

Les cannabinoïdes dans l'épilepsie

C Marchal, Bordeaux



cannabis

- Extrait des feuilles de plantes diverses, appartenant à plusieurs souches, qui vont donner des composés variables dans leurs propriétés et leurs effets secondaires
- Ainsi certaines plantes (sativa par exemple) seront à l'origine de drogues dites « récréatives », avec des effets psychoactifs
- Alors que le chanvre sera cultivé essentiellement pour ses fibres
- Le mode de culture, de séchage et de préparation vont influencer sur la composition de la drogue.

•

•

SATIVA



INDICA



RUDERALIS



La prise de cannabis peut-elle être à l'origine de crises d'épilepsie?

- Oui dans certains cas :
 - Patients ne présentant des crises que lors de la prise de cannabis
 - Certains modèles animaux
 - Suivi des patients porteurs d'une SEP traités par Sativex[®] : 3% de premières crises sous ce traitement
- Non dans la seule étude épidémiologique
 - des premières crises à Harlem (NY) (Ng 1990)
 - la consommation de cannabis régulière dans le mois précédent diminue le risque de faire une première crise, et a donc un effet protecteur

Percent Illicit Drug Users for Each Sex in Cases and Controls

	Men		Women	
	Cases (n = 197)	Controls (n = 143)	Cases (n = 111)	Controls (n = 151)
Heroin	25.9	16.1	10.8	0.7
Methadone	14.2	11.9	10.8	0.7
Marijuana	28.9	40.6	11.7	15.2
Cocaine	21.3	23.8	12.6	6.6
Phencyclidine	3.6	4.2	0.9	2.0
LSD	1.5	3.5	0.9	0.7
Methaqualone	1.0	2.1	0.9	0
Amphetamine	4.6	6.3	2.7	0

Quel effet a la consommation de cannabis chez le patient épileptique?

plusieurs études sur ce sujet, menées par interrogatoire des patients, avec des résultats contradictoires:

N patients	utilisateurs	améliorés	inchangés	aggraves	reference
215	100%	7,4%	90%		Gordon Devinsky 2001
165	17%	54% / 68%			Gross 2004
310	20%	4,9%	84,1%	11%	Hamerle, 2014

Quel effet a la consommation de cannabis chez le patient épileptique?

- Nombreux cas rapportés de patients porteurs d'une épilepsie sévère, améliorés par le cannabis
- Certains colligés par des sites d'activistes
<http://www.ukcia.org/medical/epilepsy.php>
- Mais les effets positifs sont plus souvent rapportés que les effets négatifs
- Il y a aussi des cas d'aggravation rapportés
- Plusieurs études de cas de patients consommateurs réguliers et épileptiques bien équilibrés dont les crises reviennent à chaque tentative de sevrage en cannabis (dont études en videoEEG)

•

•

Comment expliquer ces résultats discordants?

- Le cannabis contient au moins 60 composés différents dits cannabinoïdes
- Deux principaux isolés depuis les années 60
- ***Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC)***
 - Effets psychoactifs, effets sur la douleur et la spasticité, probablement proconvulsivant
- ***Cannabidiol (CBD)***
 - Pas d'effet psychoactif, diminue les effets du THC
 - Possiblement effet anticonvulsivant



Comment expliquer ces résultats discordants?

- Selon culture de la plante, et modalités de préparation
- Composition du cannabis et sa teneur en THC et CBD très variable
- D'où probablement les résultats discordants des études
- Sans compter une possible susceptibilité personnelle



Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study



Marta Di Forti, Arianna Marconi, Elena Cairn, Sara Faraetta, Antonella Trotta, Matteo Bonomo, Francesca Bianconi, Poonam Gardner-Sood, Jennifer O'Connor, Manuela Russo, Simona A. Stilo, Tiago Reis Marques, Valeria Mandelli, Paola Dazzan, Carmine Pariante, Anthony S David, Fiona Gaughran, Zerrin Atakan, Conrad Lyegbe, John Powell, Craig Morgan, Michael Lynskey, Robin M Murray



