

Recommandations thérapeutiques cannabis médicinal

ÉPILEPSIES



Autrice : Dr. med. Andrea Rügger, Spécialiste en pédiatrie, spécialisation en neuropédiatrie, Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich

Évalué par les pairs : Prof. Dr. med. G. Ramantani ; Comité de la SGCM-SSCM

Pour information/prise de connaissance à : Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Version 1.0, 12.11.2024

Résumé

Les cannabinoïdes en cas d'épilepsie

Evidences scientifiques et pratique

Evidence scientifique : L'effet antiépileptique de cannabidiol (CBD) est décrit depuis plusieurs années, différents mécanismes d'action sont supposés.¹ La monopréparation de CBD Epidyolex[®] a été étudiée dans des études randomisées²⁻⁶ puis est autorisée en Suisse depuis 2021 pour le traitement des crises d'épilepsie, comme thérapie complémentaire, chez les patients atteints du syndrome de Dravet (DS), du syndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ainsi que de la sclérose tubéreuse (TSC), à partir de 2 ans.

Pratique : Contrairement au tétrahydrocannabinol (THC), le CBD n'est pas soumis à la loi sur les stupéfiants et peut être prescrit avec une ordonnance normale. Il est conseillé d'obtenir au préalable une garantie de prise en charge des coûts auprès de l'AI ou de la caisse maladie.

Recommandation SGCM-SSCM

Le CBD est autorisé comme traitement d'appoint chez les patients de plus de 2 ans atteints de DS, de LGS et de TSC, mais peut également être envisagé pour le traitement d'autres épilepsies résistantes au traitement ainsi que chez les adultes atteints d'épilepsie. En raison du manque de données cliniques, aucune recommandation ne peut être faite actuellement pour l'utilisation de préparations à base de cannabis contenant également du THC.

Préparations recommandées

Seules les mono-préparations de CBD sont recommandées, en premier lieu Epidyolex[®] (=CBD dans une solution huileuse et éthanolique, 100 mg/ml de CBD). Si l'éthanol ne devrait pas être utilisé (p. ex. dans le cadre d'un régime cétogène) ou si le goût de fraise de la préparation prête à l'emploi n'est pas toléré, il convient de privilégier les solutions de CBD huileuses au goût neutre (sans THC), qui peuvent être prescrites sous forme de préparations magistrales à différentes concentrations. Dans le cas des extraits magistraux de CBD, la teneur en THC doit être infime.

Dosages

Le dosage proposé par l'information professionnelle d'Epidyolex[®] :

- Démarrage avec 2,5mg/kg/dose 2x par jour.
- Augmentation hebdomadaire de 2,5mg/kg/dose 2x par jour jusqu'à un maximum de 20mg/kg/jour. En cas d'effets secondaires, la dose doit être réduite et augmentée plus lentement.

Dans la pratique, on utilise généralement dès le début un schéma d'adaptation plus lent pour une meilleure tolérance : commencer par 1mg/kg/dose 2x par jour, augmenter chaque semaine de 1mg/kg/dose 2x par jour.

Quels sont les autres éléments à prendre en compte ?

Des interactions avec d'autres médicaments lors de l'utilisation du CBD sont possibles en raison d'une inhibition CYP dose-dépendante par le CBD, la concentration sérique du métabolite actif du clobazam peut notamment être multipliée.^{7,8} Une augmentation des transaminases se produit surtout en cas de co-médication avec le valproate.⁹ Nous conseillons avant et pendant le traitement avec le CBD :

- Détermination des taux de médicaments anticonvulsivants
- Contrôles des transaminases

