

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

ANNEE : 2024

THESE 2024 /TOU3/2141

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
RIGAL Benjamin

INTERACTIONS ENTRE LE CANNABIS THERAPEUTIQUE ET L'HORMONOTHERAPIE
ANTICANCEREUSE

Le 11 Décembre 2024

Directeur de thèse : Dr THOMAS Fabienne

JURY

Président : Pr MULLER-STAUMONT Catherine
1er assesseur : Dr THOMAS Fabienne
2ème assesseur : Dr JOUANJUS Emilie
3ème assesseur : Dr DELFAU Christine

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 04/11/2024

Professeurs Emérites

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

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

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

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
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-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme KELLER L.	Biochimie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie – Virologie
		Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		M. FARGE Thomas	Physiologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		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 VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
Mme GERAUD M.	Biochimie	M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique
M. GRACIA M.	Pharmacologie		
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique		
Mme PEREZ P.	Hématologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le docteur Fabienne Thomas, ma directrice de thèse. Merci de m'avoir accompagné pendant ces dernières années, merci pour votre écoute, votre compréhension, votre soutien et vos précieux conseils.

Je remercie également tous les professeurs de la faculté qui m'ont accompagné pendant ces six années de pharmacie ainsi que tous ceux qui ont pu me former pendant mes stages, en officine comme à l'hôpital. Je tiens à remercier particulièrement le Dr Michèle Gadot et Mme Michèle Vidal qui m'ont accueillies dans leur officine dès ma deuxième année. Merci pour votre bienveillance, vos conseils et vos enseignements.

Mes remerciements vont particulièrement à mes parents et à mon frère qui m'ont formidablement soutenu dans la rédaction de cette thèse et tout au long de mes études ; ainsi qu'à toute ma famille. Je remercie surtout le docteur Françoise Huguet, ma tante, pour son aide précieuse dans la rédaction de cette thèse mais surtout pour son soutien dans les moments de doutes.

Enfin je remercie mes amis pour leur soutien et leurs encouragements qui m'ont permis de surmonter les moments difficiles de ce parcours.

Serment de Galien

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et 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 dans les règles de la 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 la loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Quel les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Date _____

Signatures de :

L'étudiant

et

du président du jury

Table des matières

Remerciements	4
Introduction.....	8
Chapitre I :	10
Présentation du cannabis thérapeutique : utilisations, formes et pharmacologie.....	10
I. Présentation du cannabis et de ses dérivés.....	10
A. Composés présents dans le cannabis.....	10
B. Formes existantes.....	12
C. Usage non médical du cannabis	14
II. Pharmacologie du cannabis.....	15
A. Pharmacodynamie du cannabis	15
B. Effet anti-cancéreux	17
C. Pharmacocinétique du cannabis	20
III. Usage thérapeutique du cannabis.....	27
A. Indications en médecine	27
B. Utilisations dans le cancer.....	28
C. Produits disposant d'une AMM :.....	29
D. Expérimentation de l'ANSM :.....	30
Chapitre 2 : Cancers hormonodépendants et hormonothérapie	34
I. Epidémiologie des cancers hormonodépendants.....	34
A. Cancer du sein	34
B. Cancer de la prostate	34
II. Physiopathologie	35
A. Cancer du sein	35
B. Cancer de la prostate	38
III. Traitements non hormonaux	39
A. Chirurgie	39
B. Radiothérapie	40
C. Chimiothérapie.....	41
D. Effets indésirables des traitements pouvant indiquer un traitement par cannabis	41
IV. Hormonothérapie.....	42
A. Hormonothérapie du cancer du sein	42
B. Hormonothérapie du cancer de la prostate.....	48
Chapitre 3 : potentiel d'interaction des cannabinoïdes.....	57
I. Evaluation du potentiel d'interaction du cannabis	57

A.	Evaluation de l'inhibition et de l'induction des cytochromes P450 par les cannabinoïdes..	57
B.	Evaluation de l'effet des cannabinoïdes sur les UGT	68
C.	Evaluation de l'effet des cannabinoïdes sur les transporteurs	69
II.	Evaluation des risques par molécule : cancer du sein.....	71
A.	Anti-œstrogènes.....	71
B.	Anti-aromatases	74
III.	Evaluation des risques par molécule : cancer de la prostate	78
A.	Anti-androgènes.....	78
B.	Analogues et antagonistes de la LH-RH.....	82
	Conclusion	86
	Annexes	89
	Bibliographie.....	96

Introduction

Le cannabis connaît un usage médical depuis plusieurs milliers d'années. Les premières traces de son utilisation en médecine remontent à plus de 5000 ans comme traitement du paludisme, des douleurs rhumatismales ou comme antalgique lors de la grossesse (1). Sa classification moderne comme stupéfiant a conduit à sa criminalisation. Cependant, ces dernières années ont vu l'accroissement de l'intérêt porté au cannabis comme agent thérapeutique. Les applications modernes étudiées sont diverses, comprenant le traitement des douleurs neuropathiques, de la sclérose en plaque, de l'épilepsie, des troubles anxieux, des syndromes dépressifs, du glaucome et du syndrome de La Tourette (2,3). Il existe 4 variétés de cannabis utilisées : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis afghanica* et *Cannabis ruderalis*. La principale espèce utilisée aujourd'hui est le *Cannabis sativa* dont il existe différents chémotypes. Le cannabinoïde principal exprimé varie d'un chémotype à l'autre, pouvant être le tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ou le cannabidiol (CBD) bien qu'une centaine de cannabinoïde ait été identifiée (4). L'effet psychoactif du cannabis semble être principalement dû au THC et non au CBD, bien que ce dernier garde une efficacité anxiolytique et antipsychotique (2).

Bien que manquent encore des études à grande échelle pour attester de son efficacité, le cannabis semble avoir une action sur de nombreux symptômes liés aux cancers comme les douleurs neuropathiques, l'anorexie ou, les nausées (3,5). De plus, les cannabinoïdes montrent des propriétés antitumorales *in vivo* notamment dans les cancers du sein où ils exerceraient une action anti-aromatase et anti-œstrogène (6,7) et dans le cancer de la prostate où une surexpression des récepteurs endocannabinoïdes est corrélée à une augmentation du score de Gleason et à l'apparition de métastases (3).

C'est dans ce cadre-là que l'ANSM a initié, en mars 2021, une expérimentation du cannabis thérapeutique dans plusieurs situations, dont les symptômes liés aux cancers ou à leurs traitements.

Les thérapies anticancéreuses étant généralement des thérapies à marges thérapeutiques étroites et donc sujettes à de nombreux effets indésirables, la question de la sécurité d'utilisation des cannabinoïdes dans ces cancers se pose. L'ANSM a donc demandé une expertise préalable au groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO) sur les interactions entre le cannabis aux doses étudiées et les médicaments anticancéreux d'hormonothérapie et immunothérapie des cancers du sein et de la prostate.

Dans cette thèse nous nous appuyerons sur ce travail, le complétant avec la littérature récente ; et nous étendrons le champ de l'évaluation aux autres formes de cannabis disponibles, licite ou non, que les patients peuvent être emmenés à utiliser en automédication.

Nous présenterons d'abord le cannabis lui-même, son utilisation, sa pharmacologie, son intérêt présumé dans le cancer, et son usage thérapeutique actuel. Nous nous pencherons dans une deuxième partie sur les cancers hormonodépendants et plus particulièrement sur les médicaments d'hormonothérapie et leur pharmacologie. Enfin, dans un dernier chapitre, nous regarderons d'abord le potentiel d'interaction du cannabis sur les cibles majeures selon la littérature *in vitro* et *in vivo* ; finalement nous comparerons ces données avec la pharmacologie des médicaments d'hormonothérapie et essaierons d'évaluer le risque d'interaction pour chaque molécule.

Chapitre I :

Présentation du cannabis thérapeutique : utilisations, formes et pharmacologie

I. Présentation du cannabis et de ses dérivés.

A. Composés présents dans le cannabis

1) Molécules d'intérêt

Les principaux composés responsables de l'action du cannabis sont le THC et le CBD, on retrouve également d'autres cannabinoïdes « mineurs » comme le cannabinoïde (CBN) ou encore leurs métabolites comme le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) actif et le 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) inactif. Il existe des cannabinoïdes endogènes dont les principaux sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG), les plus impliqués dans l'activité endogène des récepteurs aux cannabinoïdes (8). Ces différentes molécules sont présentées en **figure 1**.

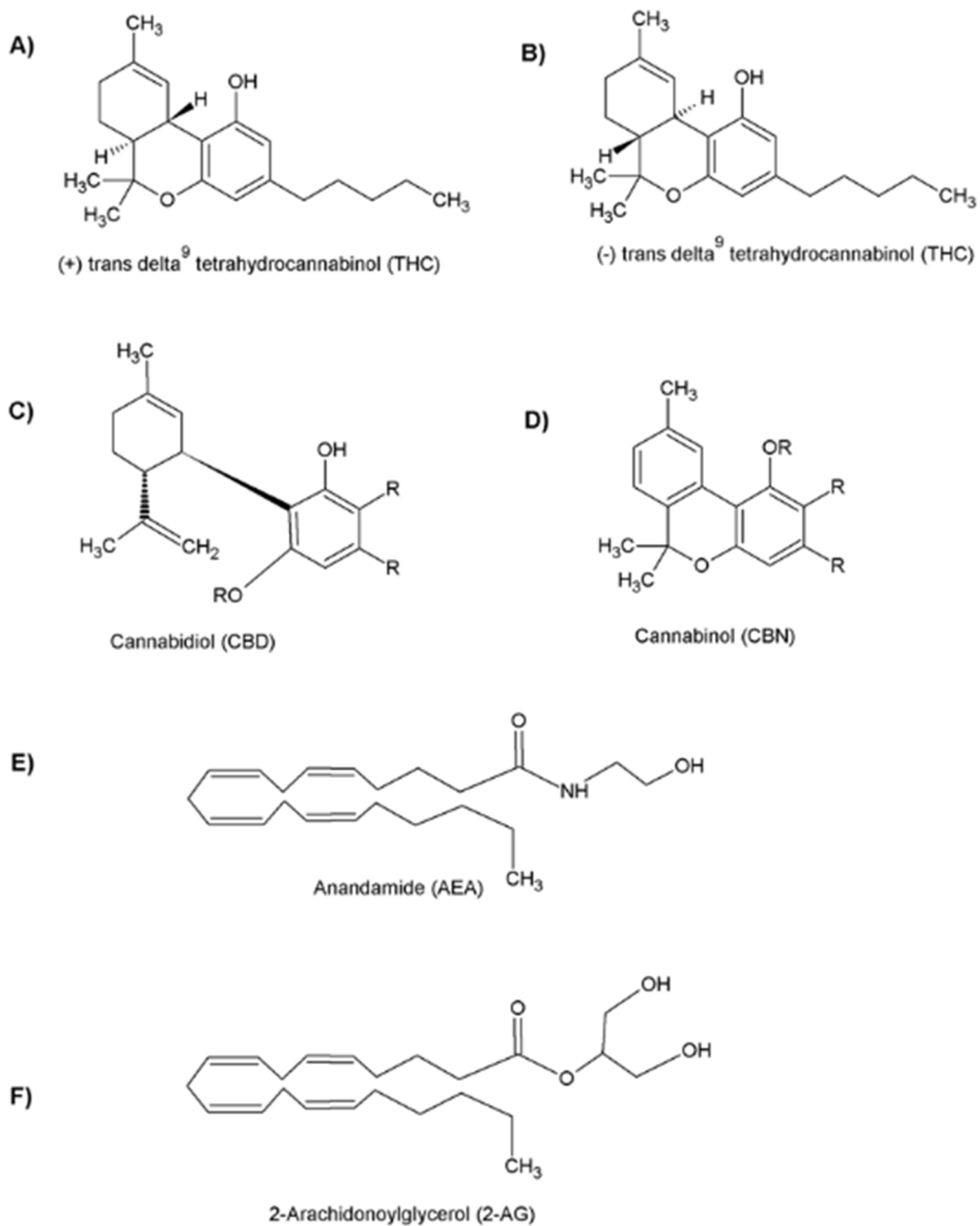


Figure 1 : structure des principaux phytocannabinoïdes (A,B,C,D) et cannabinoïdes endogènes (E,F) (8)

B. Formes existantes

1) CBD en vente libre en France

Depuis la fin de l'année 2020, le CBD n'est plus considéré comme stupéfiant, ce qui permet sa libre commercialisation.

Une grande variété de produits à base de CBD est disponible en ville dans des magasins dédiés dits « CBD shops », dans des boutiques en ligne (**annexe 1**) mais aussi dans les officines.

Il existe une très grande variété de formes disponibles et de doses. Parmi ces formes, les plus fréquemment retrouvées sont les huiles de CBD de 5 à 50%, les formes orales (gélules, gummies, etc.) mais également des fleurs (pouvant être infusées, vaporisées ou ingérées), des liquides pour cigarettes électroniques et des résines de CBD. Il existe également une grande variété de produits cosmétiques à base de CBD notamment en raison de son activité anti-inflammatoire présumée (9). On remarque que les formes privilégiées sont les formes orales et transmuqueuses, bien que la forme fumée ou inhalée reste présente du fait de l'utilisation traditionnelle du cannabis.

Le principal problème que posent ces formes de CBD en libre accès est l'absence de contrôle et de conseil quant à leurs prises ; les doses recommandées peuvent être très variées, la loi stipule un maximum de 50mg par jour.

2) Spécialité OTC en pharmacie

Un certain nombre de ces formes commence également à arriver en officine, les plus fréquemment retrouvées sont les formes sublinguales (gouttes, spray...) et les formes orales (solution buvable, gélules, gommages...) (**annexe 2**).

Les doses recommandées sont également de 50 mg par jour au maximum.

3) Cannabis illicite

La voie fumée est la voie majoritaire de consommation de cannabis illicite, il existe d'autres voies minoritaires comme la voie inhalée par vaporisation (combustion à plus basse température et inhalation de la fumée) ou encore orale notamment via des aliments.

Les principales formes utilisées sont les plantes sèches (feuille et fleur) ou les résines, plus concentrées.

Il est difficile d'estimer précisément les doses de THC et de CBD contenues dans une cigarette. En effet, celles-ci dépendent de plusieurs éléments très variables comme les concentrations en molécules actives des plantes et résines utilisées et des quantités de produit dans chaque cigarette.

Selon le dernier rapport de l'observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) (10) et une étude de *Andre et al.*(11), les quantités de THC contenues seraient d'environ 11% pour les plantes séchées et jusqu'à plus de 30% pour la résine. Il est important de noter que ces chiffres semblent être en constante augmentation.

Le CBD est présent en moins grande proportion avec des concentrations allant de 0.5 à 5% pour les plantes séchées et de 2 à 25% pour la résine, toujours selon l'étude de *Andre et al.*(11) Cependant les souches utilisées pour le cannabis récréatif ont tendance à contenir de faibles concentrations de CBD en comparaison à celles utilisées dans le cadre licite.

Enfin les habitudes de consommations ont un fort impact sur les doses absorbées. Selon l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (12), une cigarette contiendrait en moyenne 200 mg de plante séchée ou de résine soit, selon les concentrations moyennes ci-dessous :

- Pour les plantes séchées : 22 mg de THC et entre 1 et 10 mg de CBD par cigarette
- Pour la résine : 60 mg de THC et entre 4 et 50 mg de CBD par cigarette

C. Usage non médical du cannabis

1) Utilisation en automédication et usage récréatif

Le cannabis et ses dérivés sont utilisés depuis des siècles dans un but récréatif comme médical (1). L'usage récréatif passe par la recherche des effets psychotropes de celui-ci, notamment l'anxiolyse et l'euphorie (13). Ces dernières années ont vu se démocratiser l'utilisation du cannabis et de ses dérivés comme moyen de se soigner, particulièrement dans les pathologies chroniques ou résistantes aux traitements conventionnels (douleurs résistantes, anxiété etc.). Ces soins sont le plus souvent de l'automédication (CBD en vente libre dans les CBD shops, cannabis fumé) mais le CBD et le THC semblent se développer comme médicaments enregistrés (AMM étrangères et AMM françaises récentes).

a) Usage récréatif

L'utilisation du cannabis la plus fréquente aujourd'hui est sa consommation à but récréatif. Il est alors généralement consommé sous forme de résine ou d'herbe fumées. Les effets recherchés sont la désinhibition, l'anxiolyse ou l'euphorie et sont principalement médiés par le THC.

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée en France ; plus de 45% des adultes de 18 à 64 ans l'ont déjà expérimenté et 3.6% se déclarent usagers réguliers (10).

b) Automédication

L'automédication par le cannabis et ses dérivés représente cependant une grande part de sa consommation. Une étude américaine sur 290 jeunes adultes (18-25 ans) consommateurs réguliers de cannabis a montré une utilisation à but thérapeutique chez 76% d'entre eux. Le symptôme visé était généralement psychiatrique (81.7% pour l'anxiété, 59.4% pour la dépression et 79.0% pour des troubles du sommeil) mais également en forte proportion pour soulager des douleurs (40.6 % des cas) (14).

Aujourd'hui, le CBD prend une part croissante dans la proportion de cannabinoïdes utilisés en automédication notamment du fait de sa plus faible action psychotrope que le THC. En plus de son utilisation dans les mêmes pathologies que vu précédemment avec le cannabis, il est également utilisé dans le cadre du sevrage d'une addiction à celui-ci.

II. Pharmacologie du cannabis

A. Pharmacodynamie du cannabis

1) Pharmacologie des récepteurs endocannabinoïdes

Les effets pharmacologiques des cannabinoïdes sont nombreux et leur mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Leur action est majoritairement médiée par des récepteurs couplés à la protéine G, principalement les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2 découverts dans les années 1990. Plus récemment, des récepteurs semblent être identifiés pour leur implication dans l'action des cannabinoïdes, comme le RCPG55 (récepteur couplé à la protéine G 55) ou certains canaux de la famille des TRP (8).

De nombreuses études ont prouvé que CB1 et CB2 seraient couplés à une protéine Gi entraînant l'inhibition de l'adénylate cyclase. Le récepteur CB1 se retrouve principalement au niveau du cerveau et du système nerveux central (certaines régions ont montré une très forte concentration en ces récepteurs comme le *locus niger pars reticulata*, le *globus pallidus*, l'hippocampe et le cervelet) tandis que les récepteurs CB2 se limitent généralement au système nerveux périphérique et au système immunitaire (15).