Summary

Background The risk of individuals having adverse effects from drug use (eg, alcohol) generally depends on the frequency of use and potency of the drug used. We aimed to investigate how frequent use of skunk-like (high-potency)

Lancet Psychiatry 2015;
2: 333-38

(Di Forti et al, 2015)

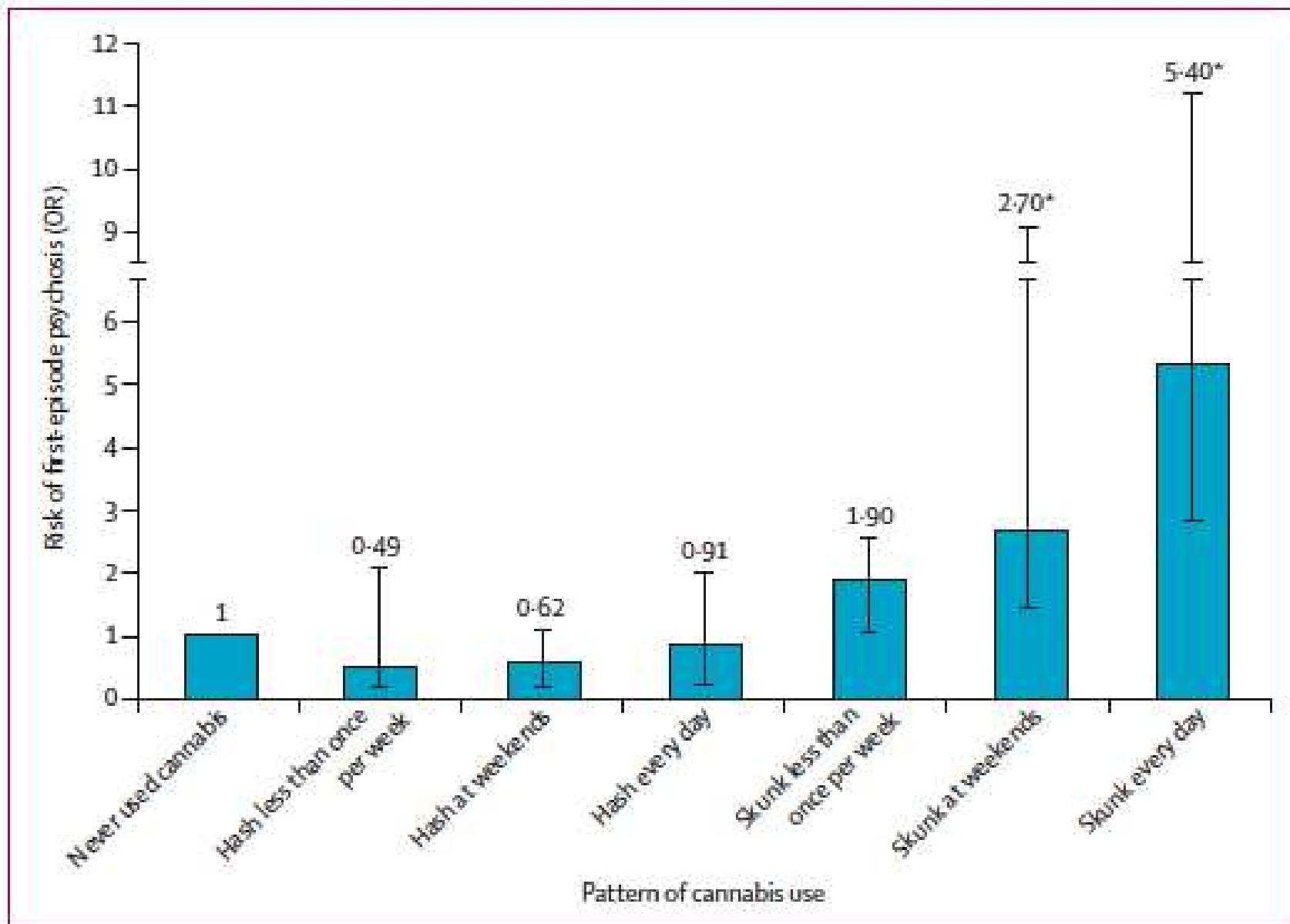


Figure 2: Probability of individuals having a psychotic disorder by pattern of cannabis use

OR adjusted for age, gender, ethnic origin, education, employment status, and tobacco use. OR=odds ratio. * $p < 0.05$.

