



« Agrément et Qualification d'une MPUP : Cas du CBD ».

présenté par

Mr Franck PAILLARD, Directeur B.U. Matières Premières & Hospitalière

PROCÉDURE QUALIFICATION COOPER

PARTIE 1 : RÉGLEMENTAIRE

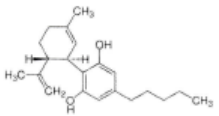
DOCUMENT REQUIS	Matière Première	
	Usage pharmaceutique Actif	Usage pharmaceutique Excipient
Fiche Technique	X	X
FDS	X	X
Fiche technique des AC + Conformité	X	X
Maitrise de la supply chain	X	X
Engagement de notification de changement	X	X
Durée de vie + Données de stabilité	X	X
CDC	X	X
Origine des ingrédients et Composition	X	X
Documentation relative à l'origine (Données plantes, Herbal drugs, ESB/TSE, Alcaloïdes pyrrolizidiniques,...)	X	X
Flow chart	X	
CEP/ASMF/3.2.S	X	
Audit documentaire + Analyse de risque	X	X
Enregistrement MPUP (France, UE, Pays tiers) ou WC	X	X (si fabriqué en France)
Certificat BPF	X	
Solvants résiduels, Impuretés élémentaires, Nitrosamines	X	Solvants résiduels



PROCÉDURE QUALIFICATION COOPER

PARTIE 2 : LABORATOIRE DE CONTRÔLE

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE PLACE LUCIEN AUVERT - 77020 MELUN CEDEX		DOCUMENT CONTROLE QUALITE	
		TYPE : SPECIFICATIONS	
PRODUIT : CANNABIDIOL SYNTHETIQUE			Page 1 de 2
Monographie N° 3328	Réf.1 Document utilisateur 1C/2I	Réf. 1 Document utilisateur Précédent 1C/1I	
Origine Documentaire : CPF d'après fournisseur			
Monographie(s) associée(s) : /			
Laboratoires concernés / Codes			
- Chimie : 1C/210927		- Microbiologie :	
- Instrumental : 2I/211202		- Biologie :	
		- Article de conditionnement :	



C₂₁H₃₀O₂ M_r 314,46

CARACTÈRES
Aspect : Poudre blanche à sensiblement blanche.

IDENTIFICATION
- Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge : conforme

ESSAI

- Point de fusion	: 65 à 70°C
- Pouvoir rotatoire spécifique	: -129,5 à -135,0° sur produit anhydre
- Cendres sulfuriques	: maximum 0,1 p.100
- Teneur en eau	: maximum 0,5 p.100

Copie conforme à l'original

Créé ou Modifié par EL		Vérifié par JPL		Approuvé par ELR 	
Date: 03/12/11	Date:	Date: 04/11/11	Date:	Date: 04/12/11	Date:

DOCUMENT CONTROLE QUALITE C.P.F.		TYPE : SPECIFICATIONS	
Monographie N° 3328	Réf. 1 Document Utilisateur : 1C/2I		
PRODUIT : CANNABIDIOL SYNTHETIQUE			Page 2 de 2

- Substances apparentées :
 - Olivétolate d'éthyle : maximum 0,15 p.100
 - Cannabidiolate d'éthyle : maximum 0,15 p.100
 - Delta 9 - THC : maximum 50 ppm
 - Delta 8 - THC : maximum 50 ppm
 - Impuretés non spécifiées : maximum 0,10 p.100
 - Somme des impuretés : maximum 0,5 p.100
- Solvants résiduels :
 - Méthanol : maximum 3000 ppm
 - Ethanol : maximum 5000 ppm
 - Acétone : maximum 5000 ppm
 - Dichlorométhane : maximum 600 ppm
 - Heptane : maximum 5000 ppm
 - Méthylcyclohexane : maximum 1180 ppm

DOSAGE
- Titre sur produit anhydre : 98,0 à 102,0 p.100

Copie conforme à l'original

EL	Créé ou Modifié par	Approuvé par ELR
Date:	Date:	Date:



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Liberté

Égalité

Fraternité

Le cannabis à usage médical, Point sur les travaux en cours

1ères JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA PRÉPARATION
PHARMACEUTIQUE

Faculté de Pharmacie de Paris

10 & 11 mars 2022

François BRUNEAUX Pharm D.
Adjoint à la sous-directrice

Sous-direction de la politique des produits de santé
et de la qualité des pratiques et des soins (PP)

Direction générale de la santé

Le cannabis : quelques définitions et illustrations

- ✓ Le cannabis est une plante : son nom scientifique est Cannabis sativa L.
- ✓ Le cannabis médical recouvre l'usage du cannabis et de ses principes actifs appelés cannabinoïdes tels que le cannabidiol (CBD) et le tétrahydrocannabinol (THC), à des fins thérapeutiques, c'est-à-dire pour traiter une pathologie spécifique ou pour soigner des symptômes et notamment des douleurs.
- ✓ Jusqu'à présent, il existait 3 spécialités pharmaceutiques à base de cannabis :
 - ✓ EPIDYOLEX AMM dans l'épilepsie (cannabidiol)
 - ✓ SATIVEX AMM dans la sclérose en plaque (cannabidiol, delta-9- tétrahydrocannabinol)
 - ✓ MARINOL ATU dans les douleurs neuropathiques (dronabinol, delta-9- tétrahydrocannabinol synthétique).
- ✓ Le cannabis médical n'est pas à confondre avec le cannabis récréatif et le chanvre. Par abus de langage, le chanvre désigne plutôt les variétés à usages industriels et commerciaux (utilisé dans l'industrie textile, le bâtiment, les jardins, l'oisellerie...) faiblement dosées en THC et autorisées à certaines conditions fixées par arrêté interministériel et dont la France est leader européen en terme de production.

L'expérimentation relative au cannabis à usage médical

A la demande du MSS, l'ANSM a travaillé dans le cadre d'un CSST, qui a rendu un avis en juin 2019, afin d'opérer une analyse exhaustive de la littérature scientifique et déterminer les indications médicales pour lesquelles il pourrait être intéressant d'utiliser des médicaments à base de cannabis.

Parallèlement, elle a interrogé ses homologues européens et extra-européens (Canada, USA, Israël) pour connaître les médicaments disponibles dans ces pays et leur cadre d'utilisation.

Ces travaux préliminaires ont abouti à la définition d'un projet d'expérimentation relatif à l'utilisation de médicaments à base de cannabis dans les seules indications retenues en raison de la puissance des éléments de preuve d'efficacité trouvés dans la littérature.

L'article 43 du LFSS 2020 autorise cette expérimentation, pour une durée de 2 ans, chez 3 000 patients, dans ces indications déterminées. L'article prévoit une évaluation six mois avant la fin pour définir les conditions d'une éventuelle généralisation.

L'expérimentation relative au cannabis à usage médical

Mars 2021 marque le **lancement** de l'expérimentation inédite en France de l'utilisation du cannabis médical.