Une étude d'*Alvarez et al.*(16) met en évidence, lors de la stimulation de ces récepteurs, l'activation de la voie des MAP kinases conduisant à la modulation de l'expression de certains gènes codant pour des protéines impliquées dans l'inflammation ; ceci est principalement lié à l'activation des CB2. Au niveau central, on observe surtout une inhibition de l'adénylate-cyclase via l'activation d'une protéine Gi/o entraînant une diminution des taux d'AMPc et une diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA) et de la stimulation de certains canaux ioniques (potassique et calcique principalement), ceci causant une diminution du taux de calcium intracellulaire. Il est à noter que l'activation de CB1/CB2 peut conduire à l'activation d'une protéine Gq conduisant à une augmentation de l'AMPc via certaines isoformes de l'adénylate cyclase. Néanmoins, la majorité de l'activité liée à CB1/CB2 semble mener de toute façon à une diminution de l'AMPc. Cette diminution entraîne une baisse de la libération des neurotransmetteurs au niveau pré-synaptique, diminuant ainsi l'excitabilité neuronale (16). Ces effets-là traduisent principalement les réactions sur les fonctions cognitives comme l'humeur, la mémoire, l'anxiété et la douleur de par la forte concentration des récepteurs CB1 dans le cerveau et le système nerveux central (5).

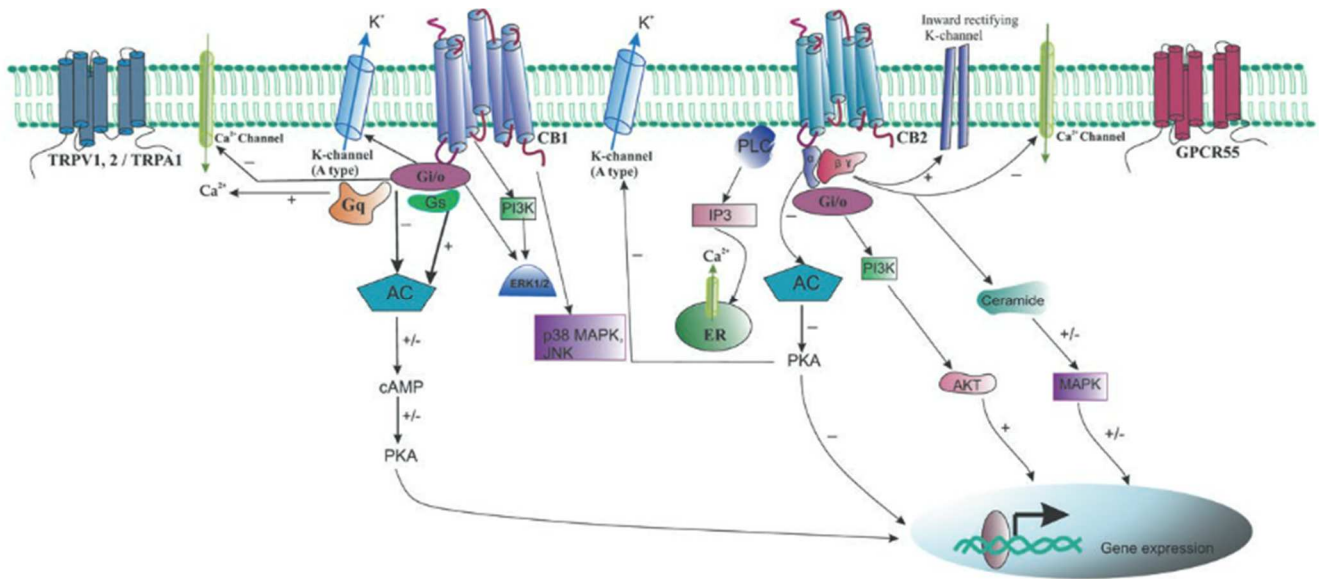


Figure 2 : représentation schématique des quelques récepteurs possibles pour les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes endogènes.(8)

Des études plus récentes citées par *Amin et al.*(8) ont permis d'identifier des récepteurs orphelins comme étant des récepteurs aux cannabinoïdes, c'est notamment le cas du RCPG55 pour lequel une grande spécificité des ligands de CB1 et CB2 a été montrée. Le RCPG55 est retrouvé principalement au niveau du cervelet et dans l'hippocampe. Ses effets sont encore inconnus mais il semble être impliqué dans le développement de cancers. Certains ligands comme le THC ou le 2-arachidonyleglycérol (2-AG) montrent un potentiel *effet* agoniste supérieur sur le RCPG55 que sur les récepteurs CB1 et CB2 et semblent devoir leur efficacité à celui-ci. Le mécanisme d'action de ce récepteur n'est pas encore complètement élucidé et semble passer par le système IP3/DAG/Ca²⁺.

D'autres récepteurs mineurs ont été identifiés comme certains canaux de la famille des TRP (transient receptor potential) notamment les TRP vanilloïde de type 1 et 2 (TRPV1 et TRPV2) et ankyrine de type 1 (TRPA1) situés dans le système nerveux central (SNC) au niveau des neurones sensoriels. L'activation de ces canaux conduit à une entrée de cations (Na⁺, K⁺, Ca²⁺) et à une dépolarisation de la membrane. En outre, l'activation de TRPV1 et TRPA1 par les cannabinoïdes conduit à une dépolarisation de la membrane suivie d'une désensibilisation de ces récepteurs et donc à une diminution de l'excitabilité neuronale. Ces récepteurs interviennent en temps normal dans des mécanismes nociceptifs en réponse à des stimuli thermiques, ainsi diminués lors de leur activation par les cannabinoïdes. (8)

B. Effet anti-cancéreux

Les effets supposés des cannabinoïdes sur les tumeurs sont multiples avec d'une part des mécanismes anti-tumoraux généraux et d'autre part des effets spécifiques sur certains types de tumeurs.

1) Action anti-tumorale

Les récepteurs aux cannabinoïdes (CBR) sont largement répandus dans l'organisme et sont impliqués dans un grand nombre de fonctions physiologiques, en particulier la régulation du cycle cellulaire.

Une étude de *Preet et al.*(17) montre une surexpression des récepteurs CB1 (24%) et CB2 (55%) sur des cellules de carcinomes du poumon non à petites cellules. Des cannabinoïdes de synthèse agonistes de CB1 et CB2 montraient, sur ces cellules, une inhibition de la prolifération allant de 60 à 70%.

Les mécanismes impliqués sont multiples, on retrouve principalement l'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1/S et G2/M, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'inhibition de la migration et de l'envahissement tissulaire médiés par la diminution de l'angiogenèse (voir pharmacologie des récepteurs endocannabinoïdes). Les cannabinoïdes ont montré des activités sur ces mécanismes-là dans de nombreux types de cancer, *in vitro* et *in vivo* (5,18).

2) Action sur le cancer du sein

En plus de ces effets sur la régulation du cycle cellulaire, les cannabinoïdes ont montré une activité spécifique sur les cancers du sein hormonodépendants. En effet, ceux-ci sont sensibles aux œstrogènes, produits principalement par l'aromatase qui convertit les androgènes en œstrogènes. Les récepteurs aux œstrogènes (ER) et l'aromatase sont deux cibles clés dans les cancers du sein hormonodépendants (7).

a) *Effets médiés par les récepteurs aux cannabinoïdes*

Kisková et al.(5) étudie les différents mécanismes des récepteurs aux cannabinoïdes impliqués dans leur activité antitumorale sur le cancer du sein

Cette étude met en évidence, au niveau moléculaire, que l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes entraîne l'activation ou l'inhibition d'un certain nombre de voies de signalisation comme vu ci-dessus. Une voie importante de ces signaux conduit à la production de céramide qui provoque une activation prolongée des MAP kinases p42/p44 et une induction de l'apoptose. Les cannabinoïdes peuvent également entraîner l'apoptose via l'activation du facteur de transcription jun-D.

Ils entraînent également un arrêt du cycle cellulaire en phase G1/S pour CB1 et G2/M pour CB2.

Toujours d'après cette étude, CB2 bloque la migration cellulaire via l'inhibition de la COX-2 et de la signalisation par ERK (extracellular signal regulated kinase), impliqué notamment dans les cancers du sein triple négatifs.

Ils inhibent également la migration cellulaire et l'angiogenèse via l'inhibition des voies de signalisation FAK/SRC/RhoA.

Le RCPG55 semble être également impliqué dans l'action anticancéreuse des cannabinoïdes par des voies de signalisation propres (ERK, RhoA, MAPK p38) mais également en formant des hétérodimères avec CB1/CB2 modifiant ainsi leur fonction (5).

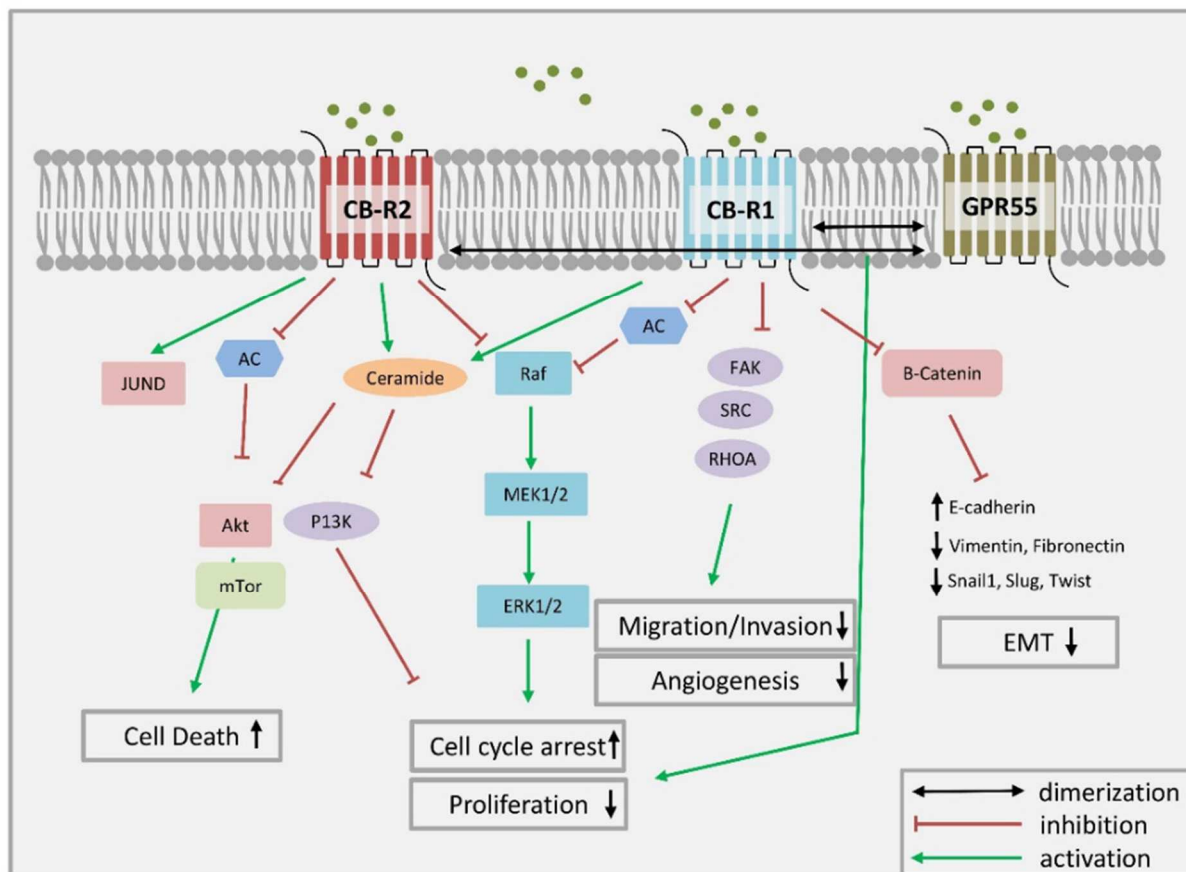


Figure 3 : Schéma des mécanismes antitumoraux médiés par les récepteurs aux cannabinoïdes sur les cellules cancéreuses du sein. (5)

b) Activité anti aromatasase

Etant responsable de la biosynthèse des œstrogènes, l'aromatase est considérée comme une cible clé dans la prise en charge des cancers du sein à récepteurs aux œstrogènes positifs (ER+). Une étude de *Amaral et al.* a analysé l'effet du THC, CBD et AEA à 1 et 10 μM sur la viabilité d'une lignée de cellules de cancer du sein ER+ surexprimant l'aromatase (MCF-7aro) (7). Les cellules étaient préalablement traitées à la testostérone, substrat de l'aromatase ou à l'estradiol à 1nM pendant respectivement 3 et 6 jours. Les résultats ont montré que la diminution de la viabilité cellulaire liée aux effets du THC et de l'AEA n'était pas affectée par le remplacement de la testostérone par l'estradiol, suggérant un effet indépendant de l'aromatase. Cependant le CBD à 10 μM montrait une diminution significative de la viabilité cellulaire lors du traitement par testostérone plutôt que par l'estradiol, suggérant un effet dépendant de l'aromatase.

L'activité d'inhibition de l'aromatase par ces 3 cannabinoïdes a également été étudiée sur des microsomes placentaires humains en comparaison à l'exémestane, un inhibiteur de l'aromatase. Celui-ci donnait une inhibition de 99.6%. L'AEA et le CBD à 10 μM montraient une inhibition

de respectivement 64.5% et 73.5% tandis que le THC présentait une faible activité anti-aromatase avec seulement 13.9% (7)

Les affinités du CBD et du THC pour l'aromatase ont été comparées bio-informatiquement par *Almada et al.*(6) à celle de l'exémestane et semblent comparables (ΔG_{bind} de 10.7kcal/mol pour le CBD et l'exémestane et 10.5kcal/mol pour le THC).

c) *Effets sur les récepteurs aux œstrogènes*

Il est également démontré que les cannabinoïdes diminuent les taux de récepteurs aux œstrogènes aussi bien dans les cellules saines que cancéreuses. Ces diminutions sont médiées par l'induction d'un mécanisme de dégradation de ces récepteurs. Il est à noter que cette diminution concerne uniquement le sous type ER α , à l'inverse l'AEA et le CBD semblent montrer une augmentation des niveaux d'expression de Er β (7).

3) Action sur le cancer de la prostate

Des taux d'expression des récepteurs aux cannabinoïdes plus importants sont retrouvés dans plusieurs lignées de cellules cancéreuses prostatiques comparativement aux cellules saines. Il a été observé que le cannabidiol et des extraits de *Cannabis sativa* possédaient un effet antiprolifératif et entraînaient une induction de l'apoptose dans certaines lignées de cellules cancéreuses prostatiques (19).

Aucune étude ne mentionne l'effet anti-androgène des cannabinoïdes sur l'activité anti-tumorale des cannabinoïdes dans le cancer de la prostate.

C. Pharmacocinétique du cannabis

1) Absorption

a) *Cannabis fumé*

L'absorption d'un médicament dépend de sa voie d'administration ; bien que difficilement utilisable en thérapie, le cannabis fumé représente la voie d'administration la plus fréquente. La biodisponibilité de la voie fumée présente une très forte variabilité avec des valeurs allant de 2 à 56%. Celle-ci est due à une importante variabilité inter-individuelle reposant sur des facteurs

comme le poids, l'âge ou l'état de général des patients. Elle repose également sur une forte variabilité intra-individuelle qui dépend des habitudes du patient lors de la consommation, comme la fréquence des inhalations, leurs amplitudes, la durée de rétention de la fumée, etc.(20)

Les concentrations maximales (C_{max}) moyennes relevées après la consommation d'une seule cigarette sont atteintes au bout de 9 minutes en moyenne et varient entre 94.3 et 155.1 ng/ml pour des concentrations en THC dans une cigarette de un gramme allant de 1.2 à 2.54%, soit 12 à 25mg (20) (21).

Les teneurs moyennes en THC de la résine de cannabis et de l'herbe consommées en France en 2018 étaient de respectivement 26.5% et 11%. Il est important de noter que ces chiffres semblent être en constante augmentation (300% d'augmentation pour la résine et 40% pour l'herbe en 15 ans). Le poids moyen d'une cigarette étant d'environ 1 gramme, les doses de THC contenues dans une cigarette de cannabis pur peuvent donc être d'un maximum de 265mg (10).

Après avoir fumé une cigarette contenant 19.2 mg de CBD marqué au deutérium, les C_{max} moyennes étaient de 110ng/ml 3 minutes après la prise pour passer à 10ng/ml 1 heure plus tard. La biodisponibilité moyenne de cette voie est estimée à 31%.(22)

La teneur moyenne en CBD des préparations à bases de cannabis aux Etats-Unis entre 1980 et 1997 était aux alentours de 0.3% et ne semblait pas augmenter (23).

b) Voie orale

La biodisponibilité orale du THC est faible et varie fortement selon la forme utilisée ; différentes études ont montré une biodisponibilité orale allant de 6 à 20 % de la dose administrée (20) (21). Dans ces mêmes études, le pic de concentration (T_{max}) était atteint entre 1 et 6h après administration. Les concentrations maximales moyennes étaient de 3.8 ng/ml avec une grande variabilité inter-individuelle (1.1-12.7 ng/ml) pour une dose de 10mg. Une étude plus récente montre un pic plasmatique à 6.5 ng/ml et 5.6 ng/ml après des doses de 7.5 et 14.8 mg (24).

D'une manière générale, deux pics de concentration étaient observés du fait du cycle entéro-hépatique.

Une étude de *Manini et al.*(25) montre un pic plasmatique de CBD 1.5 à 4h après l'administration de capsule de CBD solubilisé dans de l'huile de maïs. Les C_{max} moyennes

après l'administration de 400 ou 800 mg de CBD étaient respectivement de 114.2 ng/ml à 181.2 et de 157.1 à 221.1 ng/ml et le Tmax moyen de 3h.

c) *Voie transmuqueuse*

La voie transmuqueuse est une voie aujourd'hui très répandue pour les produits contenant du CBD. Elle a notamment été étudiée dans le cadre de l'AMM du Sativex, un médicament associant THC et CBD administré sous forme de spray buccal. Selon le RCP du Sativex, la Cmax moyenne est d'environ 4.4 ng/ml, atteinte en 45 à 120 min après administration de 10.8 mg de THC et de 10mg de CBD.

Une méta-analyse de *Millar et al.*(22) montre une Cmax entre 2.5 et 3.3 ng/ml et un Tmax entre 1.64h et 4.2h pour des doses de 10 à 20 mg sous forme de sprays sublinguaux ou oropharyngés. Des résultats similaires sont obtenus pour des gouttes sublinguales avec des Cmax de 2.05 à 2.58 ng/ml et des Tmax respectives de 2.17 et 1.67h. Les Cmax et AUC du CBD semblent être dose-dépendants. Une dose de 20mg/jour a conduit à une Cmax moyenne de 1.5ng/ml et une AUC moyenne de 6.1 h.ng/ml alors qu'une dose de 60mg/j a conduit à une Cmax moyenne de 4.8ng/ml et une AUC moyenne de 38.9h.ng/ml.

