

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2024

THESE 2024/TOU3/2044

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Elena POUGET

**REVUE DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES DERIVES CANNABINOÏDES
COMME SUPPORT A LA DISPENSATION DES PRODUITS A BASE DE CANNABIS
OU DE CANNABINOÏDES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

Le 5 juillet 2024

Directeur de thèse : Emilie JOUANJUS

JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe CESTAC
1er assesseur : Madame le Docteur Emilie JOUANJUS
2ème assesseur : Madame le Docteur Fanny CORTINA

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. PARINI A.	Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie
M. CHATELUT E.	Clinique
Mme DE MAS MANSAT V.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Hématologie
Mme GANDIA P.	Biochimie
M. PASQUIER C.	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A.	Bactériologie -
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Virologie
M. VALENTIN A.	Pharmacologie
	Pharmacie
	Clinique
	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire,
Mme STRUMIA M.	Immunologie
.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

A mes juges,

Monsieur le Professeur Philippe Cestac, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse en tant que pharmacien clinicien, et vous remercie pour votre implication auprès des étudiants et pharmaciens officinaux.

Au docteur Fanny Cortina, merci d'avoir répondu présente pour représenter la pharmacie d'officine au sein de ce jury, mais également pour la qualité de tes interventions au cours de ma formation (au sein de la faculté comme à l'extérieur).

Madame le docteur Emilie Jouanjus, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail il y a presque deux ans maintenant, me permettant de réaliser ma thèse sur un sujet qui me tenait à cœur en liant pharmacologie et officine.

A mes anciens collègues,

A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie des Argoulets pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas derrière un comptoir, et formée au métier de pharmacien officinal. Merci de m'avoir permis de travailler à vos côtés et d'apprendre de votre expérience à tous pendant plus d'un an.

A l'équipe de la Pharmacie Châ-Tayac pour votre accueil et pour avoir participé à ma formation en tant qu'étudiante en pharmacie.

Aux personnes ayant contribué à ma formation,

A l'équipe de la Pharmacie Fondere pour votre accueil au cours de mon stage de 3^{ème} année, et pour m'avoir présenté votre exercice du métier officinal, plaçant l'humain et la pluridisciplinarité au centre de votre quotidien.

A l'équipe de la Pharmacie du Collège à Castanet-Tolosan pour m'avoir accompagnée sur cette dernière ligne droite qu'était le stage de 6^{ème} année et d'en avoir fait une belle expérience.

Aux enseignants, intervenants, et personnels administratifs du département de Pharmacie pour m'avoir formée au cours de ces dernières années. Plus particulièrement à Madame Isabelle Lajoie-Mazenc pour la qualité de vos enseignements, mais plus spécifiquement encore pour votre humanité qui a su marquer plus d'un étudiant.

Aux pharmaciens m'ayant encadrée au cours de mon externat : l'équipe d'I3LM, du CH Gérard Marchant, de la pharmacie de l'Oncopole, mais également du service de CVM. Merci d'avoir participé à ma formation, mais aussi pour votre accueil à tous dans ces différents services.

A mes anciens enseignants de l'IUT de Montpellier-Sète, notamment Mary Arnould, Didier Cabrillac, et plus particulièrement Séverine Boulon, pour m'avoir donné le goût des études et l'envie d'approfondir les connaissances que vous m'avez apportées au cours de ces deux premières années d'études supérieures.

A mes proches,

Merci à toutes et tous ceux m'ayant accompagnée et soutenue au cours de ces études, et d'autant plus tout au long de la rédaction de ce manuscrit. Merci pour les bons moments, les rires, les réussites, et pour tous les moments à venir. Enfin je remercie toutes et tous ceux ayant pu donner de leur temps pour participer à la relecture de cette thèse.

Sommaire

1. INTRODUCTION	1
2. HISTOIRE DE CANNABIS SATIVA	2
3. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES	7
3.1. SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE.....	7
3.1.1. <i>Récepteurs principaux du système endocannabinoïde</i>	9
3.1.1.1. Récepteurs CB1 et CB2.....	9
3.1.1.2. Récepteur TRPV1	11
3.1.1.3. Récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Factor).....	11
3.1.1.4. Récepteurs sérotoninergiques	12
3.1.1.5. Système dopaminergique	14
3.1.1.6. Autres récepteurs : les récepteurs GPR55 et GRP18	15
3.1.2. <i>Système endocannabinoïde et douleurs</i>	15
3.1.3. <i>Système endocannabinoïde et système cardiovasculaire</i>	19
3.1.4. <i>Système endocannabinoïde et psychiatrie</i>	24
3.2. CIBLES DU CANNABIDIOL	25
3.2.1. <i>CB1 et CB2</i>	25
3.2.2. <i>Système sérotoninergique</i>	26
3.2.3. <i>Récepteurs GPR55</i>	26
3.2.4. <i>Récepteurs opioïdes</i>	26
3.2.5. <i>Récepteurs dopaminergiques D2</i>	26
3.2.6. <i>Récepteurs TRPV1</i>	27
3.2.7. <i>Récepteurs GABA</i>	27
3.3. CIBLES DU TETRAHYDROCANNABINOL	27
3.3.1. <i>Récepteurs CB1</i>	27
3.3.2. <i>Récepteurs CB2</i>	29
3.3.3. <i>Récepteurs PPAR γ et α</i>	29
3.3.4. <i>Récepteurs à la glycine</i>	30
3.3.5. <i>Récepteurs GPR55</i>	30
3.3.6. <i>Récepteurs GPR18</i>	30

4. INDICATIONS DE L'EXPERIMENTATION SUR L'UTILISATION DU CANNABIS A DES FINS MEDICALES.....	30
4.1. DOULEURS NEUROPATHIQUES REFRACTAIRES AUX THERAPIES ACCESSIBLES, MEDICAMENTEUSES OU NON	31
4.1.1. <i>CBD seul</i>	32
4.1.2. <i>Δ9-THC associé au CBD</i>	33
4.1.3. <i>Cannabinoïdes et dérivés opioïdes</i>	34
4.2. DOULEURS INFLAMMATOIRES	35
4.3. EPILEPSIES SEVERES ET PHARMACO-RESISTANTES	36
4.4. SYMPTOMES REBELLES EN ONCOLOGIE LIES AU CANCER OU A SES TRAITEMENTS	38
4.4.1. <i>Nausées et vomissements</i>	38
4.4.2. <i>Douleur</i>	39
4.5. SPASTICITE DOULOUREUSE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES OU D'AUTRES PATHOLOGIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	40
4.6. SITUATIONS PALLIATIVES	43
5. INTERACTIONS	43
5.1. INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES	43
5.1.1. <i>CBD</i>	44
5.1.1.1. Propriétés pharmacocinétiques du CBD	44
5.1.1.2. Interactions pharmacocinétiques liées au CBD	44
5.1.2. <i>Δ9-THC</i>	47
5.1.2.1. Propriétés pharmacocinétiques du Δ9-THC.....	47
5.1.2.2. Interactions pharmacocinétiques liées au Δ9-THC	47
5.1.3. <i>Résumé de l'Evaluation du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique</i>	48
5.2. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES	53
6. CONCLUSION	56
7. ANNEXES.....	58
8. BIBLIOGRAPHIE.....	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Médicaments à base de cannabis médical disponibles dans le cadre de l'expérimentation du cannabis

Tableau 2 : Synthèse et dégradations des endocannabinoïdes principaux

Tableau 3 : Tableau synthétisant les recommandations émises par le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des cibles du CBD et du $\Delta 9$ -THC

Liste des figures

Figure 1 : Cannabis sativa, botanique. (1)

Figure 2 : Chimie des phytocannabinoïdes (76)

Figure 3 : Structure du 2-AG (70)

Figure 4 : Structure de l'anandamide (71)

Figure 5 : Schéma du système rétrograde endocannabinoïde : exemple d'une synapse dopaminergique (27)

Figure 6 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 et des enzymes de synthèse et dégradation dans le système nerveux (34)

Figure 7 : Interaction entre système cannabinoïdes et neurotransmetteurs (17)

Figure 8 : Voies de la douleur (31)

Figure 9 : Système endocannabinoïde et histologie du système vasculaire (37)

Figure 10 : Système endocannabinoïde et système cardiovasculaire (38)

Figure 11 : Rôles des récepteurs CB1 et CB2 (37)

Figure 12 : Action du $\Delta 9$ -THC sur le système dopaminergique (45)

Figure 13 Cibles pharmacologiques d'intérêt dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (77)

Figure 14 : Cannabinoïdes et modulation du système immunitaire (61)

Figure 15 : AUCR des CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 en présence de THC ou CBD (67)

Figure 16 : AUCR_{hep} des cytochromes 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux doses de CBD de l'expérimentation de l'ANSM (73)

Liste des abréviations

Δ 9-THC : Δ 9-tétrahydrocannabinol

μ M : micromolaire

nM : nanomolaire

2-AG : 2-arachidonyl glycérol

5-HT : sérotonine

11-OH-THC : 11-hydroxyl-tétrahydrocannabidiol

11-COOH-THC : acide-11-tétrahydrocannabinoïque

AEA : anandamide, N-arachidonoyl-éthanolamide

AMA : agence mondiale antidopage

ANSM : agence nationale de la sécurité du médicament, et des produits de santé

Art. R. : article du règlement

AUC : aire sous la courbe

AUCr : rapport des aires sous la courbe

AUCR_{hep} : ratio des aires sous la courbe au pic de concentration intra-hépatocytaire

CB1/ CB1R : récepteur cannabinoïde de type 1

CB2/ CB2R : récepteur cannabinoïde de type 2

CBD : cannabidiol

C. sativa : *Cannabis sativa*

COX-1 : cyclo-oxygénase de type 1

COX-2 : cyclo-oxygénase de type 2

CRH : corticotropin releasing hormon

CSP : code de la santé publique

CSST : comité scientifique spécifique temporaire

CVLM : moelle caudale ventrolatérale

CYP : cytochrome p 450

D1 : récepteur dopaminergique de type 1

D2 : récepteur dopaminergique de type 2

DA : dopamine

DAGL α : diacylglycérol Lipase α

DT1 : diabète de type 1

DRN : noyau raphé dorsal

FAAH : fatty acid amide hydrolase

eCBs : endocannabinoïdes

GABA : acide γ -aminobutyrique

GLU/ GLUT : glutamate

GPCO : groupe de pharmacologie clinique oncologique

GPR55 : récepteur couplé aux protéines G55

GPR18 : récepteur couplé aux protéines G18

IL : interleukine

IC50 : concentration inhibitrice 50

Ki : constante d'inhibition

T-cell : lymphocyte T

MAGL : monoacylglycérol lipase

mGlu7 : récepteur métabotrope au glutamate de type 7

MTE : marge thérapeutique étroite

NAc : noyau *accumbens*

NAPE-PLD : N-acylphosphatidyl-éthanolamine phospholipase D

NAT : transporteur neuronal de noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-aspartic acid

OMS : organisation mondiale de la santé

ONU : organisation des nations-unies

PAG : substance grise périaqueducule

PPARs : peroxisome proliferator-activated receptor

PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

RCPG : récepteur couplé aux protéines G

RVLM : moelle ventrolatérale rostrale

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TNF : tumoral necrosis factor

TRPV1 : transient receptor potential vanilloid 1 receptor

UCP2 : uncoupling protein 2

VTA : aire tegmentale ventrale

1. Introduction

L'évolution de la législation française au cours des dernières années en termes de vente de dérivés cannabinoïdes amène aujourd'hui le pharmacien d'officine à se former à ce domaine afin de répondre aux obligations légales imposées par le Code de la Santé Publique (CSP) et le Code de Déontologie concernant son devoir d'actualisation des connaissances, qui est nécessaire au respect de son devoir de compétence, de qualité et de sécurité des actes pharmaceutiques réalisés (Art. R. 4235-11 ; Art. R. 4235-48).

En effet le pharmacien, en tant que professionnel de santé et spécialiste des médicaments, se retrouve actuellement au cœur de ces évolutions légales et se doit d'assurer la sécurité des patients lors de ses dispensations, qu'il s'agisse de produits ayant le statut de médicaments ou non.

Ce manuscrit a pour objectif principal d'étudier les interactions médicamenteuses (aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques) et leurs conséquences potentielles en termes de survenue d'effets indésirables, ainsi que les précautions à prendre lors de la dispensation des dérivés cannabinoïdes à l'officine (sur ordonnance, ou en vente libre) en lien avec ces interactions.

Pour répondre à cette problématique, le système endocannabinoïde, ses cibles et son action sur l'organisme seront d'abord présentés, puis la pharmacodynamie du cannabidiol (CBD) et du Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) ainsi que leurs propriétés pharmacocinétiques seront décrites, avant de discuter l'impact de ces données sur la dispensation à l'officine des produits contenant ces dérivés.

2. Histoire de *Cannabis sativa*

Cannabis sativa est une plante herbacée de la famille des *Cannabaceae*, c'est une plante dioïque (plants mâles ou femelles) annuelle au limbe lancéolé denté et imparipenné, découpé en 5 à 7 folioles.



Figure 1 *Cannabis sativa* : botanique,

Aujourd'hui, plus de 100 molécules produites par *C. sativa* ont été identifiées comme étant des phytocannabinoïdes (molécules hydrophobes au squelette terpénique associé à au moins une chaîne carbonée), composés principalement retrouvés dans la résine produite par les plants femelles. (1,2)

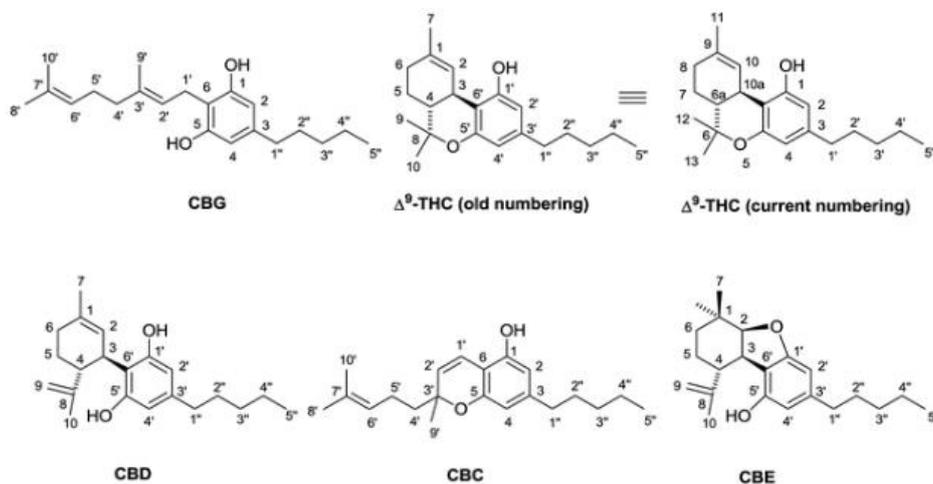


Figure 2 Chimie des phytocannabinoïdes

Les premières traces d'utilisation médicale de *C. sativa* remontent à plusieurs milliers d'années. Des traces écrites ont été retrouvées dans la première Pharmacopée Chinoise, et son utilisation s'est poursuivie au cours du temps pour la prise en charge de divers maux : par voie orale pour l'asthénie, le paludisme, les maladies inflammatoires, et par voie cutanée pour certaines pathologies dermatologiques. Les femmes de l'Egypte ancienne l'ont également utilisé pour son action antalgique et thymorégulatrice. (1–3)

Au moyen-âge, au sein de la population Arabe, *C. sativa* a pour la première fois été associé à une mauvaise situation sociale lorsqu'un lien a été établi entre la consommation de cette plante et la survenue de comportements inappropriés, qualifiés de « maux sociaux », tels que des crimes, des troubles sexuels, ou encore des troubles à l'ordre politique. Le cannabis fut alors considéré comme une drogue plus néfaste encore que l'alcool et l'opium. (1–3)

En parallèle, le courant inverse se développait en Europe avec une culture de plants à des fins de commercialisation puisque l'utilisation de *C. sativa* pour ses propriétés psychoactives s'y est popularisée lors de la colonisation de l'Inde autour du XVIe siècle. Le botaniste Garcia da Orta et le médecin Cristobal Acosta participaient alors au recensement des effets observés lors de la consommation de la plante : euphorie, sédation, stimulation de l'appétit, hallucinations, hausse de la libido. (1–3)

Au début du XIXe siècle, la plante était consommée notamment pour ses propriétés orexigènes et antidouleurs ; l'Histoire retient parmi les figures célèbres utilisant le cannabis dans ces indications l'impératrice Sissi d'Autriche et la reine Victoria. L'effet de *C. sativa* fut également étudié dans le cadre de pathologies psychiatriques, mais aussi pour son action anti-inflammatoire, antiémétique et anti-convulsivante. (1,2)

C'est au XXe siècle que son utilisation devint controversée en Europe, en lien avec son action psychoactive. La plante fut alors retirée de la Pharmacopée Britannique puis inscrite sur la liste des substances dont la consommation a été interdite en 1932. En 1937, la culture, possession, et vente de *C. sativa* furent interdites aux Etats-Unis. (1,2).

En 1961, le cannabis fut inscrit comme substance stupéfiante aux tableaux I et IV de la Convention Unique sur les Stupéfiants des Nations-Unis de 1961, qui concernent respectivement les substances à risque d'abus et aux effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne et les substances ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable comme la désomorphine, héroïne, cannabis et résine de cannabis. Cette convention a pour but d'homogénéiser à l'échelle internationale le contrôle des substances qualifiées de stupéfiant et la production de leurs matières premières.(4–6)

Le cannabidiol a été isolé pour la première fois au début du XXe siècle, mais il fallut attendre le début des années 1960 pour que le Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) soit à son tour isolé de la résine et que sa structure soit déterminée. (2,7)

Parmi les phytocannabinoïdes identifiés aujourd'hui, seuls certains ont démontré des effets sur l'organisme : c'est le cas du Δ 9-THC, dérivé à la plus grande activité *in vivo* et principal responsable des effets psychoactifs rapportés chez l'homme. Inversement, de nombreuses cibles du CBD ont été découvertes *in vitro* mais ses effets *in vivo* restent controversés avec un nombre limité d'études cliniques rigoureusement menées. (1,8,9)

On peut également se questionner quant à la sécurité des produits à base de CBD n'ayant pas le statut de médicament, car cela implique que ces derniers ne sont pas soumis à un circuit garantissant la sécurité et la qualité des produits commercialisés. (1,8,9)

En 2013, l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) a revu à la hausse le seuil de détection du Δ 9-THC (substance dont l'usage est interdit en compétition) dans les urines, en l'élevant de 15 ng/ml à 150 ng/ml. Ce seuil est alors considéré par l'AMA comme un seuil atteint pour « un sportif aux facultés significativement affaiblies ou une consommation fréquente ». (14)

En 2020, la Commission des Stupéfiants des Nations-Unis de l'ONU a retiré le cannabis du tableau IV tout en le maintenant dans le tableau I de la convention unique sur les stupéfiants, dans le but de faciliter la recherche et le développement des produits à base de cannabis, sans pour autant modifier le statut de l'utilisation illicite de la plante puisque les risques d'abus et de dépendance liés ce type de consommation de la plante sont similaires à ceux de l'oxycodone et de la morphine (10,11).