Mise en œuvre et pilotée par l'ANSM, elle a **2 objectifs** :

OBJECTIF 1


Évaluer la faisabilité
du circuit de mise à
disposition du cannabis
médical pour les patients

OBJECTIF 2

Recueillir les premières
données françaises sur
l'efficacité et la sécurité
du cannabis dans
un cadre médical

L'enjeu à terme est de déterminer
si et comment l'utilisation du cannabis dans
un cadre médical pourra être généralisée.

L'expérimentation relative au cannabis à usage médical



3 000 patients suivis dans 200 structures de référence volontaires sélectionnées par l'ANSM

5 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- Douleurs neuropathiques réfractaires**
aux thérapeutiques accessibles
- Certaines formes d'épilepsie** sévères
et pharmaco-résistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie**
(liés aux cancers ou à ses traitements)
- Situations palliatives**
- Spasticité douloureuse**
(sclérose en plaques ou autres pathologies
du système nerveux central)

L'expérimentation relative au cannabis à usage médical



Pendant **24 mois** à partir de l'inclusion



Suivi des patients effectué par des **professionnels de santé** (médecins et pharmaciens) préalablement **formés**



Médicaments sous forme d'huile pour voie orale et de fleurs séchées pour inhalation après vaporisation

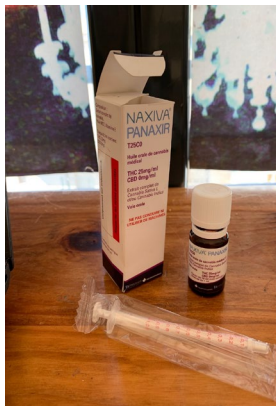


Prescription sur **ordonnance sécurisée** (comme tout médicament stupéfiant)

L'expérimentation relative au cannabis à usage médical

Quels sont ces médicaments à base de cannabis ?

- ✓ Ce sont des médicaments importés de pays où l'usage est déjà autorisé ;
- ✓ Ce sont des médicaments stupéfiants ;
- ✓ Ce sont des médicaments dont la composition est variable : ils contiennent en proportion variable du THC (stupéfiant, addictif) et du CBD (non stupéfiant, psychoactif).



Ces médicaments ne disposent pas d'AMM.

Ils répondent à des spécifications en lien avec les normes de qualité pharma.

Etat d'avancement de l'expérimentation

1300 patients sont actuellement suivi dans l'expérimentation dont selon les indications :

Nombre de patients inclus en Douleurs neuropathiques: 397

Nombre de patients inclus en Spasticité douloureuse sclérose en plaques: 152

Nombre de patients inclus en Epilepsie: 148

Nombre de patients inclus en Oncologie: 59

Nombre de patients inclus en Situations palliatives: 55

Nombre de patients inclus en Spasticité douloureuse hors SEP: 30

La création de la filière française de culture de cannabis à usage médical

Les médicaments utilisés pendant l'expérimentation sont importés de pays où l'utilisation du cannabis à usage médical est autorisé.

Or, les producteurs français souhaitent légitimement se positionner sur ce marché.

La culture de cannabis pour l'obtention d'une matière première de qualité pharmaceutique prend 12 à 18 mois.

Si la généralisation n'était pas décidée, les producteurs de la plante de cannabis à usage médical auront la possibilité d'exporter cette matière première à l'étranger.

Décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical



Décret n° 2022-194 du 17 février 2022

Le DCE prévoit d'ouvrir la culture de cannabis à usage médical :

- Pour les spécialités à AMM ou bénéficiant d'autorisations délivrées par l'ANSM (III du R. 5132-86 CSP) ;
- Pour les médicaments répondant à des spécifications fixées par arrêté MSS, sur proposition DG ANSM, et fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication visées au L. 5121-1 ou référentiel équivalents (correspondant à ceux de l'expérimentation) (IV du R. 5132-86 CSP) ;
- Même si certains industriels pourraient faire le choix de rentrer dans le cadre « AMM », il nous semble que la plupart ne le souhaitent pas. Un GT avec l'ANSM vient d'être lancé afin d'avancer sur le statut de ces futurs médicaments duquel dépendra leur prise en charge.

Le DCE appelle deux textes réglementaires supplémentaires :

- un arrêté interministériel précisant les modalités d'organisation des opérations de culture de production de la plante de cannabis à des fins médicales sur le territoire national qui viendra compléter le dispositif pour sécuriser les cultures qui se mettront en place sur le territoire national ;
- un arrêté MSS précisant les spécifications des médicaments à base de cannabis pouvant être fabriqués (variétés de Cannabis autorisées, les teneurs en principes actifs, les parties de la plantes valorisées, les modalités de traçabilité de la culture, en vue de produire les médicaments). La décision définira également les formes galéniques des médicaments produits. L'ANSM vient de lancer un CST qui devrait aboutir à une proposition ANSM en juin.

Un des éléments de contexte :

La modification de la réglementation du chanvre industriel et commercial

Depuis plusieurs années, le marché français a vu émerger la commercialisation de produits dérivés du chanvre, faiblement dosés en THC, mais comprenant une teneur significative en cannabidiol (CBD). Ces produits étaient interdits, en tant qu'extrait du chanvre et en application de l'article 1er de l'arrêté du 22 août 1990, dès lors qu'ils n'étaient pas obtenus à partir de parties de plantes (fibres et graines) autorisées.

Le 19 novembre 2020, la Cour de justice de l'Union Européenne considérait toutefois dans son arrêt dit « Kanavape » que les dispositions relatives à la libre circulation des marchandises étaient applicables aux produits issus du chanvre à base de CBD et faiblement dosés en THC, ouvrant une période d'incertitude juridique quant à leur statut.

L'arrêté du 30 décembre 2021, issu de travaux interministériels sous l'égide de la MILDECA, permet, par rapport à celui du 22 août 1990 abrogé, l'augmentation du taux de THC contenu dans la plante à 0,3 %, la culture de toutes les plantes visées par le catalogue européen, l'exploitation de l'intégralité de la plante et non uniquement de la fibre et des graines (alors que les fleurs et les feuilles étaient auparavant détruites par le producteur), tout en précisant que les fleurs et feuilles ne peuvent être utilisées que dans le seul but de production industrielle d'extraits de chanvre (en conséquence, la vente aux consommateurs, la détention et la consommation par ces derniers des feuilles et des fleurs sont interdites).

Cette interdiction a toutefois été suspendue par le CE dans le cadre de référés déposés par les acteurs du secteur. La position du gouvernement sera défendue dans le cadre du recours au fond.

