

Nous consacrons ce numéro du Psych'actus au cannabidiol.

❖ Un peu de pharmacologie

Les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse ont des effets très variés, à caractériser d'un point de vue pharmacologique pour mieux préciser les effets de chacun et leurs éventuelles interactions chez l'Homme, a fortiori dans un contexte de large diffusion.

Le cannabidiol (CBD) est l'un des principaux phytocannabinoïdes présent dans *Cannabis sativa*, avec le tétrahydrocannabinol (THC).

Il présente des effets psychotropes par son action sur de nombreux récepteurs (cf. tableau ci-dessous). Il est un dépresseur avéré du système nerveux central. Du fait de ses effets inhibiteurs sur différents cytochromes hépatiques, les interactions du CBD avec des médicaments peuvent induire des effets indésirables graves.

Le potentiel addictogène du CBD n'est pas suffisamment évalué pour pouvoir écarter tout risque, notamment de potentialisation d'addiction à d'autres substances.

Effets du CBD sur :	Actions	Références
Récepteurs CB1 et CB2	D'après des données in vitro, c'est un modulateur allostérique négatif sur les récepteurs CB1 et serait aussi agoniste inverse des récepteurs CB2 impliqués dans la réponse inflammatoire. Pourvu d'une très faible affinité pour le récepteur CB1 (CB1 Ki (nm) = 4350), ce n'est pas un «cannabismimétique ». A l'inverse du THC, le CBD diminue l'activation du récepteur CB1.	<i>Chung H et al., 2019 ; Fugaca et al., 2014 ; Seeman 2016 ; Pumroy et al., 2019 ; Watkins, 2019 ; Pertwee, 2008 ; Laprairie et al., 2015 ; Navarro et al., 2018 ; Fogaca et al., 2018</i>
Récepteurs 5HT1A	Agoniste du récepteur sérotoninergique 5 HT1A, ce qui expliquerait des propriétés anxiolytiques, thymorégulatrices et sur les douleurs neuropathiques	<i>Yang KH et al., 2010 Gomes FV et al., 2011 De Almeida et al., 2020</i>
Canaux Transient receptor Potential Vanilloid (TRVP)	Agoniste sur les récepteurs TRPV1. Le CBD aurait des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Il activerait également d'autres canaux TRPV.	<i>De Almeida et al., 2020 Petrosino et al., 2018 Muller C et al., 2019</i>
CBD et PPAR γ	Agoniste des récepteurs PPAR γ . L'activation de ce récepteur par le CBD lui confèrerait également des propriétés anti-inflammatoires	<i>De Almeida et al., 2020</i>
Récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique)	Modulateur allostérique positif – réduction de la sévérité et de la durée des crises dans un large éventail de modèles précliniques d'épilepsie	<i>Cifelli et al., 2020</i>
Récepteurs dopaminergiques D2	Agoniste partiel d'où des propriétés théoriques antipsychotiques	<i>De Almeida et al., 2020</i>
Récepteurs de l'adénosine	Activateur des récepteurs de l'adénosine A1 ce qui lui confèrerait des propriétés antiarythmiques	
Récepteurs opioïdes	Modulateur allostérique négatif du récepteur MOR d'où un rôle éventuel dans les addictions et le syndrome de sevrage	
Canaux ioniques	Inhibiteur des canaux sodiques et calciques entraînant un effet modulateur sur le potentiel électrique de la membrane	

❖ Interactions du CBD avec les médicaments

Des études expérimentales in vitro ont montré que le CBD est un puissant inhibiteur de plusieurs cytochromes enzymatiques et notamment des cytochromes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4, voies métaboliques de nombreux médicaments.

Bornheim et al. 1993 ; Yamaori et al. 2011 ; Jiang et al. 2013 ; Bouquié et al. 2018

Selon l'ANSM, le CBD est inhibiteur du 2C9 et 2C8 et selon les HUG, il est également un inhibiteur puissant du 1A2.

https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

De ce fait, chez l'Homme, des interactions pharmacocinétiques entre CBD et des médicaments ont été mises en évidence notamment avec :

- les médicaments antiépileptiques (clobazam, topiramate...),
- le valproate (majoration du risque hépatique),
- des médicaments anticoagulants (warfarine) : augmentation de l'INR, et AOD
- des médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine)
- la méthadone (risque de surdosage)
- et de manière plus générale avec tout traitement dépresseurs du SN

conduisant à des variations significatives de leurs concentrations plasmatiques.

Geffrey et al. 2015 ; Gaston et al. 2017 ; Grayson et al. 2018 ; Cunetti et al. 2018 ; Leino et al. 2019
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444381/>

❖ Cannabidiol et vapotage : quoi de neuf ?