Depuis 2022, l'AMA autorise la consommation de CBD lors des compétitions sportives, mais maintient les autres dérivés cannabinoïdes sur la liste des substances interdites en compétition. (13)

En 2024, le cannabis à visée thérapeutique est autorisé en Corée du Sud, en Thaïlande, en Israël, dans certains pays d'Europe tels que l'Italie, la Suisse, la France, et dans certains états des Etats-Unis. Ces dernières années, d'autres pays ont rendu légal l'usage récréatif de la plante, indépendamment de l'usage thérapeutique : c'est le cas du Canada, de l'Afrique du Sud, du Lesotho, de la Corée du Sud, de l'Uruguay et de certains états des Etats-Unis (Californie, Colorado, Washington). (12)

Aujourd'hui en France, l'usage récréatif de cannabis est puni d'une amende de 200 euros. En parallèle, son usage thérapeutique sous forme d'huile (voie orale) ou de sommités fleuries séchées (voie inhalée après vaporisation), aux ratios $\Delta 9$ -THC / CBD variables, fait l'objet d'une expérimentation depuis janvier 2020 dans cinq indications :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles,
- Certaines formes d'épilepsie sévères 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 d'autres pathologies du système nerveux central (15).

Les spécialités pharmaceutiques à base de cannabinoïdes contenant plus de 0,3% de $\Delta 9$ -THC ont aujourd'hui le statut de stupéfiants à la différence de ceux qui en contiennent un taux inférieur (tel que l'Epidyolex®). Enfin, les produits à base de cannabidiol peuvent être vendus librement dans des commerces autres que les officines.

Au sein de l'expérimentation ont été testés de nouveaux produits présentés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : médicaments à base de cannabis médical disponibles dans le cadre de l'expérimentation du cannabis

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration	Conditionnement	Dispositif d'administration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
Solution orale (huile)	LGP CLASSIC 1/20	CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC 0,01% THC m/v	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml 2,5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C0	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD 2,5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Flours séchées	AURORA 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm
Flours séchées	AURORA 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm
Flours séchées	AURORA 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	AURORA	Ethypharm

Le Plan de Financement de la Sécurité Sociale pour 2024 prévoit une autorisation d'utilisation temporaire délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) pour les médicaments à base de cannabis. Tant qu'aucun médicament à base de cannabis n'est commercialisé en France l'expérimentation est poursuivie, avec comme date limite le 31 décembre 2024.

3. Etat des lieux des connaissances actuelles

3.1. Système endocannabinoïde

Il existe des dérivés endocannabinoïdes produits chez l'Homme, les principaux étant l'anandamide (N-arachidonoyl-éthanolamide, AEA) et le 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG). (7) Ces composés sont des ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2 (CB1 et CB2), deux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).

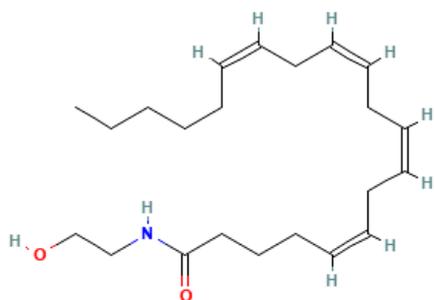


Figure 3 Structure du 2-AG

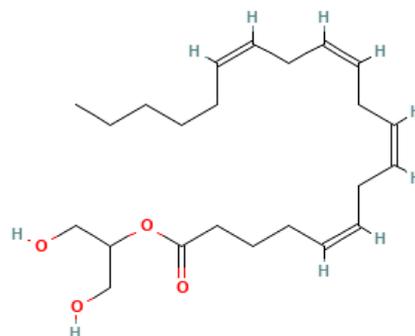


Figure 4 Structure de l'Anandamide

Au niveau central, les endocannabinoïdes sont synthétisés directement à partir de lipides membranaires des neurones post-synaptiques via l'action de la N-Acylphosphatidyl-Ethanolamine Phospholipase D (NAPE-PLD) synthétisant l'anandamide, ou via la Diacylglycérol Lipase α (DAGL α) à l'origine de la synthèse de 2-AG. Ces endocannabinoïdes sont libérés localement et lient leurs récepteurs pré-synaptiques CB1 ou CB2 afin d'exercer un rétrocontrôle négatif sur la libération de divers neurotransmetteurs (GABA, glutamate, dopamine, sérotonine, noradrénaline, ...) : on parle de système rétrograde. La dégradation synaptique de l'AEA et du 2-AG est médiée respectivement par la fatty acid amide hydrolase (FAAH) et la monoacylglycerol lipase (MGL). (16,17)

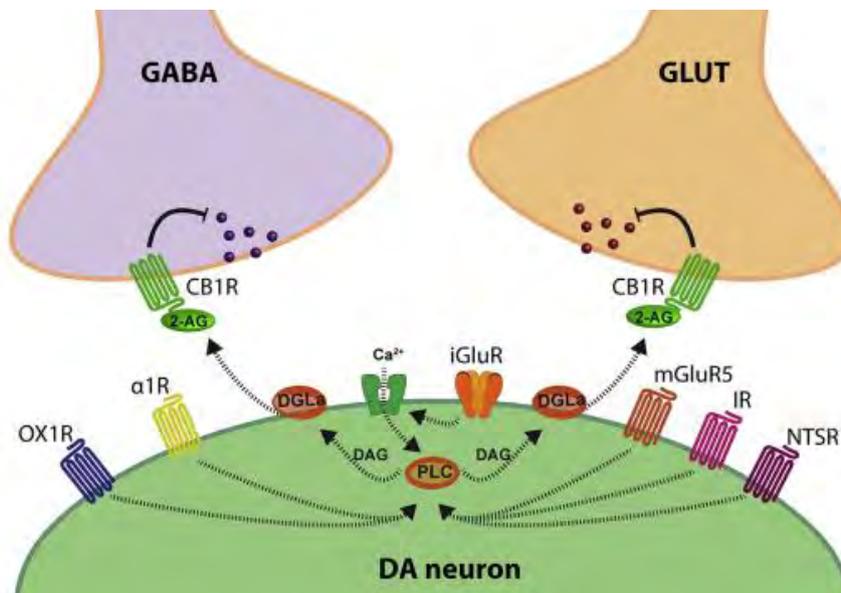


Figure 5 Schéma du système rétrograde endocannabinoïde : exemple d'une synapse dopaminergique

CB1R : récepteurs cannabinoïdes de type 1 ; CB2R : récepteur cannabinoïde de type 2 ; OX1R : récepteur aux orexines de type 1 ; α 1R : récepteur α 1 adrénérgique ; mGluR5 : récepteur au glutamate ; IR : récepteur à l'insuline ; NTSR : récepteur à la neurotensine ; GABA : neurone GABAergique ; GLUT : neurone glutamatergique ; DA neuron : neurone dopaminergique ; DGLa : Diacylglycerol lipase

Tableau 2 Synthèse et dégradations des endocannabinoïdes principaux

Endocannabinoïdes principaux	N-Arachidonoyl Ethanolamine (AEA, anandamide)	2-Arachidonoyl glycérol (2-AG)
Enzyme de synthèse	N-acylphosphatidyl-ethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD)	Diacylglycerol lipase a (DAGL α)
Enzyme de dégradation	Fatty acid amide hydrolase (FAAH)	Monoacylglycerol lipase (MGL)

3.1.1. Récepteurs principaux du système endocannabinoïde

3.1.1.1. Récepteurs CB1 et CB2

Le récepteur CB1 est le RCPG majoritaire du système nerveux central. On retrouve ce récepteur au sein de différentes structures de l'encéphale telles que le cortex cérébral (comportements primaires : recherche d'alimentation, défense, reproduction ; comportement sociaux), les ganglions de la base (contrôle moteur), l'hippocampe (mémoire à court terme, fonctions cognitives), le cervelet (psychomotricité), la substance grise périaqueducule (nociception). Mais on les retrouve également au niveau de la moelle épinière (transmission des messages sensitifs et moteurs) et plus précisément au sein de la voie descendante inhibitrice de la douleur. Ces récepteurs sont aussi présents dans la corne dorsale de la moelle épinière (transmission des messages sensitifs). De plus, le CB1 est également retrouvé au niveau des terminaisons neuronales, sur les cellules gliales, et en proportion moindre en périphérie sur les gonades, certaines glandes, et au sein de la microcirculation. (18) (19)

Inversement, le CB2 est principalement retrouvé en périphérie au sein des organes lymphoïdes, en proportion importante chez les lymphocytes B et moindre chez les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T. (18) L'activation de CB2 inhibe la libération de cytokines, modulant ainsi la réponse immunitaire. (20) La présence de récepteurs CB2 au sein du système nerveux central est controversée : ils n'y seraient exprimés qu'en situation pathologique. (18)

Mais les cannabinoïdes n'agissent pas exclusivement sur les récepteurs CB1 et CB2. En effet, des liaisons aux récepteurs TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1 receptor* - agoniste), aux PPARs α et γ (*peroxisome proliferator-activated receptors* - antagoniste), aux récepteurs à la sérotonine 5-HT₃, ainsi qu'aux GPR18 et GPR55 ont également été mises en évidence. (20)

La figure 6 ci-dessous représente la répartition des récepteurs CB1 et CB2 au sein du système nerveux de l'Homme.

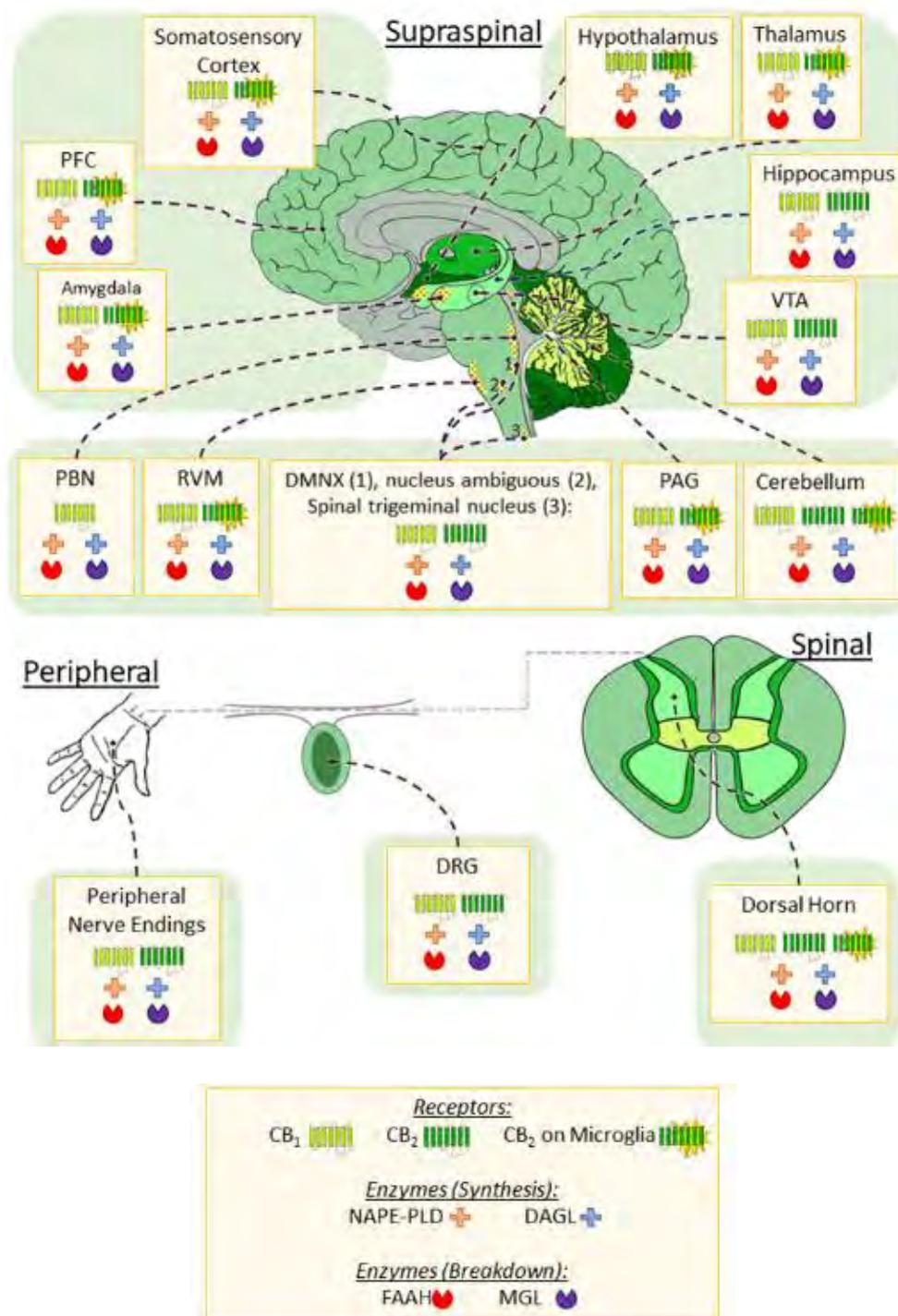


Figure 6 Répartition des récepteurs CB1 et CB2 et des enzymes de synthèse et de dégradation dans le système nerveux

PFC : cortex préfrontal ; VTA : aire tegmentale ventrale ; PAG : substance grise périaqueducale ; RVM : moelle rostrale ventromédiale ; PBN : noyau parabrachial ; DMNX : noyau moteur dorsal du nerf vague ; DRG : racine ganglionnaire dorsale ; CB : récepteur aux cannabinoïde ; NAPE-PLD : N-acylphosphatidyl-ethanolamine phospholipase D ; DAGL : Diacylglycerol lipase ; FAAH : hydrolase des acides gras ; MGL : monoacylglycerol lipase

3.1.1.2. Récepteur TRPV1

L'activation des récepteurs TRPV1 induit différentes réponses telles que la nociception, la bronchoconstriction, la vasodilatation, l'apoptose, ou encore l'inhibition de la prolifération cellulaire. (16)

L'ouverture du canal Ca^{2+} du TRPV1, via l'activation par ses ligands (H^+ , métabolites de l'acide arachidonique, capsaïcine) ou une exposition à une chaleur supérieure à 43°C , stimule les terminaisons nerveuses périphériques des fibres de type C et une partie des fibres de type $\text{A}\delta$ à l'origine du phénomène de nociception. (21)

L'AEA est un agoniste des récepteurs TRPV1 ayant la capacité de désensibiliser ces récepteurs lors d'une activation prolongée. De plus, en liant les récepteurs CB1 des fibres C et $\text{A}\delta$, l'AEA antagonise indirectement les récepteurs TRPV1. C'est notamment par ces mécanismes que le système endocannabinoïde exerce son action antalgique. (21)

3.1.1.3. Récepteurs PPARs

Les PPARs sont retrouvés au sein du système nerveux central et en périphérie, et leur principal rôle consiste en la modulation du métabolisme lipidique et la différenciation cellulaire.

Certains cannabinoïdes, en ciblant ces récepteurs, génèrent une antalgie, une action anti-inflammatoire, et régulent le métabolisme. L'activation des PPARs peut provenir de différentes voies :

- La plupart des cannabinoïdes se lient directement aux récepteurs PPARs.
- L'activation des CB1 ou CB2 enclenche une cascade de signalisation amenant à l'activation des PPARs.
- Certains métabolites des endocannabinoïdes sont des agonistes des PPARs.

L'activation des PPARs initie la transcription de gènes cibles impliqués dans différentes voies telles que le métabolisme, l'homéostasie énergétique, et l'inflammation. L'action anti-inflammatoire des cannabinoïdes passe entre autres par l'activation des PPARs de laquelle résulte l'inhibition de la libération des principaux médiateurs de l'inflammation, que sont l'IL-2, l'IL-8, et la diminution de l'expression de COX-2.

Cependant, les actions attribuées à l'activation des PPARs (antalgie, anti-inflammatoire, ...) proviennent aussi de l'activation des TRPV1 et des récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2. Il est donc difficile d'estimer la part que représentent les PPARs dans l'obtention de ces actions. (16)

3.1.1.4. Récepteurs sérotoninergiques

Les neurones sérotoninergiques synthétisent et libèrent des endocannabinoïdes liant des neurones pré-synaptiques GABAergiques et glutamatergiques, modulant ainsi la libération de sérotonine et l'expression des récepteurs sérotoninergiques. Cependant, l'action des endocannabinoïdes sur les neurones à sérotonine varie en fonction de la localisation de ces derniers, induisant ainsi :

- Une libération de sérotonine dans le *nucleus accumbens* (NAc) (17,22)
- Une inhibition de libération de sérotonine dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (17,23)

Les mécanismes exacts de ces modulations positives ou négatives ne sont pas totalement compris aujourd'hui. Il a été émis l'hypothèse que cela dépendrait d'une modulation indirecte faisant intervenir les neurones GABAergiques. (17,22)

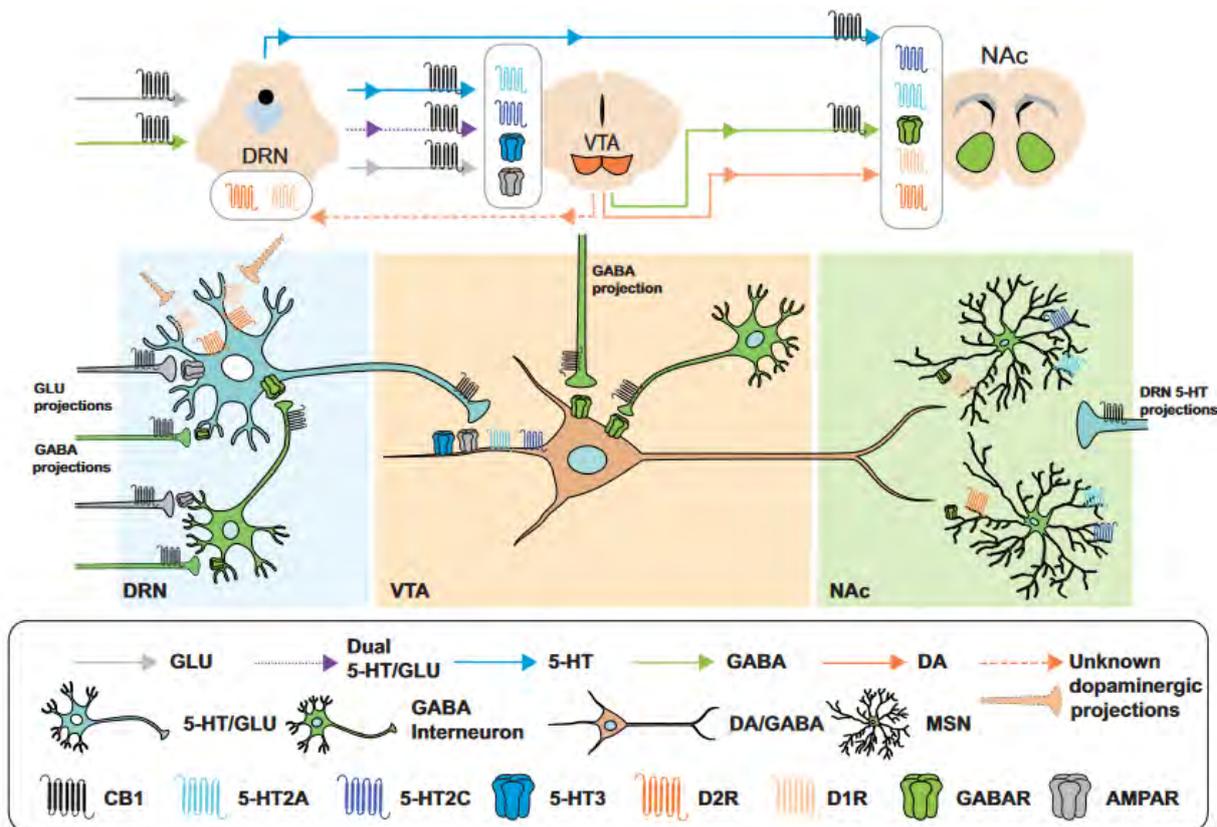


Figure 7 Interaction entre système cannabinoïde et neurotransmetteurs

VTA : Aire Tegmentale Ventrale ; DRN : noyau de raphé dorsal ; NAc : Noyau Accumbens ; MSN : Neurone de projection de la moelle ; CB1 : récepteurs cannabinoïdes de type 1 ; GLU : glutamate ; 5-HT : sérotonine ; DA : dopamine ; D1R : récepteurs dopaminergiques de type 1 ; D2R : récepteurs dopaminergiques de type 2 ; GABAR : récepteurs GABA ; AMPAR : récepteurs AMPA

La figure 7 ci-dessus représente les interactions entre le noyau de raphé dorsal (DRN), l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le NAc et la localisation des récepteurs CB1 :

- La communication du DRN vers la VTA se fait via des neurones à sérotonine (bleu), glutamatergique (gris), et des neurones libérant de la sérotonine et du glutamate (violet).
- La communication du DRN vers le NAc se fait principalement par des neurones sérotoninergiques.
- La communication de la VTA vers le NAc se fait via des neurones GABAergiques et dopaminergiques.
- La communication de la VTA vers le DRN est principalement dopaminergique via les récepteurs D1 et D2.

