



Le cannabidiol (CBD)

Philippe ARVERS



Les cannabinoïdes

- Nous fabriquons des **endocannabinoïdes** (anandamide et 2-arachidonylglycerol) qui se fixent sur des récepteurs, et qui participent au **développement** et à la **maturation** de notre cerveau (matière blanche).
- Il existe par ailleurs des plantes qui contiennent des cannabinoïdes (**phytocannabinoïdes**), comme **cannabis sativa**, **cannabis indica** et **cannabis ruderalis** (3 espèces), avec de nombreuses formes hybrides issues de croisements.
- On dénombre 500 composés distincts, avec au moins **100 cannabinoïdes**, des **terpènes**, **composés aromatiques** (limonène, myrcène et pinène, en particulier), plus de 20 **flavonoïdes** (contribuent au parfum et au goût).
- Et il ne faut pas oublier les **cannabinoïdes de synthèse** (Spice, K2, ...); beaucoup plus addictifs que le THC.

Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique

Cannabis sativa : 4 sous-espèces

Taux passé à 0,3%

- **Sativa (chanvre textile ou fibreux)**
 - Cultivé dans les régions tempérées pour ses fibres et ses graines oléagineuses.
 - En France, sa culture est autorisée (teneur en THC < 0,2%) avec de multiples applications (textile, matériaux de construction et d'isolation).
- **Indica (chanvre indien)**
 - Cultivé dans les régions himalayennes, dans le Nord de l'Inde, pour sa production de résine riche en principes actifs psychotropes.
- **Spontanea (chanvre sauvage)**
 - Cultivé en Europe de l'Est et en Russie, sa teneur en THC en faible (< 0,5%).
- **Afghanica (chanvre afghan)**
 - Cultivé dans le Nurestan, province afghane (Pakistan – Afghanistan).



Les principaux (phyto)cannabinoïdes

- Le **Δ^9 Tétrahydrocannabinol (THC)** : le plus psychoactif, addictif
- Le Cannabidiol (CBD) : moins psychoactif
- Le Cannabinol (CBN), provenant de l'oxydation du THC,
- Le Cannabichromène (CBC),
- Le Cannabigérol (CBG),
- Le Tétrahydrocannabivarine (THCV)
- ...