L'épidémie nord-américaine récente, d'atteintes pulmonaires parfois mortelles, après vapotage de nicotine ou de cannabinoïdes peut légitimement inquiéter : l'acétate de vitamine E présent illégalement dans des e-liquides vendus au marché noir est la substance, actuellement, la plus suspectée.

Blount et al., 2019

Le rôle du cannabidiol dans ces syndromes pulmonaires n'est, actuellement, pas discuté ni démontré. Les études expérimentales sur les effets anti-inflammatoires ou pro-inflammatoires du CBD doivent être poursuivies.

Muthumalage et al., 2019

❖ Cannabidiol et addiction

Les études expérimentales et cliniques de l'évaluation du potentiel d'abus du cannabidiol (CBD) sont peu nombreuses, incitant à la prudence avant de préciser ce potentiel.

Une étude récente chez des usagers de multiples substances à des fins récréatives, a montré le faible potentiel d'abus du CBD (dose : 750 mg) en comparaison de l'alprazolam (2 mg) ; néanmoins l'appétence (« drug liking ») au CBD était transitoirement significativement supérieure à celle du placebo, aux doses élevées (1500 mg et 4500 mg) de CBD.

Schoedel et al., 2018

Une autre étude n'a pas montré de potentiel d'abus du CBD chez des usagers de Cannabis (Marijuana = cannabis sativa qui contient THC/CBD...)

Babalonis et al., 2017

Diverses études expérimentales ont été effectuées pour déterminer l'intérêt éventuel du CBD dans le traitement d'addictions à diverses substances : ces études sont trop préliminaires pour en tirer des conclusions, à l'heure actuelle.

Chye et al., 2019

A signaler que la réduction des effets aversifs du THC par le CBD pourrait renforcer le potentiel addictogène du THC.

Vann et al., 2008 ; Mc Mahon, 2016

❖ Cannabidiol et (Fake) News : Vrai ou Faux ?

Le cannabidiol n'aurait pas d'effet neuro-ou psychoactif	Faux	L'effet anticonvulsivant est démontré : Le CBD est prescrit en France dans le cadre hospitalier en A.A.C., sous forme de solution buvable (EPIDYOLEX®) indiquée dans le traitement de certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes. L'effet sédatif du CBD est démontré. Il est probablement médié par l'effet agoniste des récepteurs 5 HT1A (Samanta, 2019 ; Resstel, 2009). En France, le THC est utilisé en autorisation d'accès compassionnel (A.A.C.), sous le nom de dronabinol (MARINOL®) sous forme de capsules contre les douleurs neuropathiques non soulagées par les autres traitements.
Le cannabidiol aurait un effet proche du THC	Faux	En réalité, le CBD n'a pas les effets du THC, agoniste du récepteur cannabinoïde CB1 (Pertwee, 2008)
Le CBD correspond à du cannabis médical (ou thérapeutique)	Faux	Le CBD est un constituant parmi plus de 100 substances contenues dans la plante <i>Cannabis sativa</i> . Les principaux effets attribués au « Cannabis médical » sont liés aux effets du THC et pas au CBD.
Le cannabidiol serait illicite	Faux	Le CBD et son usage ne sont pas illicites. Le CBD n'est, actuellement, pas classé comme substance illicite sur une quelconque liste nationale ou internationale (O.N.U.) mais la teneur en THC des variétés cultivées et des produits finis à base de CBD ne doit pas excéder 0,3 % (au-delà il est considéré comme stupéfiant). En revanche, comme l'extraction de CBD se fait à partir d'une plante de <i>Cannabis sativa</i> , la présence de quantités, même infimes (très < à 0,2%), de THC dans la préparation de CBD peut exposer à d'éventuelles sanctions. A notre connaissance, il n'y a pas eu, jusqu'à présent en France, de sanctions de ce type pour usage de CBD. L'occurrence de telles sanctions est peu vraisemblable. La composition réelle de certains produits présentés comme contenant du CBD n'est pas toujours en adéquation avec l'étiquetage affiché. L'aspect (couleur, odeur) des produits ne permet pas de distinguer ceux contenant uniquement du CBD de ceux contenant d'autres molécules. La composition réelle d'un produit ne peut être connue que par une analyse par chromatographie associée à la spectrométrie de masse ; la chromatographie sur couche mince (C.C.M.) ou sur bandelettes ne suffit pas.

❖ Ressources bibliographiques :

Bulletin d'Addictovigilance de 2020 : https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_2020_site.pdf
Fiche à destination des officinaux émanant du centre d'Addictovigilance.

