

# Cannabis, cannabidiol : des drogues pas si douces...

## Cannabis, cannabidiol: not so soft drugs...

F. Correard\*, S. Monestier\*\* (\*Pharmacie à usage intérieur, AP-HM Timone, Marseille. \*\*Service de dermatologie AP-HM Timone, Marseille)

**Mots-clés :** Cannabis – CBC – Cannabidiol – Iatrogénie – Interaction médicamenteuse – Cytochromes

**Keywords:** Cannabinoid – Iatrogenia – Drug-drug interaction – cytochromes

### Les cannabinoïdes thérapeutiques : où en sommes-nous ?

Le cannabis est une plante (*Cannabis sativa L.*) contenant plus de 100 cannabinoïdes. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC ou dronabinol), est un composant psychoactif classé comme stupéfiant dont l'usage est interdit, conformément à la loi du 31 décembre 1970. Le cannabis se consomme sous 3 formes principales : l'herbe (feuilles, tiges et sommités florales séchées), la résine (haschisch) et l'huile [1]. L'herbe de cannabis est traditionnellement appelée marijuana. Les cigarettes de cannabis sont appelées joints, pétards ou "tarpé". Les termes argotiques pour le cannabis ou sa résine incluent kif, marie-jeanne, bhang, charas, pot, dope, ganja, herbe, beuh, mari, etc. [2].

Au cours des 10 dernières années, la Haute Autorité de santé (HAS) a intégré des cannabinoïdes (cannabidiol) dans certaines stratégies thérapeutiques. Les indications de cannabidiol sont, d'une part le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus (en association au clobazam) et d'autre part, le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus. Une deuxième indication, consignée de 2 dérivés cannabinoïdes (delta-9-tétrahydrocannabinol et cannabidiol), est indiquée en cas de symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes résistant à d'autres traitements antispastiques, sur la base d'une amélioration significative de ces symptômes pendant un traitement initial (avis HAS 2014 : service médical rendu faible et amélioration du service médical rendu absent).

En parallèle, nous assistons à une évolution de la législation en France au sujet de la production et de la commer-

cialisation de cannabis thérapeutique. Un arrêté publié le 31 décembre 2021 au Journal Officiel autorise "la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale" de certaines variétés de cannabis, ayant une teneur maximum de 0,3 % de tétrahydrocannabinol (THC), la molécule responsable des effets stupéfiants de la marijuana (arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique). Il faut savoir que la France est le premier producteur européen de chanvre industriel [3]. En effet, cet arrêté vient dans la continuité de l'expérimentation Cannabis conduite sous l'égide de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) débutée en mars 2021 et qui doit inclure 3000 patients sur 2 ans dans les indications suivantes :

- ▶ douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- ▶ certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes ;
- ▶ certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anticancéreux ;
- ▶ les situations palliatives ;
- ▶ la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Cette expérimentation a pour objectif d'évaluer l'impact d'une nouvelle politique de santé publique intégrant le cannabis dans les référentiels de prise en charge de ces pathologies. Les seules formes galéniques à être autorisées dans cette expérimentation sont les sommités fleuries de cannabis à vaporiser par inhalation et les huiles à administrer par voie orale.

### Qu'en est-il de l'utilisation des cannabinoïdes à usage récréatif ?

D'après les dernières données de Santé publique France, en 2020, le cannabis est de très loin le produit illicite le plus utilisé en France. Près de la moitié des adultes (46 %) en ont déjà consommé. Entre 2017 et 2020, la diffusion du cannabis s'est stabilisée. La proportion des usagers dans l'année est d'environ 1 adulte sur 10 (11 %) et demeure stable depuis 2014. En ce qui concerne celle des usagers réguliers (au moins 10 fois dans le mois), un très léger recul a pu être constaté passant de 3,6 % en 2017 à 3,2 % en 2020. La forme de consommation la plus fréquente est celle du joint (94 % des usagers dans l'année), loin devant le vapotage ou la vaporisation (2,3 %),

**Tableau I. Interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les inhibiteurs, inducteurs ou substrats enzymatiques, d'après [6].**

Enzyme	Exemple de traitement	• Effet – Recommandation
Substrats CYP3A4	Immunosuppresseur, chimiothérapies, inhibiteurs de tyrosine kinase, antidépresseurs, antipsychotiques, opioïdes, benzodiazépines, statines, anticalciques, etc.	• Risque d'augmentation de concentration du substrat – Surveillance ± baisse dose médicament substrat
Substrats CYP2C19	Antidépresseurs, antiépileptiques, IPP, clopidogrel, propranolol, cyclophosphamide, warfarine	• Risque d'augmentation de concentration du substrat – Surveillance ± baisse dose médicament substrat
Substrats CYP2C8/9	Rosiglitazone, buprénorphine, montélukast, célécoxib, sulfonylurée, losartan, naproxène, phénobarbital, phénytoïne, rosuvastatine, valsartan, warfarine	• Risque d'augmentation de concentration du substrat – Surveillance ± baisse dose médicament substrat