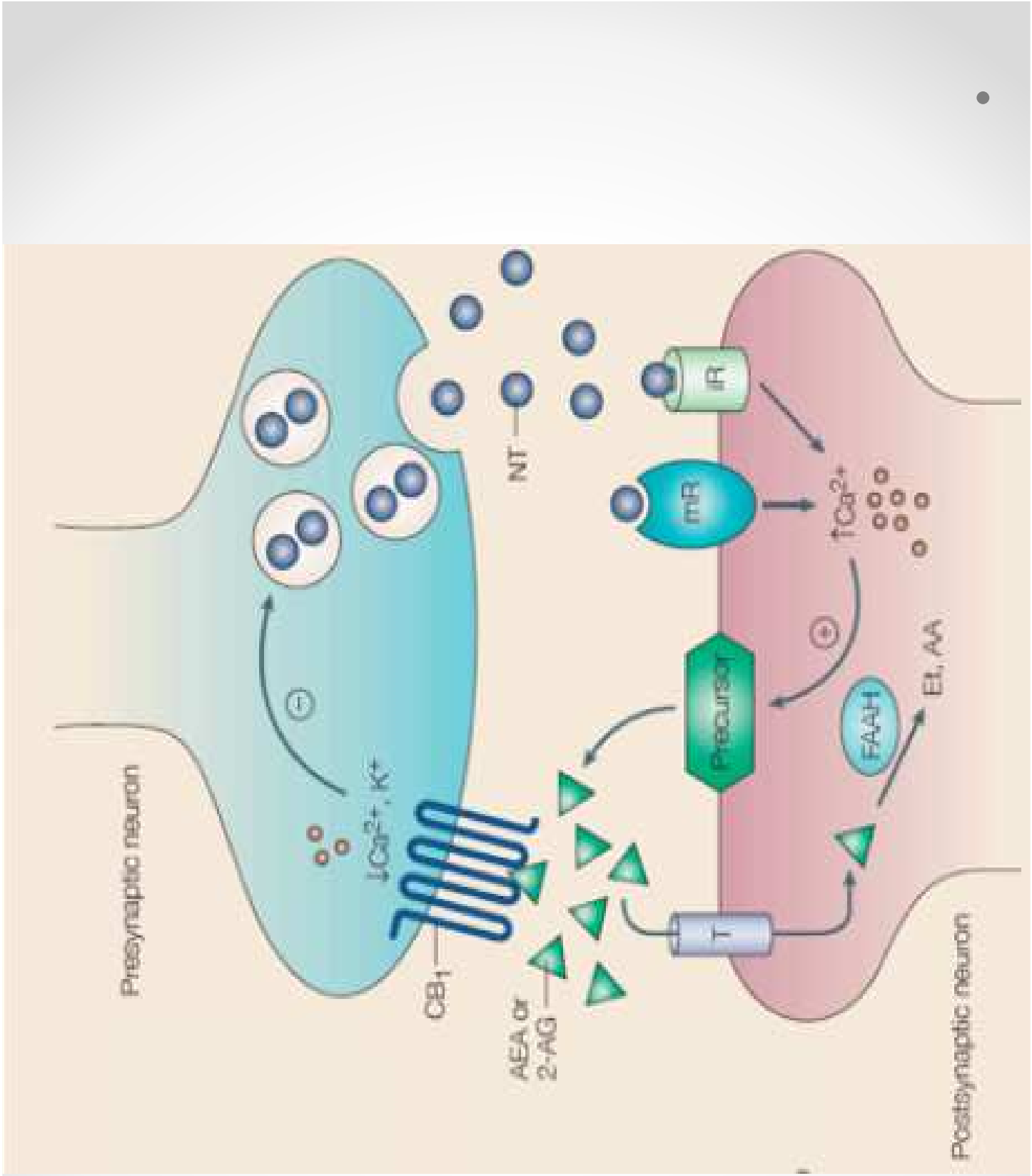
Comment agit le cannabis?

