

## ■ Cannabidiol pour traiter l'épilepsie

La FDA des Etats-Unis a approuvé une solution orale de cannabidiol (Epidiolex – USA; non commercialisé sous cette forme – CH, B; non commercialisé – F) pour le traitement des convulsions associées au syndrome de Dravet ou au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de  $\geq 2$  ans. Le cannabidiol (CBD) est un cannabinoïde issu de la marijuana (*Cannabis sativa*). C'est le premier produit naturel tiré de la marijuana à recevoir l'homologation de la FDA aux Etats-Unis pour toute indication et le premier médicament à recevoir l'homologation aux Etats-Unis pour traiter le syndrome de Dravet. Le stiripentol (Diacomit – F, CH, B), qui n'est pas dérivé de la marijuana, a aussi été récemment approuvé par la FDA pour traiter le syndrome de Dravet en combinaison avec le clobazam (Urbanyl et autre – F; Urbanyl – CH; Frisium – B); le stiripentol fera l'objet d'un prochain numéro.

### Pharmacologie

Classe	Antiépileptique cannabinoïde
Voie d'administration	Orale
Formulation	Solution à 100 mg/ml
Tmax	2,5-5 heures
Métabolisme	Principalement par les CYP3A4 et 2C19, et par les UGT1A7, 1A9 et 2B7 en un métabolite inactif
Elimination	Principalement dans les fèces
Demi-vie (terminale)	56-61 heures

**TRAITEMENT STANDARD** – Le **syndrome de Dravet** est une forme rare d'encéphalopathie épileptique. Il est principalement causé par des mutations du gène codant la sous-unité  $\alpha 1$  (SCN1A: *sodium channel  $\alpha 1$* ) du canal sodique dépendant du voltage, et est caractérisé par la survenue d'une épilepsie avant l'âge d'un an, des convulsions résistantes au traitement, un déclin du développement neurologique et un taux de mortalité élevé.<sup>1</sup> Le traitement pharmacologique hors indication (*off-label*) du syndrome de Dravet comprend le valproate (Dépakine et autres – F; Depakine et autres – CH, B), le clobazam, le topiramate (Epilex et autres – F; Topamax et autres – CH, B) et le lévétiracétam (Keppra et autres – F, CH, B).<sup>2</sup>

Le **syndrome de Lennox-Gastaut**, une autre encéphalopathie épileptique, est caractérisé par la survenue, vers l'âge de 3 à 5 ans, de crises atoniques (*drop seizures*) réfractaires au traitement, souvent

responsables de blessures graves, et d'un déclin du développement neurologique. Le valproate, le topiramate, le felbamate (Taloxa – F, CH, B), la lamotrigine (Lamictal et autres – F, CH, B), le rufinamide (Inovelon – F, CH, B) et le clobazam sont approuvés par la FDA pour le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut. Le valproate est généralement utilisé en première ligne, mais il est souvent nécessaire d'ajouter un autre médicament. Bien qu'aucune étude n'ait directement comparé ces médicaments, le clobazam semble être le traitement adjuvant le plus efficace pour diminuer la fréquence des convulsions en général ainsi que celles des crises atoniques;<sup>3</sup> des réductions de  $\geq 50\%$  de la fréquence des crises ont été rapportées.<sup>4,5</sup>

**MÉCANISME D'ACTION** – Le mécanisme par lequel le cannabidiol exerce son effet antiépileptique est inconnu. Contrairement au tétrahydrocannabinol (THC), un autre cannabinoïde,<sup>6</sup> il ne provoque ni intoxication ni euphorie. Le cannabidiol possède une faible affinité de liaison pour les récepteurs CB1 et CB2, ce qui pourrait expliquer l'absence d'euphorie.<sup>7</sup> Il appartient à l'annexe V des substances contrôlées par la DEA (*Drug Enforcement Administration*).

**ESSAIS CLINIQUES** – L'homologation du cannabidiol par la FDA était basée sur les résultats de trois études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo (voir tableau ci-dessous) portant sur un total de 516 patients, dont beaucoup prenaient aussi le clobazam. Les résultats n'ont pas été stratifiés en fonction de l'utilisation du clobazam.

