

Pharmacologie du Cannabidiol :

ce qu'il faut savoir

Clémence LACROIX

Centre d'Addictovigilance PACA-Corse

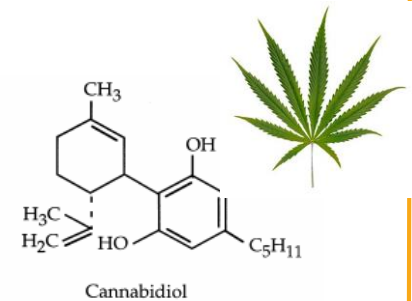
Service de Pharmacologie Clinique- Pharmacovigilance

CHU Timone, APHM Marseille

ORPHEM 13 Juin 2019

Qu'est-ce que le cannabidiol ?

- 2^{ème} **plus important** constituant pondéral de la plante *Cannabis sativa* après le tétrahydrocannabinol – T.H.C. parmi les + de 70 phytocannabinoïdes présents dans la plante
- Substance évaluée depuis 1947 pour son effet anticonvulsivant
- Depuis quelques années, intérêt +++ :
 - ❖ Qui ?
 - ❖ Vrai / Faux ?



Un sujet qui intéresse beaucoup ... scientifiquement

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Best matches for cannabidiol:

- [Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.](#)
Devinsky O et al. N Engl J Med. (2017)
- [Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol.](#)
Mannucci C et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. (2017)
- [The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy.](#)
Reddy DS et al. Clin Pharmacol Ther. (2017)

[Switch to our new best match sort order](#)

Search results
Items: 1 to 20 of 2414

<< First < Prev Page 1 of 121 Next > Last >>

- ☐ [Prolonged Cannabidiol Treatment Lacks on Detrimental Effects on Memory, Motor Performance and Anxiety in C57BL/6J Mice.](#)
1. Schleicher EM, Ott FW, Müller M, Silcher B, Sichler ME, Löw MJ, Wagner JM, Bouter Y. Front Behav Neurosci. 2019 May 7;13:94. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00094. eCollection 2019. PMID: 31133833 [Free PMC Article](#)
[Similar articles](#)
- ☐ [The Divergent Effects of CDPPE and Cannabidiol on Fear Extinction and Anxiety in a Predator Scent Stress Model of PTSD in Rats.](#)
2. Shallcross J, Hámor P, Bechard AR, Romano M, Knackstedt L, Schwendt M. Front Behav Neurosci. 2019 May 10;13:91. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00091. eCollection 2019. PMID: 31133832 [Free PMC Article](#)
[Similar articles](#)
- ☐ [Novel role for cannabidiol in circadian clock function.](#)
3. Bifulco M, Navarra G, Laezza C, Pagano C.

Results by year

[Download CSV](#)

Related searches

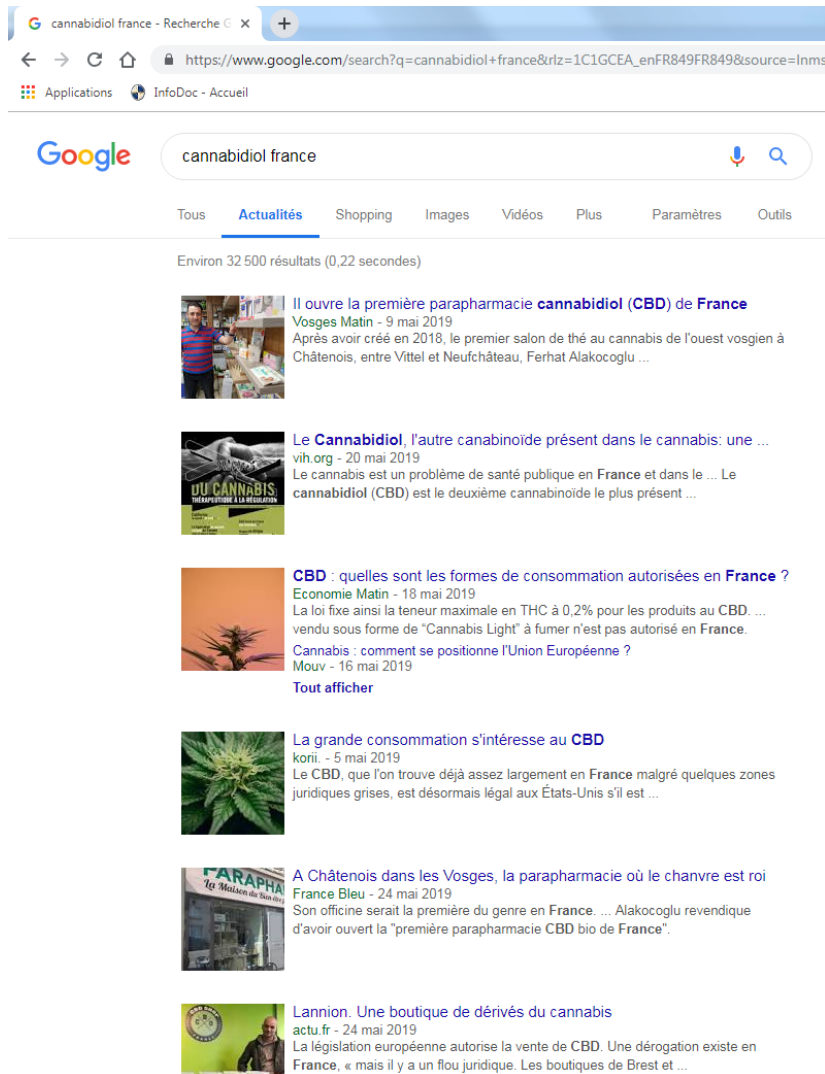
- cannabidiol anxiety
- cannabidiol and pain
- cannabidiol cancer
- cbd cannabidiol
- cannabidiol review

PMC Images search for cannabidiol

2008 : 44 publications
2018 : 307 publications

En 10 ans, nb de publications **X 7 !!**

Un sujet qui intéresse beaucoup ... le marketing



Ouvertures de boutiques,
« parapharmacies » vendant
du CBD

Multiples appellations :
« cannabis »
« Cannabis light »
« cannabis médical »
« cannabis légal »

Et surtout multiples
confusions !

Sous diverses formes ...

Les meilleurs produits au CBD en France et en Europe !



Rechercher...



Connexion

Accueil

0
0,00 €

HUILES & CAPSULES CBD

E-LIQUIDES CBD

CRISTAUX CBD

INFUSIONS CBD

BONBONS CBD

COSMÉTIQUES CBD

CBD POUR ANIMAUX

GRAINES CBD

LIVRE CBD

PROMOS !