3.1.1.5. Système dopaminergique

La dopamine est sécrétée par les neurones de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale de l'encéphale, dont les projections rejoignent différentes structures, formant ainsi plusieurs voies :

- Voies mésocorticale (VTA et cortex préfrontal) et mésolimbique (VTA, NAc, amygdale, hippocampe) : voies impliquées dans le circuit de la récompense, l'apprentissage, la mémoire, les comportements volontaires.
- Voie nigro-striée (de la substance noire vers le striatum) : voie impliquée dans le contrôle des mouvements, atteinte dans le syndrome parkinsonien. (24)
- Système tubéro-infundibulaire : voie impliquée dans la modulation de la sécrétion d'hormones hypophysaires telles que la prolactine. (25,26)

Les endocannabinoïdes (principalement le 2-AG) sont impliqués dans la modulation du système dopaminergique : la modulation des neurones à dopamine de la VTA par le système endocannabinoïde est indirecte. Ce mécanisme s'explique par l'activation des récepteurs CB1 exprimés à la surface des interneurones GABAergiques, levant ainsi l'inhibition exercée par le GABA sur les neurones à dopamine. Cela mène à l'augmentation de la libération de dopamine dans la *substantia nigra pars compacta*, le NAc, et la VTA. (17,27) Ce mécanisme favorise certains comportements tels que la prise alimentaire. C'est, par exemple, par ce mécanisme que s'explique l'effet addictogène de la nicotine qui stimule la libération de 2-AG en post-synaptique, venant se fixer sur les récepteurs CB1 des neurones à GABA pré-synaptiques, levant l'inhibition qu'ils exercent sur les neurones à dopamine. Cela contribue à amplifier la libération de dopamine, entretenant ainsi l'activation du circuit de la récompense. (27)

Le même mécanisme est retrouvé au niveau des boutons synaptiques liant les neurones à glutamate et à dopamine, menant à une inhibition de l'excitation des neurones à dopamine. Ainsi, les endocannabinoïdes ciblant les neurones à glutamate inhibent le circuit de la récompense et provoquent une baisse de l'appétit. (27)

Ainsi, le système endocannabinoïde peut moduler les neurotransmissions GABAergiques et glutamatergiques, mais il semblerait que ce soit la modulation des neurones GABAergiques par le 2-AG qui serait impliquée dans le renforcement du circuit de la récompense au niveau du NAc. Ceci explique les effets addictifs et orexigènes bien décrits chez les consommateurs de cannabis. (27)

3.1.1.6. *Autres récepteurs : les récepteurs GPR55 et GPR18*

Le récepteur GPR55 est une protéine principalement retrouvée dans le cerveau et dont les fonctions sont peu connues à ce jour. Le récepteur GPR55 couplé à la protéine G13 est impliqué dans le remodelage du cytosquelette nécessaire à la migration cellulaire, pouvant ainsi participer aux processus inflammatoires. (28)

Le récepteur GPR18 est largement exprimé dans l'organisme, que ce soit dans le système nerveux central ou périphérique, dans les tissus adipeux, ou les muscles. On le retrouve principalement au niveau intestinal, dans l'hypothalamus, dans l'endomètre et sur les cellules du système immunitaire. Il participe au contrôle des fonctions cardiovasculaires, à la régulation de l'inflammation et de la migration des cellules du système immunitaire dans le système nerveux central, et intervient dans la régulation de l'apoptose.(29)

3.1.2. *Système endocannabinoïde et douleurs*

La substance grise périaqueducale de l'encéphale est le lieu de propagation et de modulation de la douleur ; elle est traversée par la voie descendante inhibitrice de la douleur. (30)

La synthèse et la libération des endocannabinoïdes au niveau de cette structure sont stimulées par le stress ou la douleur, il en résulte une action antinociceptive restant toutefois limitée dans le temps en lien avec une dégradation rapide des ligands. (30)

Il existe 2 grandes voies participant à la transmission du message nerveux : la voie ascendante nociceptive, constituée notamment des fibres A δ (mécano-nocicepteurs : douleur aiguë) et C (nocicepteurs polymodaux : stimuli mécaniques, thermiques, chimiques) qui font synapse avec les neurones secondaires situés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière pour que ceux-ci transmettent l'information au niveau de l'encéphale. Mais il existe en parallèle une modulation de la transmission du message nociceptif par la voie descendante inhibitrice de la douleur, elle-même composée de neurones sérotoninergiques, noradrénergiques et enképhalinergiques. Ces voies sont représentées dans la figure 8 ci-dessous. (31)

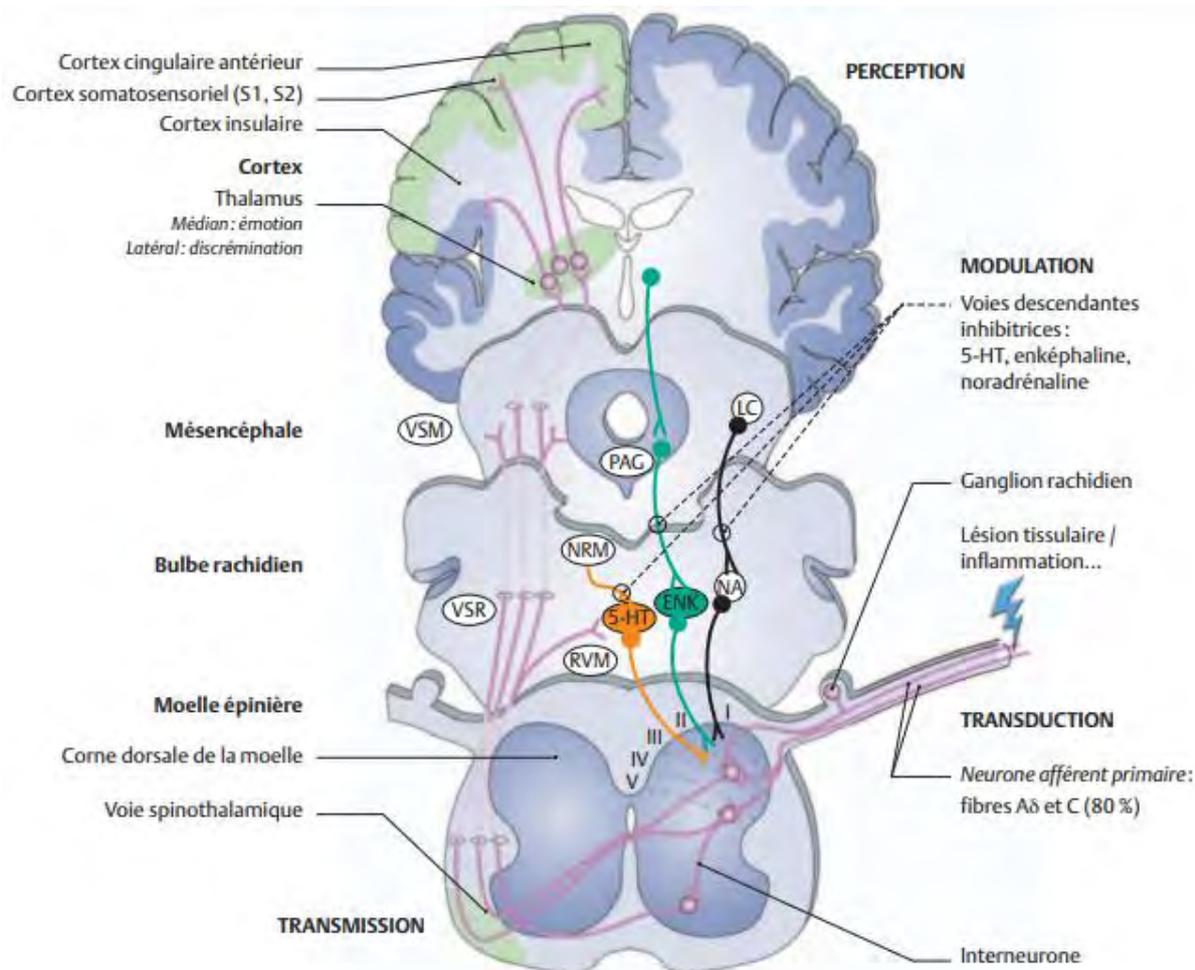


Figure 8 Voies de la douleur

5-HT : neurone à sérotonine ; ENK : neurone à enképhaline ; NA : neurone à noradrénaline ; LC : locus cœruleus ;
 NRM : noyau du raphé magnus ; PAG : substance grise périaqueducule ; RVM : moelle rostroventromédiale ;
 VSM : voie spinomésencéphalique ; VSR : voie spinoréticulée.

Le récepteur CB1 est exprimé au niveau présynaptique des neurones à GABA (32), et des neurones à glutamate. La liaison d'endocannabinoïdes est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif sur la libération de ces deux neurotransmetteurs *in vitro*. Mais lors d'injection *in vivo* d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes il apparait une majoration de l'action antinociceptive via une levée du tonus inhibiteur exercé par les neurones GABAergiques sur la voie descendante antinociceptive. (20)

Ainsi, le système endocannabinoïde exerce une action antinociceptive sur différents types de douleurs : aiguë, inflammatoire, et neuropathique.

3.1.2.1. Douleur inflammatoire

Comme évoqué précédemment, l'anandamide est un agoniste du récepteur TRPV1 (présent dans la substance grise périaqueducale) et a la capacité de désensibiliser ces derniers, venant ainsi bloquer la transmission du signal douloureux lié à l'inflammation. Les endocannabinoïdes inhibent également l'activation des récepteurs TRPV1 en fixant les récepteurs CB1 de ces neurones. (21)

D'autre part, l'inhibition de la FAAH chez un modèle de rongeur atteint de douleur inflammatoire a montré une baisse de la sensation de douleur chez celui-ci. L'implication de la MAGL n'a pas pu être étudiée de manière aussi rigoureuse que celle de la FAAH puisqu'il n'existe pas d'inhibiteur sélectif assez puissant connu à ce jour pour fournir des données solides. L'augmentation des taux d'endocannabinoïdes est associée à une majoration de la fixation de ces derniers aux récepteurs CB1 et CB2, menant à une action antalgique sur des modèles de douleur inflammatoire. (33)

Mais les endocannabinoïdes peuvent également être métabolisés par la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2). Or, cette enzyme est surexprimée dans des situations de douleur inflammatoire ou neuropathique, accélérant le métabolisme du 2-AG et de l'AEA. Les inhibiteurs de COX2 peuvent donc participer à la modulation de la douleur inflammatoire par l'augmentation des taux d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes. (33) Cependant, ces résultats sont discutés dans d'autres publications puisque l'action antinociceptive des antagonistes de la FAAH varie selon l'antagoniste et le modèle de rongeur utilisés. (34)

Ainsi, les endocannabinoïdes participent à la modulation des douleurs d'origine inflammatoire, mais ce ne sont pas les seuls médiateurs impliqués dans ce processus, et la diversité de leurs cibles complexifie l'étude de leur implication dans la douleur inflammatoire.

3.1.2.2. Douleur aigue

Le glutamate active la voie ascendante nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Or, l'activation du récepteur post-synaptique métabotrope au glutamate de type 7 (mGlu7) augmente l'activité de la DAGL α à l'origine de la synthèse du 2-AG, lui-même ayant un effet antinociceptif par sa liaison aux récepteurs pré-synaptiques CB1 et en exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la libération de glutamate. (30) Cette action rejoint celle des opioïdes qui lèvent également l'inhibition exercée par les neurones GABAergiques sur la voie descendante inhibitrice du signal nociceptif. (35)

3.1.2.3. Douleurs neuropathiques

De nombreux récepteurs semblent impliqués dans la modulation des douleurs neuropathiques. Lors de lésions d'un nerf, il a été observé une majoration de l'expression des récepteurs CB1, notamment au niveau de la moelle épinière et du thalamus. Il a également été observé que l'expression des récepteurs TRPV1 augmentait lorsqu'une lésion nerveuse apparaissait. Inversement, chez l'animal atteint de lésions nerveuses périphériques, l'expression des récepteurs μ aux opioïdes semble diminuer. Enfin, certaines expérimentations ont mis en avant une hétérodimerisation entre les récepteurs CB1 et les récepteurs aux opioïdes δ et κ . (36)

Par ailleurs, les résultats issus d'études basées sur l'inhibition de la FAAH chez des modèles de rongeurs atteints de douleurs neuropathiques sont contradictoires : certaines de ces études mettent en avant une antalgie tandis que d'autres ne mettent pas en avant de tels effets (33). Cette observation est cependant discutée dans d'autres études qui mettent en avant une action antinociceptive significative lors d'exposition à des inhibiteurs de la FAAH dans le cadre de douleurs neuropathiques. Des agonistes des récepteurs CB1 et CB2 ont également montré une efficacité dans la prise en charge de ces douleurs chez le rongeur. (34)

Ainsi, la modulation des douleurs neuropathiques par le système endocannabinoïde reflète la complexité de ce système puisque de nombreuses voies entrent en jeu là encore.

3.1.3. Système endocannabinoïde et système cardiovasculaire

L'implication du système endocannabinoïde dans la régulation du système cardiovasculaire a été mise en évidence notamment par la présence d'AEA et de 2-AG dans le myocarde, les cellules de la paroi vasculaire, les cellules sanguines (plaquettes, leucocytes...), et le sérum. (16)

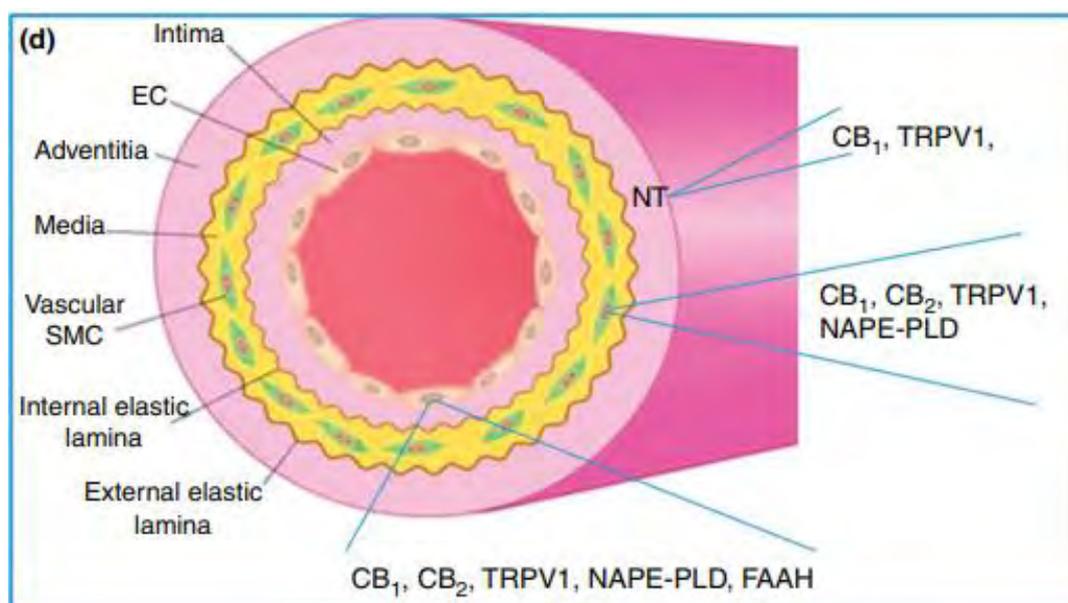


Figure 9 Système endocannabinoïde et histologie du système vasculaire

SMC : cellules musculaires lisses ; EC : cellules endothéliales ; NT : terminaisons neuronales sensorielles ou sympathiques ; CB1 : récepteurs cannabinoïdes de type 1 ; CB2 : récepteurs cannabinoïdes de type 2 ; TRPV1 : transient receptor potential vanilloid 1 receptor ; NAPE-PLD : N- Acylphosphatidyl-Athanolamine Phospholipase D ; FAAH : Fatty acid amide hydrolase

La figure 9 ci-dessus met en évidence les enzymes participant au métabolisme des endocannabinoïdes et leur localisation au sein du système vasculaire. L'enzyme de synthèse de l'AEA, la NAPE-PLD, est produite par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. La FAAH, enzyme de dégradation de l'AEA, est quant à elle produite au niveau des cellules endothéliales seulement.

Plusieurs cibles des endocannabinoïdes sont retrouvées au niveau vasculaire, tels que les récepteurs CB1 et TRPV1 (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et terminaisons neuronales), et les récepteurs CB2 (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses).