2) Distribution

Les cannabinoïdes sont extrêmement lipophiles, ce qui entraîne une distribution rapide dans les tissus fortement vascularisés tels que le cœur, les poumons, le cerveau et le foie. Ils subissent également une forte métabolisation hépatique. Ces deux éléments contribuent à la diminution rapide des concentrations plasmatiques du THC et du CBD.

Les volumes de distributions (Vd) du THC et du CBD sont estimés à respectivement 10 L/kg et 32L/kg. Des études plus récentes ont cependant estimé le Vd du THC à l'état d'équilibre à 3.4 L/kg.

Le THC et le CBD sont très lipophiles et se fixent donc fortement aux protéines plasmatiques (95 à 99%)(20) (26).

3) Métabolisme

a) THC

Le métabolisme du THC se fait principalement dans le foie via les cytochromes P450 (CYP450) et plus précisément par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. La phase I de la métabolisation du THC est l'oxydation de celui-ci par les CYP450 qui conduit majoritairement à la production du 11-OH-THC actif bien que plus de 100 métabolites différents aient été identifiés. Le 11-OH-THC est ensuite lui-même métabolisé en THC-COOH inactif. Le THC-COOH subit ensuite une glucuroconjugaison médiée majoritairement par les UGT1A1 et UGT1A3 dans la phase II du métabolisme pour former le THC-COO-Glucuroconjugué qui est le produit final majoritaire de la métabolisation du THC.

Le THC connaît également un métabolisme extra-hépatique dans les tissus exprimant les CYP450, dont le cerveau et l'intestin grêle (20).

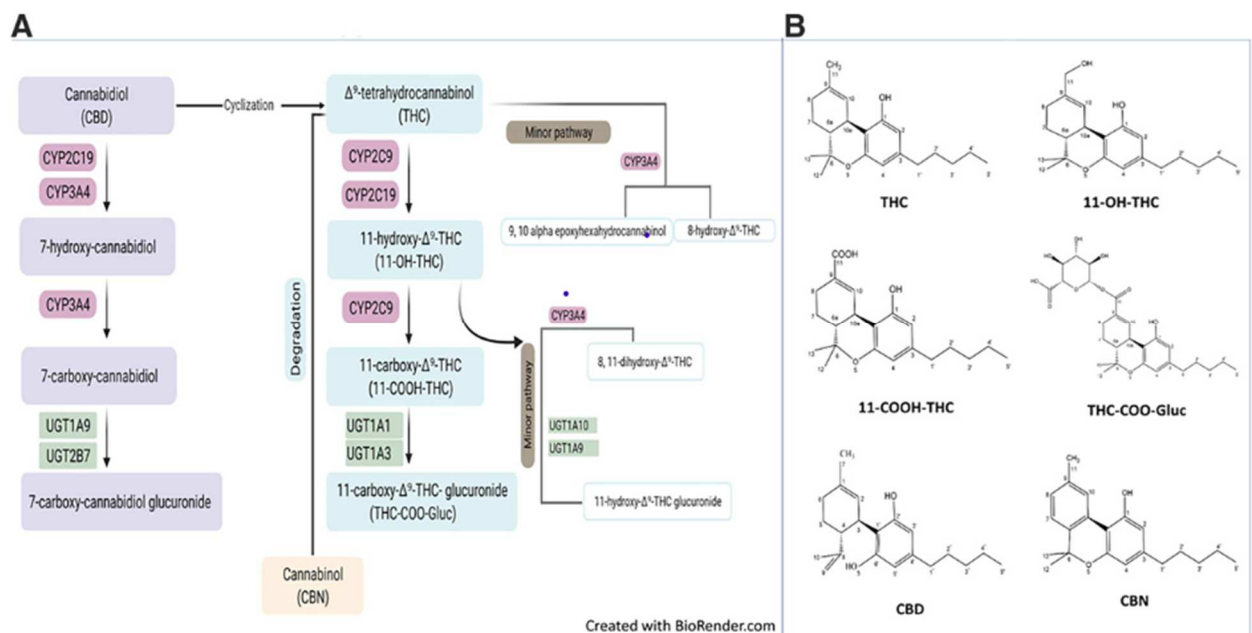


Figure 4 : Voies métaboliques majeures du THC et du CBD (A) et structure des cannabinoïdes et des métabolites principaux du THC (B).(27)

b) CBD

Le métabolisme du CBD est similaire à celui du THC avec d'abord une hydroxylation puis une carboxylation suivi d'une glucuroconjugaison par les UGT1A9, 1A7 et 2B7. La phase I du métabolisme du CBD inclut d'autres CYP450 en plus des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 dont les CYP1A1 et CYP2D6.(26).

4) Elimination

a) *THC*

80 à 90% du THC est éliminé en 5 jours, majoritairement sous forme de métabolites hydroxylés ou carboxylés. Plus de 65% sont excrétés dans les fèces et 20% dans les urines.

La demi-vie ($t_{1/2}$) du THC est très variable ; sa demi-vie initiale (demi-vie de distribution) est courte (environ 6 min) et sa demi-vie terminale est estimée à 22h. Ceci est expliqué par une distribution rapide et importante dans le tissu adipeux puis par son équilibre avec le secteur plasmatique. On note également une augmentation de cette demi-vie chez les consommateurs réguliers en raison d'une plus forte accumulation et redistribution dans le tissu adipeux. (26)

b) *CBD*

Les demi-vies d'élimination du CBD semblent très variables selon les doses et la voie d'administration. L'étude de *Millar et al.*(22) fait état d'une $T_{1/2}$ de 1.1 à 2.4h suite à l'administration par aérosol et nébuliseur de 20mg de CBD, 1.09 et 1.97h après une seule dose orale de 10 et 20mg, 2.95 et 3.21h suivant l'administration de capsule huileuse de 10mg de CBD, entre 1.44 et 10.86h après administration par spray transmuqueux, 24h après administration intraveineuse et entre 2 et 5 jours après une administration orale chronique. Le résumé caractéristique du produit (RCP) de l'Epidyolex établit une demi-vie de 56 à 61 heures après deux administrations par jour pendant une semaine chez les volontaires sains.

5) Profils pharmacocinétiques

Dans une étude croisée en double-aveugle, *Bergeria et al.* (28) compare les profils pharmacocinétique du THC et du CBD entre la voie inhalée et orale. L'étude a été réalisée chez 18 patients recevant 100 mg de CBD, oral ou vaporisé, 3.4mg de THC vaporisé, ou une association par vaporisation.

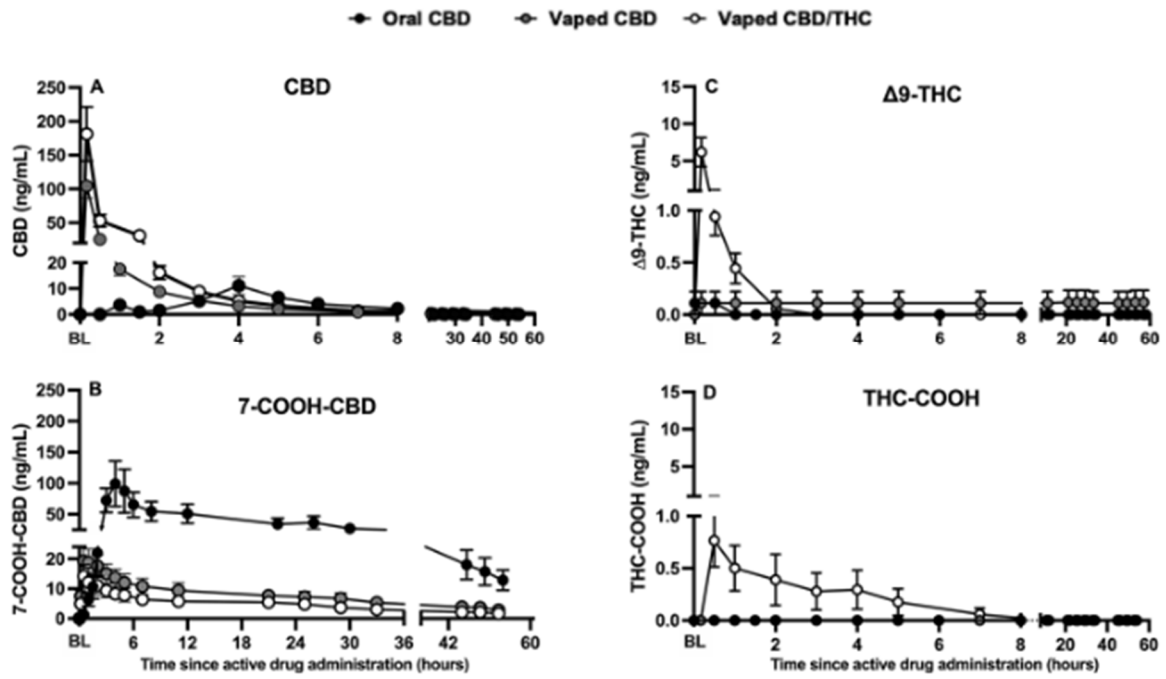


Figure 5 : Evolution des concentrations plasmatiques de CBD, de THC et de leurs métabolites après administration de 100mg de CBD et 3.4 mg de THC en fonction des voies d'administrations.(28)

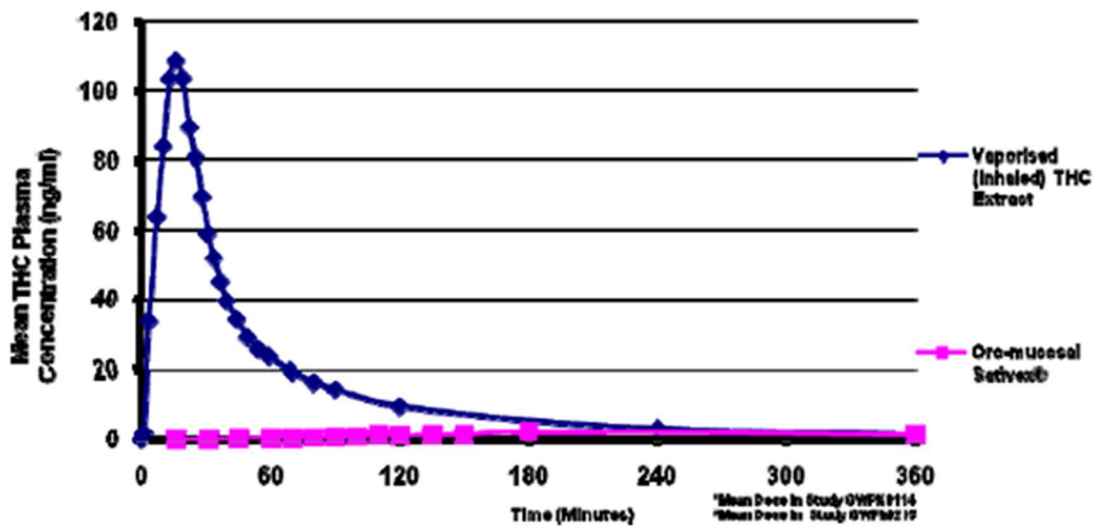


Figure 6 : Concentrations plasmatiques de THC après administration de 6.65mg de THC vaporisé ou 4 pulvérisations de Sativex© (10.8mg de THC et 10mg de CBD) (données du module 5 du clinical AR de Sativex©)

Le module 5 du « *clinical assessment report* » du Sativex© compare les profils pharmacocinétique de la voie transmuqueuse orale et de la voie inhalée (forme vaporisée ou fumée) (**figure 6**).

Il n'existe malheureusement pas d'étude sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du THC et du CBD, les seules données disponibles sont celles du Sativex© dont les résultats ont été présentés précédemment.

Nous avons retranscrit les différentes concentrations plasmatiques présentées plus haut et retrouvées dans la littérature dans les **tables 1** et **2** ci-dessous.

Forme et voie d'administration	Dose	Concentrations observées
Cannabis fumé	12 à 25 mg	Cmax = 94.3 à 155.1 ng/ml (0.30 à 0.49 µM)
	1.6 mg	[C]30min = 9.3 ng/ml (29.6 nM)
	3.4 mg	Cmax = 5.9 ng/ml (18.7 nM)
	6.4 mg	[C]30min = 35.8 ng/ml (0.11 µM)
	33.8 mg	Cmax = 162.2 ng/ml (0.52 µM)
	54 mg	Cmax = 79.9 ng/ml (0.25µM)
Voie orale	10 mg	Cmax = 3.8 ng/ml (12.1 nM)
	40 mg	Cmax = 20.4 ng/ml (65nm)
	7.5 à 14.8 mg	Cmax = 5.6 à 6.5 ng/ml (18 à 21 nM)
Voie oromucosale	10.4 mg	Cmax = 2.72 ng/ml (8.7 nM)
	20 mg/j	Css = 1.5 ng/ml (4.8 nM)
	60 mg/j	Css = 4.8 ng/ml (15.3 nM)
THC vaporisé inhalé	8 mg	Cmax= 118 ng/ml (0.38 µM)
	6.65 mg	Cmax = 103.52 ng/ml (0.33 µM)

Table 1 : Récapitulatif des concentrations en THC observées en fonction de la dose et de la voie d'administration

Forme et voie d'administration	Dose	Concentrations observées
CBD fumé	19.2 mg	C _{max} = 110ng/ml (0.35 µM) C _{1h} = 10 ng/ml (31.8 nM)
	20 mg	C _{max} = 32.4 ng/ml (10.3nM)
	100 mg	C _{max} = 104.6 ng/m (0.33 µM)
	58 mg en 1h	C _{30min} = 37.1 ng/ml (0.12 µM)
	232 mg en 4h	C _{30min} = 37.9 ng/ml (0.12 µM)
Voie orale	100 mg	C _{max} = 13.7 ng/ml (43.5 nM)
	400 mg	C _{max} = 114 à 181 ng/ml (0.36 à 0.58 µM)
	800 mg	C _{max} = 157.1 à 221.1 ng/ml (0.50 à 0.70 µM)
Voie oromucosale	20 mg/j	C _{ss} = 3.8 ng/ml (12 nM)
	60 mg/j	C _{ss} = 5.6 à 6.5 ng/ml (18 à 21 nM)

Table 2 : Récapitulatif des concentrations en CBD observées en fonction de la dose et de la voie d'administration

III. Usage thérapeutique du cannabis

A. Indications en médecine

L'utilisation du cannabis en médecine remonte à des milliers d'années. La première utilisation recensée de celui-ci comme médicament remonterait à presque 5000 ans en Chine où il était utilisé comme traitement du paludisme, de l'asthme, de la constipation ou des douleurs, notamment rhumatismales (goutte etc.). On retrouve également un usage similaire en Inde et en Egypte il y a environ 3000 ans où il était utilisé plus spécifiquement pour traiter les douleurs neuropathiques, migraines et convulsions (8) (3).

Avec les multiples évolutions récentes des lois encadrant l'usage du cannabis dans le monde, celui-ci connaît un regain d'intérêt en médecine. Les études récentes ont permis de montrer des

effets potentiels sur de nombreuses maladies humaines, bien que ces recherches soient encore à approfondir du fait du manque d'études en double aveugle, randomisées et bien contrôlées.

Ces indications étudiées relèvent principalement des sphères neurologique (épilepsie, douleurs neuropathique, spasticité dans la sclérose en plaques, etc.) et psychiatrique (anxiété, addiction, troubles du sommeil, etc.) (**figure 7**).

Les plus probantes sont le traitement des douleurs neuropathiques, des crises d'épilepsies, comme antispastique dans la sclérose en plaque, dans la perte de poids liée au SIDA et dans les soins palliatifs liés aux cancers (3) (8).

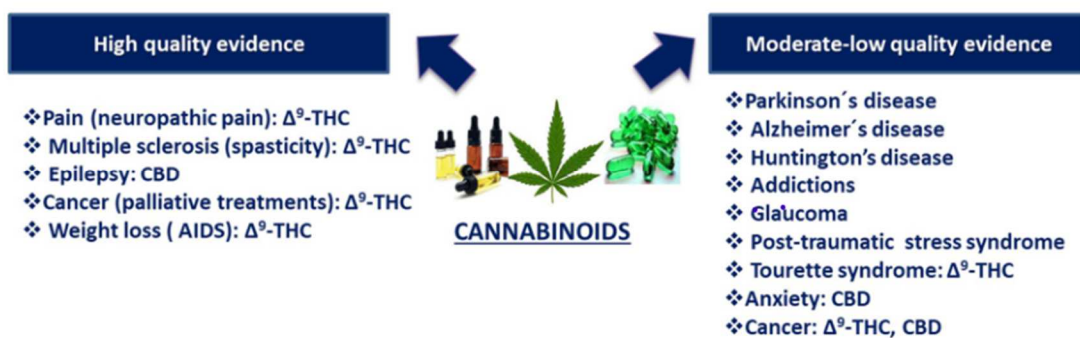


Figure 7 : Applications thérapeutiques potentielles des cannabinoïdes (3)

De nombreuses autres indications sont étudiées mais ne montrent pas pour l'instant un niveau de preuve suffisant. Parmi ces indications, on retrouve principalement le traitement de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, etc.) et la prise en charge de troubles anxieux (addictions, syndrome de stress post-traumatique, etc.). Il a également été mis en évidence une possible action anticancéreuse des cannabinoïdes sur certains types de tumeurs. (3)

B. Utilisations dans le cancer

Le cannabis semble donc avoir une action sur les tumeurs elles-mêmes mais également sur un grand nombre de symptômes associés à celles-ci. Les cannabinoïdes ont donc une place de premier plan dans les expérimentations pour de nouveaux traitements de ces pathologies et de

leurs comorbidités. Néanmoins, pour l'instant leur intérêt réside dans leurs propriétés antalgiques et notamment dans le soulagement des douleurs des patients atteints de cancers.

Les douleurs neuropathiques sont des symptômes très fréquemment rencontrés chez les personnes atteintes de cancer ; celles-ci peuvent être liées à la tumeur elle-même ou aux traitements comme la radiothérapie et la chimiothérapie, notamment les taxanes. La nécessité de trouver de nouvelles alternatives aux traitements déjà existants pour ces douleurs est grande du fait de l'efficacité modérée de ces derniers et de leurs nombreux effets indésirables. Le cannabis semble montrer dans plusieurs études un intérêt dans la réduction des douleurs neuropathiques chroniques. Une méta-analyse de 28 études sur l'efficacité des cannabinoïdes versus placebo a montré une réduction de la douleur chez environ 30% des patients (29). On semble également voir une réduction de l'utilisation de médicaments antalgiques, anxiolytiques et antidépresseurs chez les consommateurs de cannabis à visée thérapeutique (30) (18).