SHOPPING SATISFACTION

★★★★★ (1427)

BOUTIQUE

Marques

INFOS SUR LE CBD

Questions fréquentes

Frais de livraison

POINTS DE FIDÉLITÉ

ROUE DE LA CHANCE

PARRAINEZ VOS AMIS

CannaMed est un site web interdit aux moins de 18 ans



CannaMed - Vente en ligne de produits à base de CBD Bio en France et en Europe

Avec une vraie stratégie marketing ... !

Focus Région PACA-Corse

cannabidiol région paca - Rechercher

https://www.google.com/search?rlz=1C1GCEA_enFR849FR849&biw=1920&bih=937&tbn=nws&ei=5e_0XNKpBo6JlwTLsrKQDw&q=cannabidiol+région+paca&oeq=

Applications InfoDoc - Accueil

Google

cannabidiol région paca

Tous **Actualités** Shopping Images Maps Plus Paramètres Outils

Environ 247 résultats (0,13 secondes)

 **Mandelieu La Napoule: une boutique propose en vente libre du ...**
Franceinfo - 20 mai 2018
C'est en fait du **cannabidiol**, préconisé pour lutter contre le stress ou encore les douleurs musculaires ou l'arthrose. La communauté médicale ...

 **Marseille : ouverture du premier "coffee-shop" de la ville**
Franceinfo - 2 juil. 2018
C'est la toute première boutique de ce genre qui ouvre à Marseille. Un "coffee-shop" propose désormais des tisanes de **cannabidiol**.
Le premier coffee shop vient d'ouvrir ses portes à Marseille
Frequence-Sud.fr - 3 juil. 2018
Tout afficher

 **Gravement malade, cette femme revit depuis qu'elle utilise du ...**
Var-Matin - 19 juin 2018
Depuis quelques mois, de nombreuses boutiques proposent des produits contenant du **cannabidiol**. Témoignage d'une utilisatrice de ce ...

 **High society, une boutique de produits au chanvre s'installe au Cours ...**

- Réseau français d'Addictovigilance : dès 2015

Commission des stupéfiants et psychotropes - 25/06/2015 1 / 25



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Séance n°11
Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance du 25 juin 2015
Approuvé le 17 décembre 2015

Membres de la Commission présents :
Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Jean-Michel DELILE
Luc de HARO
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Vivien VEYRAT
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances (ASCI)) :
Emilie NENOFF, coordonnateur Conseil et Commissions
Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Claire SCHILLING, assistante de direction

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31ca8a4977e2e11e2460cb32180898eb.pdf

Info ou intox ? Les 4 impostures ...

1

« le CBD aurait un effet pharmacologique proche du T.H.C. »

FAUX

Pourquoi ?

- Le cannabidiol n'a pas l'effet agoniste du récepteur cannabinoïde CB1 qu'induit le T.H.C

Affinité CB1

Cannabidiol : CB1 Ki (nm) : 4350

T.H.C : CB1 Ki (nm) : 5,05

Forum

Cannabidiol Claims and Misconceptions

Ethan B. Russo^{1,*}

Once a widely ignored phytocannabinoid, cannabidiol now attracts great therapeutic interest, especially in epilepsy and cancer. As with many rising trends, various myths and misconceptions have accompanied this heightened public interest and intrigue. This forum article examines and attempts to clarify some areas of contention.

- Le cannabidiol n'est pas hallucinogène
- Il ne mime pas les effets du T.H.C.
- Le CBD n'est pas un « cannabis-mimétique »

Info ou intox ? Les 4 impostures ...

2

« le CBD n'aurait pas d'effet psychoactif »

FAUX

Pourquoi ?

Plusieurs mécanismes pharmacologiques seraient impliqués :

- Activité dopaminergique
- Activité sérotoninergique

Agoniste partiel des récepteurs à la dopamine

OPEN

Citation: Transl Psychiatry (2016) 6, e920; doi:10.1038/tp.2016.195

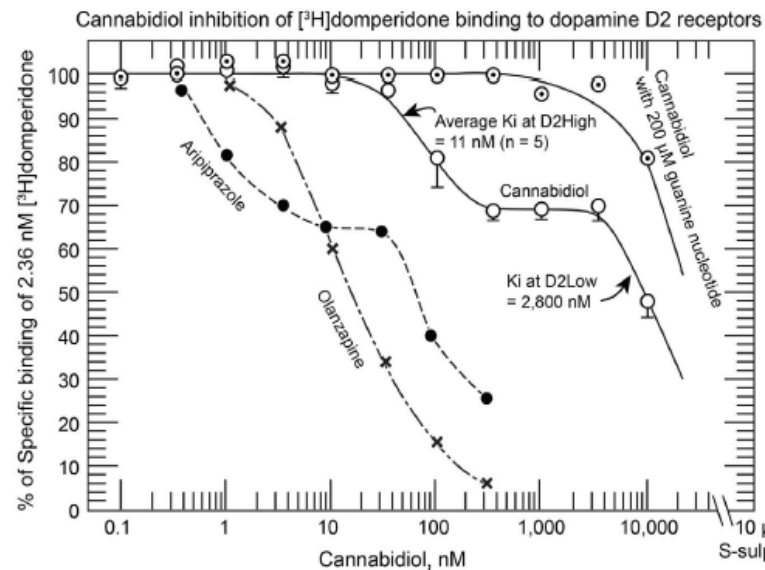
www.nature.com/tp

ORIGINAL ARTICLE

Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose

P Seeman^{1,2}

Profil d'effets
indésirables de type
« aripiprazole » ?





The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial

Douglas L. Boggs^{1,2} • Toral Surti^{1,2,3} • Aarti Gupta^{1,2,3} • Swapnil Gupta^{1,2,3} • Mark Niciu⁴ • Brian Pittman^{2,3} • Ashley M. Schnakenberg Martin^{1,2,3} • Halle Thurnauer^{1,2,3} • Andrew Davies⁵ • Deepak C. D'Souza^{1,2,3} • Mohini Ranganathan^{1,2,3}

Results There was no main effect of time or drug on MCCB Composite score, but a significant drug $\times$ time effect was observed ($p = 0.02$). Post hoc analyses revealed that only placebo-treated subjects improved over time ($p = 0.03$). There was a significant decrease in PANSS Total scores over time ($p < 0.0001$) but there was no significant drug $\times$ time interaction ($p = 0.18$). Side effects were similar between CBD and placebo, with the one exception being sedation, which was more prevalent in the CBD group.

Conclusions At the dose studied, CBD augmentation was not associated with an improvement in MCCB or PANSS scores in stable antipsychotic-treated outpatients with schizophrenia. Overall, CBD was well tolerated with no worsening of mood, suicidality, or movement side effects.