CBD les travaux en cours objectif 2022

- Le MSS a été sensibilisé par certains praticiens sur l'intérêt de l'utilisation de CBD chez des patients, enfants et adultes, pour traiter les symptômes de certaines maladies rares, notamment à tropisme cutané, ainsi que des maladies du spectre autistique.
- Pour encadrer l'utilisation du CBD dans la prise en charge de ces maladies rares, une intervention de l'ANSM est nécessaire pour sécuriser et assurer un suivi de ces prescriptions dans un cadre compassionnel du fait de l'absence d'essais cliniques en cours dans les indications considérées.
- Ainsi, un travail collaboratif associant la DGS, la DSS, l'ANSM et la CNAM a été engagé pour rechercher un cadre juridique adapté à ces situations à droit constant.
- Si à l'issue de ces travaux, il s'avérait nécessaire de prévoir des adaptations législatives, le vecteur du prochain PLFSS serait alors adapté et ce d'autant plus que des évolutions de loi sont à prévoir pour prendre en charge l'utilisation des médicaments à base de cannabis dans la continuité de l'expérimentation cannabis en cours.
- Le MSS met tout en œuvre pour avancer sur les thérapeutiques à base de CBD et de cannabis à usage médical en général.

CBD les travaux en cours

- Concernant le CBD sur prescription médicale la DGS explore des pistes et axes de travail en vue de son encadrement avec différents éléments qui pourraient être : prescriptions établies par un centre de référence, indications bien définies préparations réalisées par une pharmacie dont la qualité de la production a été contrôlée notamment.
- L'objectif est d'éviter l'utilisation non contrôlée de produits à base de CBD avec des allégations thérapeutiques, d'éviter que des patients, ne trouvant pas de solution médicamenteuse adaptée, utilisent des circuits illégaux pour se procurer du cannabis.
- Notre objectif est également de proposer une alternative thérapeutique à des patients non soulagés par les médicaments existants en mettant en place un suivi dans l'indication, une vérification des risques, des interactions médicamenteuses en construisant un parcours de soin adapté.

Merci de votre attention



Quelle utilisation des préparations magistrales de cannabidiol à visée antalgique dans les maladies rares?

présenté par

Céline GRECO, MD-PhD

Responsable Unité fonctionnelle de médecine de la douleur et médecine palliative, Hôpital Necker-enfants malades

Unité Inserm 1163, IMAGINE



Un peu d'histoire sur le cannabis...

- Plante originaire des versants himalayens
- Utilisé dès le néolithique comme céréale alimentaire
- Grâce aux fibres du chanvre, les premiers agriculteurs lui trouvent de nouveaux usages : vêtements, câbles, et filets de pêche. La fumée que produit la plante en brûlant leur permet d'entrer en transe et de voyager vers des mondes imaginaires...
- Les plus anciennes traces de THC ont été trouvées en 2008 en Chine dans une tombe de Xinjiang vieille de **2700 ans avant JC**, les archéologues ont découvert un homme blanc aux yeux bleus et aux cheveux clairs enterré avec 789 grammes de cannabis probablement comme aide à la divination





Introduction



2700 avant JC : 1ère mention du cannabis à usage médical dans le Grand Herbarium, ouvrage de l'empereur-botaniste Shen-Nung

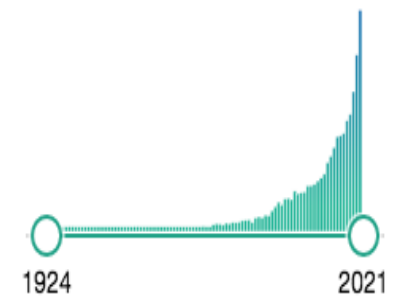
Au 1er siècle, le chirurgien grec Dioscoride l'utilise déjà comme analgésique

Jusqu'à la découverte de l'aspirine aux alentours de 1900, il est l'un des analgésiques les plus employés!

Intérêt grandissant pour le cannabis thérapeutique ces dernières années

Quelles applications en pédiatrie ?

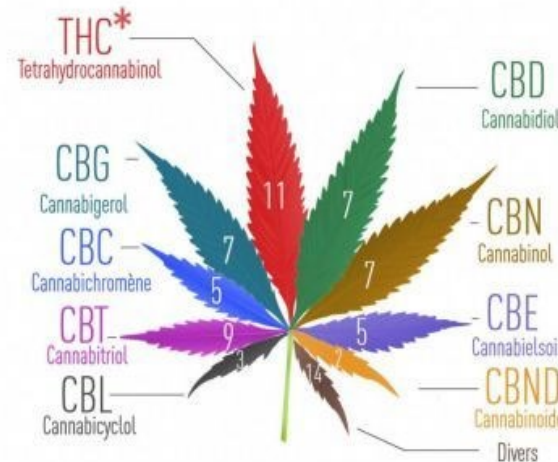
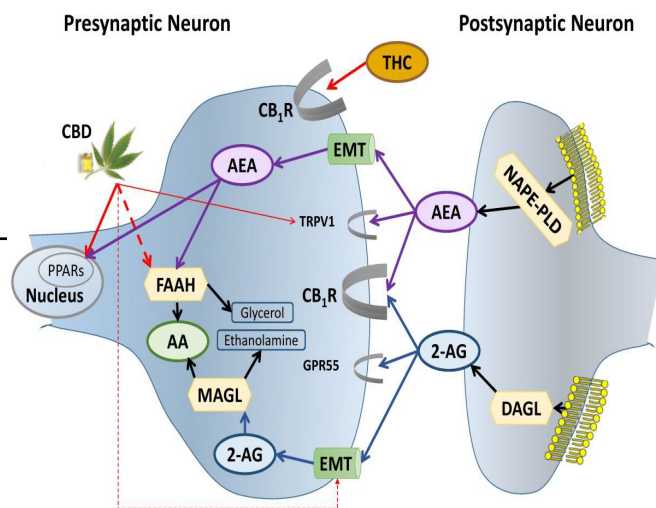
RESULTS BY YEAR