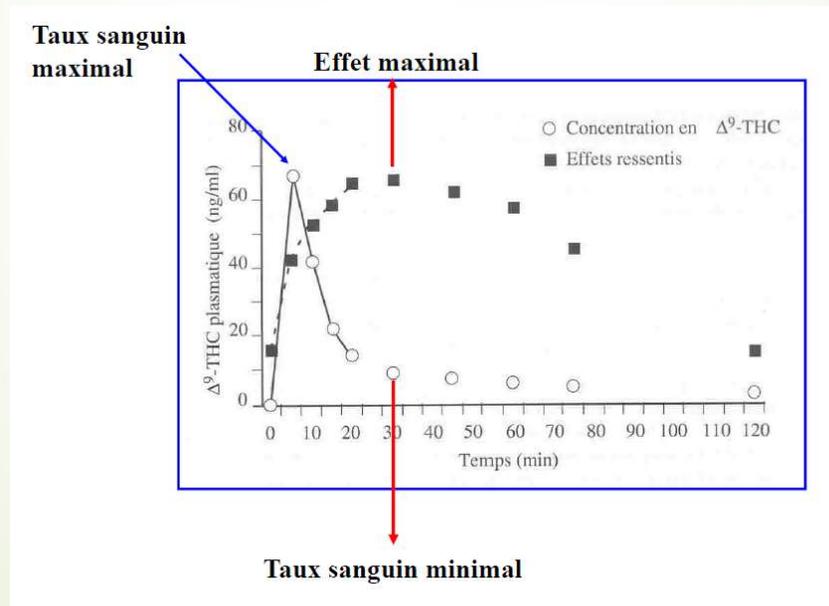


Le cannabis se présente sous 3 formes

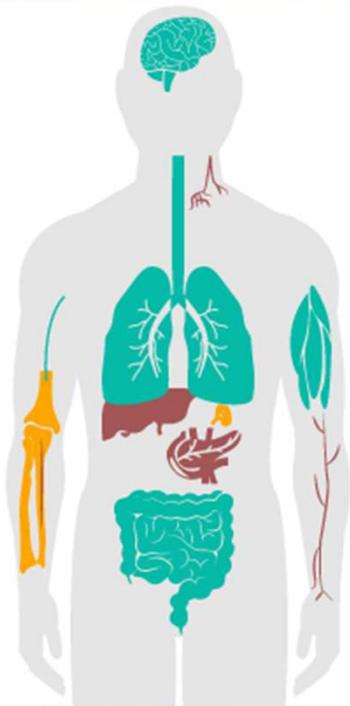
- **L'herbe / Marijuana** (feuilles et/ou sommités fleurales séchées),
- **Le haschich / Shit / Kif** (la résine de cannabis, obtenue après tamisage et pressage) : barrette de couleur verte, brune ou jaune, SOUVENT coupée avec de la cire/cirage, de la colle, de l'huile de vidange, du henné, des médicaments, de la caféine,
- **L'huile de cannabis**, brun foncé, obtenue par extraction avec des solvants (alcool, gaz briquet, par exemple).
- La teneur en principe actif, le **THC**, augmente avec ces 3 formes, passant de 5-8% à 10-15% et > 20%.

Mode d'action du cannabis

- Rapidement, après inhalation, passage dans le sang et fixation sur les cellules nerveuses (neurones) dans le cerveau.



Le THC se fixe sur des récepteurs CB1 au niveau du cerveau



LOCALISATION DES RECEPTEURS DU SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

CB1 :

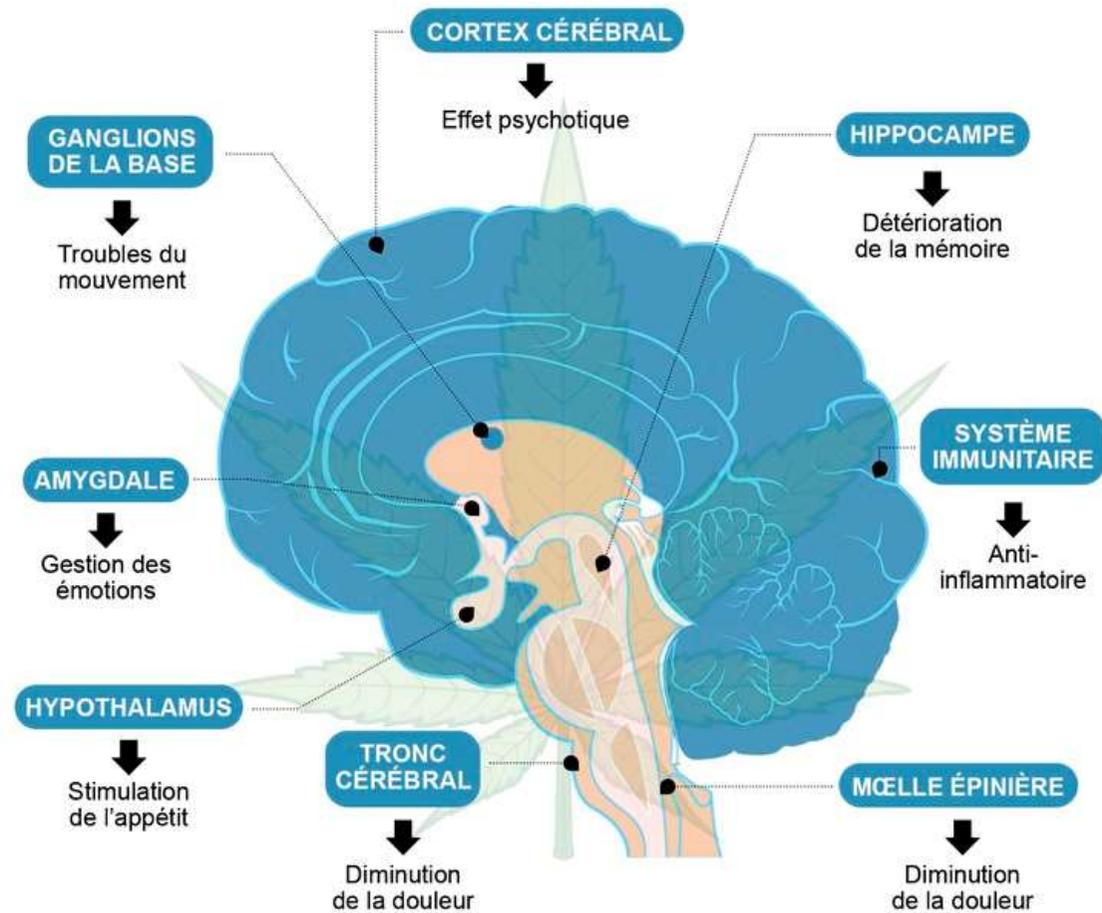
- Cerveau
- Moelle épinière
- Poumons
- Système cardiovasculaire
- Muscles
- Système digestif
- Appareils génitaux