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis A Randomized Clinical Trial

Sagnik Bhattacharyya, MBBS, MD, PhD; Robin Wilson, MBBS, MRCPsych; Elizabeth Appiah-Kusi, MSc; Aisling O'Neill, MSc; Michael Brammer, PhD; Jesus Perez, MBBS, MD, PhD; Robin Murray, DSc, FRCPsych, FRS; Paul Allen, PhD; Matthijs G. Bossong, PhD; Philip McGuire, MD, PhD, FRCPsych

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Cannabidiol may partially normalize alterations in parahippocampal, striatal, and midbrain function associated with the CHR state. As these regions are critical to the pathophysiology of psychosis, the influence of CBD at these sites could underlie its therapeutic effects on psychotic symptoms.

Agoniste partiel D2 et antagonistes D2 ?

Antipsychotiques : +++ antagonistes D2



Aripiprazole : agoniste partiel D2

Risque d'interactions pharmacologiques
et d'atténuation des effets

Psychopharmacology (2013) 228:175–185
DOI 10.1007/s00213-013-3154-1

REVIEW



A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder

Hiro Yoshi Takeuchi • Gary Remington

In conclusion, evidence suggests that at least a small number of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder risk an exacerbation of psychotic symptoms if aripiprazole is added to existing antipsychotic treatment.

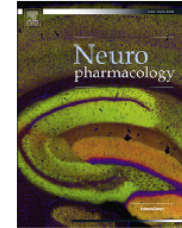
Neuropharmacology 103 (2016) 16–26



Contents lists available at ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm



Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors



Raquel Linge ^{a, b, 1}, Laura Jiménez-Sánchez ^{b, c, 2}, Leticia Campa ^{b, c},
Fuencisla Pilar-Cuellar ^{a, b}, Rebeca Vidal ^{a, b, 4}, Angel Pazos ^{a, b}, Albert Adell ^{a, c, 3},
Álvaro Díaz ^{a, b, *}

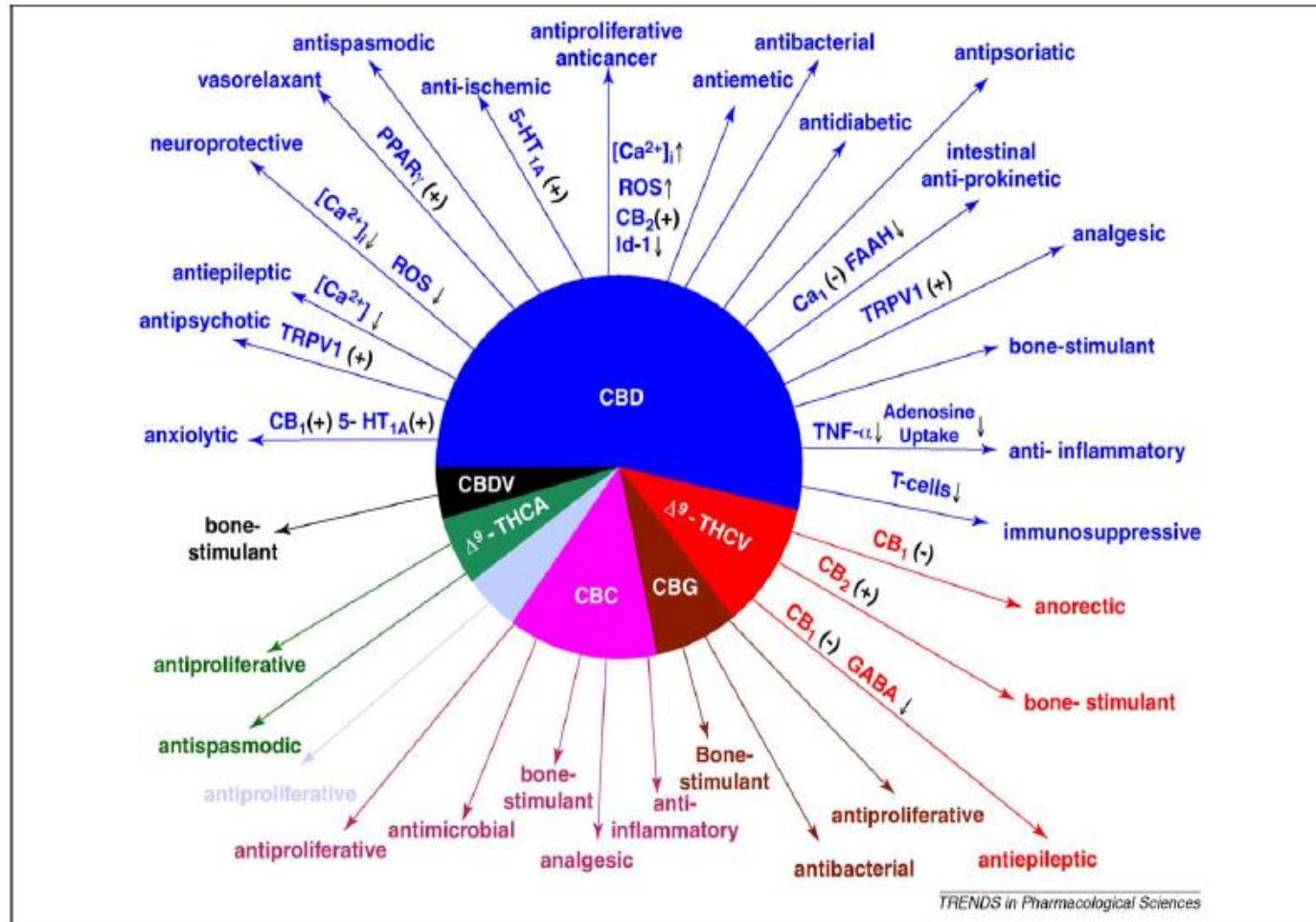
^a Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, IBBTEC (Universidad de Cantabria, CSIC, SODERCAN), Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Cantabria, 39011 Santander, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Spain

^c Departamento de Neuroquímica y Neurofarmacología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, CSIC, IDIBAPS, 08036, Barcelona, Spain

Profil d'effets indésirables de « type buspirone » ?

Et encore beaucoup de mécanismes supposés à explorer ... Action pléiotropique



Info ou intox ? Les 4 impostures ...

3

« le CBD serait utile pour traiter un sevrage en T.H.C. »

FAUX

Pourquoi ?

Le CBD n'est pas agoniste CB1 → ≠ T.H.C.
Incohérence d'une probable substitution...

Exemples de médicaments de substitution :

- ❑ Méthadone/ buprénorphine et héroïne :
 ➡ Agonistes opiacés

- ❑ Tabac (nicotine) et varénicline Champix® :
 ➡ Agoniste partiel nicotinique

- ❑ Maladie de Parkinson (déplétion en dopamine) et L-Dopa (qui passe la BHE) puis est transformée en dopamine

Pourquoi ?

