Pharmacologie du Cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme

Note rédigée par l'Association Française des centres d'Addictovigilance : Pr Joëlle MICALLEF, Dr Anne BATISSE, Dr Bruno REVOL, décembre 2021

Contexte

Le Cannabidiol (CBD) est l'un des principaux phytocannabinoïdes présent dans Cannabis sativa, avec le THC. A ce jour, **un seul produit contenant uniquement du CBD** (nom de ce médicament Epidyolex®) est disponible sur le marché français, son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) lui conférant une indication médicale en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus Lien HAS.

Cette note s'inscrit dans la continuité d'un point déjà effectué par l'Association Française des Centres d'Addictovigilance en janvier 2020 Lien Addictovigilance. Le CBD présente, en effet, des effets très variés, qu'il est utile de caractériser d'un point de vue pharmacologique pour mieux en préciser les conséquences individuelles et également sur la santé publique.

Cette note a pour objectifs d'actualiser et de synthétiser les connaissances scientifiques sur le CBD dans un contexte à la fois :

- de large diffusion **touchant un public très large incluant des populations vulnérables** (sujets âgés et également sujets jeunes mineurs)

- et également de **communication approximative** sur des produits vendus comme contenant du CBD, sans répondre aux standards de qualité et de sécurité exigés pour les médicaments.

Cibles pharmacologiques du CBD

Les cibles pharmacologiques du cannabidiol sont multiples. Le CBD est pourvu d'une très faible affinité pour le récepteur CB1 (CB1 Ki (nm) = 4350) ce qui explique que ce n'est pas « *un cannabis mimétique* » et qu'il ne présente pas les effets psychoactifs du THC. Le CBD a une action pleïotropique notamment sur les récepteurs à la sérotonine (5HT1A), sur les récepteurs à la dopamine D2, sur les récepteurs GABA, sur le canal TRP ou transient receptor potential, ainsi que sur les systèmes glutamatergiques ce qui pourraient expliquer certains effets neurologiques et psychoactifs (sédation, somnolence, effet anticonvulsivant). **A ce titre, son action au niveau du cerveau (via ces récepteurs cérébraux) en fait un produit psychoactif à part entière.**

La cartographie de ses cibles moléculaires et de leurs conséquences cliniques font encore l'objet d'une abondante recherche scientifique, prérequis indispensable afin de cerner les potentielles pistes thérapeutiques de cette molécule. A titre indicatif, le nombre de publications scientifiques sur le CBD a plus que doublé, passant de 1 652 articles scientifiques à plus de 4 300 articles en 4 ans (entre 2017 et 2021) Lien Pubmed. Encore récemment, un article (*Sark et al, 2020*) suggérait que le CBD aurait un effet sur le récepteur dopaminergique de type D3 alors que jusqu'à présent seul son profil agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique de type D2 avait été mis en évidence (*Seeman, 2016*).

A ce jour, hormis pour l'Epidyolex® qui a une AMM pour le traitement des crises convulsives de formes rares d'épilepsie, **il n'y a pas d'autres données scientifiques probantes pour un bénéfice thérapeutique du CBD sur d'autres critères**. Ainsi, toutes autres allégations thérapeutiques prêtées au CBD ne sont **que spéculatives et ne peuvent être actuellement prises en compte, ce d'autant qu'un rapport bénéfice / risque favorable devrait être établi.**

De la même façon, des travaux sont encore nécessaires pour caractériser complétement le profil de sécurité et d'innocuité du CBD lors de prises répétées et/ou prolongées chez l'homme (*y compris sur son potentiel d'abus, cf. infra*).

Références

Fogaça MV, Reis FM, Campos AC, Guimarães FS. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT1A receptors and previous stressful experience. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Mar;24(3):410-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.012. PMID: 24321837.

Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. Transl Psychiatry. 2016 Oct 18;6(10):e920. doi: 10.1038/tp.2016.195. PMID: 27754480

de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. Pharmacol Res Perspect. 2020 Dec;8(6):e00682. doi: 10.1002/prp2.682. PMID: 33169541

Bian YM, He XB, Jing YK, Wang LR, Wang JM, Xie XQ. Computational systems pharmacology analysis of cannabidiol: a combination of chemogenomics-knowledgebase network analysis and integrated in silico modeling and simulation. Acta Pharmacol Sin. 2019 Mar;40(3):374-386. doi: 10.1038/s41401-018-0071-1.PMID: 30202014

Stark T, Di Bartolomeo M, Di Marco R, Drazanova E, Platania CBM, Iannotti FA, Ruda-Kucerova J, D'Addario C, Kratka L, Pekarik V, Piscitelli F, Babinska Z, Fedotova J, Giurdanella G, Salomone S, Sulcova A, Bucolo C, Wotjak CT, Starcuk Z Jr, Drago F, Mechoulam R, Di Marzo V, Micale V. Altered dopamine D3 receptor gene expression in MAM model of schizophrenia is reversed by peripubertal cannabidiol treatment. Biochem Pharmacol. 2020 Jul;177:114004. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114004.. PMID: 32360362.

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, qui sont des voies métaboliques de nombreux médicaments.

Interaction du CBD avec les médicaments anti-épileptiques

Les interactions médicamenteuses avec les médicaments anti-épileptiques ont été mises en évidence, dans le cadre du développement clinique de l'Epidyolex® dans certaines formes d'épilepsie rare. Il a été notamment montré une augmentation des taux plasmatiques d'antiépileptiques du topiramate et du N-Desmethylclobazam (le métabolite du clobazam) chez les enfants et adultes épileptiques, lors de l'augmentation de la dose de CBD. Afin de s'affranchir d'éventuels autres facteurs de variation/confusion, un essai clinique a été réalisé chez des sujets sains afin d'étudier spécifiquement cette interaction clobazam-cannabidiol, en mesurant de façon répétée les concentrations sanguines de ces 2 molécules. Cet essai clinique a montré une interaction bidirectionnelle entre ces 2 molécules, avec une augmentation de la concentration de leurs 2 métabolites respectifs. A cette interaction pharmacocinétique, il semble se rajouter également une interaction pharmacodynamique (c'est-à-dire au niveau de leur site d'action), interaction mise en évidence expérimentalement, le clobazam et le cannabidiol étant tous deux des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA. La combinaison de ces 2 types d'interactions (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) peut contribuer à un effet sédatif, potentiellement sévère.

Une récente synthèse de la littérature scientifique réalisée par Gilmartin et al suggère également que le CBD aurait des interactions avec d'autres médicaments antiépileptiques, recommandant en conclusion une surveillance plus rapprochée (clinique et biologique) en cas d'association avec le CBD.

A titre indicatif :

En 2020 en France, le nombre de consommants de clobazam en 2020 est estimé à 135 144 et le nombre de boites délivrées à 1 274 588 (issu de Open Medic 2020 (données annuelles de délivrances en ville extraites du SNDS, https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/

Interaction du CBD avec les médicaments anticoagulants (warfarine)

La warfarine est un médicament anticoagulant de la famille des antivitamines K. Compte tenu de sa marge thérapeutique étroite et de nombreux facteurs de variations individuels, la détermination de la posologie propre à chaque patient est réalisée grâce à la mesure du degré d'anticoagulation via le dosage sanguin de l'INR (*International normalized ratio*). L'ajustement de la posologie d'anticoagulant est basé sur l'atteinte de l'INR cible (pour chaque patient, en fonction de sa maladie, une fourchette de valeurs cibles pour l'INR est fixée ; par exemple, un patient qui reçoit des AVK parce qu'il porte une valve cardiaque artificielle doit avoir un INR situé entre 3 et 4,5 ; pour un patient qui a eu un infarctus du myocarde, l'INR doit se situer

entre 2 et 3….). Des résultats en dessous ou au-dessus de ces seuils cibles d'INR exposent les patients à des risques de thromboses (caillots) ou d'hémorragies. Ce médicament est connu pour être un médicament à risque d'interactions médicamenteuses. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en rappelle d'ailleurs ses mécanismes et les conséquences sur l'effet de la warfarine : « *Le cytochrome P450, incluant les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4 est impliqué dans le métabolisme de la warfarine. Les inhibiteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel d'augmenter l'effet de la warfarine. Les inducteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel de diminuer l'effet* » Lien RCP Warfarine.

