

THC et CBD : les nouvelles connaissances indispensables en tabacologie

**Dr Didier Touzeau
service addictions
G.H. Paul Guiraud**

Le cannabis est issu d'une plante présentant une grande diversité biochimique

- plus d'une centaine de cannabinoïdes
- près de 500 composés non cannabinoïdes en proportion variables selon l'organe de la plante, les conditions de culture
- multiples chimiotypes (CT)
(phénotype chimique mouvant)

Propriétés médicinales des différents composés

- cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes fonctionnent en synergie
- concept de synergie botanique
- les médicaments à base de plantes sont souvent plus efficaces que leurs composants isolés
- Exemple : Caryodiol™ teneur accrue en caryophyllène (0,83%) comme agoniste CB2, avec un rapport THC:CBD très favorable de 1:39,4 comme traitement antalgique, anxiolytique...

Usage médical

- **La synthèse et l'étude d'une molécule reste le modèle dominant de la recherche et du développement pharmaceutique**
- **Endocannabinoïdes**
- **400 composés isolés dans le cannabis**
- **Récepteur cannabinoïde (Rimonabant)**

Systeme cannabinoïde chez l'homme

- les endocannabinoïdes :
 - anandamide,
 - 2 –Arachinoyl Glycerol (AG.)
- les récepteurs cannabinoïdes :
 - CB 1 et CB2, GPR
- les enzymes transporteurs.

Endocannabinoïdes :

- 2 AG : effet protecteur cérébral (anti-inflammatoire) récupération des traumatismes crâniens (D Pankashvili Nature 2001), un effet antimicrobien (Feldman) ou sur l'ostéoporose (Smoun).
- Les agonistes sélectifs CB2 de part leurs effets protecteurs sont testés dans différentes affections

de futurs médicaments

Les substances isolées dans le cannabis

Le Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)

Le cannabidiol (CBD) (1963 Mechoulam et coll).

Le cannabinoïde (CBN)

Le Delta-9 tétrahydrocannabivarine (THCV) et plus de 400 autres composés...

Delta 9 THC

- **Dronabinol** : antiémétique et orexigène +étude sur le sevrage de cannabis
- **Nabilone** (Cesamet en Espagne, R.U.) analogue du dronabilone (douleur chronique, hypnotique,).
- **Sativex** (THC+ CBD), (nabiximols) spray : SEP (spasticité, douleur neuropathie) (AMM en France) et en évaluation pour la dépendance au cannabis (Dunlop)
- **THC** : anxiété sommeil (selon la dose), symptômes de psychose et essai sur le syndrome post traumatique.

Les cannabinoïdes de synthèse

- « **spice** », vendus comme « encens » sous forme de comprimé, poudre ou liquide
- identiques au Δ^9 -THC, produisent les mêmes effets mais plus intenses
- **syndrome aigu cannabinoïde** (association de douleurs abdominales, nausées, vomissements récurrents soulagé par des bains d'eau chaude)

Tabac et THC

- Le tabac augmente l'efficacité de vaporisation du THC jusqu'à 45% dans les conditions expérimentales
- La nicotine potentialise également les effets pharmacologiques et biochimiques aigus de du delta9-tétrahydrocannabinol.

Effet synergique des deux substances

Le cannabidiol (CBD):

- **Epidiolex** en France pour le traitement de certaines formes d'épilepsie résistante de l'enfant (syndrome de Dravet et Lennox-Gastaut)
- **Le CBD**, substance psychoactive est disponible dans des boutiques ou sur internet
- Il échappe à l'interdiction de l'usage de cannabis (peu ou pas de THC), mais sa composition peut être hasardeuse.

Pharmacologie du CBD

se fixe sur les récepteurs cannabiniodes
cérébraux CB1

pas d'effets euphorisants ni de potentiel
addictif

pourrait avoir des propriétés

Antipsychotiques,

Anxiolytiques,

Antiépileptiques

Anti-inflammatoires

CBD et tabac deux études

- [Morgan et al.](#) (4) retrouvent une réduction de consommation de cigarettes de 40% avec l'utilisation de CBD, sans effet sur le craving (effectif réduit et pas de mesure du tabac)
- [Hindocha et al.](#) ont mesuré la déviation attentionnelle envers le tabac et l'attrait pour le tabac chez les fumeurs après administration de CBD ou d'un placebo.