CB1 & CB2 :

- Rate
- Peau
- Os

CB2 :

- Système lymphatique
- Foie
- Moelle osseuse
- Pancréas





Mode d'action du cannabis

- Après s'être fixé sur les récepteurs CB1, il repasse dans le sang et agit encore.
- Il est transformé au niveau du foie (carboxy-THC), et éliminé par voie digestive, rénale et sudorale.
- Il vient à nouveau se fixer dans le cerveau, avant de repasser dans le sang...
- 8 à 10 jours après consommation de cannabis, on en retrouve la moitié
- Un test de dépistage urinaire peut être positif 4 à 6 semaines après la dernière consommation (régulière de 5 à 10 joints/jour).



Dépistage / Dosage du cannabis

- ▶ **Test de dépistage (seuil de 50 à 80 ng/ml)**

- ▶ Urinaire (carboxy-THC c'est_à_dire THC-COOH) **SureStep®** (50 et 150 ng/ml) du SSA
- ▶ Sueur

- ▶ **Dosage sanguin (test de confirmation)**

- ▶ CPG / SM
- ▶ Dosage THC et THC-COOH → caractère récent de la dernière consommation



Le cannabis médical en France

- ▶ En France, deux spécialités à base de cannabis disposent aujourd'hui d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) :
 - **SATIVEX**, qui mélange deux extraits de cannabis (THC/CBD), a obtenu son AMM en janvier 2014 pour le traitement des symptômes liés à une **spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques**, en deuxième intention chez des patients adultes. **Faute d'accord sur le prix entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire détenteur de ce produit, cette spécialité n'est actuellement pas commercialisée en France ;**
 - le **dronabinol (MARINOL)** est accessible depuis 2003 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative pour trois indications : **douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements, nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, et anorexie chez le patient VIH**. Cet **analogue synthétique** d'un extrait du cannabis est peu utilisé (sur la période 2006-2013, 508 ATU nominatives ont été octroyées, dont 70 % contre des douleurs neuropathiques).



Le cannabis médical en France

- ▶ Depuis quelques mois, **3 000 patients** sont inclus dans une **étude nationale** pour 2 ans, pour les indications suivantes :
 - douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ;
 - certaines formes d'épilepsie sévères (de l'enfant en particulier) et pharmaco-résistantes ;
 - certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements ;
 - situations palliatives ;
 - spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.
- ▶ Les formes de médicaments mises à disposition dans le cadre de l'expérimentation sont les suivantes :
 - sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation ;
 - huiles administrées par voie orale.
- ▶ Les médicaments sont disponibles selon différents ratios (proportions) THC/CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant.



