2018 Jan 17, 1-6.

<sup>18</sup> JIANG W. et al. : Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant-like effects, *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, (11), 3104-3116.

GAETANI S. et al. : The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic and antidepressant drugs, *International Review of Neurology*, 2009, 85, 57-72.

FOGACA M.V. et al. : Cannabinoids, Neurogenesis and Antidepressant Drugs : is there a Link ?, *Current Neuropharmacology*, 2013, 11, (3), 263-275.

CAMPOS A.C. et al. : Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders, *Frontiers in Pharmacology*, 2017.

<sup>19</sup> ZUARDI A.W. et al. : Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity, *Psychopharmacology*, 1991, 104, 2, 260-264.

ZUARDI A.W. et al. : Antipsychotic effects of cannabidiol, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, 56, 10, 485-486.

ZUARDI A.W. et al. : Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2006, 39, 421-429.

---

ZUARDI A.W. et al. : Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia, *Journal of Psychopharmacology*, 2006, 20, 5, 683-686.

ZUARDI A.W., CRIPPA J.A.S. et al. : A critical review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol : 30 Years of a translational Investigation, *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 5131-5140.

ZUARDI A.W., de SOUZA CRIPPA J.A., HALLACK J.A. et al. : The Anxiolytic Effects of Cannabidiol (CBD), December 2017.

LEWEKE F.M. et al. : Cannabidiol as an antipsychotic agent, *European Psychiatry*, 2007, 22, 1.

LEWEKE F.M., PIOMELLI D. et al. : Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia, *Translational Psychiatry*, 2012, 2, 3, e94.

ROHLEDER C., MULLER J. K., LANGE B., LEWEKE F.M. : Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A critical Review of the Evidence, *Frontiers in Pharmacology*, 2016.

LEWEKE F.M., MUELLER J.K., LANGE B., FRITZ S. et al. : Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia : Implications for Pharmacological Intervention, *CNS Drug*, 18 July 2018, doi.org/10.1007/s40263-018-0539-z.

MORGAN C.J.A., CURRAN V. : Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in peoples who use cannabis, *British Journal of Psychiatry*, 2008, 192, 306-307.

SEEMAN P. : Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2-High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose, *Translational Psychiatry*, 2016.

HAHN B. : The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users with recent-onset psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44, (1), 46-53.

RANGANATHAN M., de SOUZA D. et al. : Efficacy of Cannabidiol in the treatment of early psychosis, *Sixth Biennial SIRS Conference*, 2018.

BHATTACHARYYA S. : Cannabidiol As A Treatment In Different Stages Of Psychosis- Efficacy And Mechanisms, *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(suppl\_1), S27-S27.

McGUIRE P., ROBSON P. et al. : Cannabidiol (CBD) as an adjunctive Therapy in Schizophrenia : A multicenter Randomized Controlled Trial, *American Journal of Psychiatry*, 2018 March, 175, 3.

<sup>20</sup> NAGAYAMA T. et al. : Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures, *Journal of Neurosciences*, 1999, 19, 2987-2995.

MECHA M., MECHOULAM R. et al. : Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress, *Cell Death and Disease*, 2012, 3.

IUVONE et al. : Neuroprotective effect of Cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells, *Journal of Neurochemistry*, 2004, 89, 1, 134-141.

KARANIAN D.A., KARIM S.L., WOOD J.T., WILLIAMS J.S., et al. : Endocannabinoid enhancement protects against kainic acid-induced seizures and associated brain damage, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 322, 3, 1059-1066.

LAFUENTE H., ALVAREZ F.J., PAZOS M.R. et al : Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs, *Pediatric Research*, 2011, 70, 272-277.

« Le cannabidiol agit sur de nombreuses cibles. Malgré une très faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, le cannabidiol antagonise ces deux récepteurs et agit sur d'autres récepteurs cannabinoïdes. Il augmente la concentration de l'anandamide synaptique par inhibition de sa recapture et par l'hydrolyse de l'enzyme FAAH (fatty-acid amide hydrolase).

A coté du système endocannabinoïde, le cannabidiol agit sur d'autres systèmes tels que les récepteurs 5-HT1A et d'autres récepteurs opioïdes.

S'agissant des propriétés pharmacocinétiques, le cannabidiol est rapidement absorbé en administration orale avec un cycle entero-hépatique qui explique son effet prolongé et l'effet de rémanence. Il se fixe rapidement sur tous les tissus riches en graisse. Le métabolisme est hépatique. Il donne naissance à 33 métabolites qui ont été identifiés, le principal étant le 7-hydroxy-CBD, qui serait actif. Le cannabidiol est un puissant inhibiteur du CYP2D6 et du CYP2C19. L'élimination est lente et essentiellement biliaire.

D'autres effets ont également été observés dans une perspective thérapeutique, avec une ébauche de description du mécanisme d'action. L'effet anxiolytique a été le plus étudié, tant chez l'animal que chez le volontaire sain. Le cannabidiol agirait par agonisme du récepteur 5-HT1A et agoniste direct par inhibition du métabolisme des cannabinoïdes. Chez le volontaire sain, six études utilisant des doses variant de 400 à 600 mg ont été menées. L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A est également observée pour expliquer d'autres effets (antidépresseur et antioxydant).