Des auteurs ont rapporté le cas d'un patient, traité par CBD dans le cadre d'un usage compassionnel (épilepsie post AVC, pharmaco-résistante aux traitements anti-épileptiques usuels) et traité par warfarine car porteur d'une valve cardiaque. Avant d'être mis sous CBD, les INR du patient étaient stables depuis au moins 6 mois, avec des valeurs d'INR comprises entre 2 et 2,6. Le patient a été mis sous CBD à la dose initiale de 5 mg/kg/j puis augmenté par paliers de 5 mg/kg/j tous les 14 jours. Lors de la titration progressive de CBD, un suivi sanguin de l'INR a été mis en place et a mis en évidence une augmentation de l'INR (presque 7), nécessitant une diminution de la posologie de warfarine (jusqu'à 30%) permettant d'éviter des complications hémorragiques et de redescendre à la valeur cible de l'INR entre 2-3 (figure ci-dessous). Ce cas suggère une interaction entre CBD et warfarine et témoigne de l'importance d'un monitoring rapproché, clinique et sanguin via l'INR, lors de prise de CBD.

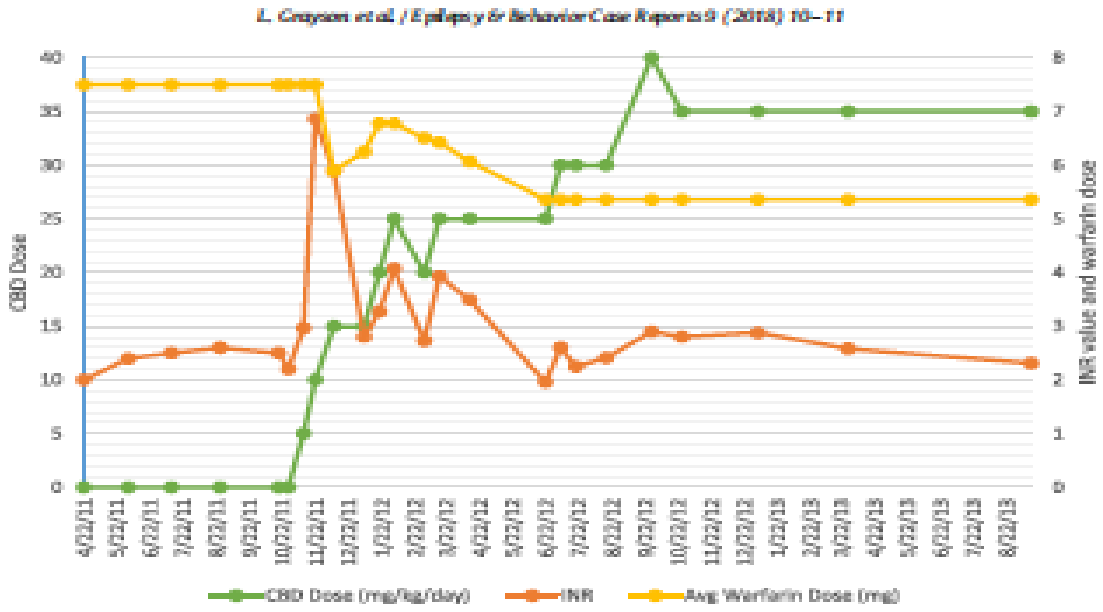


Fig. 1. INR Trends over time.