Algorithme de traitement recommandé

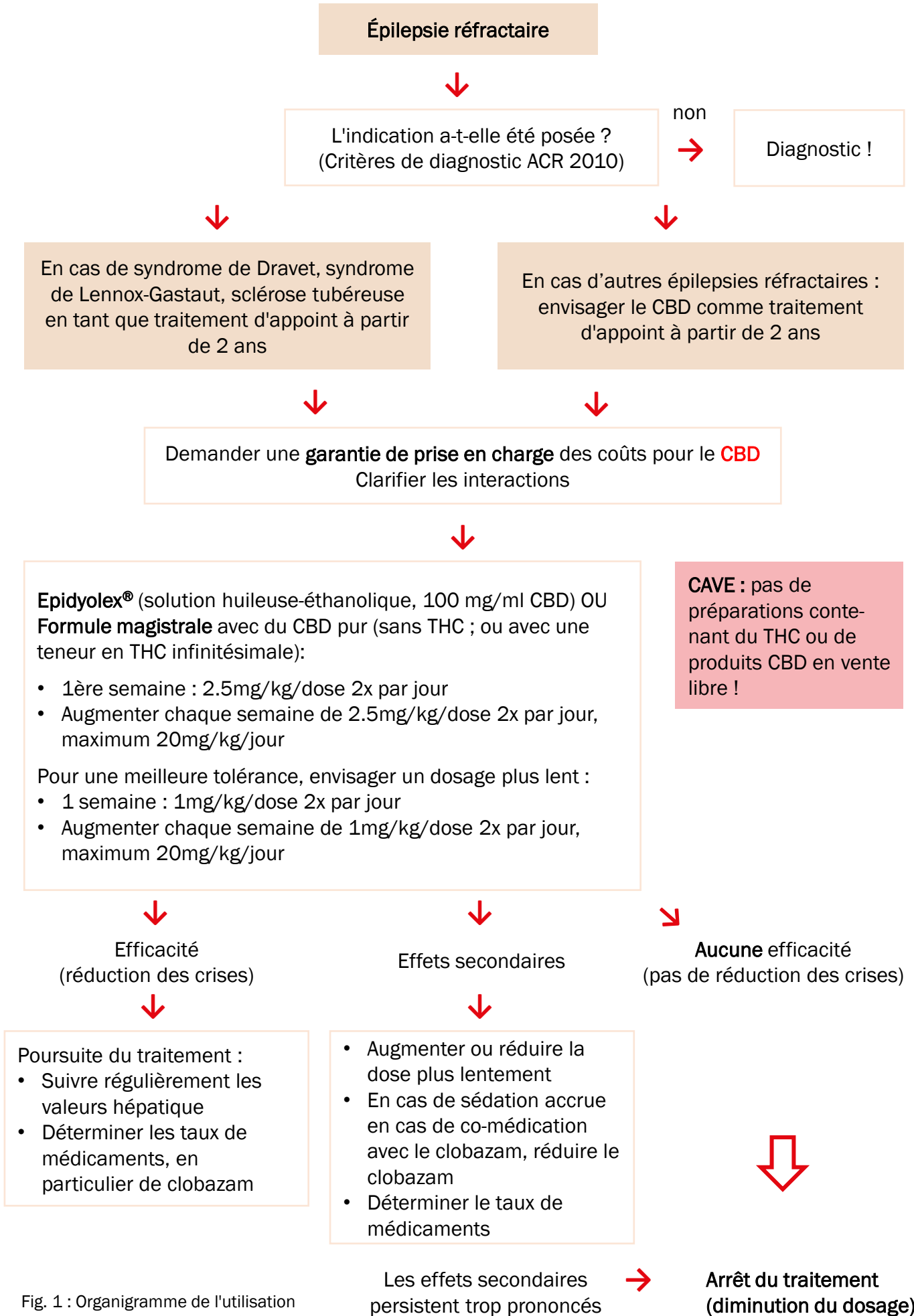


Fig. 1 : Organigramme de l'utilisation des cannabinoïdes en cas d'épilepsie

Syndrome de Dravet, syndrome de Lennox-Gastaut, sclérose tubéreuse

Principes de base de la maladie

Syndrome de Dravet (ICD 10: G40.83)¹⁰

- Le syndrome de Dravet (DS) est un syndrome épileptique infantile rare qui se manifeste généralement au cours de la première année de vie chez un enfant auparavant en bonne santé. Typiquement, ce sont d'abord des crises hémi-cloniques prolongées ou des crises tonico-cloniques généralisées qui sont déclenchées par la fièvre, puis d'autres types de crises viennent s'y ajouter.
- L'épilepsie est presque toujours résistante au traitement et présente en outre un trouble du développement cognitif modéré à sévère, y compris un retard de développement du langage, des troubles du comportement ainsi que des problèmes moteurs. Il existe en outre un risque accru de SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). La majorité des patients présentent une mutation génétique SCN1A de novo (75 – 80%).

Syndrome de Lennox-Gastaut (ICD 10: G40.81)¹¹

- Le syndrome de Lennox-Gastaut (LGS) est une encéphalopathie épileptique grave et rare, caractérisée par les 3 éléments suivants :
 1. Différents types de crises, notamment des crises toniques, des crises atoniques et des absences atypiques, les crises toniques fréquentes étant au premier plan.
 2. Electroencéphalogramme (EEG) avec potentiels interictaux lents typiques de l'épilepsie à l'état de veille ainsi que des rythmes à haute fréquence pendant le sommeil.
 3. Troubles du développement cognitif et troubles du comportement.
- Les crises se manifestent entre 1 et 8 ans et sont généralement réfractaires au traitement. Différentes maladies cérébrales peuvent entraîner des LGS.
- Outre les maladies cérébrales telles que l'encéphalopathie hypoxique-ischémique, la méningo-encéphalite, les malformations corticales, les maladies neurocutanées ou les tumeurs, les mutations génétiques jouent un rôle de plus en plus important. La cause est trouvée chez environ 70% des patients. 10 à 25% des patients souffrent au préalable de spasmes infantiles. Le choix du traitement supprimant les crises dépend des types de crises, de la présentation clinique et des résultats de l'EEG.