Un effet proche des antipsychotiques a été observé. Le mécanisme d'action reste non élucidé. Le cannabidiol aurait un profil proche des antipsychotiques atypiques. Dans certains essais cliniques, il s'avère aussi efficace que l'amisulpride. »<sup>21</sup>

Le CBD produit également des effets thérapeutiques positifs démontrés par des études randomisées en double-aveugle, vis à vis des douleurs neuropathiques et de la spasticité, dans la sclérose en plaque<sup>22</sup>.

Chez l'enfant, de nombreux essais cliniques ont montrés l'efficacité, l'excellente tolérance, et l'absence de toxicité et d'effets indésirables, dans les épilepsies

---

NADAL X., Del RIO C., CASANO S., MUNOZ E. et al. : Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR $\gamma$  agonist with neuroprotective activity, *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174, 23, 4263-4276, doi : 10.1111/bph.14019.

PAZOS M.R., MOHAMMED N., LAFUENTE H. et al : Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxi-ischemic newborn pigs : role of 5HT(1A) and CB2 receptors, *Neuropharmacology*, 2013, 71, 282-291.

<sup>21</sup> DJEZZAR S. : Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du potentiel thérapeutique du cannabidiol (Avis), ANSM, séance n°11, *Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, Compte rendu de la séance du 25 juin 2015*, p17/25.

<sup>22</sup> GROTENHERMEN F. : Chanvre en Médecine. Redécouverte d'une plante médicinale. Guide pratique des applications thérapeutiques du Cannabis, du THC et du CBD, Edition Solanacée, 2017, p 92.

PERTWEE R. : Cannabinoids and multiple sclerosis, *Pharmacology & Therapeutics*, 2002, 95, 2, 165-174.

NIELSEN S., GERMANOS R., WEIER M. et al. : The use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis : a systematic Review of Reviews, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2018, 18, 8, 12 pp.

« résistantes » aux traitements anti-épileptiques classiques, en particulier dans les syndromes de Dravet et de Lennox –Gastaud<sup>23</sup>.

Plusieurs recherches et essais cliniques sur le « cannabis médical » s'orientent désormais vers le traitement de maladies pédiatriques, essentiellement dans le champ neuro-développemental, et comportemental.<sup>24</sup>

Le CBD a reçu un avis favorable pour sa désignation comme « **médicament orphelin** » dans les maladies rares suivantes :

- Le **Syndrome de Dravet** (COMP, Comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de septembre 2014).<sup>25</sup>
- L'**Asphyxie périnatale** (COMP, Comité des médicaments orphelins de l'Agence européenne des médicaments (EMA) de juin 2015).<sup>26</sup>

### Posologie :

Les études précédemment citées attestent positivement de l'absence de « réactions adverses » du CBD chez les enfants, aux doses utilisées.

Celles-ci vont de 2 à 25 mg/kg/j, soit 25 à 500 mg/jour (en deux prises matin et soir), par voie orale.<sup>27</sup>

Chez les adultes, les doses utilisées dans les essais cliniques vont de 40 à 800 mg/jour (les plus fortes doses quotidiennes étant administrées dans les schizophrénies).

Nous proposons donc de rester dans cette fourchette de doses, dans des essais cliniques chez des enfants présentant des TSA, avec des symptômes comportementaux difficiles à traiter autrement qu'avec des neuroleptiques.

Deux formes de cannabidiol peuvent être utilisées :

---

<sup>23</sup> VEZYROGLOU K., CROSS J.H. : Targeted Treatment in Childhood Epilepsy Syndromes, *Epilepsy, Current treatment Options Neurology*, 2016, 18, 29, 12 pp.

DEVINSKY O. : Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome, *New England Journal of Medicine*, 2017, 376, 2011-2020.

HAUSMAN-KEDEM M., MENASCU S., KRAMER U. : Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study, *Brains & Development*, 2018, in press.

<sup>24</sup> HADLAND S.E., KNIGHT J.R., HARRIS S.K. : Medical Marijuana : Review of the Science and Implications for Developmental Behavioral Pediatric Practice, *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2015, 36, 2, 115-123.

<sup>25</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP/Avis-et-recommandations-du-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-de-septembre-2014-Point-d-information>

<sup>26</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP/Avis-et-recommandations-du-Comite-des-medicaments-orphelins-COMP-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-de-juin-2015>

<sup>27</sup> GROTENHERMEN F. : CBD. Un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique, Edition Solanacée, Suisse, 2018, p 14.

- l'Epidiolex® (solution orale), produit par le Laboratoire anglais GW Pharmaceutical : suspension buvable, 100mg/ml (10 %), 1 à 25 mg/kg/jour en 2 prises.<sup>28</sup>
- Du CBD « full spectrum », concentré de CBD (extrait de variété de cannabis riches en CBD et pauvres en THC), associé avec les autres composants du chanvre, mais sans THC, à la dose de 2,5 mg par goutte, dans une solution d'huile de sésame (8%), produit par le Laboratoire suisse ILIS. (<http://www.ilis.ch>)

### Interactions et effets secondaires :<sup>29</sup>

Le CBD inhibe certains des effets du THC sur les récepteurs CB1, y compris les effets psychotropes « intoxicants », et l'augmentation de l'appétit.