A titre indicatif :

En 2020 en France, le nombre de consommants de warfarine est estimé à 189 443 et le nombre de boites délivrées à 3 995 580 (issu de Open Medic 2020 (données annuelles de délivrances en ville extraites du SNDS, https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/

Interaction du CBD avec les médicaments immunosupresseurs (tacrolimus)

L'utilisation des médicaments immunosupresseurs, dont le tacrolimus, a permis d'augmenter très significativement le taux de survie des transplantations rénales et hépatiques. Toutefois, ce gain thérapeutique est obtenu au prix d'une forte incidence de toxicité rénale. Le moyen le plus efficace de diminuer les risques pour un patient est d'assurer un Suivi Thérapeutique Pharmacologique régulier c'est-à-dire un suivi de ses concentrations plasmatiques de tacrolimus de façon à éviter les sous-dosages (risque de rejet) et les surdosages (toxicité). Ce suivi et l'adaptation posologique qui en découle est rendu délicat du fait des nombreuses interactions médicamenteuses.

Des auteurs ont rapporté le cas d'un patient mis sous CBD pour une épilepsie réfractaire et qui a présenté une augmentation de ces concentrations plasmatiques de tacrolimus d'un facteur 3, conduisant à diminuer sa posologie de tacrolimus, afin d'éviter la survenue d'une toxicité aiguë.

A titre indicatif :

En 2020 en France, le nombre de consommants de tracrolimus est estimé à 50 025 et le nombre de boites délivrées à 1 250 274 (issu de Open Medic 2020 (données annuelles de délivrances en ville extraites du SNDS, https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/

Interaction du CBD avec la méthadone

La méthadone est un médicament opioïde disposant d'une AMM comme médicament de substitution aux opiacés dans le cadre de la prise en charge d'une dépendance aux opiacés et également une AMM comme traitement de fond de la douleur cancéreuse. Le CBD peut entrainer une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone en inhibant les enzymes qui interviennent dans sa dégradation (CYP3A4, CYP2C19). Une publication récente a rapporté cette interaction chez une jeune fille de 13 ans, avec un cancer métastatique traité par méthadone qui présente un tableau clinique évocateur d'un surdosage en méthadone (sédation, myosis), confirmé par l'augmentation des taux plasmatiques de méthadone, alors que sa posologie est restée stable depuis plusieurs jours. L'interrogatoire de la mère retrouve l'administration d'huile de CBD, pris pendant plusieurs jours, et dont elle justifie l'administration à partir d'informations trouvées sur internet sur les propriétés antitumorales du CBD. La chronologie des prises de CBD et de méthadone, la diminution progressive des concentrations de méthadone à la suite de l'arrêt du CBD, l'amélioration de la symptomatologie clinique et l'absence d'autres causes sont en faveur du rôle du CBD et de son interaction avec la méthadone.

Cette publication est particulièrement illustrative des risques de « l'automédication » avec du CBD et de ses allégations thérapeutiques, risque qui, de surcroit, est majeur pour un médicament comme la méthadone compte tenu de sa faible marge thérapeutique et du risque d'overdose opioïde potentiellement fatale. Elle souligne l'importance de rechercher systématiquement à l'interrogatoire toute prise de produit médicamenteux ou non (incluant le CBD, compte tenu de sa large diffusion actuelle).

En 2020 en France, le nombre de consommants de méthadone est estimé à 70 130 et le nombre de boites délivrées à 13 656 671 (issu de Open Medic 2020 (données annuelles de délivrances en ville extraites du SNDS, https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/

Des travaux expérimentaux ont montré que le CBD inhibe de manière significative le transport des médicaments médié par la P-gp (Gylcoproteine P) ce qui suggère que le CBD pourrait potentiellement influencer l'absorption et la disposition d'autres substances (et notamment des médicaments) co-administrés qui sont des substrats de la P-gp.

Références

Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Chebib M, McGregor IS, Arnold JC. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. Epilepsia. 2019 Nov;60(11):2224-2234. doi: 10.1111/epi.16355. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31625159

Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia. 2015 Aug;56(8):1246-51. doi: 10.1111/epi.13060.. PMID: 26114620.

Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia. 2017 Sep;58(9):1586-1592. doi: 10.1111/epi.13852. PMID: 28782097.

Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. Seizure. 2021 Mar;86:189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33541771.

Greger J, Bates V, Mechtler L, Gengo F. A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. J Clin Pharmacol. 2020 Apr;60(4):432-438. doi: 10.1002/jcph.1557.. PMID: 31724188.

Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP; UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. Epilepsy Behav Case Rep. 2017 Oct 12;9:10-11. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.10.001. PMID: 29387536; PMCID: PMC5789126.

Cortopassi J. Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration. Am J Health Syst Pharm. 2020 Oct 30;77(22):1846-1851. doi: 10.1093/ajhp/zxaa268. PMID: 33016308.

Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. Am J Transplant. 2019 Oct;19(10):2944-2948. doi: 10.1111/ajt.15398. Epub 2019 May 21. PMID: 31012522.

Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20193256. doi: 10.1542/peds.2019-3256. PMID: 32444381.

Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, Devane CL. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. J Pharmacol Exp Ther. 2006 May;317(2):850-7. doi: 10.1124/jpet.105.098541. Epub 2006 Jan 26. PMID: 16439618.

Cannabidiol et Addiction

Les études expérimentales et cliniques d'évaluation du potentiel d'abus du CBD sont peu nombreuses, incitant à ce stade, à la prudence avant de préciser si un tel potentiel existe ou non.

- Une étude chez le rat a montré que le CBD augmentait la dopamine au niveau du nucleus Accumbens, possible marqueur biologique d'un potentiel d'abus.
- Une étude 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) et du dronabinol (10 et 30 mg) ; néanmoins l'appétence (« drug liking ») au CBD était transitoirement significativement supérieure à celle au placebo, aux doses élevées (1.500 mg et 4.500 mg) de CBD.
- Une autre étude n'a pas montré de potentiel d'abus du CBD chez des usagers de Cannabis.
- 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.
- A signaler que la réduction des effets aversifs du THC par le CBD pourrait renforcer le potentiel addictogène du THC.

Références

Murillo-Rodríguez E, Palomero-Rivero M, Millán-Aldaco D, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. Life Sci. 2011 Mar 14;88(11-12):504-11. doi: 10.1016/j.lfs.2011.01.013.

Vann RE, Gamage TF, Warner JA, Marshall EM, Taylor NL, Martin BR, Wiley JL. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol. Drug Alcohol Depend. 2008 Apr 1;94(1-3):191-8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.11.017.

Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, Walsh SL. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. Drug Alcohol Depend. 2017 Mar 1;172:9-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28088032.

McMahon LR. Enhanced discriminative stimulus effects of Δ(9)-THC in the presence of cannabidiol and 8-OH-DPAT in rhesus monkeys. Drug Alcohol Depend. 2016 Aug 1;165:87-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.05.016.. PMID: 27289270

Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, Etges T, Sommerville K. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. Epilepsy Behav. 2018 Nov;88:162-171. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.027. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30286443.

Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. Front Psychiatry. 2019 Feb 19;10:63. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00063. PMID: 30837904; PMCID: PMC6390812

Voie d'administration du CBD

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)

Les travaux de Meier et al ont montré qu'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.

Références

Meier U, Dussy F, Scheurer E, Mercer-Chalmers-Bender K, Hangartner S. Cannabinoid concentrations in blood and urine after smoking cannabidiol joints. Forensic Sci Int. 2018 Oct;291:62-67. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.08.009. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30149280.

Hädener M, Gelmi TJ, Martin-Fabritius M, Weinmann W, Pfäffli M. Cannabinoid concentrations in confiscated cannabis samples and in whole blood and urine after smoking CBD-rich cannabis as a "tobacco substitute". Int J Legal Med. 2019 May;133(3):821-832. doi: 10.1007/s00414-018-01994-y. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30612324.