Le cannabis semble également montrer une efficacité sur les nausées et les vomissements. Ceux-ci sont fréquemment retrouvés dans le cancer du fait de l'utilisation de chimiothérapies fortement émétisantes et de la prise de nombreux médicaments adjuvants (29) (5).

Fréquemment associés à ces symptômes, sont également retrouvés chez ces patients la perte d'appétit et l'amaigrissement, autre enjeu majeur de ces pathologies. L'utilisation de cannabinoïdes de synthèse est actuellement autorisée aux Etats-Unis dans le traitement de l'anorexie induite par l'infection au VIH et est donc étudiée dans le cadre du cancer. Bien que certaines études concluent à une légère augmentation du poids chez les patients atteints de cancer, aucune étude ne semble montrer une augmentation significative de l'appétit chez les patients traités avec des cannabinoïdes (29).

C. Produits disposant d'une AMM :

Il existe aujourd'hui encore peu de médicaments à base de CBD ou de THC autorisés dans le monde et en France et leurs indications restent restreintes.

1) Sativex

Le premier à avoir disposé d'une AMM en France est le Sativex qui l'a obtenue en 2014 pour le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère dans la sclérose en plaques

en deuxième intention chez l'adulte. Sa commercialisation a finalement été abandonnée malgré l'avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS), faute d'accord entre le laboratoire et les autorités.

Celui-ci se présente comme solution pour pulvérisation buccale (voie sublinguale), chaque pulvérisation contient 2.7 mg de THC et 2.5 mg de CBD issus de feuilles et fleurs de *Cannabis sativa* L.

La dose maximale indiquée dans l'AMM est de 12 pulvérisations par jour soit 32.4 mg de THC et 30mg de CBD par jour.

2) Epidyolex

Le second médicament à base de cannabinoïdes autorisé en France est l'Epidyolex, indiqué dans le cadre du traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD) chez les patients de plus de 2 ans en association au clobazam.

Il a d'abord bénéficié d'une autorisation de prescription par accès compassionnel avant d'obtenir l'AMM le 14 décembre 2022.

Il se présente comme une solution buvable de CBD à 100mg/ml (voie orale). Le traitement doit être instauré à la dose initiale de 5mg/kg/j répartis en 2 prises et peut être augmenté jusqu'à un maximum de 25mg/kg/j (31).

D. Expérimentation de l'ANSM :

En 2018, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a été créé sur l'initiative de l'ANSM pour évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical en France. Celui-ci s'est prononcé en faveur de l'expérimentation du cannabis à visée thérapeutique qui sera mise en place par l'ANSM avec les premières inclusions en mars 2021 (32).

Les indications retenues et le nombre de patients inclus dans l'expérimentation étaient tels que présentés dans la **table 3** ci-dessous.

Indications retenues pour l'expérimentation	Prévision du nombre de patients inclus dans l'expérimentation par indication en file active
Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles	750
Certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes	500
Certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux	500
Situations palliatives	500
Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central	750

Table 3 : répartition prévisionnelle du nombre de patients inclus dans l'expérimentation par indication.

Les symptômes rebelles en oncologie pour lequel le cannabis est étudié dans l'expérimentation sont au nombre de 7 : douleur, fatigue, nausées-vomissements, troubles du sommeil, inquiétude, perte d'appétit et tristesse. Le détail des critères d'inclusion de cette indication est disponible en **annexe 3**.

Les spécificités des médicaments utilisés dans l'expérimentation sont fixées par l'arrêté du 16 octobre 2020 (33). Les formes retenues étaient au nombre de 3, toutes contenant du THC et du CBD :

- une forme pour inhalation vaporisée telle que des sommités fleuries séchées ou des granulés,
- une forme orale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse sous forme de capsule ou forme pharmaceutique équivalente,
- une forme sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse.

Pour chaque forme retenue 3 types de médicaments étaient produits, un à ratio CBD dominant (à titre indicatif CBD 20 : THC 1), un à ratio équilibré (à titre indicatif CBD 1 : THC 1) et un à ratio THC dominant (à titre indicatif CBD 1 : THC 20). (**Annexe 1 et 2**)

Le schéma posologique suivait un schéma de titration dont la fréquence d'administration dépendait des symptômes à traiter, avec initiation du traitement par un ratio CBD dominant puis

un basculement vers un ratio équilibré ou THC dominant pour maximiser le soulagement des symptômes si nécessaire (**figure 8**).

Ratios « CBD Dominant » (quantité de CBD en mg)						
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	5,0 mg	-	-	5,0 mg	5,0 mg
Jours 4-5-6	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	-	5,0 mg	7,5 mg
Jours 7-8-9	7,5 mg	7,5 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	10 mg
Jours 10-11-12	10 mg	10 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	12,5 mg
Jours 13-14-15	12,5 mg	12,5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	15,0 mg
Jours 16-17-18	15,0 mg	15,0 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	17,5 mg
Jours 19 à

Ratios « THC Dominant » (quantité de THC en mg)						
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	1,25 mg	-	-	1,25 mg	1,25 mg
Jours 4-5-6	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	-	1,25 mg	2,5 mg
Jours 7-8-9	2,5 mg	2,5 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	3,75 mg
Jours 10-11-12	3,75 mg	3,75 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg
Jours 13-14-15	5,0 mg	5,0 mg	3,75 mg	3,75 mg	3,75 mg	6,25 mg
Jours 16-17-18	6,25 mg	6,25 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	7,5 mg
Jours 19 à ...	Sans dépasser 40 mg/jour de THC					

Ratios « Equilibré » (quantité de THC et de CBD en mg)						
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	2,5 mg	-	-	2,5 mg	2,5 mg
Jours 4-5-6	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	-	2,5 mg	5,0 mg
Jours 7-8-9	5,0 mg	5,0 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	7,5 mg
Jours 10-11-12	7,5 mg	7,5 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	10 mg
Jours 13-14-15	10 mg	10 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	12,5 mg
Jours 16-17-18	12,5 mg	12,5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	15 mg
Jours 19 à ...	Sans dépasser 40 mg/jour de THC					

Figure 8 : schéma posologiques suivis lors de l'expérimentation de l'ANSM

Les doses maximales de CBD et de THC utilisées pendant l'étude étaient respectivement de 120mg/j et 40mg/j.

Initialement, un traitement anticancéreux en cours représentait un critère d'exclusion de cette expérimentation. L'ANSM souhaitant faire évoluer ces critères-là, une expertise a été demandée au GPCO afin de déterminer les potentielles interactions du cannabis sur ces traitements. Ce groupe d'étude a étudié les risques d'interactions *in vitro* et *in vivo*, ainsi que le risque d'interaction spécifique, se focalisant sur les doses utilisées dans l'expérimentation.

Ce travail servira de base à cette thèse, le complétant avec la littérature actuelle et en étendant l'évaluation du risque aux autres formes de cannabis disponibles, comme présenté ci-dessus.

Chapitre 2 : Cancers hormonodépendants et hormonothérapie

I. Epidémiologie des cancers hormonodépendants

Les cancers représentent en France la deuxième cause de mortalité chez la femme et la première chez l'homme avec respectivement 67 800 et 89 600 décès en 2023, soit 72.2 femmes pour 100 000 et 123.8 hommes pour 100 000.

Cette même année, le nombre de nouveaux cas de cancer était 433 136 dont 43% (187 526 cas) chez la femme et 57% (245 610 cas) chez l'homme soit 274 femmes pour 100 000 et 354.9 hommes pour 100 000.

Parmi ces cancers, les plus fréquents sont le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme (34).

A. Cancer du sein

Le cancer du sein représente 33% des cancers féminins, ce qui en fait le plus fréquent des cancers chez la femme. En 2017, la prévalence du cancer du sein est estimée à 913 089 malades et 61 214 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2023. L'âge médian lors du diagnostic est de 64 ans. Le dépistage est organisé de 50 à 75 ans.

Bien qu'il soit un cancer de bon pronostic avec 88% de survie à 5 ans (survie nette standardisée à 5 ans des femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015), il reste la première cause de décès par cancer chez les femmes avec 12 100 décès en 2018 (35).

B. Cancer de la prostate

Avec 24% des cancers masculins, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme. On estime à 643 156 personnes la prévalence du cancer de la prostate avec 59 885 nouveaux

cas en 2018. L'âge médian lors du diagnostic est de 69 ans. Son dépistage n'est pas systématique.

Le cancer de la prostate est également un cancer de bon, voire de très bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 93% (survie nette standardisée à 5 ans des hommes diagnostiqués entre 2010 et 2015), ce qui en fait la troisième cause de décès par cancer chez l'homme avec 8 100 décès en 2018 (36).

II. Physiopathologie

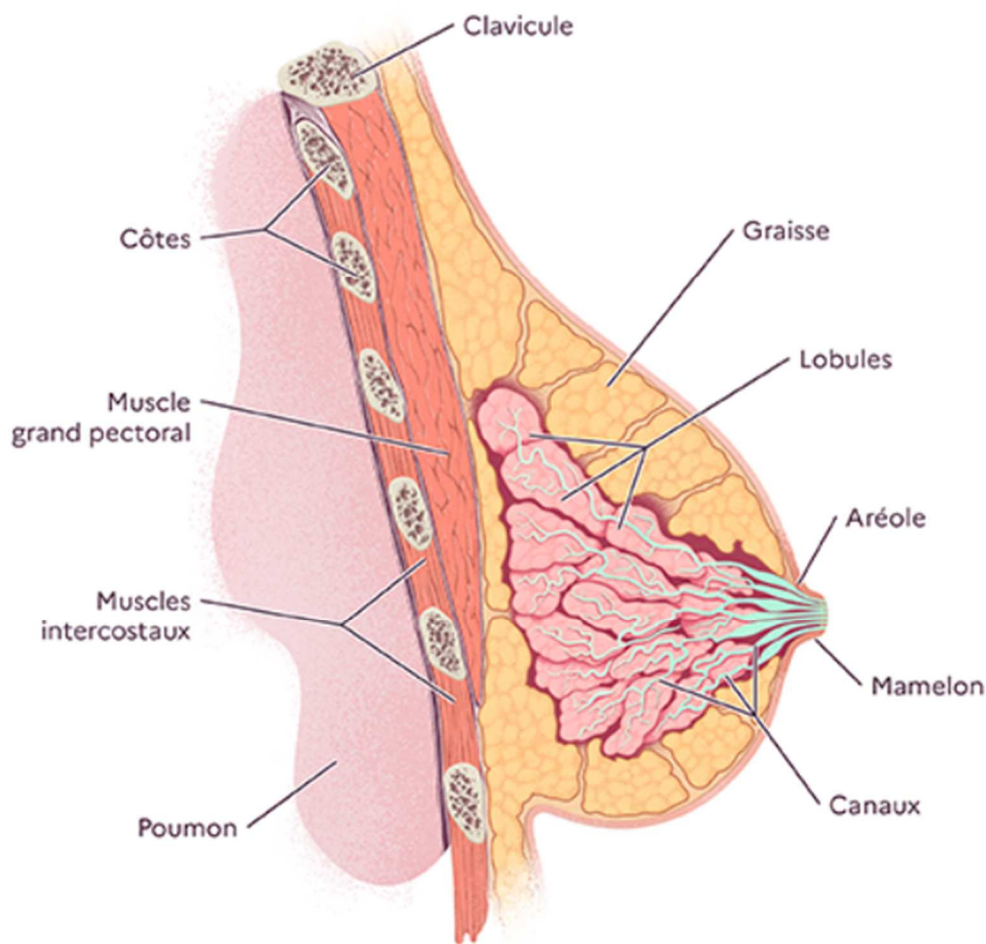
A. Cancer du sein

1) Anatomie du sein

Le sein est situé au-dessus du muscle pectoral, il est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de tissu adipeux. On y retrouve également des nerfs, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques.

La glande mammaire est divisée en 15 à 20 lobes, eux-mêmes composés de 20 à 40 lobules. Ces lobules sont reliés entre eux par les canaux galactophores qui se drainent au niveau du mamelon.

Le rôle du sein est la production de lait dans les lobules lors de l'allaitement afin de nourrir le nouveau-né. (37)



© Pierre Bourcier

Figure 9 : Anatomie du sein (37)

2) Les types de cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne développée au niveau du sein. Différents types de cancers existent selon les cellules à partir desquelles ils se développent. Les adénocarcinomes sont les plus fréquents avec 95% des cas, ils se développent à partir des cellules épithéliales du sein. Les autres formes de cancer du sein sont minoritaires et souvent traitées différemment ; on retrouve le sarcome, la tumeur phyllode et le lymphome. Les adénocarcinomes sont le plus souvent développés à partir des cellules de canaux et plus rarement à partir des cellules des lobules.

On distingue les cancers *in situ* des cancers infiltrants.

Un cancer est dit *in situ* lorsqu'il se trouve uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules sans franchir la membrane basale les entourant. Le plus fréquent des cancers *in situ* est le carcinome canalaire *in situ* qui représente huit à neuf cancers *in situ* sur dix, les carcinomes lobulaires *in situ* ne représentent que 10 à 15% de ceux-là.

On parle de cancer infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu environnant, le plus fréquent étant le cancer canalaire infiltrant. Les cancers infiltrants peuvent ensuite se propager vers les ganglions puis vers d'autres parties du corps (38).

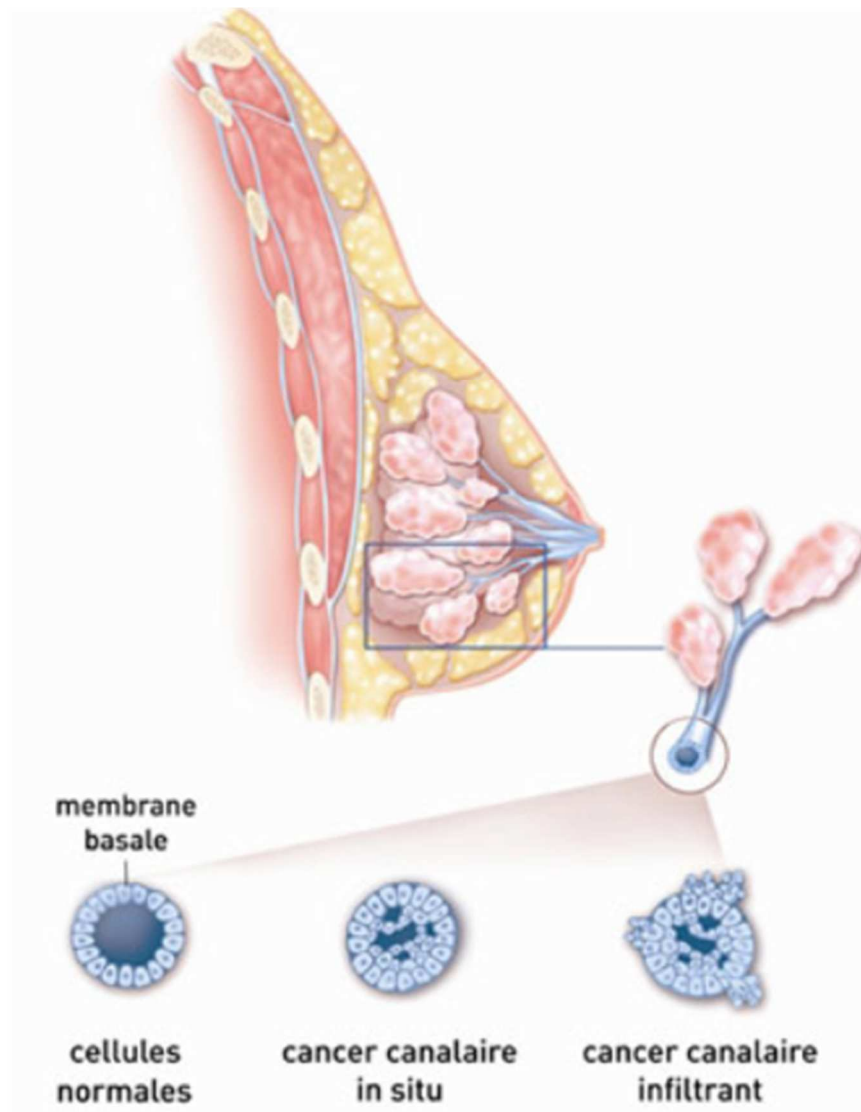


Figure 10 : Adénocarcinomes *in situ* et infiltrants (38)

Les cancers du sein sont catégorisés en trois sous-types selon des critères moléculaires. Les plus fréquents, avec 60% des cas, sont les cancers exprimant des récepteurs aux œstrogènes (ER+)

ou à la progestérone (PR+) ; ce sont des cancers dits hormonodépendants. On retrouve ensuite, dans 20% des cas, les cancers exprimant le récepteur au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2+). Viennent ensuite avec 10 à 20% des cas, les cancers dits triples négatifs qui n'expriment aucun de ces trois récepteurs ; ces derniers sont les cancers du sein de moins bon pronostic (39).

B. Cancer de la prostate

1) Anatomie de la prostate

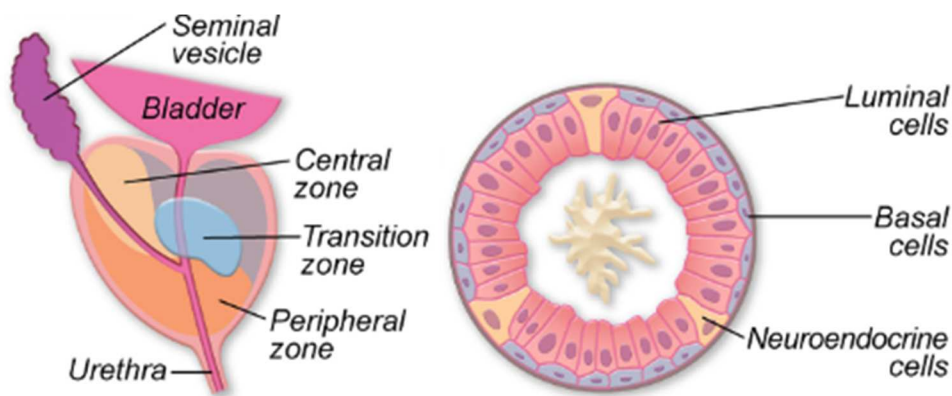


Figure 11 : Anatomie et histologie de la prostate (40)

La prostate est une glande exocrine de l'appareil reproducteur masculin participant à l'élaboration du liquide séminal. Elle a une forme de pyramide inversée d'axe oblique de haut en bas et d'avant en arrière. Sa taille et sa forme sont comparables à celles d'une châtaigne. Elle est située en avant du rectum et sous la vessie où elle entoure le segment initial de l'urètre (*Figure 11*).