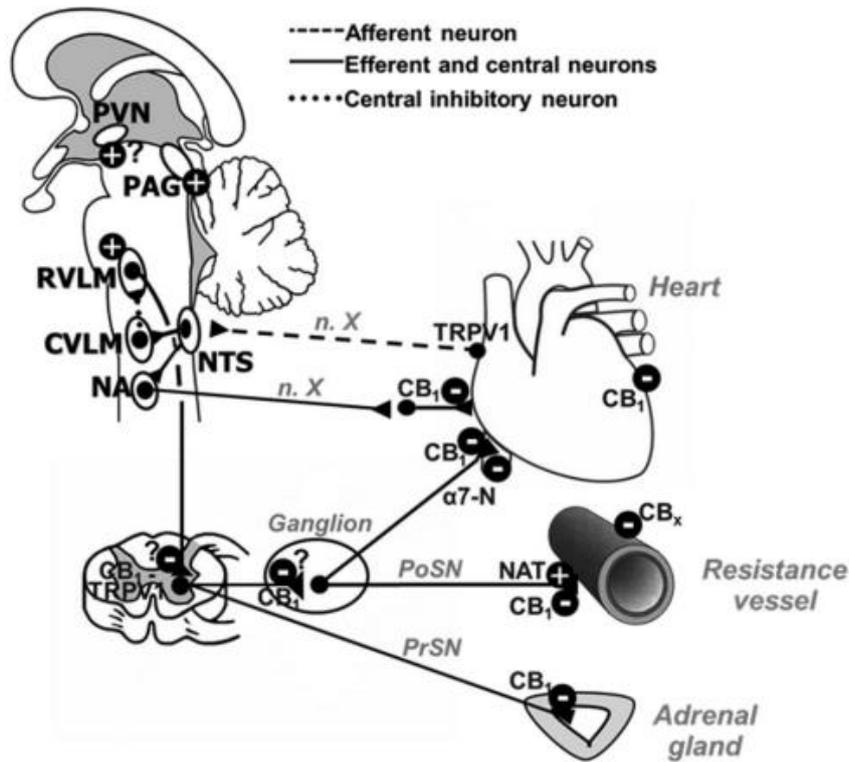


Figure 10 : Système endocannabinoïde et système cardiovasculaire

+ (système nerveux central) : stimulation du système cardiovasculaire ; + (glande surrénale) : stimulation de la libération de noradrénaline ; - (système nerveux central) : inhibition du système cardiovasculaire ; - (ganglion) : inhibition de la libération de neurotransmetteur ; - (cardiovasculaire) : diminution de l'activité cardiovasculaire ; CVLM : moelle caudale ventrolatérale ; n.X : nerf vague ; NA : nucleus ambiguus ; PoSN, nerf sympathique post-ganglionique ; PrSN, nerf sympathique préganglionique ; Récepteurs : α₇-nicotiques à l'acétylcholine (α₇-N/ NAT), cannabinoïdes CB₁, CB₂ et CB_x, vanilloïdes TRPV ; NAT : transporteur neuronal de noradrénaline ; PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; PAG : substance grise périaqueducale ; CVLM : moelle caudale ventrolatérale ; RVL : moelle ventrolatérale rostrale ; NTS : noyau du tractus solitaire

La figure 10 ci-contre présente les interactions entre les systèmes endocannabinoïde et cardiovasculaire. Le système endocannabinoïde interagit en effet à différents niveaux pour moduler les fonctions cardiovasculaires. On retrouve des récepteurs CB₁ et TRPV₁ au sein de la moelle épinière et du tissu cardiaque, mais les récepteurs CB₁ sont en plus également présents au sein des vaisseaux (comme décrit dans la figure 9), et des glandes surrénales.

Dans le système nerveux central, le PVN, la PAG et les RVL et CVL ont des actions stimulatrices des fonctions cardiovasculaires, tout comme le NAT présent sur les vaisseaux sanguins. Cependant cette stimulation est contrebalancée par les récepteurs CB₁ et TRPV₁ retrouvés dans le système nerveux central (moelle épinière) et en périphérie (cœur, ganglions, glandes surrénales, vaisseaux sanguins).

L'injection d'AEA chez le rongeur anesthésié induit une réponse en trois phases :

- Phase 1 (quelques secondes) : hypotension transitoire accompagnée d'une bradycardie, d'une diminution de la contractilité cardiaque (ionotrope négatif), et une augmentation de la résistance périphérique. La littérature met en avant l'implication des récepteurs TRPV1 présents sur le nerf vague dans cette phase. (37,38)
- Phase 2 (30-60 secondes) : hypertension transitoire, augmentation de la contractilité cardiaque. Le récepteur TRPV1 a été proposé comme étant impliqué dans ces mécanismes, bien que faiblement, via son action activatrice du système nerveux sympathique. En outre, les données de la littérature indiquent une probable implication des récepteurs centraux β 2-adrénergique, ainsi que des récepteurs NMDA. (37,38)
- Phase 3 (30 minutes) : hypotension, bradycardie, diminution de la contractilité cardiaque, diminution des résistances périphériques (notamment rénale).
 - o CB1 présynaptiques : ces récepteurs ont été identifiés sur des neurones ayant des projections vers les glandes surrénales, inhibant ainsi la libération de catécholamines. Ces récepteurs présynaptiques ont également été identifiés au niveau des fibres vagales cardiaques. Enfin, l'anandamide serait un modulateur allostérique négatif des récepteurs nicotiques, à l'origine d'une diminution de la contractilité cardiaque et d'une vasodilatation périphérique.
 - o CB1 post-synaptiques myocardiques : ces récepteurs seraient impliqués, au cours de cette phase, chez les patients atteints d'hypertension artérielle ou en situation de choc septique. Il a alors été observé que l'hypotension induite par l'injection d'AEA était d'autant plus importante que la pression artérielle mesurée chez le rat anesthésié était initialement élevée.
 - o TRPV1 : les récepteurs TRPV1 pourraient être impliqués dans l'hypotension retrouvée en phase 3 puisque l'exposition des rats à la capsaïcine lève en partie cette hypotension.
 - o CBx : ces récepteurs sont retrouvés au sein de la paroi vasculaire et ont une action hypotensive via leurs propriétés vasodilatatrices. (37,38)

L'interaction du 2-AG avec le système cardiovasculaire a été étudiée dans une moindre mesure et montre une réponse monophasique d'une dizaine de minutes caractérisée par une hypotension liée à un métabolite actif du 2-AG, accompagnée d'une tachycardie dont le mécanisme d'action n'est pas connu à ce jour. (37)

De plus, l'AEA et le 2-AG stimulent la transcription du facteur PPAR. *In vitro*, l'AEA provoque une relaxation temps-dépendante de l'endothélium via les récepteurs PPAR γ des cellules endothéliales, et via les récepteurs PPAR α des cellules musculaires lisses. Cependant, la vasodilatation médiée par cette voie met au moins deux heures à se mettre en place contrairement à celle médiée par les récepteurs CB1, TRPV1. (20)

Les données concernant l'implication du récepteur CB2 dans la régulation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle restent limitées. (20)

Une majoration de l'effet hémodynamique des cannabinoïdes chez certaines populations de malades a été mise en évidence, notamment en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance hépatique. (20)

De plus, aujourd'hui des données convergent vers l'hypothèse que la consommation de cannabis favorise le déclenchement de vasospasmes, et qu'elle multiplie le risque d'infarctus du myocarde par 4,8 par rapport à des non-consommateurs. (39,40)

Il a également été démontré que le système endocannabinoïde est étroitement lié au système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) puisque, *in vitro*, l'angiotensine II stimule la synthèse du 2-AG et de l'AEA dans les cellules musculaires lisses vasculaires, permettant ainsi de limiter l'action hypertensive du SRAA. (20)

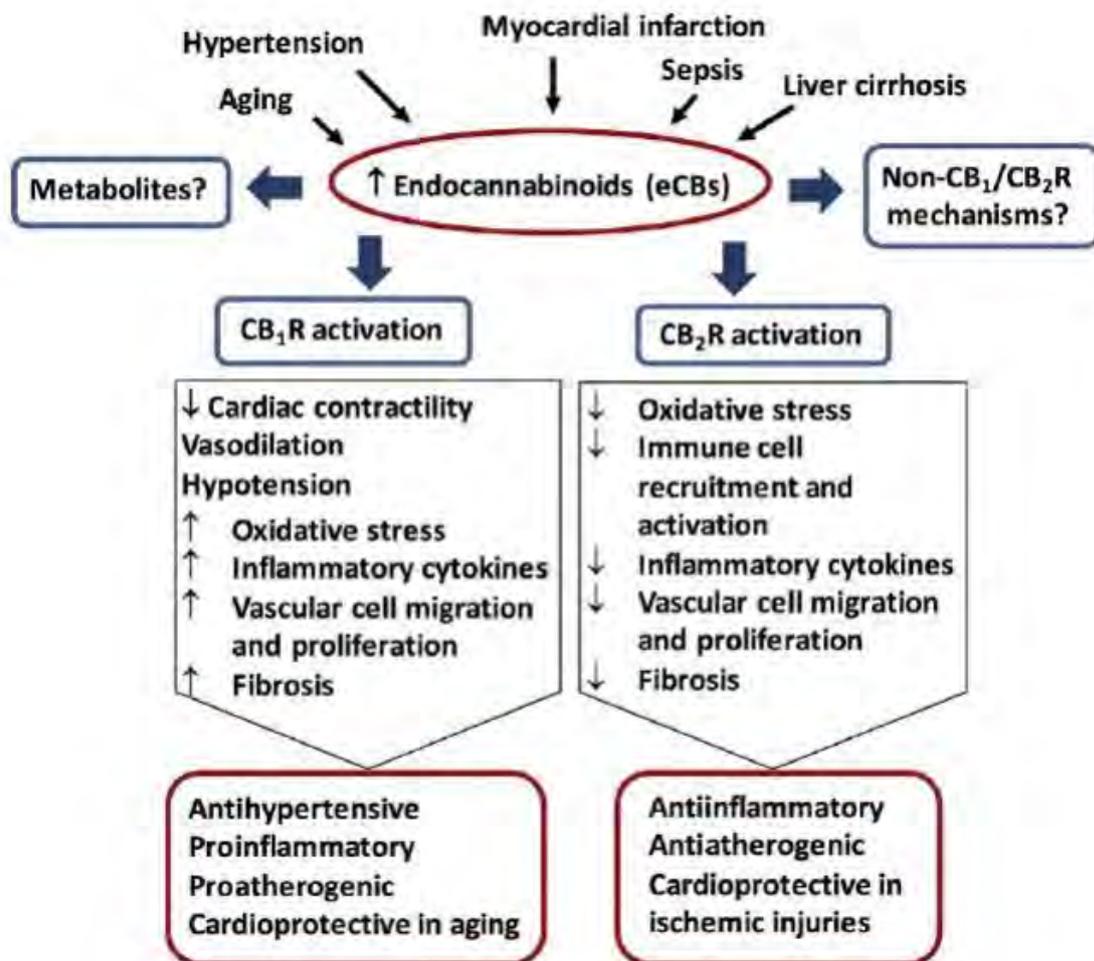


Figure 11 Rôles des récepteurs CB1 et CB2

Concernant les récepteurs CB2, leur activation est associée à une action anti-athéromateuse chez la souris (plaques plus fines et moins riches en macrophages). L'activation de ces récepteurs diminue également la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-10 et l'IL-12. Ce récepteur est également impliqué dans la modulation du chimiotactisme et son activation régule négativement l'infiltration macrocytaire au sein des plaques d'athérome. (41)

L'activation des récepteurs CB2 chez l'animal ayant fait un infarctus du myocarde montre une modulation du remodelage cellulaire avec une moindre fibrose et une prolifération de cardiomyocytes, permettant un maintien de la fraction d'éjection systolique. (41)

Inversement, l'activation des récepteurs CB1 favoriserait la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la libération de cytokines inflammatoires, l'expression de molécules d'adhésion, ou encore l'activation de voies de l'apoptose. (20)

Alors que le récepteur CB2 aurait une action cardioprotectrice, le récepteur CB1 exercerait une action cardiotoxique. Sur des modèles animaux exposés à la doxorubicine (toxicité cardiaque) et n'exprimant pas le récepteur CB1, la cardiotoxicité provoquée par cet intercalant de l'ADN était au moins partiellement réversible. (20)

3.1.4. *Système endocannabinoïde et psychiatrie*

Le stress semble affecter le système endocannabinoïde de façon variable en fonction de la région de l'encéphale étudiée, de l'intensité du stress et du temps d'exposition à celui-ci. (42)

Lors d'un stress aigu, il apparaît une déplétion en AEA en lien avec une augmentation de l'activité de la FAAH, elle-même stimulée par la CRH (*corticotropin releasing hormon*) dans l'amygdale basolatérale. Cette interaction ne se retrouve pas dans le cortex préfrontal, ce qui coïncide avec le fait que le stress n'influe pas sur les taux d'AEA de cette région. Cependant, l'exposition chronique à un stress génère une diminution des taux d'AEA dans un plus grand nombre de régions (amygdale, hippocampe, hypothalamus, cortex préfrontal médial), liée à une hausse de l'activité de CRH augmentant l'activité de la FAAH. (42)

Inversement, un stress aigu tend à augmenter les taux de 2-AG dans le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'hypothalamus, mais pas dans l'amygdale. Ce phénomène est également stimulé par la corticostérone. Le stress homotypique chronique (exposition chronique à un même stress) augmente les taux d'AEA dans l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus. Cette augmentation provient d'une augmentation de la sécrétion de corticostérone venant diminuer l'expression de la MAGL dans les structures concernées. (42)

Il y a à ce jour moins de données concernant l'impact du cumul de différents types de stress sur le système endocannabinoïde.

3.2. Cibles du cannabidiol

Le cannabidiol (CBD) fut isolé au début du XXe siècle, bien avant le $\Delta 9$ -THC , mais ses mécanismes d'actions restent encore aujourd'hui incomplètement élucidés. Cependant, malgré le manque de données expérimentales, différentes propriétés lui sont prêtées : anticonvulsivant, anti-inflammatoire, immunosuppresseur, et antioxydant notamment. Ces données sont cependant à analyser avec précaution puisque de nombreuses publications mettant en avant les effets du CBD précisent l'existence de conflits d'intérêt avec les auteurs de la publication et l'industrie du CBD.

En plus de ces propriétés, certaines études mettent en avant l'intérêt du CBD dans la prise en charge des effets indésirables liés à la prise du $\Delta 9$ -THC. En effet, certains des effets cliniques induits par le CBD pourraient s'opposer à ceux du $\Delta 9$ -THC que sont l'anxiété, la tachycardie, la faim, ou encore la sédation. (20) Il a ainsi été proposé d'utiliser le CBD en association au $\Delta 9$ -THC afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, et de prévenir les effets psychoactifs du $\Delta 9$ -THC . (16)

Le CBD semble présenter peu d'effets indésirables, cependant aucune étude n'a évalué spécifiquement le risque de survenue de ces derniers lors de la prise de CBD, notamment à long terme, ce qui pose une limite concernant son utilisation, et plus particulièrement dans le cadre de pathologies chroniques. (28)

3.2.1. *CB1 et CB2*

L'interaction du CBD avec les récepteurs cannabinoïdes reste peu comprise aujourd'hui (28). Son affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 apparaît comme étant faible, voire très faible selon les études. Le CBD serait un agoniste inverse des récepteurs CB2, mais sa faible affinité aux récepteurs CB1 rend difficile la caractérisation de son interaction avec celui-ci : il pourrait s'agir d'un antagoniste ou d'un modulateur allostérique négatif de ce dernier. (43)

3.2.2. Système sérotoninergique

Le K_i est une constante d'inhibition, et l' IC_{50} est la concentration permettant de diminuer de 50% la réponse au ligand. Ces deux grandeurs sont inversement corrélées à l'affinité d'une molécule pour une cible donnée.

Le CBD lie faiblement les récepteurs 5-HT_{1A} à la sérotonine ($K_i = 16 \text{ nM}$) ; son action sur ces récepteurs s'assimilerait à celle d'un modulateur allostérique positif, participant ainsi à la régulation de l'exocytose de la sérotonine au niveau du noyau du raphé puisque le CBD semble y augmenter significativement la réponse à l'agoniste sérotoninergique 8-OH-DPAT. Inversement, le CBD est un modulateur allostérique négatif des récepteurs 5-HT_{3A} ($IC_{50} = 600 \text{ nM}$).

Les valeurs de K_i obtenues pour l'interaction du CBD avec les récepteurs sérotoninergiques ci-dessus sont trop élevées pour attendre un réel impact clinique. (28)

3.2.3. Récepteurs GPR55

Le CBD est un antagoniste des récepteurs GPR55, RCPG impliqués dans le remodelage du cytosquelette nécessaire au processus de migration cellulaire, donc de l'inflammation. Ce mécanisme peut donc au moins partiellement expliquer l'action anti-inflammatoire observée lors de l'administration de cannabidiol. (28)

3.2.4. Récepteurs opioïdes

Le CBD est également un antagoniste *in vitro* des récepteurs μ et δ opioïdes impliqués dans l'antalgie, mais sa faible affinité pour ces récepteurs (K_i respectivement de 7000 nM et 10 000 nM) rend peu probable une traduction clinique de ce mécanisme d'action aux doses administrées. (28)

3.2.5. Récepteurs dopaminergiques D2

Le CBD, comme le 2-AG, est un agoniste partiel des récepteurs D2 avec un K_i de 11 nM. (28) Ces récepteurs étant retrouvés dans les voies mésolimbique, mésocorticale, nigrostriée, et tubéro-infundibulaire, le CBD peut intervenir dans la modulation de ces dernières.

3.2.6. Récepteurs TRPV1

Le CBD est un agoniste des récepteurs TRPV1 à faible concentration (28), cependant, comme décrit précédemment dans la partie « Système endocannabinoïde et douleur », l'action prolongée d'un agoniste des récepteurs TRPV1 a la capacité de désensibiliser ces derniers, et ainsi de diminuer l'activation des voies situées en aval de ce récepteur (16).

Cette désensibilisation pourrait être une piste expliquant l'action antiépileptique prêtée au CBD puisque ces récepteurs sont impliqués dans l'hyperexcitabilité neuronale retrouvée dans l'épilepsie. De plus, ces récepteurs participant à la transmission du message douloureux, elle pourrait expliquer au moins en partie l'action antalgique décrite lors d'administration de CBD. (44)

3.2.7. Récepteurs GABA

Le CBD est un modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A. Or les neurones GABAergiques sont impliqués dans la modulation négative de nombreux neurones, ainsi le CBD pourrait interférer avec la transmission de divers messages nerveux (dopaminergique, sérotoninergique, ...). (28)

3.3. Cibles du tétrahydrocannabinol

3.3.1. Récepteurs CB1

Le Δ^9 -THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1, et il s'agit du dérivé cannabinoïde ayant la plus forte affinité pour ces récepteurs ($K_{iCB1} = 5,05 - 80,3$ nM). Ces derniers étant majoritairement retrouvés dans le système nerveux central, ils sont responsables de la composante psychoactive du Δ^9 -THC. (16)

Comme décrit précédemment, ces récepteurs sont retrouvés au niveau pré-synaptique de neurones à GABA et glutamate, participant ainsi à la modulation de la libération de dopamine au niveau du striatum.(45)

La figure 12 ci-dessous reprend le mécanisme de la synapse rétrograde.