Estévez-Lamorte N, Foster S, Gmel G, Mohler-Kuo M. Routes of Administration of Illicit Drugs among Young Swiss Men: Their Prevalence and Associated Socio-Demographic Characteristics and Adverse Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 24;18(21):11158. doi: 10.3390/ijerph182111158. PMID: 34769676.

Concernant le vapotage de CBD

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 révèlent, 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.

Une étude récente réalisée par Czégény et al a évalué, les effets de la pyrolyse sur la transformation du CBD en utilisant des conditions de températures de pyrolyses correspondant à celles observées sous e-cigarettes (250, 300°, 350°, 400°C), et en atmosphère inerte et oxydative. Une expérimentation complémentaire a été effectuée à 500°C sous ces 2 atmosphères afin d'évaluer le pattern de dégradation thermique à température plus élevée. En fonction de la température et de l'atmosphère, 25-52% du CBD était transformé en d'autres substances chimiques. **Comme représenté sur la figure 1 ci-dessous, le Tetrahydrocannabinol était le principal produit de pyrolyse pour toutes les températures**

testées et pour chaque condition testée (inerte ou oxydative) suggérant que le CBD dans les e-liquides peut être considéré comme un précurseur du THC.

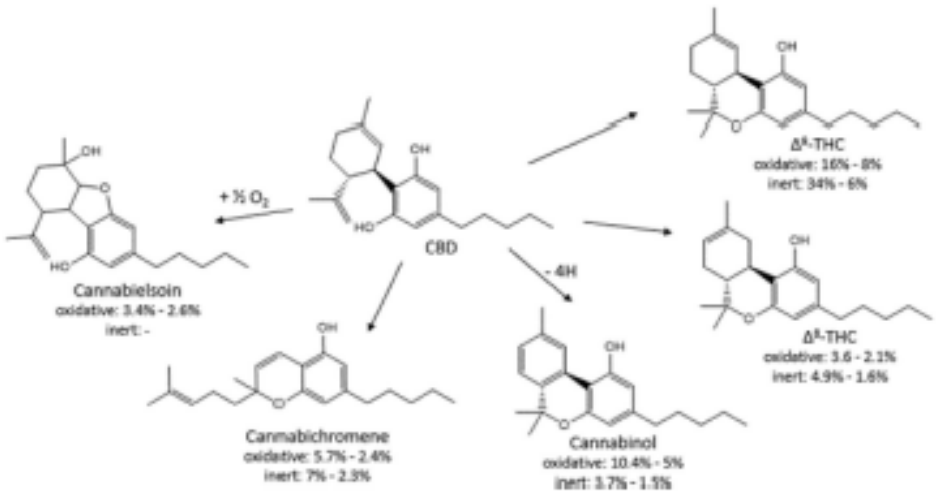


Figure 1. The major thermal decomposition routes of CBD in inert (helium) and oxidative (9% oxygen in nitrogen) atmosphere in a temperature range of 250–500 °C.

Scientific Reports | (2021) 11:8951 | https://doi.org/10.1038/s41598-021-88389-z nature portfolio

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

A ce jour, peu d'études *in vivo* ont été réalisées pour étudier spécifiquement cette transformation. Citons l'étude de Hložek chez le rat, qui a mis en évidence cette transformation du CBD (pris en orale ou sous cutané) en THC. Citons l'étude de l'équipe de Arkell, étude menée auprès de 14 sujets sains, qui a montré des concentrations plasmatiques plus élevées de THC sous la combinaison (THC/CBD) que THC seul. Enfin Kintz a réalisé une étude clinique pilote auprès de 8 volontaires ayant vapoté du CBD, étude qui montre l'absence de THC et de THC-COOH dans le sang sur les 2 temps de prélèvements (15 minutes et 45 minutes).

A ce stade, il convient de donc de garder en tête ce risque théorique de transformation du CBD en THC, risque qui mérite d'autres investigations pour évaluer sa transposabilité chez l'homme (température, durée de pyrolyse…).