La prostate est constituée de tissu glandulaire et non glandulaire. Le tissu glandulaire est composé d'acini et de canaux. Le tissu non glandulaire correspond à du stroma conjonctif et à des éléments musculaires lisses.

Le tissu épithélial glandulaire de la prostate est composé de trois types de cellules, les cellules luminales, basales et neuroendocrines. (40)

2) Développement des cancers de la prostate

90% des cancers de la prostate vont se développer à partir de ces cellules épithéliales en adénocarcinomes. Ce sont des cancers hormonodépendants dont le développement dépend des androgènes, et plus particulièrement de la testostérone. La tumeur est d'abord localisée au niveau de la prostate, elle peut ensuite envahir les ganglions lymphatiques puis aller former des métastases dans d'autres organes. Les organes les plus touchés sont l'os puis, plus tardivement, le foie et les poumons.

Le cancer de la prostate est accessible à un traitement local chirurgical ou radiothérapique quand il est localisé à la prostate seule, cependant c'est une maladie qui évolue à bas bruit et de diagnostic souvent tardif à des stades avancés localement ou métastatiques (36)

III. Traitements non hormonaux

Plusieurs types de traitements existent pour ces cancers, ils peuvent être associés en fonction de l'état d'avancement de la tumeur, de son évolution et du niveau de risque. Il s'agira de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie, de thérapies ciblées et d'hormonothérapie pour les cancers hormonodépendants (38).

A. Chirurgie

1) Cancer du sein

La chirurgie est habituellement le premier traitement proposé dans le cancer du sein et a pour but de retirer les tissus cancéreux. Elle peut cependant être précédée par un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie) afin de réduire la taille de la tumeur pour faciliter l'intervention et en réduire les conséquences esthétiques.

La chirurgie peut être conservatrice, on ne retire que la tumeur ainsi qu'une petite partie de tissu voisin afin de conserver la plus grande portion possible du sein.

Elle peut également être non conservatrice, c'est la mastectomie totale.

Cette chirurgie va souvent se compléter d'un curage ganglionnaire, notamment en cas de tumeur infiltrante et de tumeur à haut risque de récurrence (38).

2) Cancer de la prostate

Le traitement de première intention du cancer de la prostate est la surveillance active pour les formes localisées à faible risque d'évolution.

Pour les formes plus agressives la première intention est la chirurgie qui consiste généralement en une prostatectomie radicale. On retire la totalité de la prostate ainsi que les vésicules séminales. Elle peut également être associée à un curage ganglionnaire, celui-ci est systématique dans les tumeurs à risque intermédiaire et à haut risque de récurrence. (36)

B. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur prolifération. Les rayons sont dirigés sur les zones à traiter pour limiter au maximum les dommages sur les tissus sains et organes voisins.

On distingue la radiothérapie externe, qui utilise une source de rayonnement dirigée à travers la peau sur la zone à traiter et la curiethérapie, qui utilise une source de rayonnement placée au contact de la zone-cible, à l'intérieur du corps.

La technique la plus fréquemment utilisée pour le cancer du sein est la radiothérapie externe. Quatre zones peuvent être traitées par radiothérapie, la glande mammaire et le lit tumoral après chirurgie conservatrice, la paroi thoracique après chirurgie non conservatrice et les ganglions axillaires et sus-claviculaires quel que soit le type de chirurgie.

La radiothérapie externe constitue un traitement de référence pour les cancers de la prostate localisés. Celle-ci sera alors associée ou non à une hormonothérapie selon le niveau de risque.

La curiethérapie est également utilisable dans les cancers de la prostate, soit par implants permanents de grains d'iode 125, soit par implants temporaires d'iridium 192 (36).

C. Chimiothérapie

Les médicaments de chimiothérapie sont des médicaments cytotoxiques administrés par voie intraveineuse. Ils ont pour mode d'action commun la création de dommage sur le matériel génétique cellulaire, bloquant ainsi la prolifération des cellules.

1) Cancer du sein

La chimiothérapie n'est pas systématiquement envisagée dans le cancer du sein. Elle dépend du niveau de risque du cancer et du stade de celui-ci. Cependant, le traitement d'un cancer métastatique reposera principalement sur la chimiothérapie.

Les médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :

- les agents alkylants : cyclophosphamide,
- les taxanes : docétaxel, paclitaxel,
- les anti-métabolites : 5-fluoro-uracile (5-FU), méthotrexate,
- les anthracyclines : doxorubicine, épirubicine.

Ces médicaments de chimiothérapies sont le plus souvent administrés en association, suivant des protocoles dépendant de la pathologie. Ils sont généralement administrés en 4 à 6 cycles de 3 semaines (38).

2) Cancer de la prostate

La chimiothérapie n'est en général envisagée que dans les cancers de la prostate métastatiques ou récidivants. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont les taxanes, le docétaxel et le cabazitaxel.

D. Effets indésirables des traitements pouvant indiquer un traitement par cannabis

Ces traitements présentent des effets indésirables dont un certain nombre pourrait bénéficier d'un traitement par cannabis. La chirurgie et la radiothérapie peuvent provoquer des douleurs

sur le long terme, parfois neuropathiques et donc plus fréquemment réfractaire aux traitements conventionnels. La radiothérapie peut également provoquer des troubles musculaires (raideur du cou et de l'épaule dans le cancer du sein) selon la zone traitée, sur lesquels le cannabis pourrait avoir une action.

Les chimiothérapies sont les traitements présentant le plus d'effets indésirables dont une grande partie peut bénéficier d'un traitement par cannabis. Parmi eux on retrouve encore les douleurs neuropathiques, fréquentes avec les taxanes, les nausées et vomissements, la fatigue et la perte de poids. Ces symptômes font partie des indications du cannabis dans l'expérimentation menée par l'ANSM.

IV. Hormonothérapie

Nous nous intéresserons donc ici aux mécanismes d'action des médicaments d'hormonothérapie que nous comparerons ensuite avec celui des cannabinoïdes afin d'évaluer le risque potentiel d'interaction pharmacodynamique. Nous nous intéresserons ensuite plus précisément à leur métabolisme, point clé des interactions médicamenteuses.

A. Hormonothérapie du cancer du sein

1) Principes de l'hormonothérapie chez la femme

Comme dit précédemment, certains cancers du sein sont hormonosensibles (ER+ et/ou PR+) et pourront bénéficier d'un traitement par hormonothérapie. Ces traitements ont donc pour but de bloquer l'action des œstrogènes sur la tumeur, soit en empêchant leur synthèse soit en bloquant leur action au niveau cellulaire.

La production commence au niveau hypothalamique avec la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH). La LH-RH va ensuite stimuler la sécrétion des gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH va stimuler les cellules de la granulosa produisant l'aromatase responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes. La LH va quant à elle permettre la production des estrogènes et de la progestérone au niveau du corps jaune (**figure 12**).

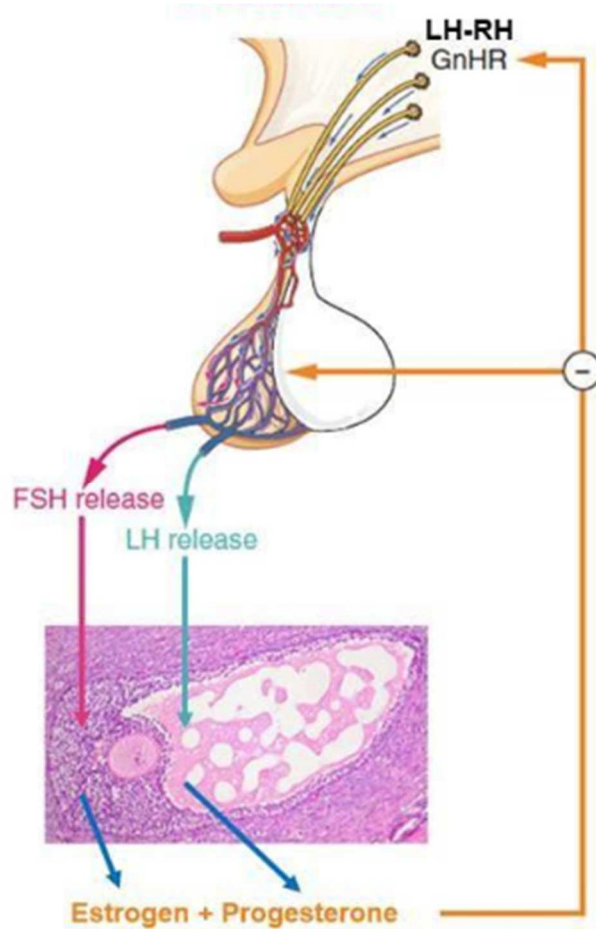


Figure 12 : Régulation de la sécrétion des hormones sexuelles chez la femme (41)

Au niveau cellulaire, les œstrogènes permettent l'homodimérisation de leurs récepteurs, permettant ainsi sa translocation vers le noyau et l'induction de la transcription des gènes cibles. Le blocage de l'action des œstrogènes est donc atteint soit en bloquant l'axe hypothalamo-hypophysaire, soit en empêchant leur synthèse via l'aromatase, soit en bloquant directement leur action sur leurs récepteurs.

2) Anti-œstrogènes

a) *Tamoxifène*

Le tamoxifène agit par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs, il possède par ailleurs un effet oestrogénique sur d'autres tissus tels que l'endomètre et l'os.

Après administration orale, le Tmax du tamoxifène est de 4 à 7h, sa demi-vie à l'état d'équilibre est de 7 jours. Il est lié à 99% aux protéines plasmatiques (42).

Le taux sérique à l'équilibre du Tamoxifène est de 117.2 ng/ml et de 14.8 ng/ml pour son métabolite actif principal, l'endoxifène.

Le tamoxifène est converti en deux métabolites majoritaires : environ 7% en 4-hydroxy-tamoxifène dont l'activité est 30 à 100 fois supérieure à celle du tamoxifène et environ 92% en N-desméthyl-tamoxifène (NDM-tamoxifène). Chacun de ces métabolites sera ensuite converti en (Z)-4-hydroxy-N-desméthyl-tamoxifène, généralement appelé endoxifène. Celui-ci est considéré comme le métabolite actif principal car il est présent à des concentrations 5 à 10 fois supérieures à celles du NDM-tamoxifène. La biotransformation du tamoxifène en endoxifène est médiée par un grand nombre de cytochromes P450 dont le principal est le CYP2D6 ; les CYP3A4/5 sont également fortement impliqués dans son métabolisme. Le CYP2D6 est en effet le seul CYP450 responsable de la biotransformation du NDM-tamoxifène en endoxifène (**figure 13**). Tous ces éléments font du CYP2D6 un facteur limitant du métabolisme du tamoxifène primordial pour garantir son efficacité, médiée majoritairement par ses métabolites actifs. Enfin, il est victime d'un grand polymorphisme génétique, résultant d'une grande variété de génotype selon son activité : les métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et ultra-rapides (43) (44).

Le tamoxifène est également largement métabolisé en d'autres métabolites actifs ou inactifs par de nombreuses autres enzymes. Par exemple, plusieurs enzymes de phase I incluant différents CYP450 et des flavines-monooxygénases (FMO) et de phase II comme les sulfotransférases (SULT) et les uridines-5'-diphospho-glucuronosy-transférases (UGT). Celles-ci sont notamment impliquées dans le métabolisme et l'élimination de l'endoxifène. On retrouve principalement IUGT1A8, 1A10, 2B7 et la SULT1A1.

Enfin, certains transporteurs de la famille des transporteurs à cassettes liant l'ATP (ABC transporteurs) sont impliqués dans le métabolisme du tamoxifène ; il s'agit principalement d'ABCB1, ABCC1 et ABCC2 (44).

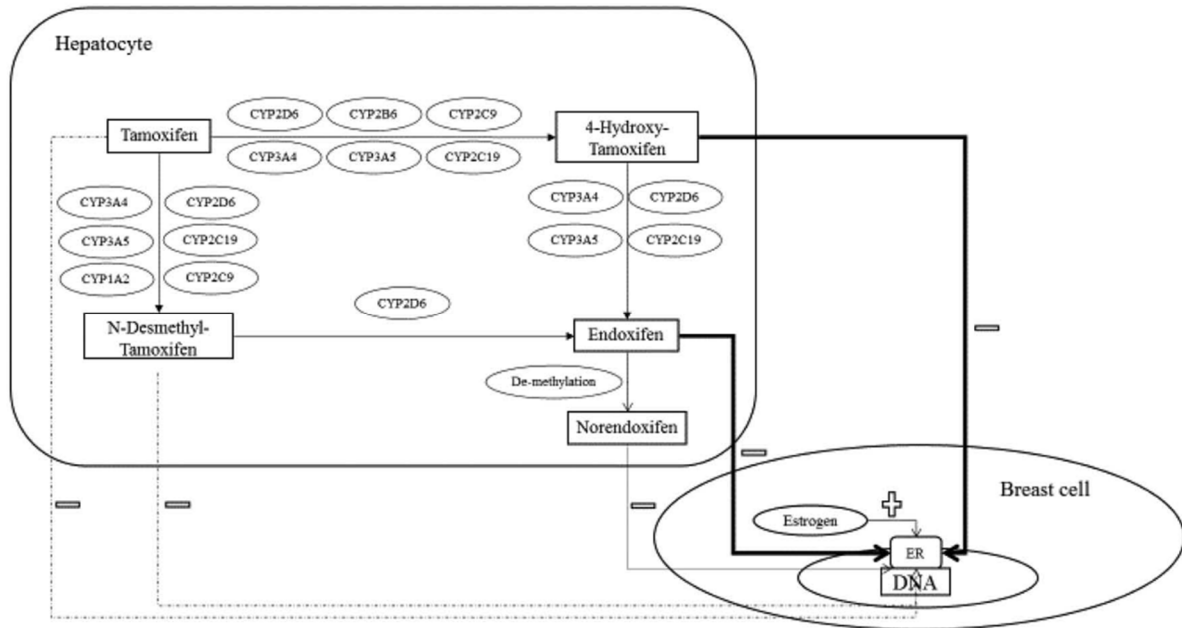


Figure 13 : Métabolisme du tamoxifène et CYP450 impliqués dans celui-ci (44)

b) Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes dont l'affinité est comparable à celle de l'œstradiol. Il bloque l'action trophique des œstrogènes sans posséder la moindre activité agoniste partielle, contrairement au tamoxifène.

Il a été montré que le fulvestrant diminue significativement l'expression du récepteur aux œstrogènes, notamment au niveau tumoral.

La posologie recommandée est de 500 mg/mois administrés par voie intramusculaire. Il est absorbé lentement et son Tmax est de 5 jours. L'administration de 500 mg de fulvestrant conduit à des niveaux d'exposition proche de l'état d'équilibre dans le premier mois avec une Cmax 25.1 ng/ml et Cmin 16.3ng/ml. Les concentrations plasmatiques se situent alors dans une étroite fenêtre pouvant varier d'un facteur 3 entre la Cmax et la C min

Le Fulvestrant est fortement lié aux protéines plasmatiques (99%).

Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été pleinement étudié. Il impliquerait divers processus de biotransformation analogues à ceux des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés

présentent une activité similaire ou inférieure à celle du fulvestrant. Des études *in vivo* suggèrent que parmi les isoenzymes du cytochrome P450, seul le CYP3A4 est impliqué, de manière toutefois minoritaire (45).

La demi-vie terminale du fulvestrant dépend du niveau d'absorption et est estimée à 50 jours.

Dose de l'AMM	Enzymes majoritairement impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées chez les patients	Demi-vie
<i>Tamoxifène</i> 20 mg/j	CYP2D6 CYP3A4/5 UGT1A8, 1A10, 2B7 SULT1A	ABCB1, ABCC1, ABCC2	TAM : 117.2 ng/ml [13-221] ENDO : 14.8 ng/ml [0-33]	7 jours 43 jours
<i>Fulvestrant</i> 500 mg/mois	CYP3A4 minoritaire		Entre 25.1 et 16.3 ng/ml	50 jours

Table 4 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-œstrogènes

3) Anti-aromatases

Les anti-aromatases agissent par inhibition de la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Ils sont indiqués dans le cancer du sein hormonosensible chez la femme ménopausée.

a) *Anastrozole*

L'anastrozole est un inhibiteur non stéroïdien hautement sélectif de l'aromatase.

A une posologie de 1 mg/j, il permet une réduction de la synthèse d'œstrogènes de 80% des valeurs normales.

Son Tmax est de 2h après administration orale. L'état d'équilibre des concentrations est atteint en 7 à 10 jours et les concentrations moyennes alors observées sont de 34.2 ng/ml. Il se lie à environ 40% aux protéines plasmatiques.

La demi-vie plasmatique de l'anastrozole est de 40 à 50h. Sa voie de métabolisation principale est la N-déalkylation ; moins de 10% de l'anastrozole est éliminé sous forme inchangée dans les urines (46) (47).

Il a été mis en évidence une contribution du CYP3A4 prédominante et du CYP2C8 ainsi que des UGT1A4 et 2B7 minoritaire. L'anastrozole est également substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'anastrozole est transporté par des transporteurs de solutés (solute carrier) et plus spécifiquement par le SLC38A7 (48).

b) Létrozole

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien compétitif de l'aromatase.

La posologie recommandée est de 2.5 mg/j ce qui permet une diminution des concentrations sériques d'estrone et d'œstradiol de 78%.

Le létrozole est rapidement et totalement absorbé avec un Tmax de 1 à 2h et une Cmax moyenne de 129 ng/ml et la concentration moyenne à l'état d'équilibre est de 85.6 ng/ml. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 60%.

La voie d'élimination majeure du létrozole est la biotransformation en son métabolite inactif, le carbinol, par les CYP2A6 et 3A4. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 42h environ (49).

c) Exémestane

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté à l'androstènedione, substrat naturel de cette enzyme.

Une dose de 25 mg/j permet la réduction de l'activité de l'aromatase de 98% dans l'ensemble de l'organisme.

L'exémestane est rapidement absorbé avec un Tmax de 1 à 2h et une Cmax de 18 ng/ml. Sa biodisponibilité n'est pas connue mais limitée par un effet de premier passage hépatique important. Sa concentration moyenne à l'état d'équilibre est de 4.1 ng/ml.