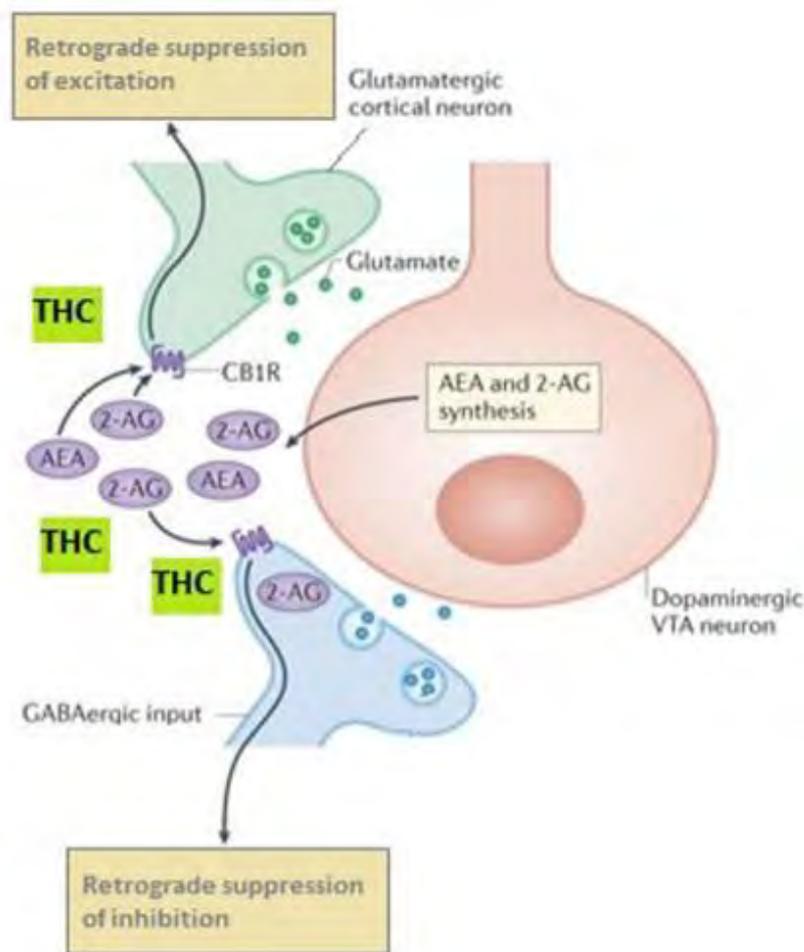


Figure 12 : Action du Δ^9 -THC sur le système dopaminergique

2-AG : 2-Arachidonyl-glycérol ; AEA : anandamide ; THC : delta 9 tétrahydrocannabinol ; CB1R : récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 ; VTA : aire tegmentale ventrale

De plus, l'activation des récepteurs CB1 du *nucleus accumbens* favorise la libération de dopamine dans cette région impliquée dans le circuit de la récompense. Le même phénomène a été observé au niveau du striatum dans le cas d'une intoxication au cannabis ayant mené à une décompensation chez un patient atteint de schizophrénie. (45)

Cependant, les études ont mis en évidence une réponse variant avec la dose de Δ^9 -THC : une faible dose augmente la synthèse de dopamine (augmentation de l'expression de la tyrosine hydroxylase), tandis qu'une plus forte dose diminue cette synthèse. Il a également été observé l'apparition d'une tolérance chez l'animal après plusieurs administrations de Δ^9 -THC : il faut monter en doses de Δ^9 -THC pour obtenir la sécrétion d'une même quantité de dopamine, et le même comportement. (45)

Mais les récepteurs CB1 ne sont pas seulement impliqués dans la modulation du système dopaminergique. Comme décrit précédemment, ces récepteurs sont retrouvés au niveau des neurones GABAergiques et glutamatergiques, eux-mêmes modulant l'ensemble des activités de l'organisme. Cela implique une grande diversité d'actions pour le Δ 9-THC sur le système nerveux central, mais également en périphérie.

En effet, il interagit notamment avec le système cardiovasculaire chez l'Homme, et son effet sur celui-ci semble dose-dépendant. Le Δ 9-THC module le système nerveux autonome via une activation des récepteurs CB1 : il augmente de façon dose-dépendante l'activité cardiaque liée au système nerveux sympathique et diminue l'activité cardiaque liée au système nerveux parasympathique. En aigu, il induit ainsi une tachycardie et une hypertension artérielle, et lors d'un usage chronique, une bradycardie associée à une hypotension artérielle apparaissent. De plus, comme décrit avec la figure 10, les récepteurs CB1 sont présents en périphérie directement sur les tissus vasculaires, cardiaques, et surrénaux, complexifiant encore le système d'homéostasie cardiovasculaire. (16,37,46)

3.3.2. Récepteurs CB2

Le Δ 9-THC est un agoniste partiel des récepteurs CB2 (K_i 1,73 – 75,3 nM). (16) Lors de l'administration de Δ 9-THC chez des sujets exposés à un facteur pro-inflammatoire (lipopolysaccharide), il est observé une diminution de la sécrétion de $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, et $NF\kappa B$. Ce phénomène est partiellement inversé en présence d'un antagoniste CB2, mettant en évidence l'implication de ce récepteur dans le processus anti-inflammatoire du Δ 9-THC . (47)

3.3.3. Récepteurs PPAR γ et α

Les données concernant l'interaction du Δ 9-THC avec ce récepteur sont controversées : elle pourrait augmenter l'activité transcriptionnelle des $PPAR\alpha$, et ainsi participer aux actions antalgiques, anti-inflammatoire. (16)

3.3.4. Récepteurs à la glycine

Le Δ 9-THC active les récepteurs à la glycine, notamment ceux exprimés dans le *NAC* et participant à la libération de dopamine dans le circuit de la récompense. Ces récepteurs sont également exprimés dans le reste de l'organisme, en périphérie comme en central : on les retrouve notamment sur la corne dorsale de la moelle épinière, zone dans laquelle ils participent à la régulation de la transmission du message nociceptif d'origine inflammatoire. De plus, une étude a mis en évidence une levée de l'action antalgique des cannabinoïdes chez l'animal recevant un antagoniste des récepteurs α 3GlyRs en parallèle du Δ 9-THC, démontrant l'implication de ces récepteurs dans l'action antalgique de ce dérivé cannabinoïde. (48,49)

3.3.5. Récepteurs GPR55

Le Δ 9-THC est un agoniste des récepteurs GPR55. Ces récepteurs étant impliqués dans les processus de remodelage cellulaires permettant la migration des cellules de l'immunité au cours de l'inflammation, la composante anti-inflammatoire du Δ 9-THC peut, entre autres, s'expliquer par son interaction avec ce récepteur. (50)

3.3.6. Récepteurs GPR18

Le Δ 9-THC est un agoniste des récepteurs GPR18. Le rôle de ce récepteur n'est pas encore totalement compris à ce jour, il interagirait avec nombreuses fonctions de l'organisme en ciblant des tissus variés tels que le système nerveux, musculaire, endocrinien ou encore immunitaire. (51)

4. Indications de l'expérimentation sur l'utilisation du cannabis à des fins médicales

En 2018, l'ANSM a créé un comité scientifique spécifique temporaire (CSST) afin d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'une expérimentation du cannabis à usage médical en France. Cette volonté de l'ANSM s'appuyait sur l'hypothèse de l'intérêt de cette plante pour la prise en charge de certaines pathologies, mais également sur le recul obtenu grâce aux pays utilisant cette plante dans le domaine de la santé depuis plusieurs années, et sur la demande croissante de la part de la population générale et des professionnels de santé à utiliser cette plante dans un cadre médical.

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée Nationale a autorisé le lancement de l'expérimentation pour certains médicaments à base de cannabinoïdes précisément définis, et pour les professionnels ayant reçu la formation prévue par l'ANSM.

Cinq indications ont été retenues :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non),
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes,
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements,
- Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central,
- Situations palliatives.

4.1. Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles, médicamenteuses ou non

La nociception est un mécanisme physiologique ayant pour but de protéger l'organisme des agressions de l'environnement en l'incitant à réagir face à ces dernières.

La douleur neuropathique est une douleur pathologique en lien avec une excitabilité anormale de neurones en l'absence de stimulus. Elle peut prendre différentes formes, telle que l'allodynie (douleur provoquée par un stimulus non douloureux normalement - ex : plume) ou encore l'hyperalgie (douleur majorée lorsqu'elle est provoquée par un stimulus peu douloureux habituellement – ex : aiguille).

De nombreux médicaments ont été mis sur le marché avec une indication pour la prise en charge des douleurs neuropathiques comme présentés dans la figure 13 ci-dessous, mais les thérapies disponibles ne sont aujourd'hui pas considérées comme suffisantes par les patients car ne soulagent pas leur douleur de manière satisfaisante.

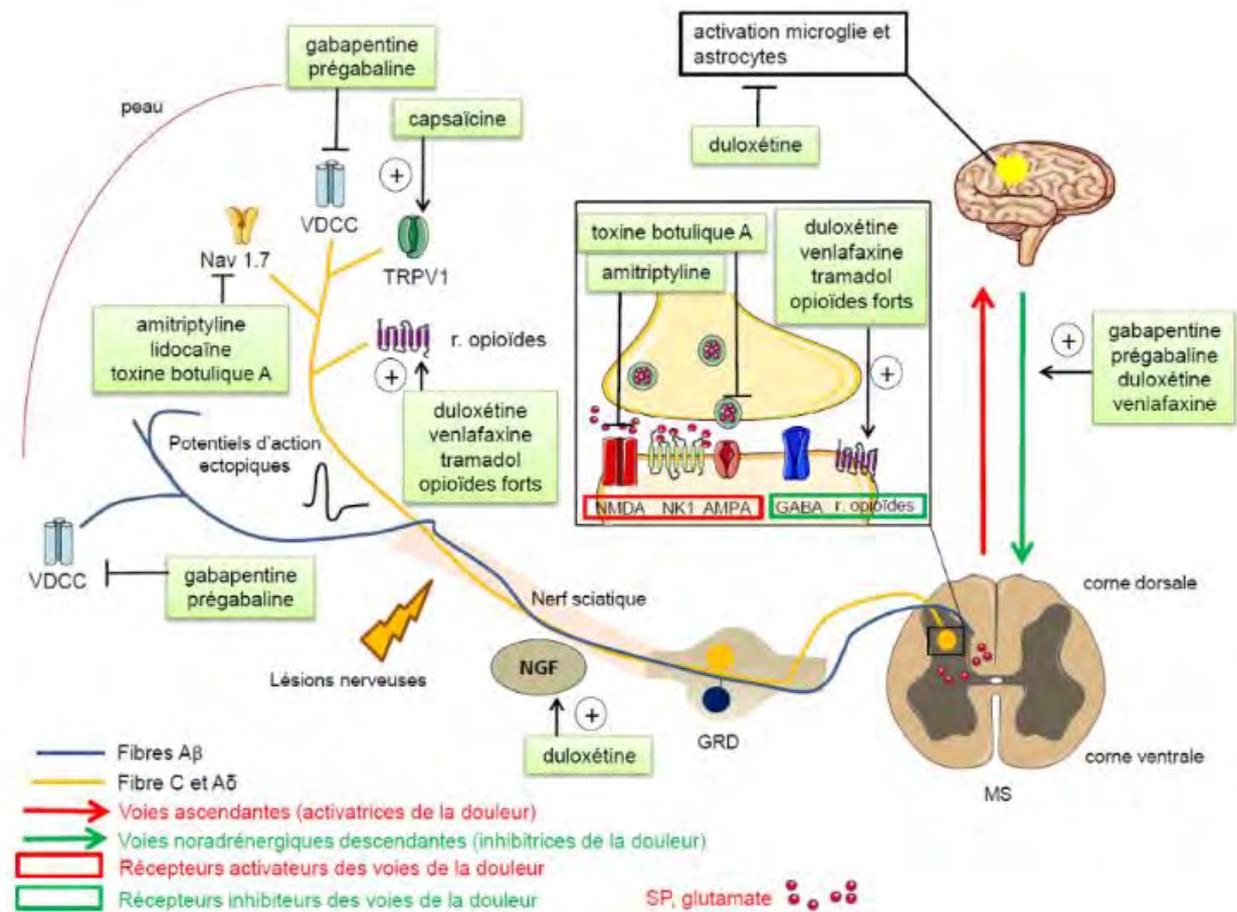


Figure 13 Cibles pharmacologiques d'intérêt dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

GRD : ganglion rachidien dorsal ; MS : moelle spinale ; Nav1.7 : canaux sodiques voltage dépendant de type 1.7 ; NGF : facteur de croissance nerveux ; NK1 : neurokinine 1 (récepteur à la substance P) ; VDCC : canaux calciques voltage-dépendants ; NMDA et AMPA : récepteurs au glutamate

Ainsi, différentes études ont été menées quant à l'intérêt des phytocannabinoïdes pour la prise en charge des douleurs neuropathiques.

4.1.1. CBD seul

Au cours de recherches ayant mis en évidence un effet antalgique du CBD, il a été observé que les injections de CBD dans la substance grise périaqueducule avaient un effet antalgique via une action sur les récepteurs CB1 puisque l'action antinociceptive était levée en présence d'un antagoniste de ces récepteurs. Cependant, l'affinité du CBD pour les récepteurs CB1 étant faible, l'augmentation des doses administrées pourrait ne pas suffire à l'obtention de résultats cliniquement significatifs. (28)

Sur une lésion du nerf sciatique de la souris, il a été observé une réduction de la douleur jusqu'à trois semaines post-chirurgie par administration orale de CBD. (28)

En modulant la transmission sérotoninergique dans le noyau du raphé, l'injection intraveineuse de CBD permet de désensibiliser les récepteurs 5HT1A pré-synaptiques et ainsi d'augmenter l'exocytose de sérotonine dans l'espace inter-synaptique chez le rat. (28)

Certaines études se sont également intéressées à l'effet du CBD sur les neuropathies périphériques induites par le paclitaxel. Il s'est avéré que le CBD réduisait les allodynies de type thermique et mécanique. Cet effet était inhibé par l'administration concomitante de WAY100635, un antagoniste sérotoninergique, mais pas par des antagonistes des récepteurs CB1 ni CB2. Ainsi cette action serait donc liée à l'interaction du CBD avec le système sérotoninergique. (28)

Chez les rongeurs atteints de diabète de type 1 (DT1), l'administration de CBD a retardé le développement de douleurs neuropathiques et a joué un rôle sur la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation chez les sujets traités. (28)

4.1.2. Δ 9-THC associé au CBD

Parmi les études réalisées, certaines ont mis en évidence une potentialisation de l'action antalgique du Δ 9-THC en présence de CBD en multipliant cet effet d'un facteur 200 par rapport à l'administration de CBD seul. Cette synergie se majore avec l'augmentation des doses de cannabinoïdes, cependant cette plus grande efficacité s'accompagne de l'apparition d'effets secondaires en lien avec le Δ 9-THC. (52).

Cependant, ces résultats sont à discuter puisque d'autres études démontrent un antagonisme par le CBD sur l'action antalgique du Δ 9-THC. De plus il a été démontré que l'administration chronique de CBD augmentait la résistance au Δ 9-THC pour la prise en charge de la douleur. Ce phénomène peut s'expliquer par une inhibition du métabolisme du Δ 9-THC par le CBD. (28)

Il est également apparu que le CBD et Δ 9-THC pris simultanément, et à des doses qui, seules, ne produisent aucun effet, potentialisent leur effet sur les douleurs neuropathiques. Il a également été observé une réduction des douleurs neuropathiques liées au cisplatine lors d'une administration de CBD 30 minutes avant l'administration de Δ 9-THC. (28)

4.1.3. Cannabinoïdes et dérivés opioïdes

Les dérivés opioïdes sont utilisés seulement pour la prise en charge des douleurs réfractaires aux antalgiques de palier 1 ils car présentent de nombreux effets indésirables. De plus, les patients en recevant quotidiennement développent une tolérance pharmacologique nécessitant une augmentation des doses pour atteindre la même efficacité, ce qui majore les effets indésirables liés aux opioïdes. Depuis plusieurs années, les cannabinoïdes sont étudiés pour déterminer leur pertinence dans la prise en charge des douleurs.

Il a été mis en évidence qu'une administration d'agonistes exogènes des récepteurs endocannabinoïdes augmente la libération d'enképhalines dans le système nerveux central. Cette observation n'est pas retrouvée lors de l'administration d'anandamide. Les enképhalines sont une famille de molécules qualifiées d' « opioïdes endogènes » car fixent les récepteurs opioïdes μ , δ et κ retrouvés dans l'ensemble du système nerveux central et modulent par ce biais la transmission du message nociceptif. (35,53)

L'administration de $\Delta 9$ -THC augmente la synthèse d'opioïdes endogènes, telles que la dynorphine A et la leucine-enképhaline, ciblant les récepteurs κ dans le striatum, l'hypothalamus, ou encore la moelle épinière. Ce processus est permis par une levée de l'inhibition exercée par les neurones GABAergiques sur les neurones à enképhalines. Les opioïdes exogènes, comme la morphine, ciblent quant à eux les récepteurs μ responsables de l'action antinociceptive des dérivés morphiniques. (54)

Il a été démontré que l'activation simultanée des récepteurs μ et κ menait à une action antinociceptive synergique, c'est-à-dire une action antinociceptive supérieure à celle obtenue par la somme des activations individuelles de chacun de ces deux récepteurs. Ce phénomène explique l'action synergique observée lors d'administration concomitante d'opioïdes et de cannabinoïdes chez l'animal. (54)

Enfin, les cannabinoïdes et opioïdes activent la voie de contrôle descendante inhibitrice de la douleur en levant l'inhibition exercée par les neurones GABAergiques sur cette voie. (35)

Sur une lésion du nerf sciatique de la souris, il a été observé une réduction de la douleur jusqu'à 3 semaines post-chirurgie par administration orale de $\Delta 9$ -THC ou de morphiniques. Cependant le phénomène de tolérance aux morphiniques est apparu dès la première semaine de traitement, tandis qu'aucune tolérance n'est apparue pour le $\Delta 9$ -THC. (28) Cependant, d'autres études ont mis en évidence qu'une tolérance se développait en l'espace de quelques jours pour le $\Delta 9$ -THC chez la souris : elle a été déterminée en suivant la baisse de l'action antinociceptive du $\Delta 9$ -THC (55)

4.2. Douleurs inflammatoires

Différentes expérimentations ont été effectuées quant à l'efficacité du CBD dans le cadre de la prise en charge de douleurs inflammatoires.

Il a été mis en avant par certaines publications qu'une action anti-inflammatoire se retrouvait à travers les résultats biologiques des rongeurs avec une diminution des taux sanguins de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et $TNF\alpha$), et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 par rapport aux sujets non traités par CBD. Cependant, d'autres expérimentations sont venues nuancer ces résultats en ne mettant en évidence aucune diminution de la douleur, et une augmentation des taux sanguins d'IL-6, ou encore une augmentation de l'infiltration des cellules inflammatoires dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. (28)

D'autre part, l'administration de $\Delta 9$ -THC chez le rongeur diminue la douleur en lien avec la douleur inflammatoire, sans pour autant modifier les taux sanguins de cytokines. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la composante psychoactive du $\Delta 9$ -THC. Le rimonabant, un antagoniste CB1, inhibe l'action antalgique du $\Delta 9$ -THC, ce qui met en évidence l'implication de ces récepteurs dans le processus antinociceptif du $\Delta 9$ -THC. (28)

4.3. Epilepsies sévères et pharmaco-résistantes

L'épilepsie est une pathologie chronique dont sont atteintes 50 millions de personnes à travers le monde et dont les étiologies sont diverses : malformations d'origine génétique, accident vasculaire cérébral, infection, tumeur cérébrale, blessure sévère, atteintes *in utero* ou périnatales. (56)

Cette pathologie multipliant par trois le risque de décès prématuré par rapport à la population générale, il est indispensable que les patients concernés puissent être pris en charge. En France en 2024, de nombreuses lignes de traitements existent et ciblent, directement ou indirectement, les transmission glutamatergiques et GABAergiques. Cependant malgré les traitements à disposition, certains patients ne sont pas stabilisés par les thérapies usuelles, et la recherche de nouvelles thérapies se poursuit. (56)

La recherche concernant la prise en charge pharmacologique de l'épilepsie s'intéresse à trois domaines différents : l'épileptogénèse (ensemble des mécanismes se mettant en place et permettant le passage d'un état physiologique à un état pathologique de convulsions), les convulsions et la protection des neurones vis-à-vis des lésions engendrées par la crise.