Le CBD ne se fixe pas sur les récepteurs CB1, mais il est cependant psychoactif

- Le CBD a une action sur les récepteurs à la sérotonine (5HT1A), sur les récepteurs à la dopamine D2, sur les récepteurs GABA, ainsi que sur les systèmes glutamatergiques ce qui pourraient expliquer certains effets neurologiques et psychoactifs (sédation, somnolence, effet anticonvulsivant).
- Outre le **décalage qu'il peut y avoir entre la composition affichée et réelle dans les produits à base de CBD** (notamment compte tenu de son instabilité chimique - le CBD étant sensible à la température et à la lumière), la voie d'administration peut également, comme sur tout produit, amener à des transformations de ce produit.
- Concernant la voie inhalée (fumer des joints de cannabidiol), immédiatement après fumer un joint riche en CBD (THC inférieur à 1%), **des concentrations de THC supérieures à la limite légale pour la conduite en Suisse peuvent être atteintes**. Des résultats similaires ont été également retrouvés par une autre équipe (Hadener et al).
- Fumer des substances psychoactives est un des modes de consommation les plus délétères sur la santé comme montré récemment par les travaux d'Estevez-Lamorte.



Le vapotage de CBD : attention !

- ▶ Le **vapotage** est un mode d'administration de produit psychoactif désormais répandu, que cela soit en France ou ailleurs dans le monde. L'usage du CBD vapoté via les e-cigarettes est ainsi une pratique rapportée par de nombreuses études.
- ▶ L'analyse toxicologique des e-liquides révèle, parfois, une **inadéquation entre le produit vendu et le(s) produits contenu(s) dans ces e-liquides** comme illustré par les travaux de Poklis montrant que sur 9 e-liquides de « CBD » achetés en tant que tels aux USA, via Internet, il était détecté dans 2 cas, du 5-Fluro MDMB-PINACA, un **cannabinoïde de synthèse particulièrement puissant** pouvant conduire à des complications neurologiques, psychiatriques et cardiologiques.



Le vapotage de CBD : attention !

- Les effets de la **pyrolyse** sur la **transformation du CBD** ont été étudiés, avec 25-52% transformés en d'autres substances chimiques (**$\Delta 9$ et $\Delta 8$ THC**, CBN, CBC).
- Ces résultats expérimentaux suggèrent, si ces résultats étaient répliqués et confirmés chez l'homme, que **les consommateurs de CBD vapoté pourraient être involontairement exposés aux effets psychoactifs du THC** et donc à ses conséquences notamment comportementales (perturbation de la vigilance, l'attention) pouvant augmenter le risque d'accidents de la voie publique et leurs dommages collatéraux. Outre les **conséquences médicales**, des **complications médico-judiciaires** pourraient, si ces résultats se confirmaient chez l'homme, également émerger notamment en cas de positivité à des tests de dépistage :
 - i) Les usagers de cannabis testés positifs au THC évoqueront la prise de CBD vapoté
 - ii) Et inversement des usagers de CBD vapoté qui seront testé positif au THC pourrait être considéré comme des usagers de cannabis.

CBD et HHC en boutique, c'est terminé

- L'**Hexa Hydro Cannabinol** est un **cannabinoïde de synthèse** dont les effets sont proches de ceux du delta9THC.
- Il était en vente libre jusqu'au 12 juin 2023 et maintenant interdit à la vente.

[< Retour](#) ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > ADDICTOVIGILANCE > L'ANSM CLASSE L'HEXAHYDROCANNABINOL (HHC) ET DEUX ...

PUBLIÉ LE 12/06/2023 - MIS À JOUR LE 13/06/2023



L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants

Quels sont les dangers ?

La consommation de HHC ou de ses dérivés expose à des risques tels que : tremblements, vomissements, anxiété, « bad trip », confusion mentale, malaise, tachycardie, douleur thoracique, poussée tensionnelle, dont l'intensité semble varier en fonction de la teneur en HHC, qui n'est pas toujours précisée ou exacte.

À long terme, l'utilisation de ces produits expose à un risque d'abus et de dépendance, comme avec le cannabis.



Interactions médicamenteuses

- Sous l'action de différents cytochromes (famille CYP450), le CBD est transformé au niveau du foie.
- Des médicaments vont augmenter l'élimination du CBD (de 30 à 60%)
- D'autres médicaments vont diminuer son élimination et entraîner son accumulation dans le sang.
- Le CBD peut modifier le métabolisme de certains médicaments.