L'exémestane subit une oxydation par les CYP4A11 et 1A en 17-hydroxy-exémestane actif, mais dont l'activité est négligeable en raison de ces faibles concentrations. Il est ensuite transformé en métabolites inactifs via le CYP3A4 et l'UGT2B17.

Il est pris en charge par des transporteurs de la famille des « organo anion transporter » (OAT) et plus spécifiquement par le OATP1B1 (50) (51).

AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées [IC95%] (CV %)	Demi-vie
<i>Anastrozole</i> 1 mg/j	N-déalkylation CYP3A4, CYP2C8 UGT1A4 et UGT2B7	SLC38A7	34.2 ng/ml [0-132.1] (16)	40 à 50h
<i>Létrozole</i> 2.5 mg/j	CYP2A6 et CYP 3A4		85.6 ng/ml [0-349] (16)	42h
<i>Exémestane</i> 25 mg/j	CYP4A11, CYP1A, CYP3A4 UGT 2B17	OATP1B1	4.1 ng/ml [1.3-38.1] (16)	24h

Table 5 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-aromatase

B. Hormonothérapie du cancer de la prostate

1) Principes de l'hormonothérapie chez l'homme

L'objectif de l'hormonothérapie est de bloquer l'action des androgènes, soit de manière directe, soit en bloquant sa production.

Celle-ci commence au niveau hypothalamique avec la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH). La LH-RH va ensuite stimuler la sécrétion des gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH va finalement stimuler la sécrétion de testostérone testiculaire par les cellules de Leydig (**figure 14**) (41).

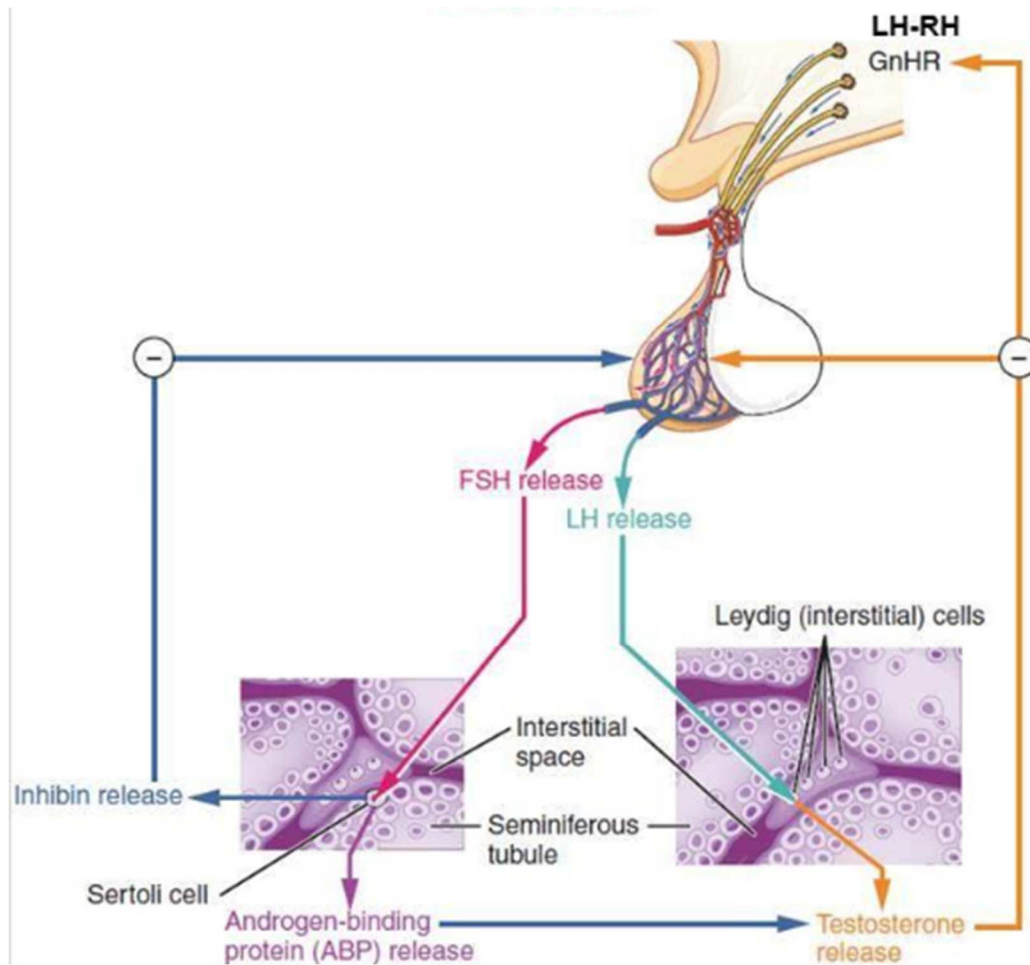


Figure 14 : Régulation de la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdiennes chez l'homme (41)

Au niveau cellulaire la testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -réductase. La DHT va ensuite se fixer sur son récepteur en entraînant un changement de conformation de celui-ci, conduisant à la formation d'homodimères puis à sa translocation vers le noyau activant la transcription des gènes cibles (**figure 15**) (52).

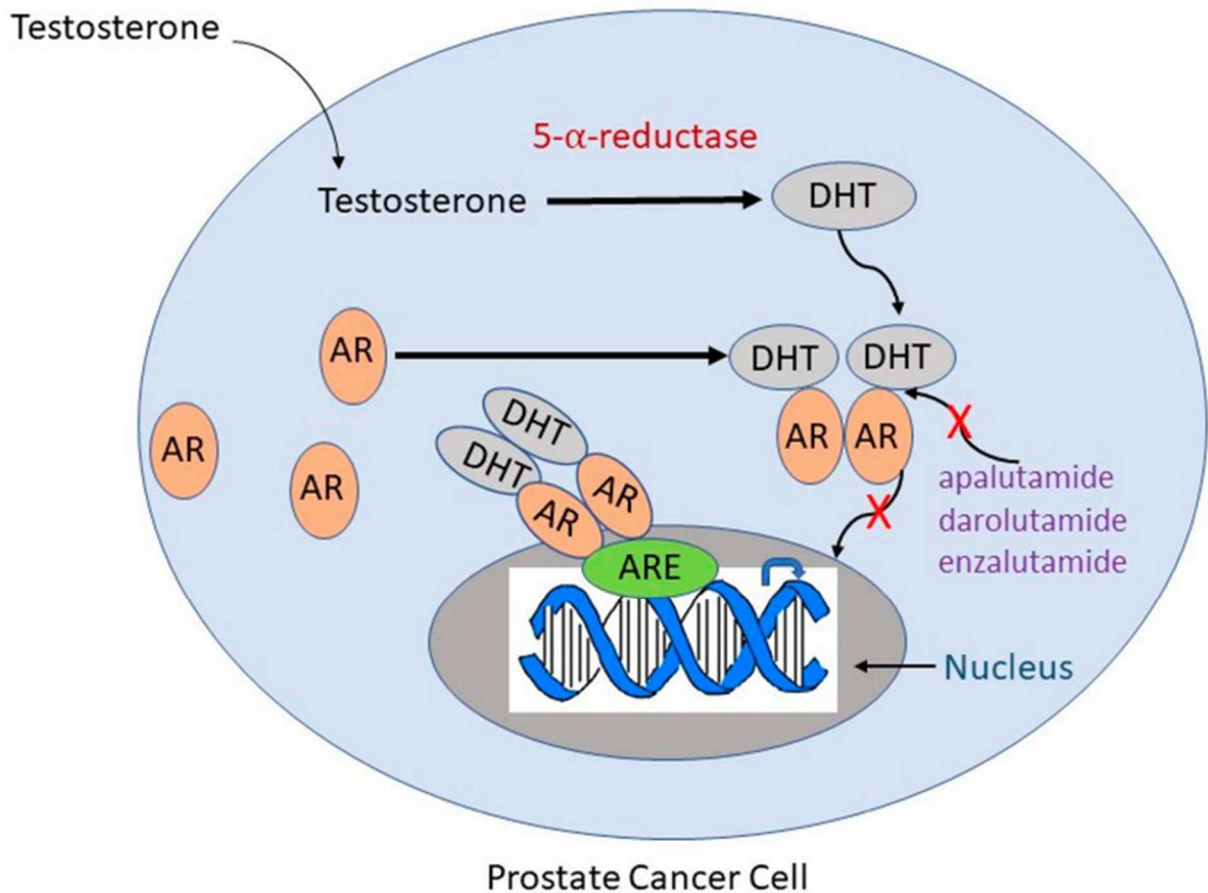


Figure 15 : Action cellulaire de la testostérone et mécanisme d'action des médicaments anti-androgènes (52)

Le blocage de l'action des androgènes pourra donc être atteint soit par blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire via les analogues et les antagonistes de la LH-RH, soit par l'inhibition de la synthèse des androgènes, soit par inhibition de l'action de la testostérone au niveau cellulaire.

2) Anti-androgènes

a) *Abiratérone*

L'abiratérone, rapidement transformé *in vivo* depuis l'acétate d'abiratérone, est un inhibiteur sélectif du CYP 17A1 (la 17 α -hydroxylase/17,20lyase) enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules.

A la dose recommandée de 1000 mg/j en une seule prise, l'abiratérone est rapidement absorbée avec un Tmax d'environ 2h. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre sont de 226 ng/ml, une accumulation d'abiratérone est également observée lors de l'équilibre. L'abiratérone

est fortement liée aux protéines plasmatiques (>99%), principalement à l'albumine et à l' α 1-glyco-protéine.

L'acétate d'abiratérone est transformé dans le foie en abiratérone via des réactions d'hydroxylation, d'oxydation et de sulfonation (SULT2A1) et ne semble pas impliquer de cytochromes P450. Cependant, l'acétate d'abiratérone est également métabolisé en sulfate d'abiratérone et N-oxyde-abiratérone via le CYP3A4. Bien qu'inactifs, ces métabolites représentent approximativement 43% de l'exposition totale d'abiratérone. Une inhibition ou une induction de ce cytochrome pourrait donc entraîner respectivement une augmentation ou une diminution de l'exposition à l'abiratérone active. La P-gp ne semble pas impliquée dans le transport de l'acétate d'abiratérone et de l'abiratérone.

La demie vie plasmatique de l'abiratérone est d'environ 15h. Après administration de 1000mg de C¹⁴-acétate d'abiratérone, 88% de la dose est retrouvée dans les selles et 5% dans les urines. (53) (54).

b) Enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur compétitif de la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibant ainsi la translocation vers le noyau. Il inhibe également la fixation du récepteur à l'ADN et donc la transcription.

La posologie recommandée est de 160 mg/j en une prise et sa biodisponibilité est estimée à 84.2% au minimum. Le Tmax est de 2h environ et l'état d'équilibre est atteint au bout d'un mois en moyenne.

La Cmax moyenne à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16.6 μ g/ml et 12.7 μ g/ml.

L'enzalutamide est fortement métabolisé. Ces deux métabolites principaux sont un dérivé de l'acide carboxylique inactif et le N-desméthyl-enzalutamide actif. La formation de ces deux métabolites implique le CYP2C8 et le CYP3A4/5.

Des données *in vitro* indiquent que ni l'enzalutamide ni son métabolite actif ne sont substrats de la P-gp, de BCRP (breast cancer resistance protein), de l'OCT1 ou des OATP1B1/1B3.

La demi-vie de l'enzalutamide est estimée à 5.8 jours (55).

c) Apalutamide

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes. Il se lie directement au domaine de liaison du ligand, empêche la translocation du récepteur vers le noyau et ralentit la transcription.

A la dose recommandée de 240 mg/j en une seule prise, l'état d'équilibre est atteint en 4 semaines en moyenne. La C_{max} à l'état d'équilibre est de 6 µg/ml, les fluctuations quotidiennes sont faibles avec un ratio moyen des valeurs max/min de 1.63. Le métabolite majeur de l'apalutamide, le N-desméthyl-apalutamide possède une C_{max} moyenne de 5.9 µg/ml et un ratio moyen des valeurs max/min de 1.27. Le T_{max} moyen est de 2h et sa biodisponibilité orale moyenne est d'environ 100%.

Comme l'enzalutamide, l'apalutamide est métabolisé en sa forme N-desméthylée et en un dérivé de l'acide carboxylique inactif par les CYP2C8 et 3A4. Après une prise unique d'apalutamide, la contribution du CYP2C8 est estimée à 58% et celle du CYP3A4 à 13%. Cependant, ces valeurs à l'état d'équilibre changent à respectivement 40 et 37% en raison d'un phénomène d'auto-induction du CYP3A4 par l'apalutamide, .

Les données *in vitro* ne montrent aucune implication de BCRP, d'OATP1B1/1B3 et l'apalutamide ne semble pas non plus être substrat de la P-gp.

La demi-vie d'élimination de l'apalutamide à l'état d'équilibre est d'environ 3 jours. (56)

d) Darolutamide

Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes se liant avec une forte affinité au domaine de liaison du ligand du récepteur. Il inhibe donc de façon compétitive la liaison des androgènes sur celui-ci, empêchant ainsi la translocation vers le noyau et la transcription des gènes cibles.

Le darolutamide se compose de deux diastéréoisomères, le (S,R)-darolutamide et le (S,S')-darolutamide s'interconvertissant via le céto-darolutamide, principal métabolite actif circulant.

La dose recommandée de darolutamide est de 1200 mg/j répartie en deux prises de 600 mg au cours des repas. La biodisponibilité absolue à jeun est de 30%, augmentée d'un facteur 2 à 2.5 s'il est administré pendant un repas. Le pic de concentration plasmatique à l'état d'équilibre est de 4.79 ng/ml avec un T_{max} de 3 à 4h.

Le deux diastéréoisomères se lient modérément aux protéines plasmatiques (92%) tandis que le céto-darolutamide se lie fortement avec plus de 99% de taux de liaison.

Comme dit précédemment, les deux diastéréoisomères sont capables de s'interconvertir via le céto-darolutamide. A l'état d'équilibre, la biotransformation est largement en faveur de l'isomère (S,S') avec un ratio de 1/9 par rapport à l'isomère (S,R). Après administration d'une dose unique de 300mg de C¹⁴-darolutamide, le céto-darolutamide présente une exposition plasmatique totale environ 2 fois supérieure à celle du darolutamide. Ensemble, ces deux molécules représentent 87.4% de la radioactivité émise par le carbone 14.

Le darolutamide est majoritairement métabolisé par métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4 et par glucuronoconjugaison médiée essentiellement par l'UGT1A9 et 1A1.

En outre le darolutamide est substrat de la P-gp et de BCRP.

La demi-vie effective du darolutamide est d'environ 18 à 20h. Les deux diastéréoisomères présentent des demi-vies différentes soit 9 heures pour le (S,R)-darolutamide et 22h pour le (S,S')-darolutamide (57).

e) Bicalutamide

Le bicalutamide est un anti-androgène non stéroïdien qui inhibe de façon spécifique le récepteur aux androgènes.

La dose recommandée de bicalutamide est de 50 mg/j.

Son activité repose quasi-exclusivement sur le (R)-énantiomère avec une faible activité du (S)-énantiomère. Lors de l'absorption, les concentrations de (R)-bicalutamide étaient 10 fois plus élevées au bout d'une heure que les concentrations de (S)-bicalutamide, ce qui suggère un fort effet de premier passage hépatique sur le (S)-énantiomère. Il est important de noter qu'à l'état d'équilibre, les concentrations de l'énantiomère R sont jusqu'à 100 fois plus élevées que celles de l'énantiomère S.

La biodisponibilité orale est bonne, évaluée entre 72 et 100% à faible dose. Le Tmax est de 23.4h pour l'énantiomère R et de 20.7 h pour l'énantiomère S avec des C max de respectivement 734 ng/ml et de 84 ng/ml. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 8.85 ng/ml.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du (R)-bicalutamide est de 99.4%

Le (R)-bicalutamide est fortement métabolisé par métabolisme oxydatif principalement médié par le CYP3A4. Le (S)-bicalutamide est quant à lui métabolisé par glucuronidation.

La demie vie du (R)-bicalutamide à l'état d'équilibre est de 7.4 jours (58).

f) Cyprotérone

Nous ne détaillerons pas la cyprotérone dans cette thèse du fait de la forte diminution de son utilisation dans les cancers ainsi que du manque de données sur son métabolisme ; celui-ci n'étant pas totalement élucidé, il nous serait impossible de conclure quant aux potentielles interactions entre cette molécule et les cannabinoïdes.

AMM	Ezymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Concentrations observées	Demie vie
<i>Abiratérone</i> 1000 mg/j	CYP3A4 SULT2A1 UGT1A4/ 1A3		226 ± 178ng/ml	15h
<i>Enzalutamide</i> 160 mg/j	CYP2C8 CYP3A4		Enz : 16.6 µg/ml (CV = 23%) N-d-Enz : 12.7 µg/ml (CV = 30%)	5.8 jours
<i>Apalutamide</i> 240 mg/j	CYP2C8 CYP3A4	Substrat de la P-gp	Apa : 6 µg/ml (CV=28%) N-d-Apa : 5.9 µg/ml (CV = 18%)	3 jours
<i>Darolutamide</i> 1200 mg/j	CYP3A4 UGT1A1/1A9	Substrat de la P-gp et de BCRP	Cmax = 4.79 ng/ml (CV=30.9)	18 à 20h
<i>Bicalutamide</i> 50 mg/j	CYP3A4		Css 8.85 µg/ml (1.38–21.7)	7.4 jours

Table 6 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-androgènes

3) Analogues et antagonistes de la LH-RH

Les antagonistes de la LH-RH (dégarélix) et les agonistes de la LH-RH (goséreléline, triptoréline et leuproréline) sont des peptides qui sont dégradés *in vivo* par des endopeptidases. Ils n'ont, de ce fait, pas d'interaction connue avec les déterminants cinétiques d'intérêt pharmacologique (enzymes, transporteurs, etc.) à titre de substrat, inducteurs ou inhibiteurs.

Le rélugolix est un antagoniste de la LH-RH non-peptidique.

Il se lie de manière compétitive à son récepteur empêchant ainsi la liaison de la LH-RH sur celui-ci et bloquant la transmission du signal et la sécrétion de LH et de FSH.

Le schéma posologique du rélugolix est composé d'une dose de charge de 360 mg le premier jour puis de 120 mg quotidien en une prise.

Le rélugolix est rapidement absorbé par voie orale avec un Tmax de 2.25 heures pour une Cmax de 215 ng/ml après dose de charge et de 70 ng/ml après dose d'entretien. Sa biodisponibilité absolue est de 11.6%. L'absorption du rélugolix semble être principalement médiée par la P-gp intestinale dont il est substrat.