3 classes de cannabinoïdes

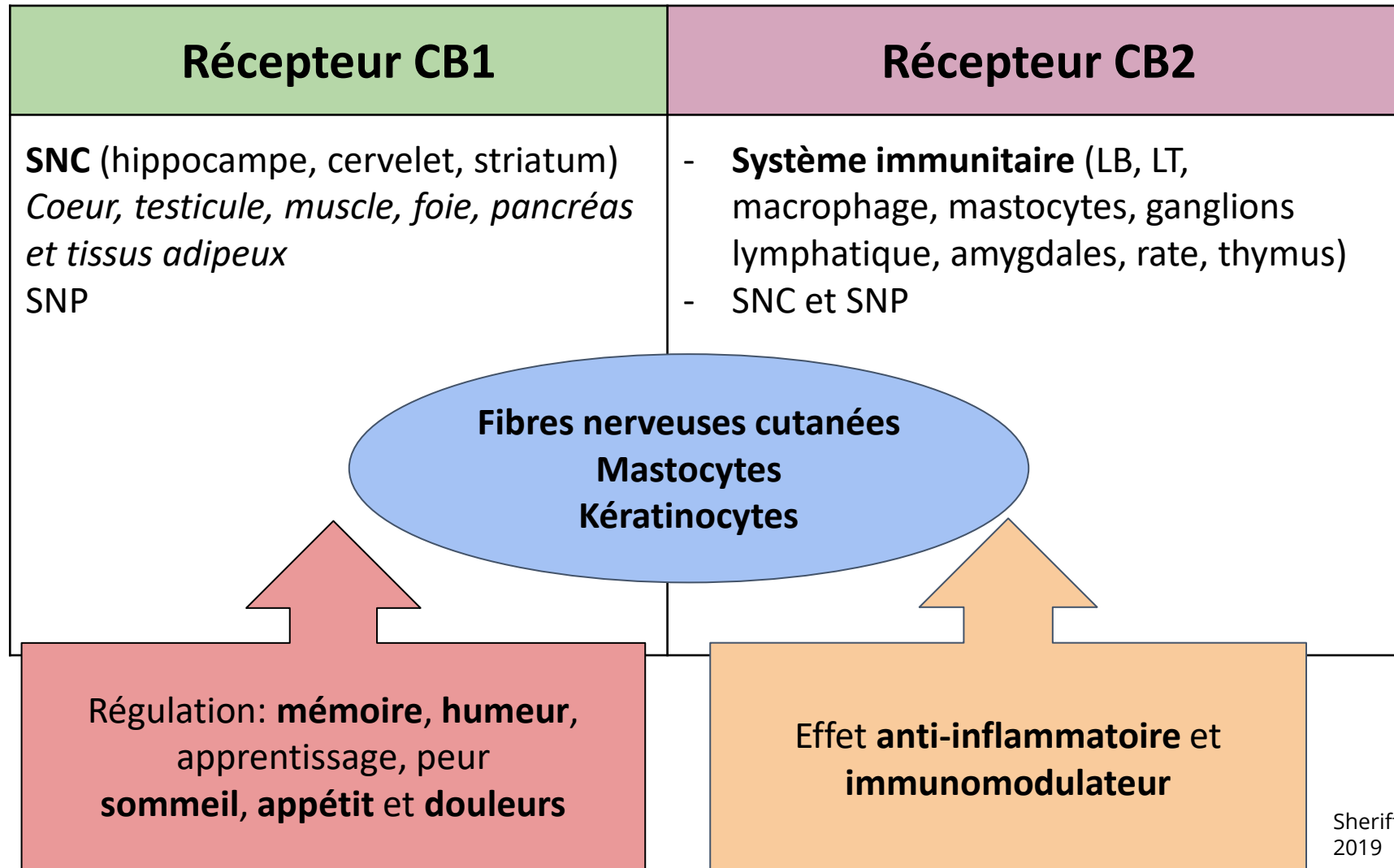
Endocannabinoïdes	Phytocannabinoïdes <i>Cannabis Sativa et Indica</i>	Cannabinoïdes synthétiques
<p>Anandamide (AEA) 2- arachidonoylglycerol (2-AG) N-palmitoyl ethanolamide (PEA) Oleoylethanolamide OEA Homo linoleoyl ethanolamide Docosa tetranyl ethanolamide</p>	<p>Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) Cannabidiol CBD Cannabigerol CBG Cannabinol CBN Cannabidivarin CBDV</p>	<p>WIN-55, 212-2 JWH-133 R-methanandamide (MET) CP 55,940 Dronabinol</p>





Récepteurs aux cannabinoïdes

Protéines G couplées à des récepteurs (GPCR)



Sheriff et al.
2019

Autres récepteurs aux cannabinoïdes

Récepteur GPR18	Récepteur GPR55
Testicule, rate, GB, nodule lymphatique	SNC
Activé par N-arachidonoylglycine (métabolite de l'anandamide)	Activé par THC, anandamide et 2-AG

Apoptose des GB inflammatoires
Diminution de l'inflammation

Inflammation, Douleur



Rôle du système endocannabioïde

- développement neural, plasticité synaptique et apprentissage, mémoire
- perception des informations sensorielles, notamment **nociceptives**
- **cycles de veille et de sommeil, régulation du stress** et de l'état émotionnel.
- fonction cardiovasculaire
- inflammation
- immunité
- **appétit, digestion**
- métabolisme et homéostasie énergétique
- développement et la densité osseuse
- reproduction



La plante « Cannabis »



- Plante d'origine : **Cannabis sativa**
- Les deux sous espèces les plus répandues de C. sativa sont:
 - C. sativa indica (communément appelée Marijuana)
 - C. sativa sativa, (communément appelée Chanvre)
- A l'état naturel, le **chanvre** se caractérise par un **rapport THC/CBD de l'ordre de 5/20**, alors que la marijuana approche, à l'inverse, les 20/5



Phytocannabinoïdes



	CBD	THC
Récepteur	Agoniste "inverse" du R-CB2	Agoniste du R-CB1 et 2
Propriétés	Antipsychotique Anxiolytique Antiémétique Antiinflammatoire Antiépileptique	Psychotique Relaxation Altération de fct cognitive Altération de la mémoire
	<i>Seuil de toxicité élevé</i>	



Les cannabinoïdes de synthèse: le THC

- se substitue aux endocannabinoïdes (qui ont une demi vie plus faible) pendant un à cinq jours
- biodisponibilité orale: 23 à 27% chez les consommateurs chroniques, 10 à 14% chez les consommateurs occasionnels.
- affinité comparable pour CB1 et CB2
- molécule très lipophile= accumulation dans le tissu adipeux après administration répétée, qui devient un site de «stockage», avec des **ratios de concentration graisse : plasma atteignant 10:1**
- Une redistribution du tissu adipeux vers le compartiment sanguin conduit à une élimination lente de l'organisme. La demi-vie terminale du THC a été évaluée à 25-36 heures
- métabolisme hépatique, catalysé par les cytochromes P450 (CYP) 2C9 et 3A4



Les cannabinoïdes de synthèse: le THC

- Trois médicaments sont actuellement sur le marché :
- dronabinol, THC synthétique commercialisé par la firme belge Solvay Pharmaceuticals sous le nom commercial de **Marinol**
- nabilone, analogue synthétique du THC commercialisé aux Etats-Unis par la firme américaine Valeant Pharmaceuticals sous le nom commercial de **Cesamet**
- nabiximol, un mélange de composés extraits de *C. sativa* vendu par l'entreprise britannique GW Pharmaceuticals sous le nom commercial de **Sativex**

- Le dronabinol et la nabilone sont prescrits traiter **les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie**
- Le dronabinol s'utilise aussi pour **stimuler l'appétit** des patients atteints du sida
- Le Sativex, employé pour **soulager la spasticité** associée à la SEP, est autorisé dans plusieurs pays européens, mais reste bloqué en France en raison d'un désaccord sur son prix



Les cannabinoïdes de synthèse: le CBD

- **demi-vie: entre 20 et 30 heures**
- état d'équilibre atteint après quatre demi-vies, soit au moins après quatre jours
- métabolisme hépatique, catalysé par le CYP3A4
- **effet antagoniste sur les effets psychoactifs du THC**
- très fort effet de premier passage hépatique: biodisponibilité orale: 6%
- **activation de la voie serotoninergique 5-HT1A**, modulation voie TRPV1, TRPV3, **inhibition de la recapture des monoamines et du GABA**
- effets secondaires décrits: diarrhées, perte d'appétit, très rares hépatites

S. Zhornitsky, S.Potvin, Cannabidiol in Humans-The Quest for Therapeutic Targets, Pharmaceuticals, 2012 May 21 5 (5), 529-52



Chez l'adulte

Plusieurs études concernant l'efficacité du cannabis pour les douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaque

Vomissements induits par les chimiothérapies et l'anorexie chez les patients atteints du VIH

Douleurs cancéreuses

Pas d'efficacité pour les douleurs aiguës/ post opératoires

Mais études trouvant souvent des résultats discordants...

Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. 2017;125(5):1638-1652.

Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. Curr Rheumatol Rev. 2017;19(11):67.



Chez l'enfant

L'American Academy of Pediatrics régule l'utilisation des cannabinoïdes chez l'enfant en phase palliative/ en échec des traitements conventionnels

Peu d'études pédiatriques étant donné:

- Le risque d'effets psychoactifs des cannabinoïdes, risques cognitifs et addictifs à long terme
- La multitude de formes et présentations des cannabinoïdes

Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. Pediatrics. 2017;140(5)

Elder JJ, Knoderer HM. Characterization of Dronabinol Usage in a Pediatric Oncology Population. J Pediatr Pharmacol Ther. 2015;20(6):462-7

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(21):2011-2020.



Pediatrics. 2017 Nov;140(5). pii: e20171818. doi: 10.1542/peds.2017-1818.

Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review.

Wong SS¹, Wilens TE².

21 études regroupant au total 795 participants enfants et adolescents

-10 études concernant l'épilepsie et la réduction de la fréquence des crises avec l'utilisation du CBD (épilepsie réfractaire, Syndrome de Dravet, syndrome de Sturge Weber...): AMM de l'**EPIDIOLEX (25 à 50 mg/kg/j dans la littérature)**

-5 études montrant l'intérêt évident du nabinole et dronabinol dans les vomissements et les nausées induits par les chimiothérapies chez les patients atteints de cancers solides et hémopathies.

Posologie dronabinol 2,5mg/m²

-douleurs neuropathiques et dronabinol (case reports concernant 2 patients): réduction de 40 à 60% de la composante affective de la douleur (utilisation échelle numérique de la douleur)

Posologie dronabinol cp: titration 5mg par 5 mg (max 20-25mg/j)



Effets secondaires liés aux cannabinoïdes

- Effets secondaires rapportés dans les différentes études:
 - Somnolence (THC et CBD)
 - Vertiges (THC)
 - troubles de la mémoire, troubles du comportement, baisse des performances scolaires, dépression...(THC)
 - =>proportionnel à la dose administrée
 - Diarrhée (CBD si huile)
 - Perte d'appétit ou au contraire orexie(CBD)
 - Effets secondaires à long terme peu étudiés, basés sur les effets secondaires de l'usage récréatif
- *Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. Pediatrics. 2017;140(5)*

THC: Attention à la croissance chez le garçon

CBD: Attention au risque de cholestase



En pratique, chez l'adulte en France (achat internet)

- Les patients rapportent consommer l'huile de CBD en SB ou en 3 prises/j
- Huile de CBD 10% : 1 goutte = 5 mg de CBD
- Posologies recommandées par les fournisseurs:
 - 3 à 10 gouttes en cas de douleurs
 - 3 à 10 gouttes trois fois par jour



Les parents d'enfants malades achètent aussi de l'huile de CBD sur internet souvent sans en aviser le médecin...posologies non contrôlées, risque d'hépatite médicamenteuse ou d'interaction...



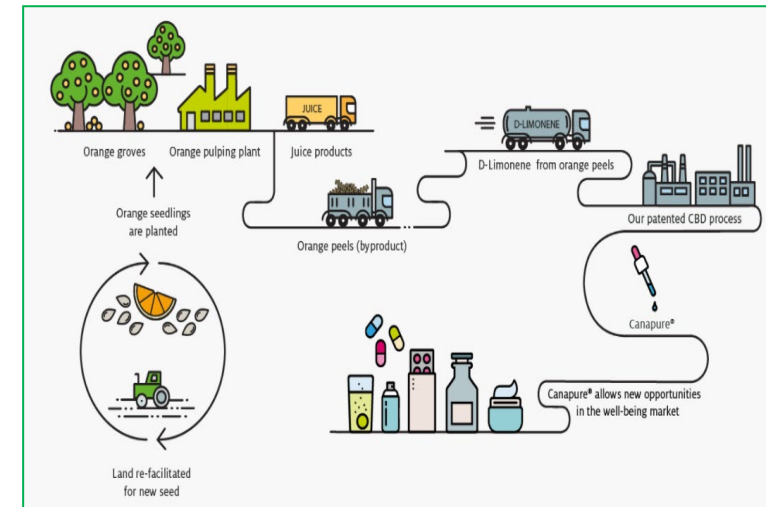
Indications:

- **Maladies du mastocyte et Drépanocytose**
- **Autisme** (+auto-mutilations/tb du comportement)
- **Maladies génétiques à expression cutanée**
(épidermolyse bulleuse, érythermalgie, maladie de Darier, maladie de Hailey-Hailey)
- **Endométriose**, douleurs abdominales dans les MICI

Origine du CBD utilisé (Préparatoire Delpech)

CBD synthétique

- Fabriqué par Symrise® à partir du D-limonène
- Conforme à la monographie allemande (DAC)
- Pureté > 98%
- THC < limite de détection (0,1%)



- Fourni aux pharmacies par des détaillants pharmaceutiques européens BPF (PCH®, MedicaPharma®...), Ré-analysé selon monographie allemande

Symrise® (fabricant) → analyse conforme DAC → PCH® (détaillant) → analyse conforme DAC → pharmacies → préparations magistrales selon BPP + contrôles Ph. Eur. (2.9.5, 2.9.40)



Patients inclus depuis le 10/03/2020

- **300 patients** au 1^{ER} mars 2022
- **Âge 3 à 79 ans**
- Arrêt du traitement chez **49 patients (16%)** pour:
 - - perdus de vue 1ere vague COVID : 8
 - - pas de réponse au questionnaire: 14
 - - non efficacité du CBD: 22
 - - mauvaise tolérance: 5



Non efficacité du CBD: 22 patients (7 %)

- Syndrome thalamique (1)
- SAMA (10)
- canal lombaire étroit (2)
- maladie exostosante (1)
- SPA, AJI (2)
- algodystrophie (2)
- thalassémie (1)
- déficit en CPT2 (1)
- arthrose (2)



Mauvaise tolérance: 6 patients (2%)

- vertiges (Patient masto) (2)
- Augmentation des transaminases (patientes adultes masto) (2)
- Somnolence (patiente masto) (1)
- Douleurs abdominales (patiente SAMMA) (1)



Schéma de titration enfant

- 5 mg/kg/j en 3 prises pour 7 jours puis
 - 10 mg/kg/j en 3 prises pour 7 jours puis
 - 15 mg/kg/j en 3 prises pour 7 jours puis si besoin
 - 20mg/kg/j en 3 prises pour 7 jours puis si besoin
 - 30mg/kg/j en 3 prises
-
- En moyenne pour les **enfants de l'étude de moins de 12 ans: 470 mg/j soit entre 15 et 20 mg/kg/j**