L'administration d'agonistes des récepteurs CB1 ou d'inhibiteurs des FAAH ou MAGL a montré une efficacité dans l'étape d'épileptogénèse en allongeant le délai d'apparition des crises, en diminuant leur fréquence, et réduisant leur sévérité. Une étude a mis en évidence qu'un agoniste des récepteurs CB1 réduisait l'expression de 2 sous-unités des récepteurs NMDA au glutamate, et diminuait le nombre de cellules à GABA immatures (ces cellules ayant un potentiel excitateur supérieur à leur potentiel inhibiteur). Cependant, une utilisation prolongée d'inhibiteur de la MAGL a montré une augmentation de la fréquence ainsi que de la durée des crises convulsives chez l'animal. Les chercheurs ont émis l'hypothèse d'une désensibilisation des récepteurs CB1. (57)

Concernant la prise en charge de la crise d'épilepsie en elle-même, les résultats obtenus avec des inhibiteurs de la FAAH et de la MAGL sont contradictoires. Certains mettent en avant une action antiépileptique tandis que d'autres amènent les auteurs à conclure à une inefficacité de ces inhibiteurs dans le modèle étudié. Des études ont cependant démontré que l'action antiépileptique lors de l'inhibition de la dégradation du 2-AG est au moins en partie liée à l'activation des récepteurs GABA, puisque l'ajout d'un antagoniste de ces derniers lève l'action antiépileptique observée. Des résultats encourageants ont également été observés avec des inhibiteurs de la recapture de l'AEA avec une diminution de la durée et de la sévérité des crises d'épilepsie chez l'animal. (57)

Concernant la prévention des dommages neuronaux provoqués par les convulsions, l'augmentation des taux d'AEA réduit la toxicité neuronale survenant après les crises, de même pour les agonistes des récepteurs CB1. L'hypothèse avancée serait une inhibition de la libération du glutamate via les récepteurs CB1 présents en pré-synaptique.

L'activation des récepteurs TRPV1 a été associée à une action pro-convulsivante. Ainsi la désensibilisation exercée par les agonistes de ces récepteurs, et l'inhibition indirecte des récepteurs TRPV1 via l'activation des récepteurs CB1 peuvent participer à l'action anti-épileptogène observée avec les agonistes de ces récepteurs. D'autre part, l'action pro-épileptogène observée chez certains patients recevant du CBD pourrait entre autres s'expliquer par l'activation des TRPV1 précédant la désensibilisation de ces derniers. (57)

Le CBD a montré une efficacité sur l'étape d'épileptogénèse chez le rongeur en diminuant l'incidence des convulsions, leur durée, ou encore la mortalité associée. Le mécanisme d'action par lequel le CBD exercerait son action antiépileptique n'est pas décrit, il est peu probable que celui-ci implique les récepteurs CB1 puisque son affinité pour ces derniers est faible. (57)

Il a également démontré une activité anti-convulsivante dans le modèle de crise d'épilepsie aigue, sans pour autant que le mécanisme d'action soit totalement compris. Son interaction avec les récepteurs TRPV1 est une des hypothèses avancées. D'autres études mettent en avant la capacité du CBD à bloquer les canaux calcium voltage-dépendant in vitro (comme le lévétiracétam, la lamotrigine ainsi que la prégabaline).

Au moment de la publication de cette thèse en 2024, aucune étude n'a permis de conclure sur le mécanisme d'action par lequel le CBD exercerait son action anti-convulsivante. (57,58)

De plus, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs TRPV1 semble potentialiser l'action neuroprotectrice des agonistes des récepteurs CB1. Le CBD a quant à lui montré une efficacité dans la limitation des dommages liés à l'hypoxie induite par les convulsions. (58)

Le Δ 9-THC a montré une efficacité chez le rongeur avec une modification de l'étape d'épileptogénèse bénéfique dans un premier temps, mais il semble devenir pro-épileptogène après plusieurs administrations. De plus, il montre des résultats discordants dans la prise en charge de l'épilepsie car des résultats opposés sont obtenus en fonction du modèle utilisé pour déclencher les convulsions (chimique, physique, aigu, chronique), mais son administration concomitante à celle du phénobarbital potentialise l'action anti-convulsivante de cet antiépileptique. (57)

4.4. Symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements

4.4.1. *Nausées et vomissements*

Le CBD et le Δ 9-THC font partis des 80 composés de *C. sativa* ayant démontré une action antiémétique chez l'animal. En présence de CBD il est observé une plus grande activation par la sérotonine des autorécepteurs 5-HT_{1A} des synapses retrouvées au sein des noyaux raphé dorsal et médian, menant à une inhibition de la libération de sérotonine. Ce mécanisme d'action a été déterminé en prétraitant les rongeurs avec un antagoniste 5-HT_{1A}, ce qui a levé l'action antiémétique observée en présence de CBD. Ce dernier ne lierait donc pas les récepteurs 5-HT_{1A} mais majorerait l'action du ligand endogène sur ces récepteurs. (43)

Les études ont mis en évidence une particularité quant au CBD : il a une action antiémétique à faible dose, mais perd cette propriété, voire devient pro-émétisant à plus fortes doses. (43)

L'action antiémétique du Δ 9-THC passe par un autre mécanisme puisqu'elle dépend des récepteurs CB1. (59)

L'action orexigène du Δ 9-THC présente un intérêt pour les patients ayant des difficultés à s'alimenter à cause des nausées et vomissements. Cette propriété serait la résultante de plusieurs interactions au niveau central, et surviendrait notamment via une stimulation indirecte des récepteurs CB1 localisés dans l'hypothalamus en modulant l'activation de l'UCP2 (Uncoupling Protein 2), protéine participant à la modulation dopaminergique liée à la ghréline ainsi qu'au circuit de la récompense. Parmi les différents récepteurs dopaminergiques existants, ce sont les récepteurs D1 qui seraient responsables de l'action orexigène liée à l'administration de Δ 9-THC puisque l'administration concomitante d'un antagoniste de ces récepteurs mène à une levée de l'action orexigène. (45)

4.4.2. Douleur

D'autres expérimentations ont mis en évidence une action antinociceptive sur les douleurs mécaniques et thermiques avec une administration par voie orale ou transcutanée de dérivés cannabinoïdes.

L'administration de capsazépine (antagoniste des récepteurs vanilloïdes), en parallèle de celle de CBD, lève l'inhibition de la transmission du message douloureux. Ce phénomène n'est pas retrouvé avec le rimonabant (antagoniste CB1) ni avec le SR144528 (antagoniste CB2). Ainsi, l'action antinociceptive du CBD passerait par les récepteurs vanilloïdes tels que le TRPV1. De même, les cannabinoïdes peuvent atténuer les douleurs neuropathiques liées à la neurotoxicité de certains médicaments anticancéreux. (28)

Ainsi, l'action antalgique obtenue lors de l'administration de cannabinoïdes ne provient pas d'une seule voie mais de la modulation d'un ensemble de voies.

4.5. Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune au cours de laquelle certaines cellules du système immunitaire s'infiltrant dans le système nerveux central. Les lymphocytes T y attaquent les structures nerveuses, et les lymphocytes B produisent des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés sur ces dernières, générant ainsi des plaques démyélinisées et altérant de ce fait la transmission nerveuse.

Cette pathologie se traduit cliniquement par des poussées douloureuses pour le patient, plus ou moins résolutive, et s'accroissant en fréquence et en intensité dans le temps.

Chez le rongeur atteint de sclérose en plaques, il a été mis en évidence que le CBD seul n'améliore pas la symptomatologie, mais semble tout de même limiter l'agrégation cellulaire et l'inflammation. (28)

Chez les modèles de rongeurs atteints de sclérose en plaques, un traitement par Δ 9-THC seul, ou alliant CBD et Δ 9-THC aux dosages du Sativex[®], permet de réduire l'agrégation cellulaire au sein de la moelle épinière, ainsi que d'augmenter les taux d'AEA. Le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1, inverse ce phénomène. Ainsi les récepteurs CB1 sont impliqués dans le processus antalgique du Sativex[®] chez l'animal atteint de sclérose en plaques. (28)

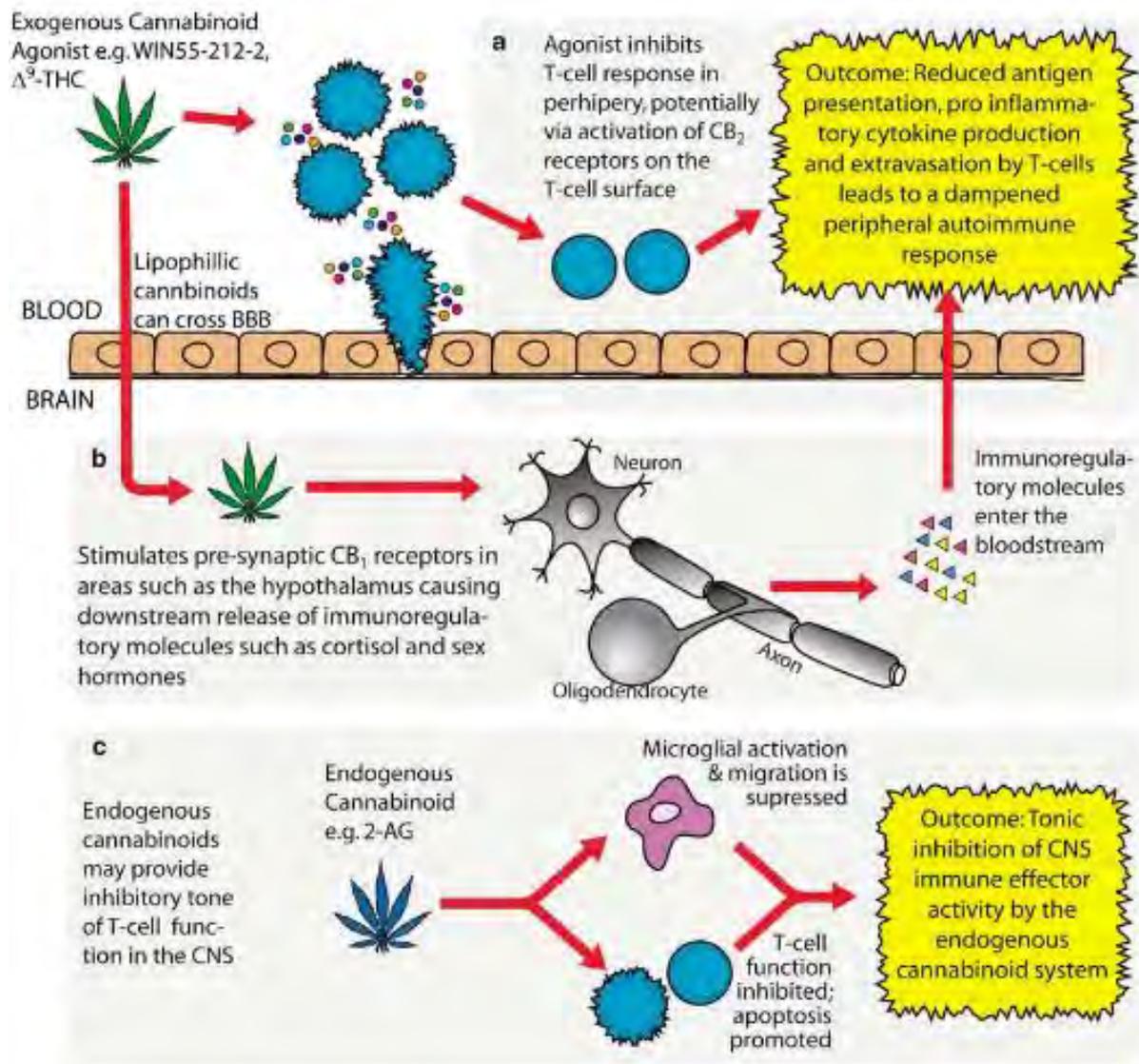


Figure 14 : Cannabinoïdes et modulation du système immunitaire

Les recherches ont mis en évidence deux modes d'action par lesquels les dérivés cannabinoïdes synthétiques agiraient sur les douleurs et l'évolution de cette pathologie.

Un premier mécanisme, qualifié de « direct », a été décrit. Les dérivés cannabinoïdes liant les récepteurs CB_2 retrouvés sur les cellules de l'immunité inhibent l'activation de ces dernières (notamment les macrophages et lymphocytes), limitant donc l'activation des réponses immunitaires innées et adaptatives, et ainsi l'agrégation de ces cellules sur les nerfs. (61)

On rencontre également un mécanisme indirect via l'activation des récepteurs CB1 (majoritairement retrouvés dans le système nerveux central) provoquant ainsi la libération de médiateurs anti-inflammatoires inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires. (61)

Bien qu'aucune action immunosuppressive du CBD n'ait été émise en évidence, son potentiel antioxydant ainsi que sa capacité à limiter la production d'anticorps pourraient aller dans le sens d'une action anti-inflammatoire. Cependant, comme décrit dans la partie 3.2.1., les mécanismes d'action du CBD restent peu compris à l'heure actuelle, son utilisation reste donc controversée. (61)

La principale limite mise en avant par les articles abordant la prise en charge de la sclérose en plaques par les dérivés cannabinoïdes est la dose à partir de laquelle ces mécanismes pharmacologiques pourraient montrer un effet cliniquement significatif. En effet, comme évoqué précédemment, les effets indésirables Δ 9-THC limitent l'augmentation des doses dans l'administration de ce dérivé. Cependant l'utilisation du Δ 9-THC dans la prise en charge de la sclérose en plaques n'est pas écartée puisqu'il est émis l'hypothèse qu'à faible dose, une diminution de l'inflammation pourrait être observée, limitant les poussées et l'évolution de la pathologie sur le long terme en plus de soulager les manifestations douloureuses de cette maladie. (61)

Le Sativex[®] est une spécialité composée de CBD et Δ 9-THC à un ratio de 1:1. Des études ont démontré que son administration chez le sujet atteint de sclérose en plaques réduit l'infiltration de cellules inflammatoires au niveau de la moelle épinière. (28)

4.6. Situations palliatives

Les situations palliatives correspondent à l'ensemble des soins délivrés dans l'objectif de soulager un patient des symptômes physiques et psychologiques sans objectif de guérison de la pathologie à l'origine de ces symptômes. Ces situations regroupent donc un grand nombre de symptômes dont l'asthénie, l'anorexie, la dyspnée, mais aussi les douleurs, troubles digestifs, troubles psychiatriques, ... (62)

Comme décrites précédemment, les nombreuses cibles des dérivés cannabinoïdes font d'eux des thérapies d'intérêts dans la prise en charge des symptômes associés aux situations palliatives, justifiant leur utilisation depuis plusieurs années dans cette indication dans différentes régions du monde, et, de fait, leur intégration à l'expérimentation en France.

5. Interactions

Lors de la dispensation de médicaments ou autres produits de santé le pharmacien doit effectuer une analyse pharmaceutique : celle-ci comprend la vérification des posologies, doses, durée de traitement, l'absence de contre-indication, mais également l'absence d'interaction médicamenteuse. Ces interactions peuvent être de 2 types : pharmacocinétiques ou pharmacodynamique.

En février 2024, une seule spécialité est retrouvée sur le marché français et est accessible en officine :

- Epidyolex[®] : 100 mg/ml de cannabidiol

En dehors des produits ayant un statut de médicament, d'autres produits existent à base de CBD mais leur statut juridique reste discuté en Europe.

5.1. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques regroupent l'ensemble des interactions pouvant survenir lors de l'administration concomitante de deux molécules, et menant à une sous-exposition ou une surexposition à l'une d'elle. Elles peuvent concerner l'absorption, la distribution, la métabolisation, ou encore l'élimination d'une des molécules ou de ses métabolites. Il peut en résulter une augmentation (toxicité) ou une diminution (perte d'efficacité) de l'exposition à la substance active ou à ses métabolites.

5.1.1. CBD

Ces dernières années, le CBD s'est répandu rapidement en France, que ce soit dans les officines mais également dans d'autres commerces, alors que les risques associés à l'exposition régulière à cette molécule ne sont pas encore totalement compris. Au-delà des effets indésirables attendus, il est important d'également s'intéresser aux interactions pouvant amener à adapter le conseil lors de la dispensation de produits en contenant.

5.1.1.1. Propriétés pharmacocinétiques du CBD

La biodisponibilité du CBD par voie inhalée est de 31%, contre 6% par voie orale. La structure du CBD en fait une molécule hydrophobe qui nécessite d'être liée aux protéines plasmatiques pour circuler dans l'organisme avant de diffuser principalement dans les tissus adipeux dans lesquels elle pourra être retrouvée jusqu'à plusieurs semaines après sa consommation.

Hydrophobe, le CBD est dans un premier temps métabolisé via les cytochromes P450 (CYP) 2C9, 2C19 et 3A4 ainsi que par certaines enzymes UGT avant d'être éliminé par les fèces principalement. Le temps de demi-vie du CBD varie de 31 heures à 5 jours en fonction du type de consommation. (63)

5.1.1.2. Interactions pharmacocinétiques liées au CBD

Pour étudier ces interactions, le principal paramètre utilisé est la concentration inhibitrice 50 (CI50 ou IC50), concentration d'inhibiteur permettant d'inhiber 50% de la liaison du ligand à son récepteur.

5.1.1.2.1. Interactions subies par le CBD

Le CYP 2C9 est inhibé puissamment par l'acide valproïque, l'amiodarone, la silibiline (principe actif du chardon-marie), le fluconazole, la fluvastatine, l'imatinib, le gembfibrozil, et par certains antifongiques azolés que sont le métronidazole, le miconazole et le voriconazole.

Le CYP 2C19 est inhibé puissamment par le clobazam, l'ésoméprazole, felbamate, le fluconazole, la fluvoxamine, le lansoprazole, la luméfantine, le moclobémide, le modafinil, l'oméprazole, et le vorioconazole.

Le CYP 3A4 est inhibé puissamment par l'acide fusidique, l'amiodarone, le cannabidiol, la ciclosporine, clarithromycine, la cimétidine, diltiazem, les inhibiteurs des

protéases virales, inhibiteurs de l'intégrase virale, certains antibiotiques de la famille des macrolides (érythromycine, clarithromycine), l'Imatinib, certains antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole), le vérapamil, ... Certaines plantes contiennent des actifs considérés comme inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4 : on retrouve l'orange amère (furanocoumarine), le pamplemousse (furanocoumarine), la réglisse (licochalcone A, glabridine), et le chardon-marie (silibiline). (64–66)

Il peut également y avoir des interactions liées à des inductions enzymatiques. Le CYP 2C9 est fortement induit par le bosentan et la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et la rifampicine. Le CYP 2C19 est quant à lui fortement induit par la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, la rifampicine et le ritonavir. Enfin, le CYP 3A4 est fortement induit par le bosentan, la carbamazépine, l'effavirenz, l'énalutamide, le felbamate, le métamizole, le millepertuis, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la rifampicine.

Ainsi, les molécules interagissant avec ces cytochromes peuvent modifier le profil pharmacocinétique du CBD, amenant à des surexpositions ou sous-expositions en CBD.

5.1.1.2.2. Interactions causées par le CBD

D'autre part, il a été démontré *in vitro* que le CBD inhibait les CYP 1B1, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 3A7. (28,67) Les substrats majeurs de chacun de ces cytochromes sont :

CYP2B6 : bupropion, clopidogrel, cyclophosphamide, méthadone, effavirenz, prasugrel, sertraline, tramadol.

CYP2C9 : acénocoumarol, acide méfénamique, acide valproïque (métabolite actif), bosentan, celecoxib, cyclophosphamide, desogestrel (métabolite actif), diclofénac, fluoxétine, flurbiprofène, fluvastatine, glibenclamide, gliclazide, glimépiride, ibuprofène, irbésartan, losartan, naproxène, natéglinide, phenprocoumone, phénytoïne, pioglitazone, piroxicam, prasugrel (métabolite actif), primidone (prodrogue), siponimod, tenoxicam, terbinafine, THC, tolbutamide, torasémide, voriconazole, warfarine.