Des médicaments vont augmenter l'élimination du CBD (activation des CYP)

- Rifampicine (antituberculeux),
- Millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort), une plante médicinale utilisée en phytothérapie et disponible en officine. Possible utilisation dans le traitement des troubles de l'humeur (anxiété, dépression), sans qu'une activité thérapeutique ait pu être réellement démontrée ([ANSM](#)),
- Carbamazépine (antiépileptique proposé dans les algies faciales),
- Mitotane et Enzalutamide (anticancéreux).



Des médicaments vont augmenter l'accumulation du CBD (inhibition des CYP)

- Esoméprazole (inhibiteur de la pompe à protons),
- Clopidrogel (antiagrégant plaquettaire),
- Fluoxétine (ISRS),
- Fluconazole (candidoses généralisées et les mycoses de la peau et des muqueuses [candidose buccale, vaginale, de l'œsophage...] et prévention des récives de candidoses, notamment chez les personnes immunodéprimées ou atteintes d'une infection à VIH/sida).

Nasrin et a. (2021) Cannabinoids and Their Metabolites as UGT Enzyme Inhibitors. Drug Metabolism and Disposition December 1, 49 (12) 1081-1089.

Le CBD peut modifier le métabolisme de certains médicaments (inhibition CYP)

CYP2E1 > CYP2C19 > CYP2B6 > CYP2D6 > CYP3A4 > CYP2C9 > CYP1A2

800 mg CBD par jour → inhibition des différents CYP
120 mg CBD par jour → inhibition de CYP2E1
20 mg CBD par jour → pas d'inhibition

Il peut en résulter une accumulation de certains médicaments (surdosage possible) ou une diminution de leur concentration sanguine (moins d'efficacité) !

Il convient donc d'être vigilant et de faire le point avec le médecin prescripteur.

Le CBD et les antiépileptiques

PUBLIÉ LE 22/01/2019 - MIS À JOUR LE 16/10/2020



Epilepsie : l'ANSM alerte sur les dangers liés à l'utilisation de produits contenant du cannabidiol vendus notamment sur Internet

La spécialité à base de cannabidiol EPIDYOLEX 100 mg/mL solution buvable est désormais disponible en pharmacie d'officine. Jusqu'à présent, elle était mise à disposition dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation ATU (dès juin 2018), puis d'une autorisation d'accès compassionnel AAC qui a pris fin le 21 décembre 2022.

EPIDYOLEX est un médicament de neurologie, indiqué chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus (cf. VIDAL Recos « Épilepsie de l'adulte » et « Épilepsie de l'enfant »):

- en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD) ;
- dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

EPIDYOLEX = CANNABIDIOL 100 mg/ml sol buv



Le CBD et les antiépileptiques

➤ Clobazam + CBD :

- Augmentation des métabolites actifs des 2 substances,
- Augmentation de l'incidence de **somnolence** et de **sédation**.

➤ Valproate + CBD :

- Augmentation de la concentration des transaminases (→ surveillance),
- Augmentation de l'incidence des **diarrhées** et de la **baisse de l'appétit**.



Le CBD et les médicaments anticancéreux

- ▶ **Tamoxifène** (cancer du sein) :
 - ▶ Avec 120mg/jour CBD, légère diminution de la concentration du médicament, mais impact clinique négligeable.
- ▶ **Anti-aromatases** (létrozole, anastrozole et exèmestane) pour la même pathologie :
 - ▶ Avec 120mg/jour CBD, diminution potentielle de l'effet du traitement
- ▶ **Abiratérone** (cancer de la prostate) :
 - ▶ Possible augmentation de la concentration de cette molécule, sans risque de perte de bénéfice clinique.



Le CBD et d'autres interactions médicamenteuses possibles

- **Warfarine (AVK) :**
 - Un cas rapporté avec INR à 7 → réduction posologie de 30%
- **Tacrolimus** (immunosuppresseur post-greffes)
 - Un cas rapporté avec augmentation de la concentration x3
- **Méthadone**
 - Augmentation de sa concentration plasmatique (inhibition CYP3A4 et CYP2C19)
- **Lévothyroxine**

Au niveau du Ministère des Armées, voici le message actuel diffusé

- La consommation de THC, tout comme celle de Cannabidiol (CBD) sont donc interdites, que ce soit sous forme fumée et/ou vaporisée.