- Absence d'effet manifeste agoniste CB1 du cannabidiol → incompatible avec son allégation de traitement de substitution du T.H.C.
- Effets agoniste 5-HT_{1A} et agoniste partiel du récepteur dopaminergique D2 (et ses autres effets méconnus) n'en font pas un candidat pour traiter les signes physiques et psychiques du sevrage de Cannabis.

Info ou intox ? Les 4 impostures ...

4

« *il n'est pas possible de réaliser des essais cliniques avec le cannabis en France* »

FAUX

Cannabis smoking impairs driving performance on the simulator and real driving: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial

Joëlle Micallef^{a,b,*} , Julien Dupouey^{a,b}, Elisa Romain Truillet^{a,b}, Bruno Lacarelle^c, Jacques Colas Authié^f, Olivier Blin^{a,b}, Olivier Rascol^g, Daniel Mestre^h

^aService de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance & CIC-CPCE, 264 Rue Saint Pierre 13385, Marseille, France

^bAix-Marseille Université Faculté de Médecine, INS - Institut de Neurosciences Marseille, Marseille, France

^cLaboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, Assistance Publique Hôpital de Bordeaux, CNRS, Sommeil Attention et Neuropsychiatrie, 1

^dUniversité de Bordeaux, CNRS, Sommeil Attention et Neuropsychiatrie, 1

^eUniversité Toulouse II, CNRS, EPHE, CIEE-LTC UMR 5263, Toulouse,

^fInstitut de la Vision, CNRS, UPMC, INSERM, UMR 7210, Paris, France

^gDepartment of Clinical Pharmacology and Neurosciences, Clinical Investigation Centre Spatiale MEDES, University Hospital and University of Toulouse

^hAix-Marseille Université, CNRS, Institut des Sciences du Mouvement, U

J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 19(3) 411 - 422, 2016

Comparison of Cannabinoid Concentrations in Plasma, Oral Fluid and Urine in Occasional Cannabis Smokers After Smoking Cannabis Cigarette

A.Marsot¹, C. Audebert¹, L. Attolini¹, B. Lacarelle², J. Micallef¹, O. Blin¹

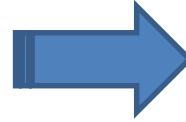
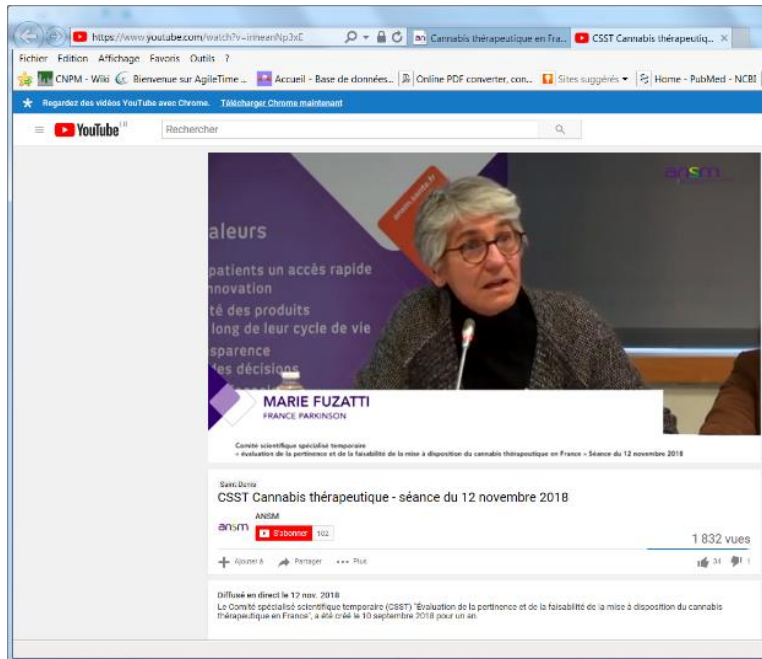
¹ Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM, Pharmacologie intégrée et interface clinique et industrielle, Institut des Neurosciences Timone – AMU-CNRS 7289, Aix Marseille Université, 13385 Marseille.

² Service de Pharmacocinétique Toxicocinétique, AP-HM, Marseille, France.

Received, September 15, 2016; Revised, October 24, 2016; Accepted, October 24, 2016; Published, October 25, 2016.

ABSTRACT - Purpose. A randomized cross-over, double blind placebo controlled study of smoked cannabis was carried out on occasional cannabis smokers. The objective of this research was to describe the pharmacokinetic parameters of THC and its metabolites in plasma, oral fluid and urine, from samples obtained simultaneously to provide estimations of THC and metabolites concentrations after smoking a cannabis cigarette. **Methods.** Blood, oral fluid and urine samples were collected until up to 72 h after smoking the cannabis cigarette (4% of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)). THC, 11-OH-THC and THC-COOH were analyzed by gas-chromatography-mass spectrometry. Pharmacokinetic parameters were estimated from these data. **Results.** Eighteen male healthy adults participated in the study. In total, 560 plasma, 288 oral fluid and 448 urine samples were quantified for cannabinoids. Plasma, oral fluid and urine pharmacokinetic parameters were calculated. A wide range of median THC C_{max} (1.6-160.0 µg/L and 55.4-123120.0 µg/L in plasma and oral fluid, respectively), 11-OH-THC C_{max} (0-11.1 µg/L in plasma) and THC-COOH C_{max} (1.0-56.3 µg/L in plasma) was observed. When expressed as a percentage of the total available THC dose, and corrected for molar equivalents, mean percentage of total THC dose excreted was 1.9 +/-2.5 % with range of 0.2-7.5%. This high inter-individual variability was also observed on other calculated pharmacokinetic parameters. **Conclusion.** Prediction of plasma THC concentration from THC oral fluid concentration or from THC-COOH urinary concentrations is not feasible due to the large variations observed. The results from this study support the assumption that a positive oral fluid THC result or a positive urine fluid result are indicative of a recent cannabis exposure.