CYP2C19 : cyclophosphamide, diclofénac, gliclazide, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, voriconazole).

CYP2D6 : amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvedilol, chlorphéniramine, clomipramine, dextrométorphane, diltiazem, diphénydramine, duloxétine, ecstasy, flécaïnone, fluoxétine, fluvoxamine, galantamine, géfinitinib, halopéridol, hydrocodone (métabolite actif), imipramine, lévopromazine, métopropramide, métoprolol, miansérine, mirtazapine, nébivolol, nortriptyline, paroxétine, prométhazine, propafénone, propranolol, rispéridone (métabolite actif), tamoxifène (métabolite actif), timolol, toltérodine, triméthoprim, tropisétron, venlafaxine (métabolite actif), zuclopenthixol.

CYP2E1 : paracétamol (métabolite actif).

CYP3A4 : alprazolam, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, aripiprazole, atorvastatine, carbamazépine, clarithromycine, ciclosporine, citalopram, clopidogrel, clozapine, colchicine, désogestrel, dexaméthasone, diazépam, diénogest, diltiazem, dutastéride, erlotinib, érythromycine, éthinyloestradiol, everolimus, fentanyl, halopéridol, imatinib, itraconazole, kétoconazole, lansoprazole, lopéramide, loratadine, méfloquine, méthadone, méthylprednisolone, midazolam, mirtazapine, ondansétron, oxycodone, tacrolimus, ... (68,69) (Annexe 1).

Le réseau français d'addictovigilance met en avant le risque de variabilité des concentrations plasmatiques des différents traitements substrats de ces cytochromes, d'autant plus s'il s'agit de médicaments à MTE, exposant ainsi le patient à des effets indésirables, ou à une perte d'efficacité du traitement dans le cas de prodrogues (notamment le clopidogrel, l'ifosfamide, l'imatinib, le prasugrel). (68,69) (Annexe 1)

D'autres cibles du CBD ont été mises en évidence *in vitro*, mais l'impact attendu *in vivo* pour ces interactions est négligeable du fait d'une IC₅₀ trop élevée. C'est le cas notamment des transporteurs d'efflux P-gp et ABC. (28)

Par sa structure chimique, le CBD possède une action inhibitrice des FAAH *in vitro*, mais de manière non cliniquement significative puisque l'IC₅₀ mesurée est supérieure à 25 µM. (28)

5.1.2. Δ 9-THC

5.1.2.1. *Propriétés pharmacocinétiques du Δ 9-THC*

Le Δ 9-THC a une biodisponibilité par voie orale variant de 4 à 12%, et une biodisponibilité variant de 10 à 35% par voie inhalée. A l'instar du CBD, il s'agit d'une molécule hydrophobe qui nécessite un métabolisme pour être éliminée : le Δ 9-THC est pris en charge par les CYP 2C9 et 3A4 qui produisent dans un premier temps un métabolite psychoactif, le 11-OH-THC, puis secondairement un métabolite inactif, le 11-COOH-THC. Les métabolites sont principalement excrétés dans les fèces, avec une élimination rénale minoritaire de l'ordre de 20%. Le temps de demi-vie plasmatique du Δ 9-THC est de 1 à 3 jours chez un consommateur occasionnel, mais de 5 à 13 jours chez un consommateur régulier. (70,71)

5.1.2.2. *Interactions pharmacocinétiques liées au Δ 9-THC*

Le Δ 9-THC est métabolisé par les CYP 2C9 et 3A4 qui métabolisent également le CBD. Ces cytochromes peuvent être inhibés ou induits par différentes molécules décrites dans la partie 5.1.1.2.

Cependant le Δ 9-THC inhibe le CYP 1A2, or ce cytochrome participe à la voie principale de métabolisme de médicaments couramment utilisés tels que la clozapine, la ciprofloxacine, la lidocaïne, miansérine, olanzapine, le tacrolimus (marge thérapeutique étroite), l'ondansétron, le paracétamol, ou le zolmitriptan. Il participe également, mais dans une moindre proportion, au métabolisme de l'amitriptyline, de la carbamazépine (marge thérapeutique étroite), du clopidogrel (prodrogue), de l'éthynylestradiol, de la mirtazapine, de la miansérine, du vérapamil, de la warfarine, et du zolpidem. (68,72) (Annexe 1).

Le Δ 9-THC peut également inhiber par compétition les cytochromes 2B6, 2C9 et 2D6 dont les substrats sont décrits dans la partie 5.1.1.2. (67)

A partir de ces données nous pourrions nous attendre à des interactions fréquentes avec le Δ 9-THC, cependant une analyse plus poussée réalisée en 2021 par le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) a mis en avant un risque faible d'interaction cliniquement significative avec les anticancéreux étudiés. Les résultats de cette analyse sont présentés dans la partie 5.1.3 ci-dessous.

5.1.3. Résumé de l'Évaluation du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

Le GPCO a réalisé en 2021 une évaluation des interactions médicamenteuses entre le cannabis à usage médical (CBD et/ou Δ9-THC), aux posologies correspondant à celles de l'expérimentation coordonnée par l'ANSM (40 mg/j pour le Δ9-THC ; 120 mg/j pour le CBD), avec différents traitements anticancéreux, sur demande de l'ANSM. (73)

Le groupe de travail s'est appuyé sur l'article de Nasrin 2021, et a utilisé comme indicateur l'AUCR_{hep} (rapport d'AUC calculé à partir d'une estimation du pic de la concentration intra-hépatocytaire). Cet indicateur surestime cependant la valeur d'AUC car la voie d'élimination hépatocytaire est la seule prise en compte dans la clairance du médicament, alors qu'une partie de l'élimination se fait au niveau rénal. (67,73,74)

$$AUC_R = \frac{AUC_{médicament+CBD}}{AUC_{médicament}}$$

Ainsi il a été mis en évidence que seul le CBD par voie orale pouvait modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments de manière significative (AUCr > 2) contrairement au Δ9-THC (AUCr < 2).

enzyme	THC			CBD		
	oral	inhaled		oral	inhaled	
	AUCR _{hep}	AUCR _{sys}	AUCR _{sys}	AUCR _{hep}	AUCR _{sys}	AUCR _{sys}
CYP1A2	1.25	1.02	1.08	7.38	1.20	1.09
CYP3A4		NA		9.24	1.26	1.11
CYP2B6	1.09	1.01	1.03	12.26	1.35	1.15
CYP2C9	1.31	1.03	1.10	9.24	1.26	1.11
CYP2C19	1.40	1.03	1.13	16.32	1.48	1.21
CYP2D6	1.20	1.02	1.07	11.94	1.34	1.15
CYP2E1		NA		37.47	2.14	1.49

Figure 15 : AUCR des CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 en présence de THC ou CBD. NA : non disponible

CYP	AUCR _{hep} 800 mg/j	I/Ki 800mg/j	I/Ki 120 mg/j	AUCR _{hep} 120 mg/j
1A2	7.38	6.38	0.957	1.96
3A4	9.24	8.24	1.236	2.24
2B6	12.26	11.26	1.689	2.69
2C9	9.24	8.24	1.236	2.24
2C19	16.32	15.32	2.298	3.30
2D6	11.94	10.94	1.641	2.64
2E1	37.47	36.47	5.4705	6.47

Figure 16 : AUCR_{hep} des cytochromes 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 aux doses de CBD de l'expérimentation de l'ANSM

Comme mis en évidence dans la figure 16, le groupe a calculé les AUCR_{hep} pour le CBD aux doses utilisées dans le cadre de l'expérimentation (120 mg/j). Ce dérivé apparaît comme étant un inhibiteur des cytochromes 1A2, 3A4, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, et 2E1. (73)

CYP 1A2 : AUCR_{hep} de 1,96. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie de moins d'un facteur 2 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Le pouvoir inhibiteur du CBD est considéré non cliniquement pertinent par le groupe de travail aux doses utilisées dans le cadre de l'expérimentation.

CYP 3A4 : AUCR_{hep} de 2,24. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie par plus de 2 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Cependant les données de la littérature montrent une variabilité de l'AUCR attendue, variant de 1 à 9. La conclusion de l'étude a cependant été que l'interaction attendue aux doses de l'expérimentation est faible.

CYP 2B6 : AUCR_{hep} de 2,69. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie par plus de 2 les concentrations plasmatiques du médicament métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Une précaution pourra être prise avec les médicaments substrats de ce cytochrome.

CYP 2C9 : AUCR_{hep} de 2,24. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie par plus de 2 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Cependant il n'existe pas de données *in vivo* concernant l'interaction avec ce cytochrome, ce qui n'a pas permis au groupe de travail de conclure quant au niveau d'interaction *in vivo*.

CYP 2C19 $AUCR_{hep}$ de 3,30. Donc à raison de 120 mg/j le CBD multiplie par plus de 3 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. *In vivo* l'étude d'interaction avec un médicament exclusivement métabolisé par le CYP 2C19 donne une AUC de 4 pour 750 mg x2/j de CBD. Cela correspondrait environ à une AUC de 0,4 aux posologies utilisées dans le cadre de l'expérimentation. L'interaction est donc considérée comme négligeable par le groupe de travail.

CYP 2D6 : $AUCR_{hep}$ de 2,64. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie par plus de 2 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Cependant, en s'appuyant sur un *case report* dont le dosage de CBD administré se rapproche de celui de l'expérimentation, l'interaction *in vivo* a été jugée comme non significative par le groupe de travail.

CYP 2E1 : $AUCR_{hep}$ de 6,47. Donc à raison de 120 mg/j, le CBD multiplie par plus de 6 les concentrations plasmatiques du médicament substrat métabolisé exclusivement par ce cytochrome. Des interactions peuvent donc être attendues pour les médicaments métabolisés par ce cytochrome.

Les interactions liées aux protéines UGT ont également été estimées comme peu probables par le groupe de travail, elles ne seront donc pas à rechercher lors de l'analyse pharmaceutique.

Enfin, aucune induction enzymatique n'est attendue (1A2, 2C9, 3A4, 2C19) par le CBD aux doses utilisées lors de l'expérimentation puisque qu'*in vitro* l'induction n'a été significative qu'à partir de doses 50 fois supérieures à celles utilisées en clinique.

Ainsi, aux doses utilisées dans le cadre de l'expérimentation, il apparaît peu probable que le CBD interagisse de manière significative sur le métabolisme d'autres médicaments, à l'exception du CYP2E1 pour lequel la probabilité d'être inhibé par le CBD est la plus grande.(73) Une surveillance pourra cependant être envisagée pour les médicaments substrats des CYP 2C9 et 2D6 afin de surveiller tout effet indésirable ou signe de déséquilibre du traitement en cours.

Cependant, s'agissant de données pharmacologiques obtenues *in vitro*, il est important de garder en tête que l'impact clinique réel observé chez les patients peut différer de l'impact clinique théorique estimé à partir des $AUCr$, impliquant une vigilance particulière lors de la dispensation de dérivés cannabinoïdes. (73)

Tableau 3 : Tableau synthétisant les recommandations émises par le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique

Anticancéreux	Métabolisme	CBD	Δ9-THC
Tamoxifène	Prodrogue du 2D6 et 3A4	« Interaction possible dans le sens d'une légère diminution des concentrations des molécules anticancéreuses actives : impact négligeable sur le bénéfice clinique au regard des fortes variations de concentrations observées dans la population générale donc association possible avec +/- dosage si disponible »	« Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : association possible »
Anti-aromatases	Anastrozole : 3A4, 2C8 Létrozole : 2A6, 3A4 Exemestane : 4A11 et 1A en métabolites actifs, puis 3A4 en métabolites inactifs	« Interaction pharmacodynamique suspectée (données cliniques absentes ou limitées) dans le sens d'une diminution potentielle de l'effet du traitement anticancéreux : association à la discrétion de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique (adjuvant/palliatif/...) CBD/Létrozole : Interaction possible dans le sens d'une augmentation des concentrations de létrozole : pas de risque de perte de bénéfice clinique donc association possible avec surveillance des effets indésirables +/- dosage si disponible »	
Abiratérone	3A4	« Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations d'Abiratérone : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc association possible avec surveillance des effets indésirables +/- dosage si disponible »	

Anticancéreux	Métabolisme	CBD	Δ9-THC
Enzalutamide	2C8, 3A4	« Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : association possible »	
Apalutamide	2C8, 3A4		
Darolutamide	3A4	« Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations de darolutamide : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc association possible avec surveillance des effets indésirables +/- dosage si disponible »	« Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : association possible »
Dégarelix	Endopeptidases	« Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : association possible »	
Cyprotérone	3A4	« Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations de cyprotérone : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc association possible avec surveillance des effets indésirables +/- dosage si disponible. »	« Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : association possible »
Inhibiteurs de checkpoint		« Interaction pharmacodynamique suspectée (données cliniques absentes ou limitées) dans le sens d'une diminution potentielle de l'effet du traitement anticancéreux : association à la discrétion de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique (adjuvant/palliatif/...) »	

5.2. Interactions pharmacodynamiques

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des cibles du CBD et du $\Delta 9$ -THC

	CBD		$\Delta 9$ -THC	
	Type d'interaction	Effets	Type d'interaction	Effets
CB1	Antagoniste/ Modulateur Allostérique Négatif faible	Trop faible affinité pour attendre une action clinique Risque de déséquilibrer les pathologies mal équilibrées ou sous traitements à MTE	Agoniste partiel	<u>Directe</u> : psychoactif, anti- hypertenseur, bradycardisant, pro- athéromateux <u>Indirecte</u> : Activation des PPARs : anti- inflammatoire, antalgie Système dopaminergique, sérotoninergique, GABAergiques et glutamatergique : modulation positive ou négative selon la localisation
CB2	Agoniste inverse		Agoniste partiel	Anti-inflammatoire Anti-athéromateux
Système sérotoninergique	5-HT1A : Modulateur allostérique positif	Trop faible affinité pour attendre une action clinique	-	-
	5-HT3A : Modulateur allostérique négatif	Trop faible affinité pour attendre une action clinique		
D2	Agoniste partiel	Déséquilibre de pathologies psychiatriques type schizophrénie Baisse d'efficacité des traitements antiparkinsonien	-	-
GABA-A	Modulateur allostérique positif	Anxiolyse, sédation	-	-
TRPV1	Agoniste	Hypotension puis hypertension Désensibilisation permettant une action antinociceptive	-	-
Récepteurs à la glycine	-	-	Agoniste	Circuit de la récompense
PPAR	-	-	Données controversées	Anti-inflammatoire, antalgique
GPR18	-	-	Agoniste	Anti-inflammatoire, modulation des fonctions cardiovasculaires
GPR55	Antagoniste	Anti-inflammatoire	Agoniste	Pro-inflammatoire

Le tableau 4 ci-dessus synthétise les cibles du CBD et du THC, et les effets liés à l'interaction de ces derniers sur leurs cibles.

Comme vu précédemment, le $\Delta 9$ -THC a une action modulatrice de la tension artérielle. Il peut être attendu un déséquilibre de la tension chez les patients exposés sur le moyen à long terme, notamment avec un risque d'hypotension orthostatique. Ce risque devra d'autant plus être surveillé chez des patients polymédiqués, et chez le sujet âgé. En effet, en France, chez ce dernier, les chutes sont à l'origine de plus de 100 000 hospitalisations, et de 10 000 décès chaque année. (75)

Il a également été abordé la modulation du système immunitaire : diminution de l'activité des cellules Natural Killer, dendritiques, de la migration des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, diminution de la présentation des antigènes et de la phagocytose. Concernant la réponse immunitaire adaptative, le $\Delta 9$ -THC est immunostimulant à faible dose et devient immunosuppresseur à forte dose. Le CBD exerce quant à lui des effets immunosuppresseurs sur les populations de lymphocytes T th2 mais immunostimulant sur les th1. De ce fait une vigilance sera de mise chez les patients immunodéprimés ou à risque de l'être, mais également chez les personnes recevant certaines thérapies anticancéreuses telles que les inhibiteurs de checkpoint, au risque de diminuer leur efficacité. (73)

De plus, le CBD est un agoniste partiel des récepteurs D2 et peut donc entrer en compétition avec les médicaments ciblant ces récepteurs. On peut craindre un antagonisme compétitif avec les traitements antiparkinsoniens ciblant ces mêmes récepteurs. De plus, on peut également anticiper, par précaution, un déséquilibre des patients atteints de schizophrénie, recevant un traitement ou non, puisque la dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans cette pathologie, et la cible des thérapies communément utilisées pour la prise en charge de cette maladie.

D'autre part, de nombreuses interactions ont été décrites entre les cannabinoïdes et les neurones GABAergiques et glutamatergiques, eux-mêmes modulant différentes transmissions nerveuses. De ce fait une vigilance devra être apportée aux patients atteints de pathologies neuropsychiatriques (épilepsie, dépression, schizophrénie, maladie de parkinson, ...) et recevant des traitements pour ces dernières.

Le $\Delta 9$ -THC participant à l'activation du circuit de la récompense, il est possible à l'officine de surveiller des effets indésirables à type de troubles de l'usage, comme cela peut être le cas avec certains traitements antiparkinsoniens. Des précautions peuvent également être prises avec les patients sujets aux conduites addictives.

Ainsi, de nombreuses interactions d'ordre pharmacodynamique peuvent être attendues lors de la consommation de dérivés cannabinoïdes, venant s'ajouter aux interactions pharmacocinétiques décrites précédemment. Ces interactions peuvent intervenir sur la physiopathologie et participer à la décompensation d'une pathologie, mais peuvent aussi interagir avec les traitements co-administrés.

6. Conclusion

Le système endocannabinoïde est un système complexe agissant comme modulateur de nombreuses fonctions de l'organisme, qu'il s'agisse des fonctions liées au système nerveux central, cardiaque, ou encore immunitaire.

Les cannabinoïdes sont retrouvés dans différents types de produits vendus en officine, délivrés avec ou sans ordonnance en fonction des principes actifs et du dosage contenus.

Ce manuscrit aborde le mécanisme d'action du CBD et du Δ 9-THC, faisant intervenir de nombreuses cibles pharmacologiques. Ces phytocannabinoïdes représentent les cannabinoïdes majoritairement retrouvés actuellement dans les produits accessibles en officine, médicament ou non. Leurs cibles sont exprimées au sein du système nerveux central (systèmes sérotoninergique, dopaminergique, GABAergique, glutamatergique, cannabinoïde, récepteurs opioïde, récepteurs à la glycine) ainsi qu'en périphérie (récepteurs CB2, canaux TRPV1, récepteurs GPR55 et GPR18).

Cette multitude de sites d'action des cannabinoïdes reflète la complexité des mécanismes par lesquels leurs effets sont obtenus, mais implique également un risque majoré d'interaction d'ordre pharmacodynamique avec d'autres médicaments. Ainsi, une attention particulière devrait être accordée aux patients régulièrement médiqués, mais également à ceux utilisant la phytothérapie et l'aromathérapie en parallèle de la prise de cannabinoïdes.

En plus des interactions d'ordre pharmacodynamique, des interactions pharmacocinétiques peuvent être craintes puisque le CBD inhibe les cytochromes 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4. La significativité de cette interaction dépendra de la dose administrée et de la posologie journalière. Il sera important de se renseigner sur les traitements concomitants pris par le patient exposé au CBD afin de détecter les risques d'interactions et de les prendre en compte.