Schéma de titration adulte

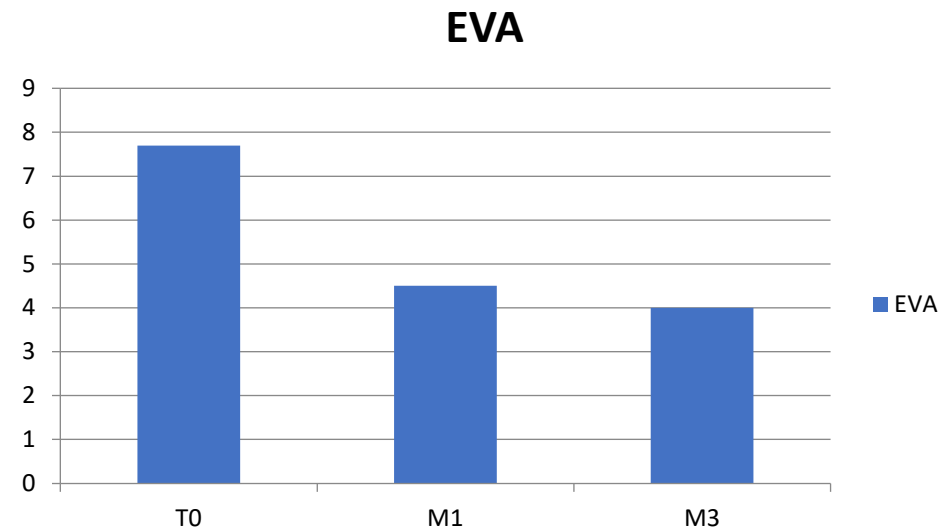
- 50 mg matin, midi et soir pour 7 jours puis
- 100 mg matin, midi et soir pour 7 jours puis si besoin
- 150 mg matin, midi et soir pour 7 jours puis si besoin
- 200 mg matin, midi et soir pour 1 mois puis si besoin
- 300 mg matin, midi et soir pour 1 mois puis si besoin
- 400 mg matin, midi et soir pour 1 mois puis si besoin
- 500 mg matin, midi et soir

- Soit un maximum de 20 a 25 mg/kg/j

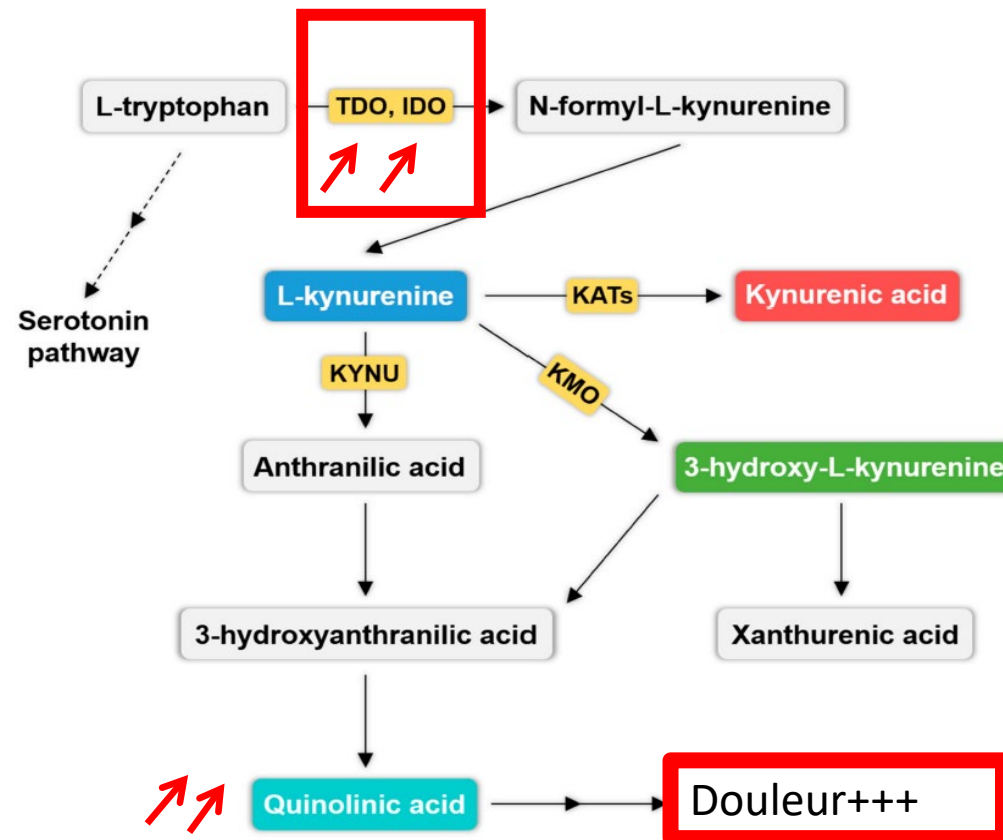


Efficacité globale sur patients ayant finalisé l'étude

- **140 Patients**
- Posologie moyenne CBD : **477 mg/j**



Maladie du Mastocyte (IDO1) (SAMA, Mastocytose, drépanocytose)



Le CBD inhibe l'activité d'IDO1 et diminue donc la douleur



Maladie du Mastocyte (IDO1) (SAMA, Mastocytose, drépanocytose)

- 87 patients (86% femmes, 14% hommes)
- Ages: 9 à 72 ans (moy: 40 ans)
- **Posologies : 100 à 1200 mg/j**
- **Moyenne des posologies: 397 mg/j**
- **Douleur avant traitement: 7.14/10 ± 1.25**
- Douleur à 1 mois: 4.1/10 ±1.91 (p<0.0001)
- **Douleur à 3 mois: 3.8/10 ±1.9 (p<0.0001)**

- **34% des patients ont pu complètement arrêter les antalgiques précédents** (opioïdes, anti-dépresseurs, anti-épileptiques)
- 5% des patients ont réduit de moitié les antalgiques précédents

Article en soumission JACI



Autisme avec auto-mutilation

- 4 enfants (mutation FOXP1, SATB2)
- Age: 5 à 14 ans (moy 8 ans ½)
- Posologies: 450 à 1500 mg/j
- Moyenne des posologies: 862.5 mg/j

- Dans cette population, aucun effet secondaire
- Arrêt des automutilations en 2 mois (retrait casque de protection, moins d'objets tenus en main, meilleur appétit, enfants plus apaisés)

- **PHRC déposé pour étude clinique contre placebo**



Ocytocine et TSA

Administration d'oxytocine en intra-nasal chez des patients souffrant d'autisme :

- améliore la gestion de l'information sociale,
- améliore la reconnaissance des émotions,
- améliore la force des interactions sociales,
- diminue les comportements répétitifs
- augmente la capacité à soutenir le regard