Prochainement à la Timone



CANNA-PARK :
Effect of cannabis on motor and non-
motor symptoms of Parkinson's
disease: a translational behavioural
and pharmacologic study

- un volet fondamental (modèle animal de parkinson)
- un volet clinique (patients parkinsoniens)

Table 2. (A) Proposed molecular targets for plant cannabinoids investigated in animal models of seizure and (B) Cannabinoid efficacy in animal models of seizure and epilepsy

Cannabinoid	Molecular target(s)	
(A)		
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)	CB1R, CB2R, TRPV1, TRPV2	
Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV)	CB1, CB2, TRPV1, TRPV3, TRPV4	
Cannabidiol (CBD)	ENT, GPR55, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPA1, FAAH, TRPM8, adenosine, 5HT1A	
Cannabidiol (CBDV)	TRPV4, DAGL α	
Cannabinol (CBN)	CB1R, TRPV4, TRPA1	
Plant cannabinoid	Model	Efficacy
(B)		
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)	Generalized seizure (e.g., MES, PTZ, 6 Hz, 60 Hz, nicotine, and strychnine)	Y
	Temporal lobe epilepsy	Y
Synthetic CB1R agonists (e.g., WIN55-212)	Generalized seizure (MES, PTZ, amygdala kindling)	Y
	Partial seizure with secondary generalization (penicillin and maximal dentate gyrus activation)	Y
	Temporal lobe epilepsy	Y
	Absence epilepsy (WAG/Rij)	Mixed effect
Synthetic CB1R antagonists (e.g., SR141716A)	Generalized seizure (MES and PTZ)	N ^a
	Absence epilepsy (WAG/Rij)	N
	Partial seizures with secondary generalization (penicillin but not maximal dentate gyrus activation)	N ^a
	Epileptogenesis (juvenile head trauma but not kainic acid)	Y
Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV)	Generalized seizure	Y
Cannabidiol (CBD)	Generalized seizure (MES, PTZ, 6 Hz, 60 Hz, picrotoxin, isonicotinic acid, bicuculline, hydrazine, limbic kindling (electrical), and strychnine but not 3-mercaptopropionic acid)	Y
	Temporal lobe convulsions/status epilepticus	Y
	Partial seizures with secondary generalization (penicillin but not cobalt)	Y
Cannabidiol (CBDV)	Generalized seizure (MES, PTZ, and audiogenic)	Y
	Temporal lobe convulsions/status epilepticus	Y
	Partial seizures with secondary generalization (penicillin only)	Y
Cannabinol (CBN)	Generalized seizure (MES only)	Y
^a Indicates a proconvulsant effect.		

^aIndicates a proconvulsant effect.



CBD : Profil
Multi-target

Devinski et al.

Epilepsia, 55(6):791–802, 2014
doi: 10.1111/epi.12631

Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial

Orrin Devinsky*, Eric Marsh*, Daniel Friedman*, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flamini, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A Wilson, Anup Patel, Maria Roberta Cilio

Summary

Lancet Neurol 2016; 15: 270-78

Published Online

December 23, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)

S1474-4422(15)00379-8

Background Almost a third of patients with epilepsy have a treatment-resistant form, which is associated with severe morbidity and increased mortality. Cannabis-based treatments for epilepsy have generated much interest, but scientific data are scarce. We aimed to establish whether addition of cannabidiol to existing anti-epileptic regimens would be safe, tolerated, and efficacious in children and young adults with treatment-resistant epilepsy.

N= 214 (âgé entre 1-30 ans), durée = 12 semaines, USA (11 centres)
Epilepsie sévère, résistante au traitement (Syndrome de Dravet, Lennox-Gastaut,...)
Cannabidiol en add on (3 anti-épileptiques) : 2-5 mg/kg par j, titration jusqu'à une dose maximale de 25 ou 50 mg/kg par jour

Tolérance : 79% EI (somnolence, diminution appétit, diarrhée, fatigue, convulsions...). SAE chez 48 patients (20 possiblement liés : mal épileptique, diarrhée, pneumonie, perte de poids)

Médiane de la fréquence mensuelle des convulsions motrices (baseline) = 30 (IQR 11-96)

Médiane de la fréquence mensuelle des convulsions motrices (W12) = 15.8 (IQR=5.6-57.6)

Cannabidiol (inhibiteur CYP3A4 et CYP2C19) : interaction PK à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés (clobazam)

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., Anup D. Patel, M.D., J. Helen Cross, M.B., Ch.B., Ph.D., Vicente Villanueva, M.D., Ph.D., Elaine C. Wirrell, M.D., Michael Privitera, M.D., Sam M. Greenwood, Ph.D., Claire Roberts, Ph.D., Daniel Checketts, M.Sc., Kevan E. VanLandingham, M.D., Ph.D., and Sameer M. Zuberi, M.B., Ch.B., M.D., for the GWPCARE3 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Cannabidiol has been used for treatment-resistant seizures in patients with severe early-onset epilepsy. We investigated the efficacy and safety of cannabidiol added to a regimen of conventional antiepileptic medication to treat drop seizures in patients with the Lennox–Gastaut syndrome, a severe developmental epileptic encephalopathy.

METHODS

In this double-blind, placebo-controlled trial conducted at 30 clinical centers, we randomly assigned patients with the Lennox–Gastaut syndrome (age range, 2 to 55 years) who had had two or more drop seizures per week during a 28-day baseline period to receive cannabidiol oral solution at a dose of either 20 mg per kilogram of body weight (20-mg cannabidiol group) or 10 mg per kilogram (10-mg cannabidiol group) or matching placebo, administered in two equally divided doses daily for 14 weeks. The primary outcome was the percentage change from baseline in the frequency of drop seizures (average per 28 days) during the treatment period.

RESULTS

A total of 225 patients were enrolled; 76 patients were assigned to the 20-mg cannabidiol group, 73 to the 10-mg cannabidiol group, and 76 to the placebo group. During the 28-day baseline period, the median number of drop seizures was 85 in all trial groups combined. The median percent reduction from baseline in drop-seizure frequency during the treatment period was 41.9% in the 20-mg cannabidiol group, 37.2% in the 10-mg cannabidiol group, and 17.2% in the placebo group ($P=0.005$ for the 20-mg cannabidiol group vs. placebo group, and $P=0.002$ for the 10-mg cannabidiol group vs. placebo group). The most common adverse events among the patients in the cannabidiol groups were somnolence, decreased appetite, and diarrhea; these events occurred more frequently in the higher-dose group. Six patients in the 20-mg cannabidiol group and 1 patient in the 10-mg cannabidiol group discontinued the trial medication because of adverse events and were withdrawn from the trial. Fourteen patients who received cannabidiol (9%) had elevated liver aminotransferase concentrations.

CONCLUSIONS

Among children and adults with the Lennox–Gastaut syndrome, the addition of cannabidiol at a dose of 10 mg or 20 mg per kilogram per day to a conventional antiepileptic regimen resulted in greater reductions in the frequency of drop seizures than placebo. Adverse events with cannabidiol included elevated liver aminotransferase concentrations. (Funded by GW Pharmaceuticals; GWPCARE3 ClinicalTrials.gov number, NCT0224560.)