**Syndrome de Dravet** – Dans une étude en double aveugle, 120 patients âgés de 2 à 18 ans ayant présenté  $\geq 4$  crises convulsives durant une période initiale de 4 semaines alors qu'ils recevaient  $\geq 1$  antiépileptique (65% prenaient le clobazam) ont été randomisés pour recevoir, en plus du traitement standard, 20 mg/kg par jour de cannabidiol ou un placebo pendant 14 semaines. La dose a été progressivement augmentée jusqu'à 20 mg/kg/jour sur une durée de 2 semaines, suivie d'une période de maintien de 12 semaines, puis d'un arrêt progressif sur 10 jours. La réduction médiane de la fréquence des crises convulsives pour chaque intervalle de 28 jours en comparaison des valeurs initiales durant les 14 semaines de traitement (critère de jugement primaire) a été significativement plus importante avec le cannabidiol qu'avec le placebo. Le score à l'échelle CGIC (*Caregiver Global Impression of Change*) s'est aussi amélioré de façon significativement plus marquée chez les patients qui prenaient le cannabidiol.<sup>8</sup>

**Syndrome de Lennox-Gastaut** – Dans une étude en double aveugle, 225 patients âgés de 2 à 55 ans ayant présenté  $\geq 2$  crises atoniques par semaine durant une phase initiale de 4 semaines alors qu'ils recevaient  $\geq 1$  antiépileptique (49% prenaient le clobazam) ont été randomisés pour recevoir, en plus du traitement standard, 10 ou 20 mg/kg de cannabidiol par jour ou un placebo pendant 14 semaines. La dose a été progressivement augmentée jusqu'à 10 ou 20 mg/kg/jour sur

### Résultats de quelques études cliniques avec le cannabidiol

Etude	Traitement <sup>1</sup>	Réduction de la fréquence des convulsions <sup>2,3</sup>	Amélioration sur l'échelle CGIC <sup>3,4</sup>
<b>Syndrome de Dravet</b>			
Devinsky O, et al. <sup>5</sup> (n = 120)	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	38,9%	62%
	Placebo	13,3%	34%
<b>Syndrome de Lennox-Gastaut</b>			
Devinsky O, et al. <sup>6</sup> (n = 225)	Cannabidiol 10 mg/kg/jour	37,2%	66%
	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	41,9%	57%
	Placebo	17,2%	44%
GWPCARE4 <sup>7</sup> (n = 171)	Cannabidiol 20 mg/kg/jour	43,9%	–
	Placebo	21,8%	–

CGIC = *Caregiver Global Impression of Change*

- En plus du traitement antiépileptique standard.
- Le critère de jugement primaire était la variation, par rapport à l'inclusion, de la fréquence médiane des crises convulsives (syndrome de Dravet) ou des crises atoniques (*drop seizures*) (syndrome de Lennox-Gastaut) pour chaque intervalle de 28 jours du traitement de 14 semaines.
- Les réductions étaient statistiquement significatives avec le cannabidiol en comparaison du placebo.
- La CGIC mesure trois catégories d'amélioration et d'aggravation, ainsi que la durée et la fréquence des convulsions et des crises convulsives totales, les interruptions du sommeil, la somnolence diurne, les adaptations du comportement et les hospitalisations.
- Devinsky O, et al. *N Engl J Med* 2017;376:2011.
- Devinsky O, et al. *N Engl J Med* 2018;378:1888.
- Thiele EA, et al. *Lancet* 2018; 391:1085.

une durée de 2 semaines, suivie d'une période de maintien de 12 semaines, puis d'un arrêt progressif sur 10 jours. La réduction médiane de la fréquence des crises atoniques pour chaque intervalle de 28 jours en comparaison des valeurs initiales durant les 14 semaines de traitement (critère de jugement primaire) a été significativement plus importante avec les deux doses de cannabidiol qu'avec le placebo. Le score à l'échelle CGIC s'est aussi significativement amélioré chez les patients qui prenaient les deux doses de cannabidiol.<sup>9</sup>

Dans une autre étude en double aveugle, 171 patients âgés de 2 à 55 ans avec  $\geq 2$  crises atoniques par semaine durant une période initiale de 4 semaines alors qu'ils recevaient  $\geq 2$  antiépileptiques (environ 50% prenaient le clobazam) ont été randomisés pour recevoir, en plus du traitement standard, 20 mg/kg de cannabidiol par jour ou un placebo pendant 14 semaines. La réduction médiane de la fréquence des crises atoniques pour chaque intervalle de 28 jours en comparaison des valeurs initiales durant les 14 semaines de traitement (critère de jugement primaire) a été significativement plus importante avec le cannabidiol qu'avec le placebo.<sup>10</sup>

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études cliniques, les effets indésirables fréquents du cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour (observés chez  $> 10\%$  des patients et plus souvent que dans le groupe placebo) comprenaient une somnolence (25%), une perte d'appétit (22%), des diarrhées (20%) et des élévations des taux de transaminases sériques (16%). Tous ces effets indésirables étaient proportionnels à la dose. Les patients qui prenaient aussi du valproate et/ou du clobazam présentaient un risque augmenté d'élévation des taux de transaminases. Les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine totale doivent être surveillés avant et pendant le traitement. Des diminutions des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, ainsi que des augmentations du taux de créatinine sérique ont aussi été rapportées chez les patients traités avec le médicament.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Le cannabidiol est métabolisé par les CYP3A4 et 2C19, ainsi que par les UGT1A7, 1A9 et 2B7. L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants des CYP3A4 ou 2C19 peut augmenter les concentrations sériques du cannabidiol et le risque d'effets indésirables. L'utilisation concomitante d'inducteurs des CYP3A4 ou 2C19 peut diminuer les concentrations sériques du cannabidiol et par conséquent son efficacité.<sup>11</sup>