Lin et al. 2015

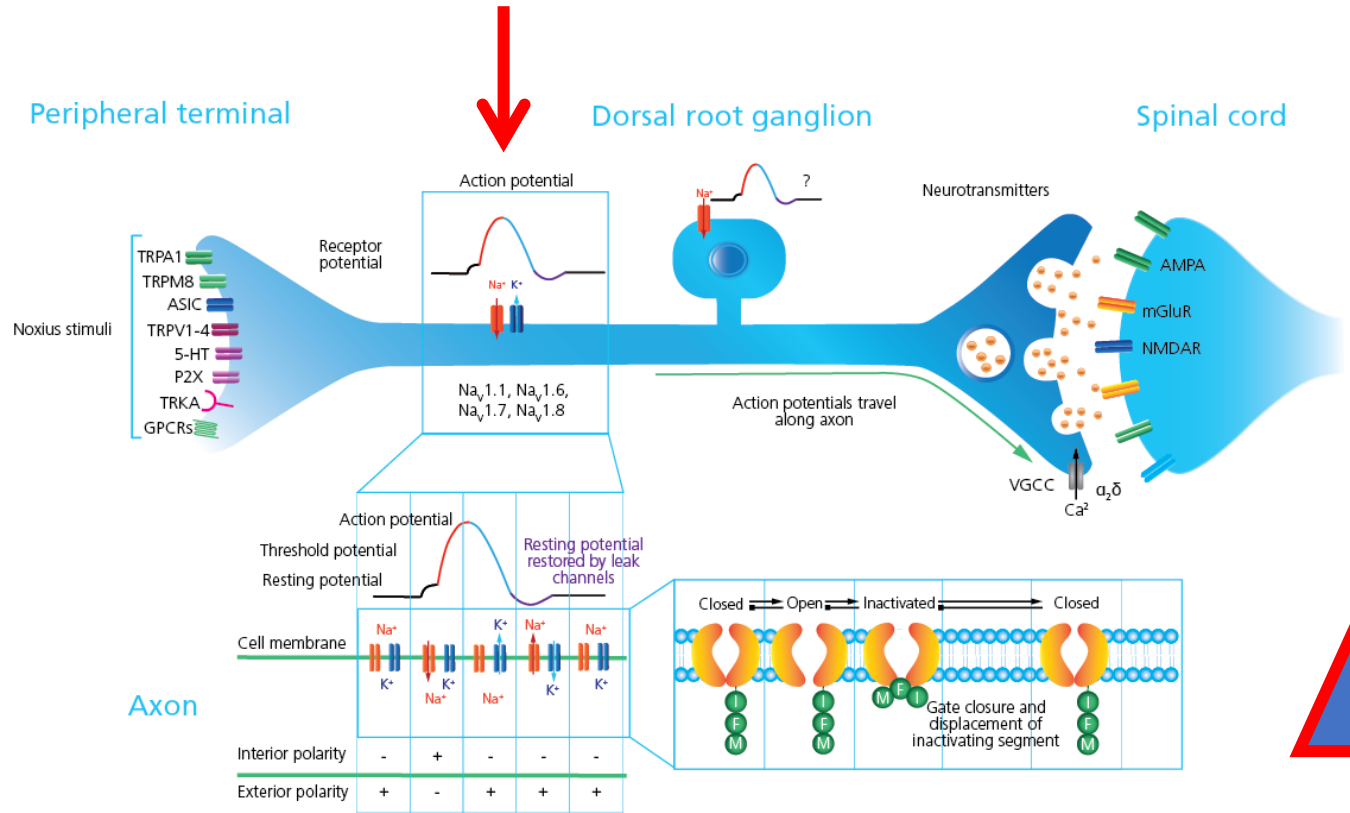
CBD :

inhibe la recapture de l'anandamide (taux plus faible retrouvé chez les patients TSA)
améliore le relargage d'oxytocine et de vasopressine durant les activités d'interactions sociales

Wei et al. 2015

Maladies génétiques à expression cutanée: érythermalgie (mutation Nav1.7)

Nocicepteurs: Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9



Le CBD est un très bon inhibiteur de Nav1.7 !



Maladies génétiques à expression cutanée: érythermalgie (mutation Nav1.7)

- 8 patients
- Age 4 à 41 ans (moy 18 ans)
- Posologie: 1200 à 1500 mg/j
- **Moyenne des posologies: 1286 mg/j**

Dans cette population, aucun effet secondaire

Douleur avant mise en route traitement: 8.6/10

Douleur à 1 mois: 5/10

Douleur à 3 mois: 2.8/10

Arrêt méthadone, rivotril, zonégran, mexiletine



Léo, avant/après CBD

Maladies génétiques à expression cutanée: épidermolyse bulleuse (HMOX1, TRPV1)

- 2 patients (3 et 15 ans)
- Prescription sur prurit réfractaire à toute thérapeutique
- Posologie: 150 mg/j (3 ans) et 300mg/j (15 ans)

Dans cette population, aucun effet secondaire

Prurit avant mise en route traitement: 7.5/10

Prurit à 1 mois: 3.5/10

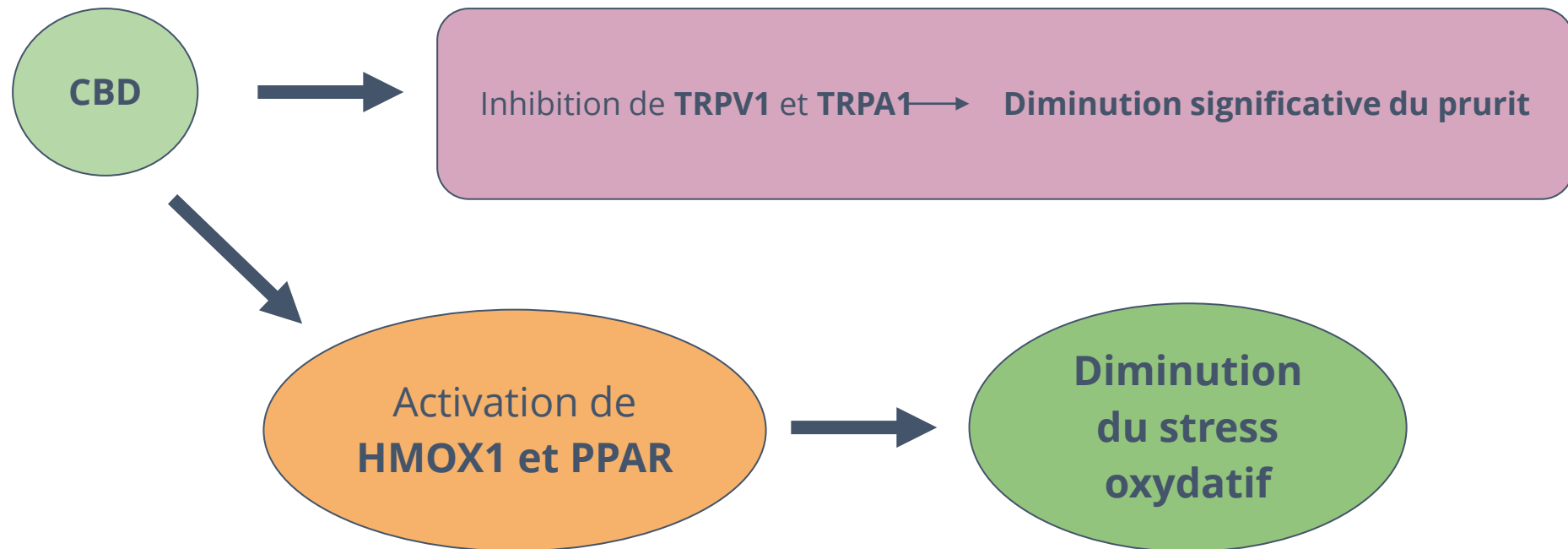
Prurit à 3 mois: 3/10



PROJET HAO démarrage janvier 2022 (inclusion pour mai 2022)