LENNOX GASTAUT

El : somnolence, perte d'appétit,
diarrhée, augmentation
transaminases (9%)

CBD-OS
PCNSD Advisory Committee Briefing Document
19 April 2018 Meeting

LENNOX GASTAUT
-
DRAVET

**CBD-OS FOR THE TREATMENT OF LENNOX-GASTAUT
SYNDROME AND DRAVET SYNDROME**

FDA ADVISORY COMMITTEE MEETING BRIEFING DOCUMENT

**PERIPHERAL AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM DRUG
ADVISORY COMMITTEE**

GW RESEARCH LTD

MEETING DATE: 19 APRIL 2018

AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE

Page 1 of 137

ATU nominative en France

EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable

Spécialité(s) pharmaceutique(s)	EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable
Substance active	Cannabidiol
Titulaire	GW Pharmaceuticals
Critères d'octroi	- En adjuvant au clobazam, traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels: - dans le syndrome de Lennox-Gastaut - dans le syndrome de Dravet - Patients âgés de 2 ans et plus. - Après échec des traitements antérieurs - Et en association à au moins un traitement antiépileptique indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut (valproate, felbamate, lamotrigine, rufinamide, topiramate) ou le syndrome de Dravet (stiripentol). - Absence d'hypersensibilité connue ou suspectée aux cannabinoïdes. - Chez les femmes en âge de procréer : mise en place d'une contraception efficace
Autres informations	- Consulter le RCP US - Site FDA - Notice du produit (21/12/2018)  (420 ko) (en français) - Augmentation progressive de la posologie, de 5 mg/kg/j à 10 mg/kg/j, voire 20 mg/kg/j au maximum. Tenir compte des interactions avec d'autres médicaments, en particulier les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19, qui sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de cannabidiol et d'exposer le patient à un risque plus élevé d'effet indésirable. - Une surveillance hépatique rapprochée est nécessaire, semblable à celle préconisée dans le RCP d'EPIDIOLEX® (cf. lien FDA ci-dessus). Cette surveillance comprend le contrôle biologique des ASAT/ALAT et de la bilirubine totale à l'initiation, à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois de traitement, puis de façon périodique ou en fonction de la clinique. Cette surveillance devra être renforcée lorsque le traitement par cannabidiol sera prescrit en association au valproate (surveillance biologique des ASAT/ALAT et de la bilirubine totale plus fréquente). - Ce médicament est un stupéfiant. Les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée, prescription limitée à 28 jours). - Prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie
Date de mise à jour	21/12/2018
Faire une demande d'ATU nominative	Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'ATU nominative
En cas d'indisponibilité d'e-Saturne	Demande d'ATU nominative - Utilisable à partir du 17/09/2018 (17/09/2018)  (602 ko) Demande d'ATU nominative - Fiche explicative version 04 - Utilisable à partir du 17/09/2018 (11/09/2018)  (372 ko)

LENNOX
GASTAUT -
DRAVET



AMM

Delta 9 THC (2.7 mg) + cannabidiol (2.5 mg) (SATIVEX®)(sol transmuqueuse, pulvérisations)

Spasticité modérée à sévère de la SEP chez l'adulte
-n'ayant pas suffisamment répondu aux autres antispastiques
-Et chez qui une amélioration pertinente a été démontrée pendant un traitement initial



SMR faible
ASMR V

Taux de
remboursement
15%

- 3 essais cliniques de Phase III randomisés en double aveugle, versus placebo (N=805)

CJP : score de spasticité estimé par auto-évaluation du patient (EEN 11 points)

Durée : 6 semaines, 15 semaines, 4 semaines (puis répondeurs sur 12 semaines)

- Amélioration cliniquement pertinente de la spasticité chez 10% des patients insuffisamment soulagés par leur traitement

-EI : étourdissements, fatigue, symptômes psychiatriques d'intensité légère à modérée : anxiété, illusions, modifications de l'humeur, idées paranoïaques

-Suivi de Pharmacovigilance & Addictovigilance

Et les interactions médicamenteuses ?

Drug Metab. Pharmacokinet. 28 (4): 332–338 (2013).

Copyright © 2013 by the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX)

Regular Article

Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19

Rongrong JIANG¹, Satoshi YAMAORI¹, Yasuka OKAMOTO¹, Ikuo YAMAMOTO² and Kazuhito WATANABE^{1,3,*}

¹Department of Hygienic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan

²Department of Hygienic Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare, Nobeoka, Japan

³Organization for Frontier Research in Preventive Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan

Full text of this paper is available at <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/dmpk>

Summary: The present study investigated the inhibitory effect of cannabidiol (CBD), a major constituent of marijuana, on the catalytic activity of cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). (S)-Mephenytoin 4'-hydroxylase activities of human liver microsomes (HLMs) and recombinant CYP2C19 were inhibited by CBD in a concentration-dependent manner ($IC_{50} = 8.70$ and $2.51 \mu M$, respectively). Omeprazole 5-hydroxylase and 3-O-methylfluorescein O-demethylase activities in recombinant CYP2C19 were also strongly inhibited by CBD ($IC_{50} = 1.55$ and $1.79 \mu M$, respectively). Kinetic analysis for inhibition revealed that CBD showed a mixed-type inhibition against (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation by recombinant CYP2C19. To clarify the structural requirements for CBD-mediated CYP2C19 inhibition, the effects of CBD-related compounds on CYP2C19 activity were examined. Olivetol inhibited the (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase activity of recombinant CYP2C19 with the IC_{50} value of $15.3 \mu M$, whereas *d*-limonene ($IC_{50} > 50 \mu M$). The inhibitory effect of CBD-2'-monomethyl ether (IC_{50} comparable to that of CBD, although the inhibitory potency of CBD-2',6'-diethyl ether was lower than that of CBD. Cannabidivarin, possessing a propyl side chain, showed no inhibitory activity at all. These results indicate that CBD caused potent CYP2C19 inhibition (phenolic hydroxyl group and the pentyl side chain of CBD may play important roles).

Keywords: cannabidiol; CYP2C19; inhibition; structural requirement

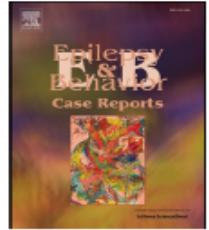
**Inhibiteur CYP3A4 et CYP2C19 :
Susceptible d'augmenter la
concentration de certains
médicaments
(antiépileptiques notamment)**

Point d'information de l'ANSM alertant sur le danger lié à l'utilisation de produits contenant du cannabidiol.

En date du 22 janvier 2019, l'ANSM souhaite avertir les professionnels de santé sur le **danger lié à la consommation de produits contenant du cannabidiol (CBD)** vendus en dehors du circuit légal chez des patients atteints d'épilepsie.