A l'état d'équilibre, atteint environ au 7^{ème} jour du traitement avec dose de charge, les concentrations moyennes de rélugolix sont de 17 ng/ml avec des résiduelles observées de 10.7 ng/ml.

Le rélugolix est moyennement lié aux protéines plasmatiques avec des taux compris entre 68 et 71%. Il se lie essentiellement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l' α 1-glycoprotéine.

Les études du métabolisme du rélugolix *in vitro* mettent en évidence un métabolisme oxydatif au niveau hépatique impliquant fortement les CYP450. Deux métabolites oxydatifs majoritaires appelés métabolite-A et métabolite-B ont été identifiés comme produits respectivement par le CYP3A4/5 (45%) et le CYP2C8 (37%). Une implication mineure (<1%) du CYP2C19 a été observée.

Environ 20% du rélugolix absorbé sont éliminés dans les urines sous forme inchangée et 80% environ sont éliminés sous formes de métabolites via les différentes voies de biotransformation. Au total, 38% de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolite A ou B dans les fèces ou les urines. Un métabolite-C (51%) a été identifié comme produit de la flore intestinale et reflète le médicament non absorbé. La demie vie d'élimination du rélugolix est de 61.5 heures (59).

AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées [IC95%] (CV%)	Demie vie
<i>Rélugolix</i> 360 mg le 1 ^{er} jour puis 120 mg/j	CYP3A4/5 (45%) CYP2C8 (37%)	P-gp	C _{max} _{360mg} : 215(±184) ng/ml C _{max} _{120mg} : 70 (±65) ng/ml C _{ss} 17.0 (±7) ng/ml C _{min} 10.7 (±4) ng/ml	61.5 h

Table 7 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt du rélugolix

Chapitre 3 : potentiel d'interaction des cannabinoïdes

I. Evaluation du potentiel d'interaction du cannabis

A. Evaluation de l'inhibition et de l'induction des cytochromes P450 par les cannabinoïdes

Il y a encore peu de données précises sur la pharmacocinétique des cannabinoïdes et sur les concentrations moyennes ou maximales observées lors de leur consommation. De plus, l'usage récréatif et l'apparition de compléments alimentaires ou de médicaments de phytothérapie à base de cannabis rendent la prédiction de ces paramètres d'autant plus difficile qu'on ne peut contrôler réellement la quantité consommée.

Nous avons essayé dans le premier chapitre de cette thèse de recenser les données pharmacocinétiques d'intérêt qui nous permettent d'estimer les concentrations attendues selon les doses administrées et la voie d'administration.

Cela nous donne des C_{max} 162.2ng/ml (soit 0.51 μ M) pour 33.8 mg de THC fumé au maximum ; et une C_{max} de 221.1ng/ml (soit 0.70 μ M) pour le CBD à 800mg par voie orale.

(L'ensemble des concentrations ainsi obtenues sont disponibles dans les **tables 1 et 2** pages 31 et 32.)

1) Evaluation *in vitro*

L'article le plus pertinent est un article de *Nasrin et al.*(27) qui étudie le potentiel d'interaction des cannabinoïdes et de leurs métabolites sur 7 CYP450 d'intérêt majeur. L'étude est réalisée sur les lignées cellulaires HEK 293 (HEK : Human Embryonic Kidney) et HLM (Human Liver Microsome) surexprimant les cytochromes-P450 en présence des différents cannabinoïdes étudiés à différentes concentrations ainsi que de substrats typiques pour chaque cytochrome.

Dans cette étude, les cannabinoïdes étudiés sont le THC, le CBD et leurs métabolites principaux : le cannabinoïde (CBN), le 11-OH-THC, le THC-COOH et le THC-COO-gluc. Les substrats utilisés pour évaluer l'activité de chaque cytochrome sont : la phénacétine pour le CYP 1A2, le bupropion pour le CYP2B6, l'amodiaquine pour le CYP2C8, le diclofénac pour

le CYP 2C9, l'oméprazole pour le CYP2C19, le dextrométorphan pour le CYP2D6, le chlorzoxazone pour le CYP2E1 et le midazolam pour le CYP3A4.

Chaque cannabinoïde, à des concentrations de 1 et 10 μ M, était testé sur les cellules HEK293 en présence des substrats de chaque CYP450 concerné. L'activité des CYP450 mesurée était ensuite comparée avec l'activité de ces CYP450 en l'absence des cannabinoïdes (figure 16).

Le THC à 10 μ M montrait une décroissance de l'activité relative des CYP450 approximativement de 50%, incluant le CYP1A2 (35%), le CYP2B6 (50%), le CYP2C9 (48%), le CYP2D6 (50%) et le CYP2C19 (51%) (fig. 16A).

Le CBD à 10 μ M a montré une réduction de l'activité relative supérieure à 50% pour tous les CYP450 testés à l'exception du CYP2C8. A des concentrations de 1 μ M, les niveaux d'activité observés étaient de 45% pour le CYP1A2, 50% pour le CYP2B6, 49% pour le CYP2E1 et 47% pour le CYP3A4 (fig. 16E).

Une inhibition de l'activité similaire à celle du THC était observée pour le 11-OH-THC à 10 μ M sur les CYP2B6, CYP2C9 et CYP2D6 (allant de 27 à 48%) (fig. 16B)

Le CBN à 10 μ M a montré une réduction de l'activité des CYP2B6, CYP2C9 et CYP2E1 de 75%, 55% et 80% et une réduction de 77% pour le CYP2E1 à 1 μ M. (fig. 16F)

Le THC-COO-Glu à 10 μ M a montré une diminution d'activité de 25 à 49% pour les CYP2B6, CYP2C9 et CYP2D6 (fig. 16D)

Enfin, aucune réduction d'activité des CYP450 significative n'a été montrée pour le THC-COOH. (Fig.16C)

Cette première évaluation de l'inhibition des CYP450 *in vitro* montre un potentiel d'interaction plus fort pour le CBD que pour le THC et met en évidence le rôle de leurs métabolites dans leur profil d'interaction.

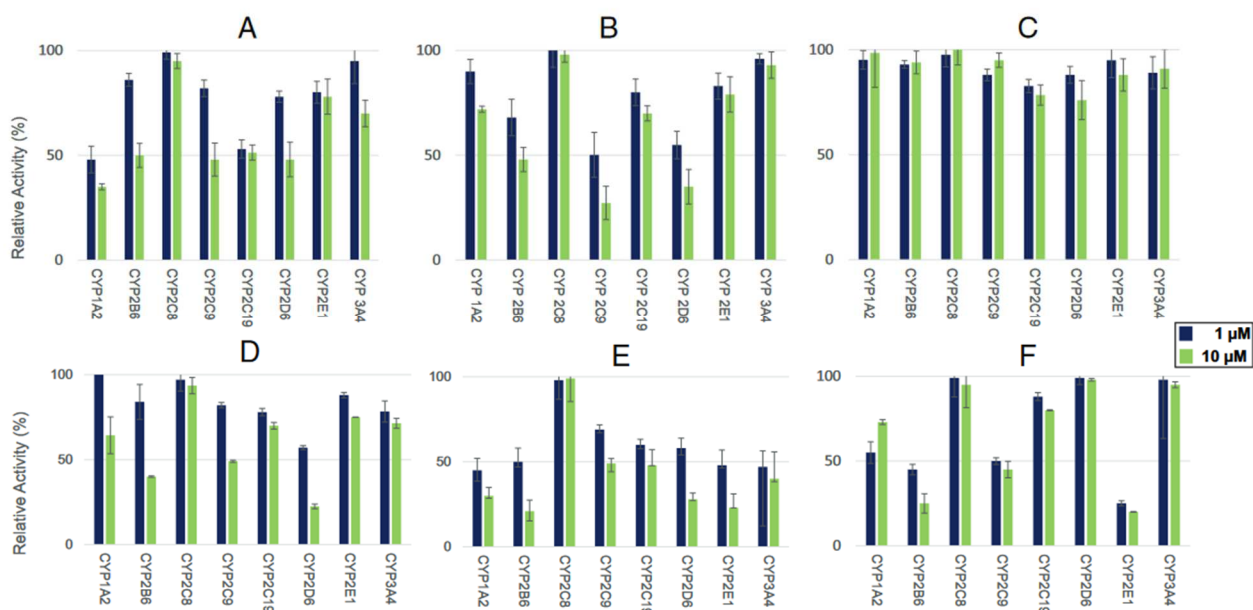


Figure 16 : *Activité relative des CYP450 dans des microsomes de cellules HEK293 surexprimant les CYP450 d'intérêt lors de l'exposition aux cannabinoïdes. (27)*

Pour chaque CYP450 présentant une inhibition supérieure à 50%, une investigation supplémentaire a été réalisée à des doses de cannabinoïdes allant de 0.5 à 100μM dans le but de déterminer leur IC50 (concentrations inhibant 50% de l'activité de l'enzyme) sur chaque enzyme. Ceci a été fait sur des microsomes de cellules HEK293 et sur les HLMs.

Les IC50 corrigées ainsi trouvées étaient :

pour le THC :

- de 0.12 à 0.47μM dans les microsomes HEK293,
- de 0.21 à 0.91μM dans les HLMs,

pour le CBD :

- de 0.037 à 0.22μM dans les microsomes HEK293,
- de 0.14 à 0.67μM dans les HLMs.

Les résultats complets se trouvent en **annexe 6**.

Il est à noter que les valeurs d'IC50 ainsi obtenues sont proches des Cmax observées pour le THC et le CBD, comme vu dans les études cliniques présentées précédemment (voir **table 1** et **2**).

L'article fournit ensuite une estimation des rapports d'AUC *in vivo* après administration de 40 mg de THC par voie orale, 54 mg de THC inhalé, 800mg de CBD par voie orale et 20 mg de CBD inhalé.

Pour rappel les doses maximales de l'expérimentation de l'ANSM étaient de 40 mg de THC par jour et de 120 mg de CBD par jour. La posologie maximale des spécialités à base de CBD disponibles en officine et en CBD shops est de 50 mg par jour. Les posologies existantes les plus élevées sont celles de l'Epidyolex, pouvant atteindre un maximum de 25 mg/kg/j. Enfin les doses de THC et de CBD contenues dans les formes illicites sont très variables, pouvant aller jusqu'à environ 250 mg de THC et 50 mg de CBD par cigarette, et dépendant fortement des habitudes de consommation des patients.

Il estime les rapports d'AUC intrahépatocytaires, simulant l'effet de premier passage hépatique (AUC_{hep}) et les rapports d'AUC systémiques (AUC_{sys}) calculés à partir des concentrations libres plasmatiques. Ces valeurs supposent que le médicament est exclusivement éliminé via le cytochrome P450 concerné.

Enzyme	THC			CBD		
	Oral AUCR _{hep}	AUCR _{sys}	Inhaled AUCR _{sys}	Oral AUCR _{hep}	AUCR _{sys}	Inhaled 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

Table 8 : Prédiction des interactions médiées par les CYP450 *in vivo* après administration orale ou inhalée de THC ou de CBD d'après Nasrin et al.(27)

Une interaction est considérée comme cliniquement significative lorsque le rapport d'AUC est supérieur à 2 (inhibition modérée) ou 5 (inhibition forte).

Selon les données de ce tableau seul le CBD par voie orale provoque une augmentation cliniquement significative des AUC pour un médicament intégralement métabolisé par le CYP2E1. Les rapports d'AUC sont donc surévalués car l'élimination de la plupart des médicaments se fait par plusieurs voies.

Il faut également noter que ces valeurs sont mesurées en prenant en compte les Cmax aux doses données, les concentrations moyennes sont donc nettement inférieures et le potentiel d'inhibition se retrouve ainsi diminué.

De plus, nous avons vu précédemment que le CBD par voie orale est sujet à une grande variabilité de biodisponibilité (6 à 20%) ; ces variations pourraient donc avoir un impact sur l'intensité et la fréquence des interactions entre le CBD et les médicaments.

Une autre étude de *Nasrin et al.*(60) étudie l'effet du CBD et du 7-OH-CBD sur le métabolisme de la nicotine, médié principalement pas le CYP 2A6, d'abord en la transformant en cotinine (CYP2A6 et 2B6) puis en trans-3'-hydroxycotinine (3HC) (par le CYP2A6). La nicotine est également métabolisée en norcotinine par les CYP2A6 et 2B6. Les valeurs d'IC50 corrigées pour le CBD pour la transformation de la nicotine en cotinine et norcotinine et de la cotinine en 3HC sont de respectivement 0.27 ± 0.060 , 0.23 ± 0.14 , et $0.21 \pm 0.14\mu\text{M}$ pour le CYP2A6 ; et 0.26 ± 0.17 et $0.029 \pm 0.0050\mu\text{M}$ pour la formation de cotinine et de norcotinine pour le CYP2B6.

2) Evaluation *in vivo*

Il existe encore peu d'études *in vivo* qui étudient spécifiquement l'effet des cannabinoïdes sur les cytochromes. Nous nous appuyerons ici essentiellement sur des case-reports et sur un article de Bansal et al. (61) que nous détaillerons pour chaque cytochrome incriminé.

a) Article de Bansal et al (61)

L'étude de Bansal est un essai randomisé croisé en double aveugle dans lequel étaient administrés à 18 volontaires sains un brownie placebo, un brownie contenant CBD et THC et un brownie contenant seulement du THC. Chaque bras était espacé d'une semaine de *washout*. L'essai a inclus 11 hommes et 7 femmes d'une moyenne d'âge de 30 (± 7) ans, de poids de $78 \pm 12\text{kg}$ et de surface corporelle de $25 \pm 2 \text{ m}^2$. La médiane de la dernière prise de cannabis était de 93 jours et aucun des volontaires ne prenait de médicament connu pour altérer la fonction des cytochromes P450.

Les doses de cannabis étudiées étaient telles que :

- 20 mg de THC,
- 20 mg de THC et 640 mg de CBD,

- un placebo.

Ces doses étaient administrées sous forme de brownie, suivi une demi-heure plus tard de l'administration d'un cocktail de médicaments substrats typiques des CYP450 étudiés à doses thérapeutiques. Des échantillons de sang étaient prélevés avant l'administration du brownie et 15 minutes, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 heures après l'administration des médicaments substrats. Des échantillons d'urines étaient prélevés et répartis en groupes de 0 à 6h, 6 à 12h et 12 à 24h après l'administration du cocktail médicamenteux.

Les médicaments substrats utilisés étaient : la caféine pour le CYP1A2, le losartan pour le CYP2C9, l'oméprazole pour le CYP2C19, le dextrométhorphan pour le CYP2D6 et le midazolam pour le CYP3A4.

Dans cette étude, le THC seul n'a montré aucune action sur l'activité des CYP450 étudiés, il n'y a pas eu de modification significative des AUC des médicaments circulants ou de leurs métabolites ni de leurs demi-vies.

L'évaluation a ensuite été complétée par une simulation via un modèle PBPK (modèle pharmacocinétique physiologique) à des doses plus proches de la réalité telles que 20 et 640 mg de CBD deux fois par jour pendant 7 jours (état d'équilibre).

Les résultats de cette étude sur le potentiel inhibiteur du CBD sur les CYP450 est détaillé ci-dessous et complété par d'autres études et cases report pour chaque cytochrome incriminé. Nous nous penchons ici également sur des isoformes non étudiées par Bansal que sont les CYP2E1 et 2B6.

b) CYP2C19

Bansal évalue ici les AUC de l'oméprazole et de son métabolite principal, le 5-hydroxy-oméprazole (5-OH-OMP) formé à plus de 90% via le CYP2C19. L'administration du brownie THC-CBD provoque une augmentation de l'AUC de l'oméprazole de 201% et de sa Cmax de 81%, l'AUC du 5-OH-OMP est diminuée de 50% et aucune modification de la demi-vie de l'oméprazole n'a été relevée.

Une méta-analyse de *Patsalos et al.* (62) met en évidence une interaction du CBD à 750 mg deux fois par jour avec le norclobazam, métabolite actif principal du clobazam, lui-même métabolisé principalement par le CYP2C19. Des augmentations de la Cmax et de l'AUC ont été observées avec des rapports de respectivement 3.39 [2.61-4.39] et 3.38 [2.62-4.36] [IC90%].

La simulation du modèle PKPB prédit un rapport d'AUC de l'oméprazole proche de 9 lors de deux prises journalières de 640mg de CBD pendant 7 jours.

A ces doses, le CBD semble donc provoquer une inhibition modérée à forte du CYP2C19. Le risque d'interaction serait donc négligeable aux doses étudiées par l'ANSM (120 mg/j) ou aux doses disponibles en pharmacie ou dans le commerce (50 mg/j) ; il serait cependant à prendre en compte à forte doses, comme dans le cas de l'Epidyolex, pour de forts substrats du CYP2C19.

c) CYP2C9

Les seules données *in vivo* disponibles sur l'inhibition du CYP2C9 par les cannabinoïdes sont celles de Bansal ; le substrat choisi ici est le losartan, métabolisé à environ 80% par le CYP2C9 en son acide carboxylique (LOS-COOH).

Une augmentation de l'AUC et de la Cmax du losartan de respectivement 63 et 77% a été observée parallèlement à une diminution de 30% de l'AUC du LOS-COOH ; aucun effet sur la demi-vie d'élimination du losartan n'a été relevé.

Le modèle PKPB de semble pas mettre en évidence d'augmentation cliniquement significative des rapports d'AUC du losartan même à la dose de 640 mg de CBD deux fois par jour pendant 7 jours.

L'effet inhibiteur du CBD à ces doses ne semble pas cliniquement significatif pour un fort substrat du CYP2C9 ; il est à noter qu'il pourrait tout de même l'être à des doses plus importantes.

d) CYP2D6

Le substrat choisi par Bansal pour le CYP2D6 est le dextrométhorphan (DXM), métabolisé à plus de 90% en dextrophan (DOR) par le CYP2D6, puis en DOR-glucuronide par les UGT ou en 3-hydroxymorphinan par le CYP3A4.

Aucune modification d'AUC, de Cmax ou de demi-vie n'a été observée. Cependant une diminution du rapport d'AUC du DOR/DOR-glucuronide de 44% a été relevée, ainsi qu'une diminution de 55% de la clairance du DOR-glucuronide et une augmentation du rapport d'AUC DOR/DEX ; tout ceci est en faveur d'une potentielle inhibition des UGT par le CBD, que nous détaillerons plus bas.

Un case report d'une patiente traitée par tamoxifène (63) pour un cancer du sein bilatéral recevant 40mg de CBD par jour a montré une augmentation des taux d'endoxifène de 18.75% après l'arrêt du CBD et un *washout* de 60 jours.

