

Soutadé M.¹, Poucheret P.¹, Crespel A.², Lisowski V.³, Rapior S.⁴ et Fons F.^{4*}

¹ Laboratoire de Pharmacologie et Physiopathologie Expérimentale, UMR Qualisud, CIRAD, Univ Montpellier, Montpellier, France.

² Clinique du motoneurone et pathologies neuromusculaires, CHU de Montpellier, Montpellier, France.

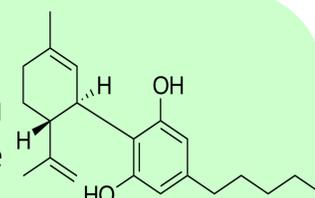
³ Laboratoire de Chimie thérapeutique, IBMM, Univ Montpellier, Montpellier, France, France.

⁴ Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, CEFE, Univ Montpellier, CNRS, Univ Paul Valéry Montpellier 3, EPHE, IRD, Montpellier, France. *francoise.fons@umontpellier.fr

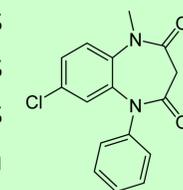
Introduction

Cannabis sativa est une espèce végétale dont l'utilisation est controversée en raison de la présence du tétrahydrocannabinol (THC) psychoactif [1]. Cependant, elle produit également une autre molécule, le cannabidiol (CBD) aux diverses applications thérapeutiques.

On attribue au CBD des propriétés analgésiques, antiémétiques ou encore anticonvulsivantes, lui valant sa potentielle utilisation en tant qu'antiépileptique. Il cible divers récepteurs dont les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) mais aussi le GPR 55, découvert récemment [2] et prometteur pour la mise en place des futurs traitements. Parmi les propriétés anticonvulsivantes du CBD, les chercheurs se sont intéressés à ses effets dans les épilepsies pharmacorésistantes dont le syndrome de Dravet [3]. Utilisé de façon concomitante au Clobazam (CLB), une benzodiazépine, le CBD agirait donc aussi de façon indirecte sur les récepteurs GABA.



Cannabidiol (CBD)



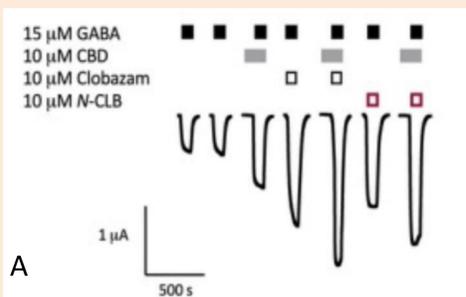
Clobazam (CLB)

Études cliniques

Les différentes études réalisées montrent des effets concluants quant à l'utilisation du cannabidiol chez les patients présentant des épilepsies pharmacorésistantes [4-5]. L'utilisation de CBD concomitante à celle d'une benzodiazépine, le Clobazam potentialiserait sa transformation en N-CLB. Par action sur les récepteurs GABAergique, inhibiteur du système nerveux central, l'inhibition de crises d'épilepsie est ainsi favorisée.

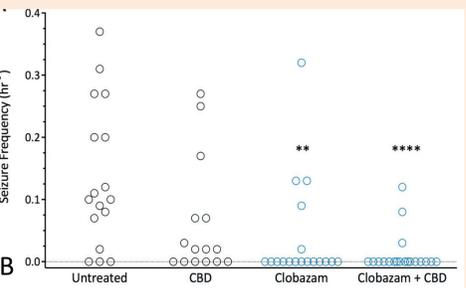
L'action du CBD sur le CLB provient d'une interaction pharmacocinétique. La dégradation du CLB est diminuée en présence de CBD ce qui permet une action plus longue avec une concentration plus importante dans le cerveau.