Depuis décembre 2018, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative a été octroyée pour un médicament à base de CBD : **Epidyolex®** (notice disponible sur le lien suivant : https://www.ansm.sante.fr/content/download/153883/2020479/version/1/file/AT_U_EPIDYOLEX_Solution_Buvable_Notice.pdf) pour la prise en charge de certaines formes sévères d'épilepsie.

Pour mémoire, le CBD a des effets psychoactifs, peut être potentiellement hépatotoxique, et étant un inhibiteur des Cytochromes (CYP3A4 et CYP2C19) est également susceptible d'augmenter la concentration plasmatique de certains médicaments (dont les antiépileptiques comme le clobazam) avec le risque d'accroître leur toxicité.



Case Report

An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report

Leslie Grayson ^{a,*}, Brannon Vines ^a, Kate Nichol ^b, Jerzy P. Szaflarski ^a, for the UAB CBD Program^a University of Alabama at Birmingham, United States^b Greenwich Biosciences, United States

2. Case report

A 44-year-old Caucasian male with Marfan Syndrome, mechanical mitral valve replacement, warfarin therapy, and post-stroke epilepsy was enrolled in the University of Alabama at Birmingham open-label program for compassionate use of cannabidiol for the management of treatment-resistant epilepsy (NCT02700412). His seizures began at age 27 concurrent with diagnosis of stroke during the post-operative period from cardiac surgery. Despite initial control of seizures on monotherapy, events returned in 2011 prompting adjustment of anti-seizure medications and eventual consideration of epilepsy surgery. Following video EEG monitoring, he was determined to be a poor surgical candidate due to non-localized seizure onset. Additionally, the need for anticoagulation due to mechanical valve limited more invasive testing for localization of seizure focus as well as posed a challenge for completion of any surgical resection. He was subsequently referred to the UAB CBD program.

L. Grayson et al. / Epilepsy & Behavior Case Reports 9 (2018) 10–11

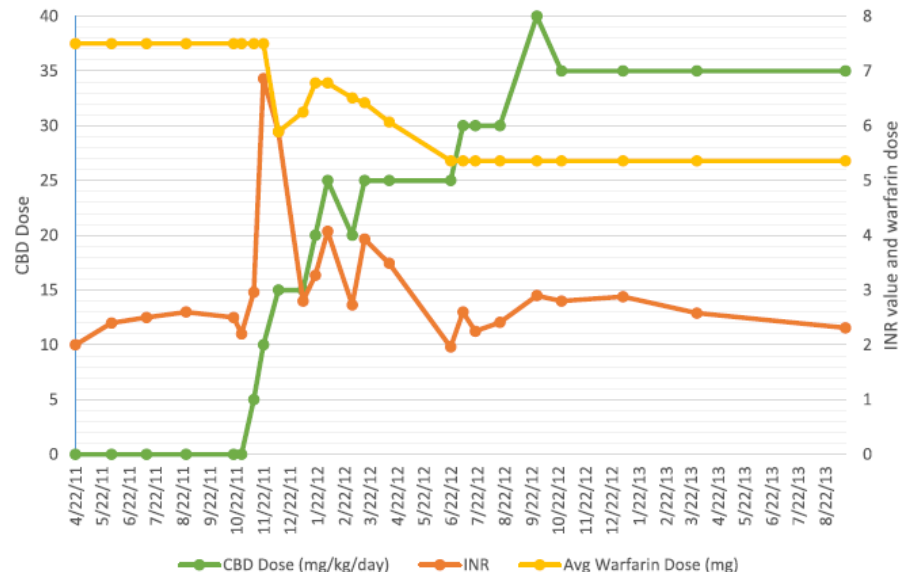


Fig. 1. INR Trend over time.

CASE REPORT

Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus

Abbie D. Leino¹  | Chie Emoto^{2,3}  | Tsuyoshi Fukuda^{2,3}  | Michael Privitera⁴ |
Alexander A. Vinks^{2,3}  | Rita R. Alloway¹ 

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

²Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

³Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

⁴Department of Neurology & Rehabilitation Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

Correspondence

Rita R. Alloway

Email: rita.alloway@uc.edu

Cannabidiol (CBD), a major purified nonpsychoactive component of cannabis with anticonvulsant properties, was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in June 2018 as an adjuvant treatment for refractory epilepsy (Epidiolex; GW Pharmaceuticals). CBD is metabolized by cytochrome P450 (CYP)3A4 and CYP2C19 with a growing body of evidence suggesting it is also a potent inhibitor of these pathways. We report for the first time a significant drug-drug interaction between the purified CBD product and tacrolimus. A participant in a CBD clinical trial for epilepsy who was also receiving tacrolimus showed an approximately 3-fold increase in dose-normalized tacrolimus concentrations while receiving 2000-2900 mg/day of CBD. Our report delineates an important concern for the transplant community with the increasing legalization of cannabis and advent of an FDA-approved CBD product. Larger studies are needed to better understand the impact of this drug-drug interaction in solid organ transplant recipients.

Am J Transplant. 2019;00:1-5.

Le CBD augmente la dopamine au niveau du *Nucleus Accumbens*, possible marqueur d'un potentiel d'abus : à investiguer et à surveiller...

FEBS Letters 580 (2006) 4337–4345

Cannabidiol, a constituent of *Cannabis sativa*, modulates sleep in rats

Eric Murillo-Rodríguez^{a,*}, Diana Millán-Aldaco^a, Marcela Palomero-Rivero^a,
Raphael Mechoulam^b, René Drucker-Colín^a

^a Depto de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Ciudad Universitaria, Circuito Interior, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, CP 04510, Mexico

^b Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, School of Pharmacy, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Received 2 March 2006; revised 10 April 2006; accepted 17 April 2006