Le CBD se lie au récepteur CB1, mais à un autre endroit que le THC. On parle de « modulation allostérique »<sup>30</sup>. Il est intéressant de noter que le CBD active apparemment le récepteur CB1 dans certaines conditions. Par exemple, la relaxation des vaisseaux sanguins par le CBD est basée sur une activation des récepteurs CB1 et des récepteurs vanilloïdes.<sup>31</sup>

Un blocage des effets du THC a également été observé chez les animaux. C'est essentiellement l'action anxiogène du THC qui est antagonisée, ainsi que « les difficultés de concentration », et « l'incohérence de la pensée » (effets psychodysléptiques).

De plus, le CBD bloque divers effets physiologiques du THC, comme l'augmentation de la fréquence cardiaque.

### Interactions médicamenteuses :

Pour être efficace, le CBD doit être administré à de fortes doses, en comparaison de celles obtenue par l'inhalation de fumée de marijuana.

Il est métabolisé dans le foie. Le CBD inhibe l'activité des enzymes responsables de la dégradation de divers médicaments. Ces enzymes comprennent le CYP2C19, le CYP2D6 ; il est lui dégradé par le CYP3A4.

Les médicaments dégradés par l'enzyme CYP2C19 pourraient ainsi être dégradés plus lentement et avoir un effet plus marqué s'ils sont pris avec du CBD.<sup>32</sup> Ces médicaments comprennent l'inhibiteur d'acide Pantoprazole et le Clobazam.

<sup>28</sup> <https://www.gwpharm.com/healthcare-professionals/research-trials/epilepsy>

<sup>29</sup> Idem p 63.

<sup>30</sup> LAPRAIRIE R.B., BAGHER A.M. et al. : Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor, *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172, 20, 4790-4805.

<sup>31</sup> STANLEY C.P., HIND W.H. et al. : Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation, *Cardiovascular Research*, 2015, 107, 4, 568-578.

<sup>32</sup> JIANG et al. , 2013.

Les médicaments dégradés par l'enzyme CYP2D6 sont dégradés plus lentement en présence de CBD, et ils ont donc un effet plus puissant; ce sont les inhibiteurs acides comme l'Omeprazole et la Risperdone.

Des médicaments inhibent l'enzyme CYP3A4 : le Ketoconazole, l'Itraconazole, le Ritonavir et la Clarithromycine ; ils peuvent donc ralentir la dégradation du CBD.

D'autres médicaments tels que le Phenobarbital, la Rifampicine, la Carbamazépine et la Phénytoïne accélèrent l'activité de l'enzyme CYP3A4 de sorte que le CBD se dégrade plus rapidement.

### Effets secondaires :

Une évaluation des études menées sur le CBD a montré que le cannabidiol est « présumé sans danger pour les humains et les animaux ». <sup>33</sup>

Plusieurs études indiquent que le CBD n'a pas d'effet toxique sur les cellules « non transformées », n'induit pas de changements dans l'apport alimentaire et la catalepsie, n'a pas d'effet sur les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, tension artérielle et température corporelle), n'affecte pas le tractus gastro-intestinal et n'altère pas les fonctions psychomotrices ou psychologiques.

Une synthèse d'études sur l'innocuité du CBD a permis de conclure « que l'innocuité du CBD a déjà été établie de nombreuses façons ». <sup>34</sup>

*« Un effet de sédation a été observé chez l'animal. Ces effets sont dose-dépendants : à forte dose, on observe une sédation tandis qu'à faible dose, on observe une perte du sommeil associée à une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens.*

*Sur le plan toxicologique, la DL50 a été étudiée chez le chien, le singe et la souris. Seule l'étude chez les singes décrit les effets observés (spasticité musculaire, dyspnée et arythmie avant le décès de l'animal). Pour la toxicité aiguë, des doses de 150 à 300 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse.*

*Les études de teratogénicité, de reproduction animale, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont rien révélé de particulier.*

*Il n'existe pas de données de surdosage chez l'homme. Des études ont fait état de doses allant jusqu'à plus de 1200 mg sans montrer d'effets indésirables significatifs. » <sup>35</sup>*

---

<sup>33</sup> BERGAMASHI M.M., QUEIROZ R.H., ZUARDI A.W., CRIPPA J.A. : Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent, *Current Drug Safety*, 2011, 6, 4, 237-249.

<sup>34</sup> IFFLAND K., GROTENHERMEN F. : An update on safety and side effects of Cannabidiol : a review of clinical data and relevant animal studies, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017, 2, 1, 139-154.

<sup>35</sup> DJEZZAR S. : Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du potentiel thérapeutique du cannabidiol (Avis), ANSM, séance n°11, Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, Compte rendu de la séance du 25 juin 2015, p17/25.