Sclérose tubéreuse (ICD 10: Q85.1)¹²⁻¹⁵

- La sclérose tubéreuse (TSC) est une maladie génétique autosomique dominante multi-systémique qui se caractérise par la formation d'hamartomes dans différents systèmes d'organes tels que le cerveau, la peau, les yeux, les reins et les poumons. Des mutations dans le gène TSC1 ou TSC2 entraînent une perturbation du complexe mTOR et donc une croissance cellulaire incontrôlée ainsi que la formation de tumeurs.
- Jusqu'à 85% des patients atteints de TSC développent une épilepsie, qui se manifeste dans la plupart des cas dès la petite enfance et qui est souvent résistante au traitement. Malgré une connaissance croissante des mécanismes sous-jacents de l'épilepto-genèse, le traitement des crises d'épilepsie en cas de TSC reste un défi majeur. La réduction et le contrôle des crises d'épilepsie permettent d'influencer positivement l'évolution de la maladie et de réduire le risque de comorbidités associées à l'épilepsie.

Evidence scientifique

Les cannabinoïdes dans les épilepsies pédiatriques

Evidence scientifique (voir littérature)

L'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement de l'épilepsie remonte à la Grèce antique.¹⁶ À la fin du 20e siècle et plus tard, plusieurs petites séries de cas et rapports de cas ont montré des résultats contradictoires concernant l'utilisation du cannabis dans l'épilepsie.^{16,17} En 2013, les produits apparentés au CBD ont reçu une grande attention aux États-Unis dans le traitement de l'épilepsie réfractaire.¹⁷ Par la suite, plusieurs études randomisées contrôlées par placebo ont été publiées avec une forme pure de CBD chez des enfants atteints de DS et de LGS.^{5,6} Le CBD a montré un bon profil de sécurité et de tolérance. Dans la première étude randomisée contrôlée par placebo, 120 patients atteints de DS (âge moyen 9,8 ans ; 2,3 – 18,4 ans) ont été inclus, dont 43% dans le groupe CBD ont montré une réduction d'au moins 50% des crises convulsives contre 27% dans le groupe placebo, 3% n'ont pas eu de crises.⁵ Chez les patients atteints de LGS, le

nombre de chutes a été réduit de manière significative avec une réduction moyenne de 42% dans le groupe 20 mg-CBD, 37% dans le groupe 10 mg-CBD et 17% dans le groupe placebo.² Les données à long terme de ces études confirment ces résultats sans perte significative d'efficacité au fil du temps.^{18,19} Dans l'étude randomisée contrôlée par placebo menée chez 224 patients atteints de TSC, la réduction moyenne des crises était de 43% dans le groupe CBD 25 mg/kg/jour, 37% dans le groupe CBD 50 mg/kg/jour versus 20% dans le groupe placebo.³

Outre les trois syndromes épileptiques autorisés, un effet positif du CBD a été décrit dans d'autres maladies épileptiques et notamment dans les épilepsies réfractaires.²⁰⁻²²

Différents mécanismes d'action sont suspectés, notamment la modification du récepteur 55 couplé aux protéines G (GPR55) et des canaux vanilloïdes de type 1 (TRPV1).¹

Pratique à ce jour

Les cannabinoïdes dans les épilepsies pédiatriques en Suisse

Le CBD a été utilisé ces dernières années et est actuellement utilisé dans les épilepsies résistantes aux traitements comme médicament add-on supprimant les crises. Contrairement au THC, le CBD n'est pas soumis à la loi sur les stupéfiants et peut être prescrit avec une ordonnance normale. Il est recommandé de demander une garantie de prise en charge des coûts au préalable auprès de l'AI ou de la caisse maladie.

Pour la pratique

Recommandations de la SGCM-SSCM

Recommandation de principe

Le CBD est autorisé comme traitement d'appoint chez les patients de plus de 2 ans atteints de DS, LGS et TSC, mais peut également être envisagé pour le traitement d'autres épilepsies résistantes aux traitements, ainsi que chez les adultes épileptiques. En raison du manque de données cliniques, aucune recommandation ne peut être faite pour l'utilisation de préparations à base de cannabis contenant également du THC.