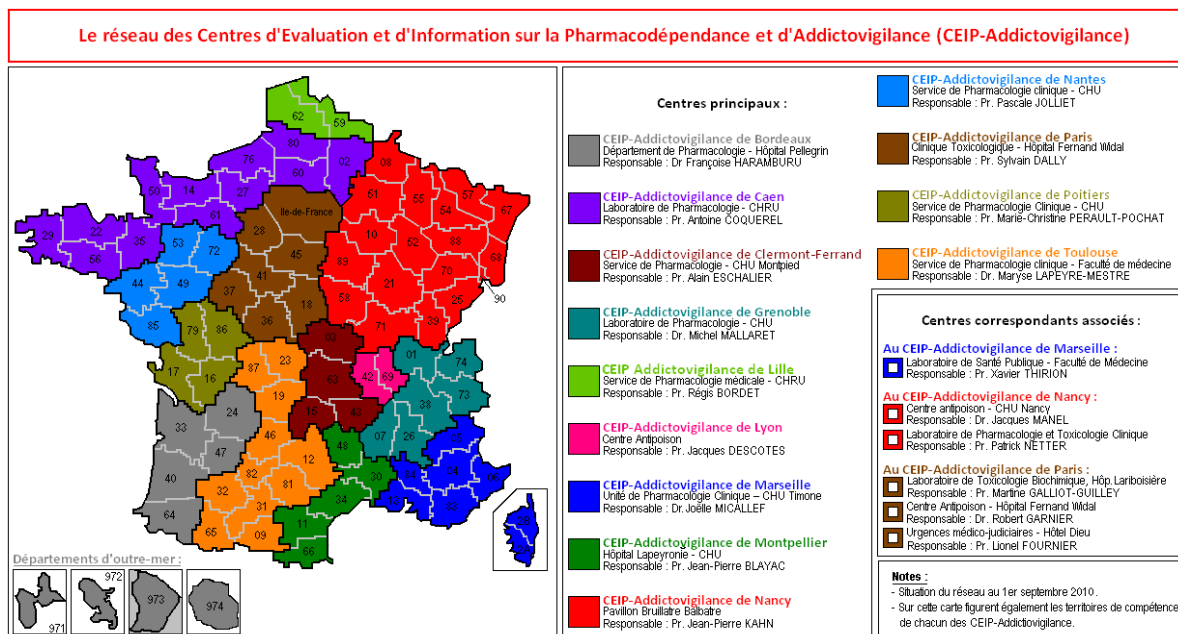
Available online 10 July 2006



« Une vigilance sanitaire dédiée à la surveillance et à l'évaluation de l'abus, de la pharmacodépendance et de l'usage détourné des Substances psychoactives (qu'elles soient médicamenteuses ou non, illicites ou non) »

Centres d'Addictovigilance CEIP-A

- **CEIP-A** : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance
- Réseau spécifique régional
- 13 Centres principaux avec des centres correspondants



Le réseau Français d'Addictovigilance

Quelles sont nos missions ?

Activités (inter-) régionales

Missions de recueil et d'analyses des informations relatives à l'abus et à la pharmacodépendance

- Notifications Spontanées
- Etudes spécifiques (OPPIDUM, OPEMA, OSIAP, ASOS, DRAMES, SOUMISSION CHIMIQUE)

Activités avec des partenaires régionaux

Activités de formations et d'informations

Activités nationales

Missions d'expertise pour l'ANSM

Coordination nationale de l'étude OPPIDUM

ASOS – (Coordination nationale de l'étude OPEMA)

SERVICE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MARSEILLE

PHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE - ESSAIS CLINIQUE
METRIE - PHARMACOVIGILANCE - ADDICTOLOGIE

Notification 2019

Cas d'un homme de 43 ans ayant consommé 10 ml de CBD en sublingual pour anxiété sur les conseils d'un ami.

H+1 → passage aux urgences devant les signes suivants :
Sensation de chaleur, sécheresse buccale, malaise et tremblements

Evolution favorable et retour à domicile

➔ Dispositif de surveillance et de veille sanitaire sur les SPA qui permet de :

- ① dégager des tendances sur les **caractéristiques socio-économiques et les modalités de consommation** ;
- ② décrire les usages des **médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés** ;
- ③ contribuer à l'évaluation de l'**abus et de la pharmacodépendance** des produits et des **modes d'obtention** ;
- ④ décrire les consommations de produits dans des **populations spécifiques** comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral ;
- ⑤ mettre en évidence des **signaux** (dont des disparités régionales).

Frauger et al. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. Fundam Clin Pharmacol. 2013 Mar 20.

Données OPPIDUM 2018-2019

Consommateurs de CBD :

X 4 en 1 an



Enquête 2018-2019 : 11 consommateurs de CBD



Contexte d'abus : n=3

Consommation quotidienne : n=4

Voie inhalée : n=8

Obtention : *internet : n=3

*vente libre : n=2 (15€ le stylo)

*prescription médicale : n=1

Consommation de cannabis : n=4

1 consomme également du Cannabinol (CBN)

2 sujets consomment CBD pour sevrage en cannabis

➡ 3 sujets consommateurs de CBD
(vs 1 en 2017) dont :

- 1 sujet l'obtient par **prescription médicale** au **Canada** : consommation à visée antalgique dans le cadre de la PEC d'une fibromyalgie auparavant traitée par Ixprim[®]
- 1 sujet le consomme en association 
avec Xeroquel[®] (antagoniste dopaminergique D2) : rechute de BDA

Quelques mots sur la législation

- CBD extrait du Cannabis ou synthétisé (futurs médicaments)
- S'il est extrait du Cannabis, l'extrait doit contenir 0% de T.H.C.
- Si le CBD est extrait à partir de plants non autorisés, **sanction**
- Si on décèle du THC dans ce qui est vendu, le **vendeur est sanctionnable**
- Si on retrouve du THC dans les urines après usage de «cannabidiol », l'**usager est sanctionnable**

Pour conclure ...

- Le cannabidiol a de multiples actions pharmacologiques, quelques unes sont connues et d'autres encore à découvrir (avenir de nouveaux traitements ?)
- Le cannabidiol est une substance qui doit être surveillée (potentiel d'abus ?)
- Le cannabidiol ne doit pas être confondu avec le T.H.C. → ce n'est PAS un « cannabis-mimétique » !

7^{èmes} Rencontres du CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA Corse Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance

Vendredi 7 décembre 2018, Amphithéâtre HA2 - Hôpital de la Timone

8h30

Accueil des Participants

Joëlle Micallef
(CEIP Addictovigilance, Marseille)

8h45

Introduction

Olivier Blin (Service de Pharmacologie
Clinique & Pharmacovigilance, Marseille)

9h - 9h30

Faits marquants en Addictovigilance

Nathalie Richard (ANSM, Paris)

9h30 - 10h

Cas cliniques : quoi de neuf ?

Michel Spadari, Liselotte Pochard
(CEIP Addictovigilance, Marseille)

10h - 10h30

L'Hyperalgésie aux morphiniques : du diagnostic à la prise en charge

Sylvain Redon, (CETD, Marseille)

10h30 - 11h

Pause

11h - 11h30

Usage et mésusage des gabapentinoides

Maryse Lapeyre-Mestre
(CEIP Addictovigilance Toulouse)

11h30 - 12h30

La place des professionnels de santé face au cannabidiol

Michel Mallaret
(CEIP Addictovigilance, Grenoble)

12h30

Clôture des rencontres

Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance PACA Corse

www.addictovigilance.fr

Directeur : Pr Joëlle MICALLEF - Directeur Adjoint : Dr Elisabeth FRAUGER

addictovigilance@ap-hm.fr

**SAVE THE DATE 8^{ème} rencontres
du CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA CORSE
Vendredi 6 décembre 2019**