- Il existe dans l'organisme des récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes, CB1 et CB2
- CB1 : très répandu dans le cerveau, en particulier hippocampe, cortex, noyaux gris, cervelet, moelle épinière
- CB2 : tissu lymphatique, beaucoup moins présent au niveau cérébral



Les endocannabinoïdes

- médiateurs qui existent de façon physiologique au niveau des cellules cérébrales et immunitaires
- deux connus à ce jour : anandamide ou EAE et 2 arachidonoylglycerol ou 2-AG
- libérés dans la synapse sous l'effet d'une activité neuronale répétée aiguë ou d'une lésion tissulaire (stress, crise d'épilepsie)
- leur fixation sur leur récepteur va diminuer la libération du neuromédiateur (glutamate, mais aussi dopamine, acetylcholine...), donc l'activité de la synapse
- plus effets indirects sur GABA, NMDA, sérotonine...
-



Comment agit le cannabis?

L'activation des récepteurs CB1 par fixation du cannabis (THC) va entraîner :

- Effets psychoactifs : depuis sensation de bien être jusqu'à un état confusionnel ou psychotique
- Troubles de la mémoire
- Ralentissement psychomoteur et intellectuel
- Effet antalgique
- Effet antispasticité
- Somnolence



Cannabis en traitement de l'épilepsie?

- Effets thérapeutiques connus depuis le XVème siècle
- Principal traitement de l'épilepsie après les bromures, avant d'être « détroné » par le phénobarbital
- Développement de préparations enrichies en cannabidiol, avec un taux minimal de THC, à partir de plantes sélectionnées (« Charlotte's Web») •

Histoire de Charlotte

- Petite fille atteinte d'un syndrome de Dravet avec épilepsie très sévère
- Dont les parents observent une amélioration spectaculaire après administration d'une huile de cannabis enrichie en cannabidiol
- Passe de 300 crises TC/semaine à 3 crises/mois
- Effet maintenu à 3 ans de traitement
- Cette histoire, largement médiatisée, incite certaines familles d'enfants épileptiques à déménager dans les états américains qui autorisent la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques.



Cannabis en traitement de l'épilepsie?

- Études retrospectives, non contrôlées, donnent en moyenne 33% de répondeurs (50% de diminution de la fréquence des crises)
- Mais varie selon origine des familles :
 - Originaires du Colorado : 22% BR
 - Qui ont déménagé pour soigner leur enfant : 45% BR
- 13% ont été aggravés
- L'effet placebo dans ce type d'étude est évalué entre 20 et 30%



Cannabis en traitement de l'épilepsie?

n	dose	ameliores	durée	reference
9	200mg CBD / PCB	3 / 4 vs 0/5	3mois	Mechoulam 1978
15	200mg CBD / PCB	4/7 vs 1/8	1 an	Cunha 1978

Deux études contre placebo, sur des tout petits effectifs

Cannabis en traitement de l'épilepsie?

- Analogues synthétiques, agonistes des récepteurs CB1 (utilisés à des fins récréatives) ont plutôt un effet proconvulsivant
- Épidiolex[®] (GW pharmaceutical) (Devinsky, 2015)
 - Contient 98% de cannabidiol et seulement des traces de THC
 - Étude ouverte présentée à l'AAN cette année sur 213 patients
 - Diminution moyenne de la fréquence des crises de 50%
 - 4% seulement de patients ayant arrêté pour effets secondaires
 - Études contrôlées sont en cours
- Autres composés à l'étude :
 - cannabidivarin et
 - delta 9 tetrahydrocannabivarin

Conclusions :

American Epilepsie Society :

« actuellement, la communauté épileptologique ne sait pas si le cannabis est un traitement efficace et sûr, ni ne sait les effets à long terme du cannabis sur l'apprentissage, la mémoire et le comportement, en particulier des jeunes enfants. Il est urgent de faire des études »