Préparations recommandées

Seules les monopréparations de CBD sont recommandées, en premier lieu Epidyolex® (=CBD dans une solution huileuse éthanolique, 100 mg/ml). Si l'éthanol ne devrait pas être utilisé (p. ex. dans le cadre d'un régime cétogène) ou si le goût de fraise de la préparation prête à l'emploi n'est pas toléré, il convient de préférer des solutions de CBD huileuses au goût neutre (sans THC), qui peuvent être prescrites sous forme de préparations magistrales en différentes concentrations. Dans le cas des extraits magistraux de CBD, la teneur en THC doit être minimale.

Dosages en cas de DS/LSG/TSC

Le dosage est déterminé par les informations professionnelles d'Epidyolex® :

- Début avec 2.5mg/kg/dose 2x par jour
- Augmentation hebdomadaire de 2.5mg/kg/dose 2x par jour jusqu'à un maximum de 20mg/kg/jour.

En cas d'effets secondaires, la dose doit être réduite et augmentée plus lentement. Dans la pratique, on applique généralement dès le début un schéma d'adaptation plus lent pour une meilleure tolérance :

- Début avec 1mg/kg/dose 2x par jour
- Augmentation hebdomadaire de 1mg/kg/dose 2x par jour

Effets secondaires

Les effets secondaires sont fréquents lors de la prise de CBD, mais n'entraînent que rarement la suspension de la médication. Il s'agit p.ex. de la somnolence (36%), de la diarrhée (31%), de la diminution de l'appétit (28%) et des vomissements (15%). Une diminution de l'appétit doit être surveillée, mais elle est généralement rapidement réversible.

Pharmacocinétique et interactions ^{1,2,12, 24}

Le CBD est lipophile et présente une faible biodisponibilité orale. L'utilisation du CBD peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments, car le CBD peut inhiber les enzymes CYP P450 (p.ex. 3A4, 2C9, 2C19) en fonction de la dose. Ainsi, une augmentation ou diminution de l'effet des substrats CYP peut se produire. Il est toutefois probable que des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives n'apparaissent chez les adultes qu'à partir d'env. 300 mg de CBD²⁴. Avant le début du traitement, les taux des médicaments antiépileptiques doivent être déterminés et contrôlés à intervalles réguliers. Il faut tenir compte du fait qu'une comédication de CBD et de clobazam peut conduire à une augmentation du métabolite N-desméthylclobazam et donc à une sédation croissante. Une réduction de la dose de clobazam permet de réduire ce phénomène. En plus, des taux élevés de transaminases peuvent être observés lors de l'utilisation de CBD, surtout en cas de combinaison de CBD et de valproate. Il est recommandé de contrôler régulièrement les valeurs hépatiques.

Attention au régime cétogène

Lorsque des médicaments à base de cannabinoïdes sont associés à un régime cétogène, il convient de tenir compte de la teneur en glucides du produit utilisé. Ainsi, même si de petites quantités d'éthanol peuvent être prises dans le cadre d'un régime cétogène, il est préférable d'utiliser une solution huileuse.

Références

Revue de littérature

1. Landmark CJ, Potschka H, Auvin S, et al. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*. 2021;62(4):857-873.
2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897.
3. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285-292.
4. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):10.1212/
5. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New Engl J Medicine*. 2017;376(21):2011-2020.
6. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096.
7. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246-1251.
8. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):227-238.
9. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*. 2020;22(S1):S16-S22.
10. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *Cns Drugs*. 2019;33(9):867-881.
11. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(03):143-151.
12. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
13. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):843-856.
14. Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):73-84.
15. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*.

16. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(5):738-748.
17. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord*. 2020;22:S23-S28.
18. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14.
19. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302.
20. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228-2239.
21. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*. 2023;64(3):619-629.
22. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-1548.
23. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018;86:131-137.
24. Herdegen T, Cascorbi I. Drug Interactions of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabinoid Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(49):833-840.



SGCM-SSCM

Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin
Swiss Society of Cannabis in Medicine
Société Suisse du Cannabis en Médecine
Società Svizzera di Cannabis nella Medicina

Informations :

Société Suisse du Cannabis en Médecine
Journal : Medical Cannabis and Cannabinoids
Compte PC : 15-517638-1



www.sgcm-sscm.ch



info@sgcm-sscm.ch

En collaboration avec :



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Swiss Confederation

Bundesamt für Gesundheit BAG
Office fédéral de la santé publique OFSP
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
Uffizi federal da sanadad publica UFSP



Konferenz der kantonalen Gesundheits-
direktorinnen und -direktoren
Conférence des directrices et directeurs
cantonaux de la santé
Conferenza delle direttrici e dei direttori
cantionali della sanità