Le rimonabant :

- L'agoniste/antagoniste du récepteur CB1, proposé pour le traitement de l'obésité s'est révélé efficace pour diminuer la consommation de nicotine et pour améliorer la capacité des fumeurs à arrêter de fumer. Toutefois il a été retiré du marché en raison du risque d'effets secondaires psychiatriques observés chez l'homme.
- Piste de la modulation des endocannabinoïdes

Conclusion 1

- Ce retrait du marché conduit à être prudent quant à la diffusion massive de substances susceptibles d'avoir des effets nocifs ou addictogènes.
- Le mode d'administration intervient voir le problème du vapotage de certaines substances et la présence d'additifs (comme d'ailleurs dans le tabac).
- Des études et une surveillance épidémiologique sont indispensables.

Conclusion 2

- Comme plante, tabac et cannabis ont des points communs : contenir de multiples composés avec des effets synergiques ou antagonistes.
- On s'est focalisé sur la nicotine (substance banale) et le THC (classé stupéfiant) à l'origine de l'addiction et cible des traitements. Nos échecs de traitement indiquent la limite de cette approche et la voie à suivre pour les améliorer.

a human experimental model of tobacco withdrawal

Chandni Hindocha¹, Tom P. Freeman^{1,2}, Meryem Grabski^{1,3}, Jack B. Stroud¹, Holly Crudgington¹, Alan C. Davies¹, Ravi K. Das¹, William Lawn¹, Celia J. A. Morgan^{1,4} & H. Valerie Curran¹

Clinical Psychopharmacology Unit, University College London, London, UK,¹ National Addiction Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK,² School of Experimental Psychology, University of Bristol, Bristol, UK³ and Psychopharmacology and Addiction Research Centre, University of Exeter, Exeter, UK⁴

ABSTRACT

Background and Aims Cannabidiol (CBD), a non-intoxicating cannabinoid found in cannabis, may be a promising novel smoking cessation treatment due to its anxiolytic properties, minimal side effects and research showing that it may modify drug cue salience. We used an experimental medicine approach with dependent cigarette smokers to investigate if (1) overnight nicotine abstinence, compared with satiety, will produce greater attentional bias (AB), higher pleasantness ratings of cigarette-related stimuli and increased craving and withdrawal; and (2) CBD in comparison to placebo, would attenuate AB, pleasantness of cigarette-related stimuli, craving and withdrawal and not produce any side effects. **Design** Randomized, double-blind cross-over study with a fixed satiated session followed by two overnight abstinent sessions. **Setting** UK laboratory. **Participants** Thirty non-treatment-seeking, dependent cigarette smokers recruited from the community. **Intervention and comparator** 800 mg oral CBD, or matched placebo (PBO) in a counterbalanced order. **Measurements** AB to pictorial tobacco cues was recorded using a visual probe task and an explicit rating task. Withdrawal, craving, side effects, heart rate and blood pressure were assessed repeatedly. **Findings** When participants received PBO, tobacco abstinence increased AB ($P = 0.001$, $d = 0.789$) compared with satiety. However, CBD reversed this effect, such that automatic AB was directed away from cigarette cues ($P = 0.007$, $d = 0.704$) and no longer differed from satiety ($P = 0.82$). Compared with PBO, CBD also reduced explicit pleasantness of cigarette images ($P = 0.011$; $d = 0.514$). Craving (Bayes factor = 7.08) and withdrawal (Bayes factor = 6.95) were unaffected by CBD, but greater in abstinence compared with satiety. Systolic blood pressure decreased under CBD during abstinence. **Conclusions** A single 800-mg oral dose of cannabidiol reduced the salience and pleasantness of cigarette cues, compared with placebo, after overnight cigarette abstinence in dependent smokers. Cannabidiol did not influence tobacco craving or withdrawal or any subjectively rated side effects.

Keywords Abstinence, attentional bias, cannabidiol, cigarette dependence, craving, withdrawal.