De telles précautions ne semblent pas s'appliquer aussi strictement aux patients exposés au Δ 9-THC seul et recevant un traitement anticancéreux, puisque les données fournies par le GPCO indiquent que celui-ci n'interagit pas de manière cliniquement significative avec les cytochromes.

Cependant, les données ayant mené à ces conclusions ayant été obtenues par des études *in vitro*, elles ne permettent pas d'exclure totalement un risque d'interaction menant à un impact clinique significatif.

Par ailleurs, la diversité de cibles du CBD et du Δ 9-THC complexifie la caractérisation des voies par lesquelles les effets sont obtenus, d'autant plus car certaines voies mènent à un même effet (ex : antalgie).

D'autre part, bien que de nombreuses études *in vitro* aient été réalisées, les données *in vivo* restent limitées : ainsi, les mécanismes d'action par lesquels le CBD et le Δ 9-THC rendent compte de leurs effets ne sont pas encore totalement élucidés à ce jour. Cette difficulté de compréhension s'étend aux interactions pouvant être induites par ces molécules, rendant la dispensation des produits à base de cannabinoïdes d'autant plus complexe. Il semble primordial que les professionnels de santé et les patients participent à la déclaration des événements indésirables liés à l'utilisation de ces dérivés afin d'obtenir des données exploitables et statistiquement significatives permettant une meilleure sécurisation des actes de prescription, dispensation, et d'assurer un meilleur usage de ces produits. Enfin, cela montre l'importance du développement professionnel continu des professionnels de santé tout au long de leur exercice.

Une limite à la sécurisation de la dispensation de ces produits est le défaut de garantie de qualité et de sécurité des produits n'ayant pas le statut de médicament. Le cadre légal de ces derniers étant bien moins strict que celui des médicaments, il n'est pas possible, à la différence des médicaments, de contrôler avec certitude la dose délivrée au patient, et de ce fait, il est encore plus difficile de prédire les éventuelles interactions pouvant survenir à la suite de l'administration de ces produits.

7. Annexes

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses, cytochromes et P-glycoprotéines (68)

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Majeure ■ Mineure ! Métabolite actif

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol									
acide méfénamique									
acide valproïque				!					
agomélatine									
alfentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amitriptyline									
amlodipine									
apixaban									
aripiprazole									
artéméthér									
atazanavir									
atomoxétine									
atorvastatine									
bisoprolol									
boceprevir									
bortézomib									
bosentan									
bromocriptine									
buprénorphine									
bupropion									
caféine									
cannabidiol									
carbamazépine									
carvédilol									
célécoxib									
celiprolol									
chlorphéniramine									
ciclosporine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clonazépam									
clopidogrel	!	!		!					!
clozapine									
cobisistat									
codéine									
colchicine									
cortisol									
cyclophosphamide									
dabigatran									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
désogestrel									
dexaméthasone									
dextrométhorphane									
diazépam									
diclofénac									
dienogest									
digoxine									
dihydrocodéine									
dihydroergotamine									
diltiazem									
diphénhydramine									
docétaxel									
dolutegravir									
donépézil									
dronédarone									
duloxétine									
dutastéride									
ecstasy (MDMA)									
edoxaban									
efavirenz									
elvitagravir									
ergotamine									
erlotinib									
érythromycine									
ésoméprazole									
éthanol									
éthinyloestradiol									
éthosuximide									
étoposide									
étravirine									
everolimus									
felbamate									
félodipine									
fentanyl									
fexofénadine									
finastéride									
flécaïmide									
fluoxétine									
flurbiprofène									
fluvastatine									
fluvoxamine									
galantamine									
géfitinib									
gestodène									
glibenclamide									
glicazide									
glimépide									
granisétron									
grazoprévir									
halopéndol									
hydrocodone									
ibuprofène									
ifosfamide									
imatinib									
imipramine									
indinavir									
irbésartan									
isradipine									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
letrozole									
lévomépromazine									
lidocaine									
lopéramide									
lopinavir									
loratadine									
losartan									
luméfántrine									
maprotiline									
maraviroc									
médroxyprogestérone									
méfloquine									
méloxicam									
méthadone									
méthylprednisolone									
metoclopramide									
métoprolol									
miansérine									
midazolam									
mifépristone (RU486)									
mirtazapine									
moclobémide									
modafinil									
montélukast									
naproxène									
natéglinide									
nébivolol									
névirapine									
nifédipine									
nilotinib									
nimodipine									
noréthistérone									
nortriptyline									
olanzapine									
ombitasvir									
oméprazole									
ondansétron									
oxybutyline									
oxycodone									
paclitaxel									
pantoprazole									
paracétamol									
paritaprevir									
paroxétine									
phénobarbital									
phenprocoumone									
phénytoïne									
pioglitazone									
piroxicam									
posaconazole									
prasugrel									
prednisolone									
primidone									
proguanil									
prométhazine									
propafénone									
propofol									
propranolol									
quétiapine									
quinidine									
quinine									
ranitidine									
rabéprazole									
réboxétine									
répaglinide									
rifabutine									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
rivaroxaban									
sacquinavir									
saxagliptine									
sertraline									
sildénafil									
simeprevir									
simvastatine									
sirolimus									
sofosbuvir									
sorafénib									
sufentanil									
sulfaméthoxazole									
sunitinib									
tacrolimus									
tadalafil									
tamoxifène									
tamsulosine									
ténoxicam									
terbinafine									
terféndine									
testostérone									
THC									
théophylline									
ticagrelor									
timolol									
tizanidine									
tolbutamide									
toltérodine									
torasémide									
tramadol									
trazodone									
triazolam									
triméthoprim									
trimipramine									
tipranavir									
(avec ritonavir)									
tropisétroton									
vardénafil									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
vinblastine									
vincristine									
voriconazole									
warfarine									
zafirlukast									
zolmitriptan									
zolpidem									
zopiclone									
zuclopenthixol									

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erlotinib											natéglinide									
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
atazanavir										éthinyloestradiol											nifédipine									
boceprevir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
célécoxib										fiécalinide											oméprazole									
chardon marie (silibinine)										fluconazole											oxcarbazépine									
chloroquine										fluoxétine											paritaprevir									
chlorpromazine										fluvastatine											paroxétine									
ciclosporine										fluvoxamine											posaconazole									
cimétidine										géfitinib											prasugrel									
ciprofloxacine										gemfibrozil											prométhazine									
citalopram										gestodène											propafénone									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quetiapine									
clobazam										grazoprévir											quinidine									
clomipramine										halopéridol											régilisse									
clopidogrel										imatinib											rilpivirine									
cobisistat										indinavir											rispédone									
curcuma										irbésartan											ritonavir									
daclatasvir										isoniazide											roxithromycine									
darunavir										itraconazole											saquinavir									
dasabuvir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											simeprevir									
delavirdine										ledipasvir											sorafénib									
désogestrel										lévomépromazine											sulfaméthoxazole									
diltiazem										lopinavir											terbinafine									
diphéhydramine										losartan											tipranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										luméfantrine											topiramate									
disulfirame										méthadone											triméthoprim									
doxycycline										métoclopramide											velpatasvir									
dronédarone										métronidazole											venlafaxine									
duloxétine										miconazole											vérapamil									
ecstasy										moclobémide											voriconazole									
efavirenz										modafinil																				

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											primidone									
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine									
efavirenz										métamizole											rifampicine									
elvitégravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine											vinblastine									
felbamate										oméprazole																				
ifosfamide										oxcarbazépine																				

Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

8. Bibliographie

1. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 5 déc 2018;227:300-15.
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2020;22(3):223-8.
3. Kazemi R. Doctoring the Body and Exciting the Soul: Drugs and consumer culture in medieval and early modern Iran. *Mod Asian Stud.* mars 2020;54(2):554-617.
4. Chapter VI. Narcotic Drugs and Psychotropic Substances.
5. Classement des stupéfiants et des psychotropes. 2013;
6. Commentaires sur la convention unique,1961 [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/Commentaires_sur_la_convention_unique_1961.pdf
7. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol.* 16 oct 1998;359(1):1-18.
8. Porter B, St. Marie B, Milavetz G, Herr K. Cannabidiol (CBD) Use by Older Adults for Acute and Chronic Pain. *J Gerontol Nurs.* juill 2021;47(7):6-15.
9. Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Curr Addict Rep.* sept 2020;7(3):405-12.
10. Press_statement_CND_2_December.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_63Reconvened/Press_statement_CND_2_December.pdf
11. UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses>
12. Dedier E, Picard F, Pasquier M, Fattori F. La légalisation du cannabis dans le monde. 7 févr 2020; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html

13. Kennedy M. Cannabis, cannabidiol and tetrahydrocannabinol in sport: an overview. *Intern Med J.* 2022;52(9):1471-7.
14. Agence mondiale antidopage [Internet]. 2023 [cité 23 déc 2023]. Le Comité exécutif de l'AMA approuve la Liste des interdictions 2023. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/le-comite-executif-de-lama-approuve-la-liste-des-interdictions-2023>
15. ANSM. Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation du cannabis médical [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l'experimentation-du-cannabis-medical>
16. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* avr 2021;22(2):53-67.
17. Peters KZ, Cheer JF, Tonini R. Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends Neurosci.* juin 2021;44(6):464-77.
18. Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The Endocannabinoid System : Physiology and Pharmacology. *Alcohol Alcoholism.* 1 janv 2005;40(1):2-14.
19. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol.* avr 2018;25:2-9.
20. Kendall D, Alexander S. *Cannabinoid Pharmacology: Advances in Pharmacology.* Elsevier Sciences. 494 p.
21. Landry Y, Gies JP, Sick E, Niederhoffer N. *Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique.* 4ème. Dunod; 2019. (Sciences Sup).
22. Tao R, Ma Z. Neural Circuit in the Dorsal Raphe Nucleus Responsible for Cannabinoid-Mediated Increases in 5-HT Efflux in the Nucleus Accumbens of the Rat Brain. *ISRN Pharmacol.* 4 juill 2012;2012:276902.
23. Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology.* 1 sept 2011;61(3):414-20.
24. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *Presse Médicale.* 1 mars 2017;46(2, Part 1):187-94.

25. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* août 2015;226(2):T101-22.
26. Samad T, Baïk J, Picetti R, Saiardi A, Thiriet G, Borrelli E. Le rôle des récepteurs dopaminergiques D2 in vivo. *Médecine/ sciences.* 1996;
27. Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, Cheer JF, Lovinger DM. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology.* sept 2017;124:52-61.
28. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 23 nov 2020;21(22):8870.
29. Rajaraman G, Simcocks A, Hryciw DH, Hutchinson DS, McAinch AJ. G protein coupled receptor 18: A potential role for endocannabinoid signaling in metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(1):92-102.
30. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology.* 15 sept 2017;124:105-20.
31. Université de Montreal, Service d'anesthésiologie. Les voies de la douleur [Internet]. Les presses de l'Université de Montréal; Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
32. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 29 mars 2001;410(6828):588-92.
33. Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):624-32.
34. Finn DP a, Haroutounian S b, Hohmann AG c, Krane E d, Soliman N e, Rice ASC e. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. [Review]. *Pain.* juill 2021;
35. Maldonado R, Valverde O. Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses. *European Neuropsychopharmacology.* Elsevier. 2003;401-10.

36. Bushlin I, Rozenfeld R, A Devie L. Cannabinoid–opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier. 2010;80-6.
37. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. juin 2012;33(6):331-40.
38. Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol*. 2012;165(7):2073-88.
39. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.103.23.2805>
40. Latif Z, Garg N. The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. *J Clin Med*. 19 juin 2020;9(6):1925.
41. Fulmer ML, Thewke DP. The Endocannabinoid System and Heart Disease: The Role of Cannabinoid Receptor Type 2. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018;18(1):34-51.
42. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. janv 2016;41(1):80-102.
43. Rock E, Bolognini D, Limebeer C, Cascio M, Anavi-Goffer S, Fletcher P, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. avr 2012;165(8):2620-34.
44. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychoactive Plant Cannabinoids, Cannabidiol (CBD) and Cannabidiol (CBD), Activate and Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Vitro: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*. 19 nov 2014;5(11):1131-41.

45. Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. 17 nov 2016;539(7629):369-77.
46. Pabon E, Rockwood F, Norman GJ, de Wit H. Acute effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on autonomic cardiac activity and their relation to subjective and anxiogenic effects. *Psychophysiology*. févr 2022;59(2):e13955.
47. Yang L, Li FF, Han YC, Jia B, Ding Y. Cannabinoid Receptor CB2 Is Involved in Tetrahydrocannabinol-Induced Anti-Inflammation against Lipopolysaccharide in MG-63 Cells. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:362126.
48. Jonsson S, Adermark L, Ericson M, Söderpalm B. The involvement of accumbal glycine receptors in the dopamine-elevating effects of addictive drugs. *Neuropharmacology*. juill 2014;82:69-75.
49. Xiong W, Cheng K, Cui T, Godlewski G, Rice K, Xu Y, et al. Cannabinoid potentiation of glycine receptors contributes to cannabis-induced analgesia. *Nat Chem Biol*. mai 2011;7(5):296-303.
50. Pertwee RG. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *Br J Pharmacol*. 2007;152(7):984-6.
51. McHugh D, Page J, Dunn E, Bradshaw HB. Δ 9-Tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *Br J Pharmacol*. 2012;165(8):2414-24.
52. Casey SL, Atwal N, Vaughan CW. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*. déc 2017;158(12):2452-60.
53. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. janv 2010;68(1):3-11.
54. Pugh G, Smith P, Dombrowski D. The Role of Endogenous Opioids in Enhancing the Antinociception Produced by the Combination of Tetrahydrocannabinol and Morphine in the Spinal Cord¹. *J Pharmacol Exp Ther*. 19 août 1996;279(2):608-16.
55. Bass C, Martin B. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Δ 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Elsevier*. 9 nov 1999;

56. WHO. Epilepsy [Internet]. 2024 [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
57. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav EB*. mai 2017;70(Pt B):319-27.
58. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. mai 2017;70(Pt B):313-8.
59. Darmani NA. Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2001;24(2):198-203.
60. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs-onlinelibrary-wiley-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/doi/epdf/10.1038/sj.bjp.0707458>
61. Baker D, Jackson SJ, Pryce G. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br J Pharmacol*. nov 2007;152(5):649-54.
62. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2018;84(11):2491-4.
63. Lacroix C, Guilhaumou R, Micallef J. Cannabidiol and pharmacokinetics drug-drug interactions : Pharmacological toolbox. Elsevier.
64. borealisdev.net, FRCP DMJ MD. Observatoire de la prévention de l'Institut de Cardiologie de Montréal. 2019 [cité 29 avr 2024]. Interactions entre les produits naturels et les médicaments. Disponible sur: <https://observatoireprevention.org/2019/04/01/interactions-entre-les-produits-naturels-et-les-medicaments/>
65. He W, Wu JJ, Ning J. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licochalcone A, a naturally occurring constituent of licorice. *Toxicol In Vitro*. 2015;
66. Ute K, Aviram M, Rosenblat M. The Licorice Root Derived Isoflavan Glabridin Inhibits the Activities of Human Cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9 | Drug Metabolism & Disposition.

67. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 2021;49(12):1070-80.
68. Interactions médicamenteuses, cytochromes p450 et P-glycoprotéine [Internet]. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève; [cité 24 déc 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
69. Que devrait-on savoir sur la pharmacologie du cannabidiol? *Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance*; 2020.
70. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J*. 30 nov 2020;25:19.200.
71. Tagen M, Klumpers LE. Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ 8-THC): Comparative pharmacology with Δ 9-THC. *Br J Pharmacol*. 2022;179(15):3915-33.
72. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. mai 2017;70:341-8.
73. Thomas F, Bobin-dubigeon C, Boyer JC, Choi M, Decleves X, Fanciullino R, et al. Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer. 2021.
74. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, Unadkat JD, Rettie AE, McCune JS, et al. A marijuana-drug interaction primer: Precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacol Ther*. sept 2019;201:25-38.
75. Plan régional antichute des personnes âgées [Internet]. 2024 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/plan-regional-antichute-des-personnes-agees-1>
76. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Taglialatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 23 nov 2016;33(12):1357-92.

77. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Therapies*. déc 2019;74(6):633-43.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : _____

Signatures de :

L'étudiant

et

du Président du jury

REVUE DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES DERIVES CANNABINOÏDES COMME SUPPORT A LA DISPENSATION DES PRODUITS A BASE DE CANNABIS OU DE CANNABINOÏDES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

RESUME en français

L'ANSM a débuté en 2020 une expérimentation ayant pour objectif d'étudier l'intérêt des dérivés cannabinoïdes (cannabidiol, $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles, de certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes, de certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements, des situations palliatives, et des spasticités douloureuses de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central. Or, le système endocannabinoïde est un système participant à la régulation d'un grand nombre de fonctions de l'organisme et pour lequel la diversité des récepteurs qu'il cible reflète la complexité de celui-ci. Cette observation s'applique également aux phytocannabinoïdes dont la compréhension des mécanismes par lesquels ils exercent leurs effets reste encore limitée aujourd'hui. Il a cependant été mis en avant que le cannabidiol ciblait les récepteurs CB2, 5-HT1A et 5-HT3A, D2, GABA-A, TRPV1 et GPR55, tandis que le $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol cible les récepteurs CB1, CB2, les récepteurs à la glycine, les récepteurs PPARs, GPR18 et GPR55. La multitude de cibles des phytocannabinoïdes implique un risque d'interactions d'ordre pharmacodynamiques avec les thérapies reçues en parallèle par les patients, mais des études ont aussi démontré un risque d'interactions d'ordre pharmacocinétiques puisque le cannabidiol est un inhibiteur enzymatique des CYP450.

MOTS-CLES : expérimentation, cannabidiol, $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol, interactions pharmacodynamiques, interactions pharmacocinétiques.

PHARMACOLOGICAL CANNABINOIDS DERIVATIVES' PROPERTIES REVIEW AS AN AID FOR CANNABIS OR CANNABINOIDS BASED PRODUCTS DISPENSATION BY PHARMACISTS

SUMMARY :

The ANSM began an experiment in 2020 aimed at studying the potential benefits of cannabinoid derivatives (cannabidiol, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol) in the management of neuropathic pain that is refractory to accessible therapies, certain forms of severe and pharmaco-resistant epilepsy, certain intractable symptoms in oncology related to cancer or its treatments, palliative care situations, and painful spasticity from multiple sclerosis or other central nervous system disorders. However, the endocannabinoid system participates to the regulation of various organism functions and for which the diversity of receptors reflects the complexity of it. This observation also applies to phytocannabinoids, for which the understanding of the mechanisms leading to their effects remains limited. It was however highlighted that cannabidiol targets CB2, 5-HT1A and 5-HT3A, D2, GABA-A, TRPV1 and GPR55 receptors whereas $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol targets CB1, CB2, glycin receptors, PPARs, GPR18 and GPR55 receptors. The multitude of phytocannabinoids' targets implies a risk of pharmacodynamic interactions with other treatments, but studies also demonstrated a risk of pharmacokinetic interactions as cannabidiol is an enzymatic inhibitor of CYP450.

KEYWORDS : experiment, cannabidiol, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, pharmacodynamic interactions, pharmacokinetic interactions

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques,
35 chemin des Maraichers, 31062 Toulouse Cedex 09

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emilie Jouanjus