Le cannabidiol est un inhibiteur potentiel des UGT1A9 et 2B7, ainsi que des CYP2C8, 2C9 et 2C19. L'inhibition du CYP2C19 par le cannabidiol triple les concentrations sériques du métabolite actif du clobazam, ce qui pourrait avoir contribué aux résultats favorables obtenus avec le cannabidiol lors des études cliniques. Il peut être nécessaire de réduire le dosage du clobazam lorsqu'il est administré avec le cannabidiol. Le cannabidiol pourrait induire et/ou inhiber les CYP1A2 et 2B6; il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments métabolisés par ces enzymes.

L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et du cannabidiol peut augmenter le risque de sédation et de somnolence.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du cannabidiol chez les femmes enceintes. Dans les études chez les animaux, l'administration du cannabidiol a eu des effets toxiques sur le développement et a provoqué une mortalité embryofœtale, une diminution du poids du fœtus et des variations structurelles.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du cannabidiol ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets sur le nouveau-né allaité ou la production du lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Aux Etats-Unis, *Epidiolex* est fourni en flacons de 100 ml contenant 100 mg/ml de cannabidiol. Le dosage initial recommandé est de 2,5 mg/kg deux fois par jour. Après une semaine, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose de maintien de 5 mg/kg deux fois par jour. Les patients qui tolèrent

cette dose et nécessitent une réduction supplémentaire des convulsions peuvent bénéficier d'une augmentation du dosage jusqu'à un maximum de 10 mg/kg deux fois par jour (augmentation par paliers hebdomadaires de 2,5 mg/kg deux fois par jour selon la tolérance). Comme les autres antiépileptiques, le cannabidiol doit être arrêté graduellement.

Le dosage initial pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) est de 1,25 mg/kg deux fois par jour; après 7 jours, la dose peut être augmentée à 2,5 mg/kg deux fois par jour pour le maintien, puis éventuellement encore augmentée si nécessaire jusqu'à un maximum de 5 mg/kg deux fois par jour. Le dosage initial pour les patients avec une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est de 0,5 mg/kg deux fois par jour; la dose de maintien est de 1 mg/kg deux fois par jour, qui peut si nécessaire être augmentée jusqu'à un maximum de 2 mg/kg deux fois par jour.

Selon la monographie, la prise du cannabidiol avec un repas riche en graisses/riche en calories peut quintupler les concentrations sériques maximales du médicament et quadrupler l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps.

**COÛT** – Aux Etats-Unis, le coût pour 30 jours de traitement avec *Epidiolex* (10 mg/kg/jour) est de 741 USD.<sup>12</sup>

**CONCLUSION** – En comparaison d'un placebo, le cannabidiol, un cannabinoïde naturel issu de la marijuana, diminue la fréquence des crises convulsives réfractaires au traitement chez les patients avec un syndrome de Dravet et les crises atoniques chez ceux avec un syndrome de Lennox-Gastaut. Ces études n'ont pas stratifié les patients en fonction de l'utilisation concomitante du clobazam (le cannabidiol triple les concentrations sériques du métabolite actif du clobazam), ce qui pourrait avoir contribué aux résultats favorables. Une somnolence et des élévations des transaminases hépatiques sont fréquentes lors de l'utilisation du cannabidiol, mais celui-ci ne provoque pas d'intoxication ni d'euphorie. Les pharmaciens et les soignants doivent savoir que la prise du cannabidiol avec un repas riche en graisses/riche en calories peut quintupler les concentrations sériques maximales du médicament.

## Références

1. Cooper MS, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:43.
2. Wirrell EC. Treatment of Dravet syndrome. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(Suppl 3):S13.
3. Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131.
4. Purcarin G, Ng YT. Experience in the use of clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:169.
5. Isojarvi J, et al. Optimizing clobazam treatment in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2018;78:149.
6. Cannabis and cannabinoïdes. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:111.
7. McPartland JM, et al. Are cannabidiol and  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737.
8. Devinsky O, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011.
9. Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888.
10. Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085.
11. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017. May 18 (epub). Accessible à : [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
12. Prix d'achat approximatif = coût d'acquisition par les grossistes ou prix publiés accordé aux grossistes par le fabricant. Cela correspond à un catalogue ou à une liste de prix et peut ne pas représenter le prix de transaction réel. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2018. Reproduit avec permission de la First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. [www.fdb-health.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdb-health.com/policies/drug-pricing-policy).