

*Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.*

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV (nouveau) :

<https://mediaserver.unige.ch>

Une fois sur la page d'accueil, taper dans le champ de recherche « Visio » et choisissez la bonne année académique. Puis entrer les identifiants suivants :

user : visioR, password : 2020

## **Colloque de pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 4 mai 2021**

### **Cannabis et dérivés : quelles utilisations reconnues en pédiatrie ?**

**Dr S. Lebon et Dre K. Dao, CHUV**

Il s'agit d'un sujet très vaste, et controversé, avec de gros développement dans les médias.

L'histoire du cannabis commence dès 4000 av. J.-C., en Chine.

En 1838, des études sur les propriétés médicinales sont parues, avec notamment l'effet sur les crises épileptiques de l'enfant.

En 1932, le cannabidiol (CBD) a été découvert.

En 1964, la structure du THC (tetrahydrocannabinol) a été établie.

Dès 1970, des recherches pharmacologiques ont été menées; les récepteurs ont été identifiés.

En 1994 un antagoniste du récepteur cannabidiol (le rimonabant) a été commercialisé comme anorexigène.

En 1995, d'autres ligands ont été découverts.

En 1996, des enzymes dégradant les endocannabinoïdes ont été identifiés.

Depuis, il y a eu des recherches sur le système endocannabinoïdes, lequel est disséminé dans tout le corps. Des IRM ont par exemple montré la répartition des récepteurs cannabinoïdes dans le système nerveux central.

Les cannabinoïdes sont un groupe de molécules lipophiles, constitué des cannabinoïdes endogènes, des phytocannabinoïdes, et des cannabinoïdes de synthèse. Il y a beaucoup de molécules identifiées ou en cours d'exploration.

Le cannabis contient 565 substances, dont plus de 100 cannabinoïdes (THC, CBD sont les plus connues) et des terpènes (probable effet régulateur).

Le THC est psychoactif, commercialisé sous le nom Dronabinol. Il y a une amélioration de l'appétit, un effet antiémétique, et antispasmodique.

Le CBD n'est pas psychoactif, a un effet anxiolytique, et immunomodulateur.

D'autres cannabinoïdes ont des effets anti-infectieux.

Il existe le nabiximol (Sativex) (composé THC et CBD).

Ces médicaments et substances ont un effet modulateur sur la neurotransmission.

Le THC est un agoniste CB1 CB2. L'effet du CBD est moins clair, les récepteurs sont mal connus.

Les indications médicales liées à ces effets multiples sont possibles dans différents domaines. Il existe des preuves d'efficacité pour l'épilepsie sévère; pour les vomissements chimio-induits; comme antispasmodique dans la SEP; et dans les douleurs chroniques de l'adulte (effet modeste).

En 1881, la teinture de cannabis a été employée dans le traitement de l'épilepsie par un médecin irlandais. Puis son usage a été oublié.

En 2012, la petite Charlotte, six ans, atteinte de syndrome de Dravet avec plus de 100 crises par jour laissait les parents dans un état désespéré. Ils ont tenté de donner une huile riche en CBD, mais pauvre en THC. Ils ont observé une diminution des crises de 90%. Ils ont largement médiatisé ce traitement.

En 2016 et 2017, des études ont été publiées pour l'Epidiolex (cannabidiol) à des doses de 20 à 25 mg/kg. Une réduction de 36.5% des crises épileptiques a été observée, avec comme effets secondaires somnolence, fatigue, diarrhée. L'effet est marqué sur le syndrome de Dravet (diminution des crises de 38.9%), sur le syndrome de Lennox-Gastaut (diminution de 41.9% des crises), dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (diminution de 48.6% des crises). Fréquents effets secondaires (10 à 30%), légers à moyens.

L'Epidiolex (CBD) est reconnu par la FDA et par l'agence européenne du médicament.

Pour les nausées et vomissements chimio-induits, des études anciennes avaient été conduites en 1987, 1979, et reprises dans une étude Cochrane en 2016. Les résultats sont hétérogènes, et le développement de nouvelles molécules a fait oublier cette indication.

Pour les maladies suivantes, les preuves sont faibles à moyennes : effet sur le sommeil (THC seul ou association THC et CBD), sur l'appétit, sur la spasticité (en fait pas vraiment de différence avec le placebo mais beaucoup d'effets secondaires).

D'autres indications sont en cours d'exploration, surtout chez l'adulte.

Il existerait un effet neuroprotecteur dans les modèles d'asphyxie néonatale chez l'animal. Le CBD aurait de multiples cibles d'action sur le stress oxydatif.

En oncologie, il existerait un effet anticancéreux par un effet immunostimulant (apoptose, angiogénèse). D'autres études ont été conduites pour la maladie inflammatoire de l'adulte; il pourrait y avoir un effet intéressant sur le type digestif.

Concernant le TSA a, il existe des études observationnelles, mais les produits employés ne sont pas standardisés. La liste est encore longue. Le mode d'administration est important : la voie inhalée est la préférée, la voie orale a une mauvaise absorption. Si possible, elle doit être employée en dehors d'un repas.

Les effets indésirables sont multiples : pour le THC, fatigue, vertiges, perte d'appétit; pour le CBD, somnolence, diminution d'appétit, diarrhée, fièvre et beaucoup d'autres effets secondaires mineurs.

Il existe des interactions avec le cytochrome ce qui peut avoir des effets sur les médicaments, antiépileptiques en particulier (valproate, clobazam). Il y a un effet sur le foie.

D'un point de vue légal, l'ONU a reclassé le cannabis, considéré comme stupéfiant, dans une classe de dangerosité modérée.

En Suisse, la loi sur les stupéfiants a été adaptée. Des teneurs en THC jusqu'à 1% sont acceptées. Un médicament comme le Nabiximol est donc assujéti à la loi sur les stupéfiants, et il faut demander une autorisation, sauf pour le traitement de la sclérose en plaques.

Des préparations en CBD avec moins de 1% de THC sont commercialisées sous le nom d'Épidiolex ou peuvent être fabriquées par certaines pharmacies. L'indication principale est l'épilepsie. Une demande de prise en charge par l'AI est au préalable nécessaire. Le prix du traitement n'est pas anodin, puisque pour un enfant de 25 kg, il est d'environ Fr. 1800 par mois.

En résumé, les indications par cannabinoïdes sont limitées; souvent, il s'agit de thérapie adjuvante; le CBD est le plus employé, notamment dans l'épilepsie; des indications potentielles sont en cours d'évaluation; attention aux effets secondaires et interactions médicamenteuses.