Physiopathologie du prurit

Mécanisme complexe impliquant les canaux TRP (TRPV1, TRPA1, TRPM8) et le stress oxydatif (HMOX1, NRF2, PPAR)



Maladies génétiques à expression cutanée: Hailey Hailey/maladies de Darier (HMOX1)

- 2 patients (13 et 48 ans)
 - Prescription sur douleurs réfractaires à toute thérapeutique + lésions cutanées
- Posologie: 900 mg/j (13 ans) et 1500mg/j (48 ans, posologie stable depuis 18 mois)

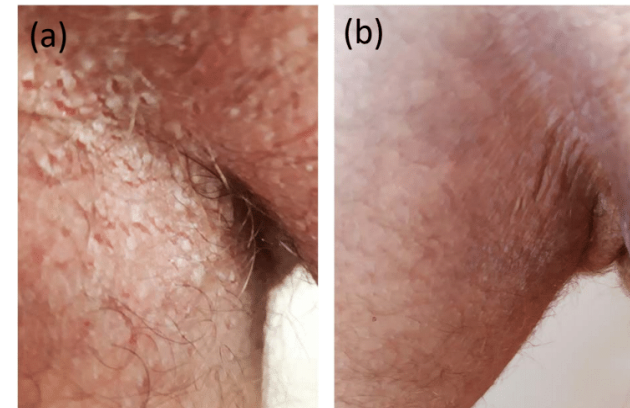
Dans cette population, aucun effet secondaire

Douleur avant mise en route traitement: 8/10

Douleur à 1 mois: 4/10

Douleur à 3 mois: 2/10 (disparition des lésions cutanées)

Soumission article BJD en cours de révision





Maladies génétiques à expression cutanée: Syndrome d'Olmsted, Pachyonychie congénitale

3 patients (18, 42 et 80 ans)

Prescription sur douleurs réfractaires à toute thérapeutique + lésions cutanées d'hyperkératose

Posologie: 900 mg/j à 1500 mg/j

Dans cette population, aucun effet secondaire

Traitement pris en si douleur avec **baisse de 4 points** en moyenne (arrêt méthadone, morphiniques+++++)



En cancérologie à visée antalgique (5 patients):

Plexite radique sur cancer du sein (-4/10)

Myélome (-1 mais arrêt de tous les opioïdes, rôle IDO1)

Cancer pulmonaire avec métastases osseuses (-8/10)

Tumeur neuroblastique périphérique (-5/10)

Céphalées sur métastases cérébrales, cancer sein (-6/10)



Notre expérience à Necker

Posologies du CBD: « bien-être » si inférieur à 100mg/j, « à visée antalgique » si supérieur à 100mg/j

Chez l'enfant, les parents rapportent:

Amélioration du moral

Amélioration du sommeil

Amélioration de l'appétit

Efficacité sur certaines douleurs...mais pas toutes!



En résumé

- **Très bonne tolérance++++**
- Posologies en accord avec les posologies proposées avec l'Epidiolex (jusqu'à 25 mg/kg/j) voire inférieures
- **Permet une épargne morphinique++++ et un moindre recours aux spécialistes**
- Adapté pour certaines maladies rares notamment Maladies Génétiques à Expression Cutanée (HMOX1, Nav1.7), Maladies du mastocyte (IDO1), Endométriose/MICI
- Moins adapté aux pathologies « courantes » type arthrose, migraines, polyarthrite, etc... hormis pour un effet « bien-être »: réduction du stress, amélioration du sommeil, de l'appétit, régulation de l'humeur



En conclusion: Que dire aux parents?

- Pas d'utilisation chronique de THC: risques majeurs de retard de croissance, de troubles cognitifs, de troubles de la mémoire, d'effet psychoactif, etc...
- Pour le moment, le **CBD n'est pas inscrit à la pharmacopée** (discussions en cours)
- Le CBD **peut avoir des effets bénéfiques** sur certaines douleurs, certains tb de l'humeur/anxiété/tb du sommeil, certains tb de l'appétit MAIS n'est pas LA molécule miracle pour tout: bien peser les indications
- **Inviter les parents à ne pas automédiquer les enfants par des achats sur internet et si c'est le cas, en parler avec le médecin pour surveillance et « encadrement » des prises (notamment risque cholestase hépatite)**



Merci de votre attention!





JFPP 2022

TABLE RONDE DÉBAT SUR LE CANNABIDIOL



Franck PAILLARD
*Directeur BU Matières
Premières & Hospitalières*



François BRUNEAUX
PH D - DGS



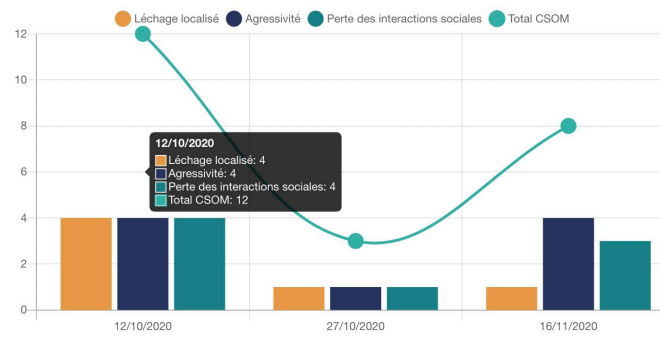
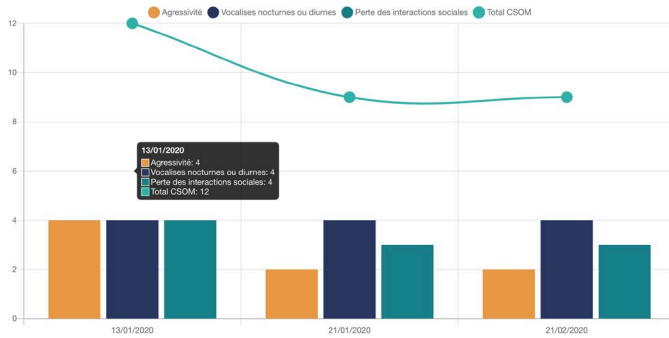
Céline GRÉCO
Docteur



Thierry POITTE
Docteur en Médecine Vétérinaire



Marie JACKSON
Patiente



0,5 -2 mg/kg
Full spectrum?
ω 3