Références

Czégény Z, Nagy G, Babinszki B, Bajtel Á, Sebestyén Z, Kiss T, Csupor-Löffler B, Tóth B, Csupor D. CBD, a precursor of THC in e-cigarettes. Sci Rep. 2021 Apr 26;11(1):8951. doi: 10.1038/s41598-021-88389-z. PMID: 33903673

Poklis JL, Mulder HA, Peace MR. The unexpected identification of the cannabimimetic, 5F-ADB, and dextromethorphan in commercially available cannabidiol e-liquids. Forensic Sci Int. 2019 Jan;294:e25-e27. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.10.019. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30442388.

Rianprakaisang T, Gerona R, Hendrickson RG. Commercial cannabidiol oil contaminated with the synthetic cannabinoid AB-FUBINACA given to a pediatric patient. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(3):215-216.

Hložek T, Uttl L, Kadeřábek L, Balíková M, Lhotková E, Horsley RR, Nováková P, Šíchová K, Štefková K, Tylš F, Kuchař M, Páleníček T. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Dec;27(12):1223-1237. PMID: 29129557.

Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. Psychopharmacology (Berl). 2019 Sep;236(9):2713-2724. PMID: 31044290

Kintz P. Vaping Pure Cannabidiol e-Cigarettes Does Not Produce Detectable Amount of Δ9-THC in Human Blood. J Anal Toxicol. 2021 Jan 21;44(9):e1-e2. doi: 10.1093/jat/bkaa008. Erratum in: J Anal Toxicol. 2021 Jan 21;44(9):e3. PMID: 32020167.

Conclusion

Les connaissances scientifiques relatives au CBD apportent la preuve chaque jour que le CBD est une substance qui n'est pas pharmacologiquement inerte,

i) Ce qui peut se traduire, compte tenu de son action sur des récepteurs cérébraux, par des effets psychoactifs notamment à type de sédation et de somnolence.

ii) Ce qui peut induire des conséquences sanitaires délétères en cas de prises de médicaments dit à marge thérapeutique étroite c'est-à-dire pour lesquels toute variation (induite par le CBD) de concentration sanguine de ces médicaments peut entrainer une inefficacité de ce traitement médicamenteux ou des effets indésirables. L'absence d'information sur ces risques d'interactions empêche toute action de prévention et empêche également de relier une inefficacité de traitement médicamenteux ou la survenue de ces effets indésirables à l'exposition concomitante avec du CBD.

iii) Ce qui pourrait induire, comme le suggèrent des travaux expérimentaux récents, en cas d'utilisation de CBD par vapotage (e-cigarette), une transformation du CBD en plusieurs produits de pyrolyse dont le Tetrahydrocannabinol, et les conséquences sanitaires délétères possibles pour l'usager en termes d'effets cliniques et/ou d'effets collatéraux notamment en cas de conduite de véhicule.

L'ampleur de la large diffusion du CBD, accessible à tous, en fait un produit de consommation banale,

i) Pourtant en inadéquation avec les conséquences possibles de sa consommation sur la santé individuelle.

ii) Cette situation laisse à penser que ce produit est sans risque, totalement inoffensif alors que chez certains patients atteints de maladie chronique, le traitement médicamenteux de leur maladie chronique peut être impacté et l'efficacité diminuée par une interaction qu'ils ne connaissent pas avec le CBD.

iii) Hormis pour l'Epidyolex®, les allégations thérapeutiques du CBD purement spéculatives à ce stade peuvent faire croire à tort à l'efficacité thérapeutique les détournant d'une prise en charge thérapeutique éprouvée, soit par arrêt de leur traitement médicament au profit du CBD, soit par une « automédication » incitée par les allégations thérapeutiques.

L'ensemble de ces données souligne l'urgence à mettre en place des mesures relatives à l'accès au CBD visant à éviter des problèmes de santé publique, et à protéger les usagers.