**Tableau II. Interaction médicamenteuse entre le cannabidiol et les voies métaboliques secondaires ou des transporteurs membranaires, D'après [6].**

Enzyme	Exemple de traitement	• Effet – Recommandation
UGT1A9	Régorafénib, acétaminophène, canagliflozine, sorafénib, irinotécan, propofol, mycophénolate, acide valproïque, halopéridol, ibuprofène, dabigatran, dapagliflozine, autres	
UGT2B7	Hydromorphone, losartan, ibuprofène, naproxène, ézétimibe, lovastatine, simvastatine, carbamazépine, valproate, autres	• Risque d'augmentation de concentration du substrat – Surveillance ± baisse dose médicament substrat
BCRP	Glyburide, imatinib, méthotrexate, mitoxantrone, nitrofurantoïne, prazosine, statines, dipyridamole	
BSEP	Paclitaxel, digoxine, statines, telmisartan, glyburide, kétoconazole, rosiglitazone, célécoxib	

l'ingestion alimentaire ou l'infusion de produits dérivés du cannabis (2,2 %). Parmi ceux qui ont fumé un joint lors de leur dernier usage, 61 % ont pris de l'herbe et 37 % de la résine, presque tous l'ayant mélangé avec du tabac (95 %) [4].

## Quels sont les dangers ?

Les effets bien connus du cannabis à court terme sont : euphorie, détente, expériences sensorielles accrues, confusion, somnolence, troubles de la concentration, mais parfois aussi anxiété, délire, paranoïa. À long terme, en dehors du risque de dépendance (en particulier quand l'usage commence au cours de l'adolescence), on observe une altération de la mémoire, de la concentration et de la capacité à prendre des décisions.

Les cannabinoïdes présentent également des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui conduisent à un risque majoré d'événements iatrogènes chez des patients traités pour une ou plusieurs maladies chroniques (tableaux I et II).

Le THC est métabolisé par les cytochromes 3A4 et 2C19, ce qui expose à une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires, cognitifs et neuropsychiatriques en cas d'association à des inhibiteurs puissants de ces cytochromes (pamplemousse, antifongiques azolés). De plus, le THC est également un inducteur des cytochromes 3A4, 2C9,

2C19 et 2D6, ce qui induit une augmentation de l'élimination des médicaments métabolisés par ces cytochromes et donc un risque de réponse sous-optimale des thérapeutiques instaurées [5]. Le CBD présente le même profil de métabolisation que le THC [6], et donc le même risque d'interaction médicamenteuse par inhibition des cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 [7, 8]. En ce qui concerne les personnes âgées, l'utilisation de cannabinoïdes avec d'autres médicaments aux propriétés anticholinergiques (neuroleptiques de première génération, hydroxyzine, etc.) peut majorer le risque de confusion et d'hallucination, car la barrière hémato-encéphalique des personnes âgées est plus perméable que celle du jeune adulte.

## Conclusion

Le cannabis et le chanvre entier (une variété cultivée pour avoir une faible composition en THC) contiennent plus d'une centaine d'autres cannabinoïdes et des centaines d'autres composés botaniques qui peuvent avoir leurs propres effets biologiques. Devant la consommation à but récréatif qui peut devenir une consommation régulière et le déploiement des indications thérapeutiques de certains cannabinoïdes, un risque de banalisation de son utilisation est à craindre. Cette banalisation s'accompagne d'une minimisation du risque de l'utilisation et de la consommation des cannabinoïdes. Or, le risque d'interactions



**Figure.** Distributeur de CBD, centre-ville de Marseille, juin 2022.

médicamenteuses, et donc d'effets indésirables en cas d'association, n'est pas négligeable. Il est important de s'assurer auprès du patient, lors des consultations médicales ou pharmaceutiques, s'il consomme un ou plusieurs de ces différents produits, et de participer à la lutte contre la banalisation de l'utilisation du cannabis ou de cannabinoïdes, à l'heure où se

développent des boutiques non loin d'établissements scolaires, voire des distributeurs dans les rues (*figure*). Il est à noter que la plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont tous des substrats des cytochromes P450. **II**

F. Correard et S. Monestier déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

## Références bibliographiques

1. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis drug profile. <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>
3. Vie publique. Déclaration de Mme Brigitte Bourguignon, ministre déléguée chargée de l'autonomie, sur la réglementation pour les produits issus du chanvre, au Sénat le 3 février 2022. <https://www.vie-publique.fr/discours/284635-brigitte-bourguignon-03022022-reglementation-produits-issus-du-chanvre>
4. Santé publique France. Usages du cannabis en France : premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020>.
5. Brown JD et al. Natural and synthetic cannabinoids: pharmacology, uses, adverse drug events, and drug interactions. *J Clin Pharmacol* 2021;61(Suppl 2):S37-52.
6. Brown JD, Winterstein AG. Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J Clin Med* 2019;8:989.
7. Gaston TE et al. UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58:1586-92.
8. Nasrin S et al. Cannabinoid metabolites as inhibitors of major hepatic CYP450 enzymes, with implications for cannabis-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2021;49:1070-80.