Action indirecte du CBD sur le récepteur GABA



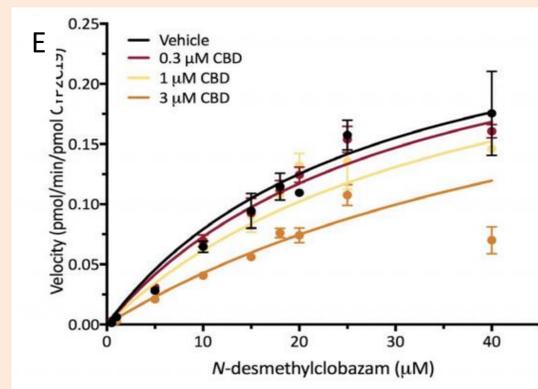
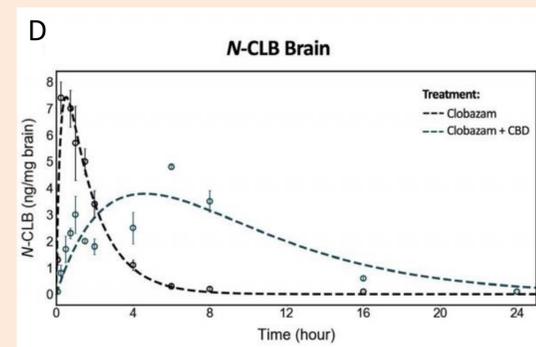
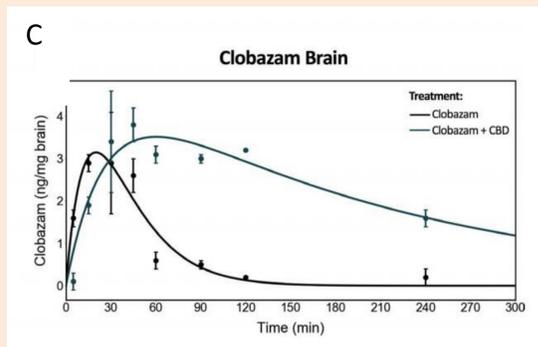
- Augmentation de l'activité du récepteur en présence de CLB et CBD (Fig. A).
- Effet potentialisateur du N-CLB, CBD et CLB sur le récepteur.

Action du CBD et du Clobazam sur les crises



- Inhibition significative des crises d'épilepsie en présence de CLB (p-value < 0,005 **) et en présence de CBD (p-value < 0,0001 ***) avec n = 15-19 par groupe (Fig. B).

Taux de CLB et N-CLB en présence ou absence de CBD



- Perduration du taux de CLB en présence de CBD au niveau de l'organe d'intérêt avec une concentration initiale similaire (Fig. C).
- Présence de N-CLB qui perdure dans le temps (Fig. D).
- Diminution de la vitesse de métabolisation du CLB par augmentation de la concentration en CBD (Fig. E).

Conclusion et Perspectives

Cette thèse d'exercice de docteur en pharmacie [6] vise, au travers de la littérature scientifique, à évaluer la pertinence et le caractère innovant de cette nouvelle approche thérapeutique. En effet, différentes études cliniques rendent des résultats concluants quant à l'utilisation du cannabidiol chez les patients épileptiques [4-5]. Les molécules issues du chanvre pourraient donc être une voie d'avenir pour la formulation de nouveaux traitements pour des maladies soignées actuellement de façon trop peu efficace.

Références

1. Pacifico D. et al. 2006. Genetics and marker-assisted selection of the dhemotype in *Cannabis sativa* L. *Mol Breeding* 17(3):257-68.
2. Sylantsev S. et al. 2013. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci* 110(13):5193-8.
3. Arzimanoglou A. et al. 2020. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disorders* 22(1):1-14.
4. Anderson L.L. et al. 2019. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia* 60(11):2224-34.
5. Devinsky O. et al. 2018. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 90(14):e1204-e1211.
6. Soutadé M. 2020. Place du cannabidiol dans les épilepsies. Thèse d'exercice du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Montpellier. 148 p.