Bien que Bansal ne mette pas en évidence d'effet inhibiteur du CBD sur le CYP2D6, le case report présenté semble être en faveur de celle-ci ; il est à noter que cette augmentation pourrait également être liée à une inhibition du CYP3A4.

La simulation du modèle PBPK ne prédit pas de modification d'AUC du dextrométhorphan lors de la prise prolongée de 640mg de CBD deux fois par jour.

Néanmoins les variations des concentrations d'endoxifène ne sont pas considérées comme cliniquement significatives à 40mg de CBD par jour. Elles pourraient cependant l'être à des doses élevées comme avec l'Epidyolex.

e) CYP3A4

Les données quant à l'inhibition du CYP3A4 par les cannabinoïdes présentent des discordances majeures. En effet un modèle PBPK (*assessment report* du CBD (Epidyolex®)) prédit, lors de la simulation avec le midazolam, un rapport d'AUC de 9 alors que l'étude clinique citée par Patsalos (62) montre un rapport d'AUC proche de 1. De plus, Patsalos cite une autre étude clinique dans laquelle l'AUC et la Cmax du clobazam (substrat du CYP3A4) ne sont augmentées que de 21 et 20% respectivement, ce qui ne constitue pas une interaction cliniquement significative.

L'étude de Bansal utilise également le midazolam comme substrat du CYP3A4, métabolisé à plus de 90% en 1'-hydroxy-midazolam, ensuite glucuronidé par les UGT. Le brownie CBD-THC entraîne une légère augmentation de l'AUC et de la Cmax du midazolam de respectivement 58 et 26% sans effet sur sa demi-vie. Cependant, l'AUC du 1'-hydroxy-midazolam est augmentée de 72%, et sa clairance ainsi que celle du 1'-hydroxy-midazolam-glucuronide sont diminuées respectivement de 53 et 74% ; ceci est une nouvelle indication de l'effet inhibiteur des cannabinoïdes sur les UGT.

Le modèle PKPB qui en découle prédit un rapport des AUC du midazolam de 7 lors d'une exposition de 640mg de CBD deux fois par jour pendant une semaine.

Des cases reports d'interaction avec des substrats du CYP3A4 sont également en faveur d'une interaction avec le CBD.

Le premier, présenté par *Wiemer et al.* (64), est le cas d'une patiente de 6 ans et demi traitée par 0.3mg/kg/j d'évérolimus, substrat du CYP3A4, permettant d'atteindre des concentrations à l'état d'équilibre stable entre 4 et 5µg/L. Un traitement par 200mg de CBD par jour (8.2mg/kg/j) a été progressivement initié. Après 6 semaines de traitement, les concentrations d'évérolimus observées étaient d'environ 12µg/L, continuant à augmenter (jusqu'à 16µg/L) même après la diminution de moitié de la dose d'évérolimus. La dose de CBD a progressivement été augmentée jusqu'à 500mg/j (20.4mg/kg/j) et les concentrations plasmatiques d'évérolimus étaient instables, variant entre 1.7 et 12.3µg/L. Ces variations des concentrations plasmatiques d'évérolimus ont été imputées à l'action inhibitrice du CBD vis-à-vis du CYP3A4.

Le second, présenté par *Leino et al.* (65), est le cas d'une patiente de 32 ans recevant 5 mg de tacrolimus deux fois par jour avec des concentrations sériques moyennes de 6.1ng/ml (3.9-8.4) et une créatinine sérique de 1.2 mg/dl, marqueur de la toxicité du tacrolimus. Lui ont ensuite été administrés 20mg/kg/j de CBD (soit 2000mg en deux prises quotidiennes) suivant une augmentation progressive des doses sur 10 jours. Quatorze jours après l'initiation, une toxicité du tacrolimus a été observée avec une créatinine sérique de 1.92mg/dl et un pic à 2.4mg/dl 24 jours après l'initiation. Les doses de tacrolimus ont donc été diminuées à 3mg deux fois par jour, permettant d'atteindre 13.3ng/ml de tacrolimus sérique et 2.0mg/dl de créatinine sérique. La dose a finalement été ajustée à 1mg de tacrolimus par jour, répartie en deux prises, permettant d'atteindre une tacrolémie moyenne de 5.4ng/ml et une créatininémie de 1.3mg/dl. Ces valeurs suggèrent une augmentation des concentrations circulantes de tacrolimus d'au moins 3 fois par rapport aux valeurs normales lors d'un traitement concomitant par CBD à haute dose. Le tacrolimus étant métabolisé à plus de 90% par le CYP3A4, il est probable que cette interaction passe par l'inhibition de celui-ci par le CBD.

L'hypothèse avancée pour expliquer ces discordances est qu'elles pourraient être imputées au caractère multisite du CYP3A4. Hors selon Oda (66), les K_i des inhibiteurs du 3A4 pour le tacrolimus sont similaires aux K_i mesurés avec le midazolam et la testostérone rejetant ainsi cette hypothèse. Ces discordances restent inexpliquées.

Le pouvoir inhibiteur du CBD est donc incertain mais supposé être limité pour des doses faibles (étude de l'ANSM, vente libre, OTC...). Il sera néanmoins à considérer avec prudence pour des fortes doses de CBD (ex : Epidyolex).

f) CYP1A2

Bansal choisit ici la caféine comme substrat du CYP1A2, métabolisée à plus de 80% par ce dernier en paraxanthine. L'administration du brownie THC-CBD a provoqué une augmentation de l'AUC de la caféine de 32% et une augmentation de sa demi-vie de 39% ; aucun effet n'a été observé sur la Cmax de la caféine ou sur le rapport d'AUC entre la paraxanthine et la caféine.

Il est à noter que le modèle PKPB utilisé par Bansal prédisait une augmentation du rapport d'AUC de la caféine d'environ 3 fois supérieure pour une dose unique de 640mg de CBD. En outre, le modèle prédit une multiplication des rapports d'AUC de plus de 2 pour deux administrations quotidiennes de 20mg de CBD et d'environ 5 pour deux administrations quotidiennes de 640mg de CBD. N'ayant pas réussi à prédire fidèlement les augmentations d'AUC lors de l'expérimentation, les données du modèle sont donc à considérer avec précaution quant à l'effet inhibiteur du CBD sur le CYP1A2.

Thai et al (67) évalue, dans un essai clinique de phase 1, l'action inhibitrice du CBD sur le CYP1A2 en utilisant également la caféine comme substrat. L'étude a été réalisée sur 16 sujets sains, ne prenant ni CBD, ni médicaments (à l'exception du paracétamol), ni boissons ou aliments contenant de la caféine. Les patients ont reçu des doses croissantes de CBD jusqu'à une dose de 1500mg quotidiens répartis en deux prises, maintenus pendant 15 jours avant l'administration de 200mg de caféine. Il a été observé une augmentation de 15% de la Cmax et de 95% de l'AUC de la caféine circulante, en plus d'une augmentation de la demi-vie de la caféine de 5.4 à 10.9 heures comparativement à l'administration de 200mg de caféine avec un placebo. Parallèlement, il a été observé une diminution de l'AUC et de la Cmax de la paraxanthine de respectivement 18 et 22% ainsi qu'une augmentation de sa demi-vie de 7.2 à 13.7 heures versus placebo.

Ainsi les augmentations d'AUC de la caféine suggèrent une inhibition modérée du CYP1A2 par le CBD, n'entraînant pas de retentissement cliniquement significatif pour un fort substrat de ce cytochrome à haute dose de CBD. L'inhibition attendue à des doses plus faibles (ANSM, OTC, vente libre...) sera donc négligeable.

g) CYP2E1

Il n'existe pas de données *in vivo* sur les interactions entre les cannabinoïdes et le CYP2E1. Une étude de *Ewing et al.* (68) sur des souris montre une augmentation de la toxicité hépatique du paracétamol (substrat du CYP2E1) lors de la co-administration de CBD à 116mg/kg

(équivalent humain à 10mg/kg) avec une mortalité de 37.5% versus une mortalité nulle lors de l'administration du paracétamol seul ou de CBD seul. Paradoxalement, ces effets n'étaient pas observés lors de l'administration de doses plus élevées de CBD : 290mg/kg (correspondant à 25mg/kg chez l'homme).

Les données présentées par *Nasrin et al.* (27), montrant une forte inhibition de ce cytochrome *in vitro* et lors de la simulation *in vivo*, nous suggèrent néanmoins un potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2E1.

En l'absence de données précises sur le sujet il sera préférable d'utiliser le THC, peu susceptible de provoquer des interactions via une inhibition des cytochromes P450 et de surveiller la littérature sur ce point précis.

h) CYP2B6

Il n'existe pas non plus de données *in vivo* concernant le potentiel inhibiteur des cannabinoïdes sur le CYP2B6.

Les données de Nasrin suggèrent un effet inhibiteur modéré du CBD sur le CYP2B6. Une autre étude de *Bansal et al.* (69) montre une multiplication par 2.2 du rapport d'AUC de la ticlopidine dans des microsomes hépatiques humains lors d'un traitement par 700mg de CBD.

Comme pour le CYP2E1, il sera tout de même préférable d'utiliser le THC et de surveiller la littérature.

3) Induction enzymatique

Le RCP de l'Epidyolex fait état d'une induction de l'expression des ARNm des CYP1A2 et CYP2B6 à des concentrations cliniquement significatives.

Cependant, le « EPAR *public assessment report* » de l'Epidyolex indique qu'aucune augmentation marquée de l'activité des CYP1A2, 2C9 ou 3A4 n'a été observée à des concentrations de 1µM de CBD sur des microsomes hépatiques humains. Des hépatocytes humains de 3 donneurs ont été traités à différentes concentrations de CBD. Une induction de l'expression des ARNm du CYP2C19 a été observée à une dose de 20µM de CBD, soit une concentrations 50 fois supérieures à l'exposition en clinique. L'induction enzymatique n'est donc pas considérée comme cliniquement significative. (70)

Il n'y a pas d'études spécifiques sur le potentiel effet inducteur des cannabinoïdes sur les CYP450. Les données existantes semblent nous indiquer qu'aucun effet d'inducteur enzymatique n'est à attendre aux doses utilisées en clinique.

4) Conclusions sur le potentiel d'interaction médié par les cytochromes P450

Cette évaluation préalable du risque d'interaction lié aux cytochromes selon les données *in vivo* et *in vitro* nous permet de dire qu'il n'existe pas de risque d'interaction cliniquement significative entre le THC et le CBD à faibles doses et les CYP450. Néanmoins, le CBD possède tout de même une activité d'inhibiteur enzymatique vis-à-vis de plusieurs isoformes du CYP450.

Le CBD semble présenter un effet inhibiteur modéré sur les CYP2C19 et 2C9 ; il semble également montrer un effet inhibiteur sur les CYP1A2, 2E1, 2A6 et 2B6 mais qui n'a pas encore été évalué *in vivo*. Enfin, l'effet inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 est incertain mais semble cliniquement significatif lorsqu'il apparaît, il sera donc à considérer avec prudence lorsqu'administré avec des substrats de ce dernier.

Les doses étudiées par l'ANSM, les produits à base de CBD disponibles en pharmacie et les spécialités faiblement dosées comme le Sativex®, contenant de faibles concentrations de CBD et/ou de THC, semblent donc sûres d'utilisation lors de leur co-administration avec des substrats des CYP450 mentionnés ci-dessus. Il sera tout de même nécessaire d'insister auprès des patients sur l'importance du respect des doses maximales recommandées.

Cependant les spécialités fortement dosées comme l'Epidyolex sont à éviter avec de forts substrats des CYP3A4, 2B6, 2E1, 2C9 et 2C19. Il sera également déconseillé, avec ces substrats, l'utilisation de cannabis fumé (illicite) du fait de l'absence de contrôle sur les concentrations en cannabinoïdes de ces formes.

B. Evaluation de l'effet des cannabinoïdes sur les UGT

Il existe peu d'études spécifiques de l'activité des cannabinoïdes sur les UGT. L'article le plus pertinent est une étude de *Nasrin et al.*(71) qui reprend la méthodologie utilisée pour l'étude d'interaction sur les CYP450. Il prend en compte l'effet inhibiteur des cannabinoïdes majeurs ainsi que de leurs métabolites. La première étape est un screening de l'activité sur chaque UGT

d'intérêt sur des microsomes recombinants surexprimant les UGT en présence d'un substrat typique pour chacun d'eux ; chaque cannabinoïde est testé à fortes concentrations, soit 10 et 100µM. Les cannabinoïdes présentant une activité inhibitrice sur les UGT à ces doses sont ensuite étudiés à doses croissantes dans les mêmes microsomes recombinants ainsi que dans des microsomes hépatiques et rénaux humains afin de déterminer l'IC50 pour chacun d'eux.

Le plus fort inhibiteur observé est le CBD, qui présente une activité inhibitrice sur les UGT 1A9, 2B4, 1A6 et 2B7 avec des IC50 corrigées de respectivement $0.12 \pm 0.020 \mu\text{M}$, $0.22 \pm 0.045 \mu\text{M}$, $0.40 \pm 0.10 \mu\text{M}$ et $0.82 \pm 0.15 \mu\text{M}$. Les IC50 les plus élevées observées pour ces enzymes concernaient les microsomes rénaux avec de IC50 corrigées ne dépassant pas 2.5 ± 0.37 (résultats complets en **annexe 7**).

Ces valeurs d'IC50 corrigées comprennent les valeurs des Cmax observées pour 400 à 800 mg de CBD per os (0.36 à $0.70\mu\text{M}$). On pourrait donc attendre des interactions liées aux UGT à forte dose de CBD mais elles semblent peu probables aux doses disponibles en pharmacie et dans l'expérimentation de l'ANSM.

Le THC montre une inhibition des UGT 1A9, 2B4 et 2B7 avec des IC50 corrigées de respectivement $0.45 \pm 0.12\mu\text{M}$, $0.47 \pm 0.11\mu\text{M}$ et $1.4 \pm 0.36\mu\text{M}$.

Ces valeurs d'IC50 sont légèrement supérieures aux Cmax les plus hautes observées lors d'une consommation de cannabis fumé fortement concentrée en THC. Les doses de THC actuellement utilisées dans les voies d'administrations réglementées (de 0.02 à $0.05\mu\text{M}$) sont nettement inférieures aux valeurs d'IC50 trouvées et ne prédisent pas d'interaction significative. Cependant, le THC fumé, illicite en France, ne garantit pas des taux stables de THC et de CBD et peut présenter de fortes concentrations en THC, faisant ainsi supposer un risque d'interactions liées aux UGT.

C. Evaluation de l'effet des cannabinoïdes sur les transporteurs

Les transporteurs membranaires jouent un rôle important dans la biodisponibilité et l'élimination des médicaments. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs types de transporteurs sont impliqués dans le transport des anticancéreux d'intérêt, les transporteurs ABC (ATP binding cassette) dont la P-gp et BCRP (*breast cancer resistance protein*) et les OAT (organic anionic transporter). Ces protéines d'influx et d'efflux jouent un rôle important

dans les interactions médicamenteuses, il est donc important d'établir le potentiel effet des cannabinoïdes sur ceux-ci.

Le RCP de l'Epidyolex ainsi que l'«EPAR *public assessment report*» de l'Epidyolex n'excluent pas l'inhibition de la P-gp intestinale par le CBD. Ils indiquent également que le 7-COOH-CBD semble inhiber *in vitro* l'activité de BCRP, OATP1B3 et OAT3 mais aucune étude *in vivo* n'a été conduite. Enfin ces documents excluent l'activité du CBD et du 7-OH-CBD sur OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K, OAT91B1 et OAT1B3.

Une étude de *Feinshtein et al.*(72) a essayé de déterminer l'action du CBD sur la P-gp et BCRP placentaire. L'étude conclut en une altération probable de l'expression de la P-gp et de BCRP au niveau placentaire ainsi qu'en une potentielle inhibition de la fonction d'efflux de la P-gp.

Une étude d'*Auzmendi et al.*(73) teste l'action du CBD sur l'efflux de la Rhodamine-123 au niveau cérébral, dépendant de la P-gp. Les résultats ont montré une augmentation de l'accumulation intracellulaire de Rhodamine-123 similaire à celle induite par le Tariquidar, inhibiteur de la P-gp. Ceci conclut en une action inhibitrice de la P-gp au niveau cérébral par le CBD.

Enfin une dernière étude de *Holland et al.*(74) cherche à évaluer ce même effet sur une lignée cellulaire humaine de leucémie lymphoblastique T ainsi que sur des fibroblastes de souris MDR1. L'exposition courte au CBD (1h) n'a pas montré d'activité notable mais une exposition prolongée de 72h de ces cellules a montré une diminution de l'expression de la P-gp comparable à celle provoquée par le curcuma ainsi qu'une augmentation de l'accumulation de Rhodamine-123.

Bien que l'action inhibitrice du CBD sur la P-gp et BCRP ne soit pas encore clairement établie, plusieurs études sur différentes souches cellulaires semblent la mettre en évidence. L'utilisation du CBD avec des substrats de la P-gp et de BCRP doit donc se faire avec une grande prudence, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

II. Evaluation des risques par molécule : cancer du sein

A. Anti-œstrogènes

Dose de l'AMM	Enzymes majoritairement impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées chez les patients	Demi-vie
<i>Tamoxifène</i> 20 mg/j	CYP2D6 CYP3A4/5 UGT1A8, 1A10, 2B7 SLUT1A	ABCB1, ABCC1, ABCC2	TAM : 117.2 ng/ml [13-221] ENDO : [0-33]	7 jours
<i>Fulvestrant</i> 500 mg/mois	CYP3A4 minoritaire		Entre 25.1 et 16.3 ng/ml	50 jours

Table 4 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-œstrogènes

1) Interactions pharmacocinétiques

a) *Tamoxifène*

Les données *in vitro* vues dans la première partie de chapitre semblent nous indiquer qu'il n'est pas attendu d'interaction entre le CYP2D6 et les cannabinoïdes ; elles semblent cependant suggérer un effet inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 également impliqué dans le métabolisme du tamoxifène.

Les données *in vivo* sont plus incertaines ; nous avons vu que l'inhibition du CYP3A4 par le CBD n'est pas systématiquement observée mais qu'elle pouvait cependant l'être, conduisant à des augmentations de concentrations résiduelles de substrats de ce CYP450 3 à 7 fois supérieures à la normale pour des doses proches de 20mg/kg/j. Ceci suppose une potentielle interaction avec les substrats du CYP3A4 à forte dose de CBD ; le potentiel d'interaction du CBD à faible dose (expérimentation de l'ANSM, vente libre, spécialité OTC ...) n'est pas encore établi.

La seule étude d'interaction pharmacocinétique spécifique entre le CBD et le tamoxifène est celle de *Parihar et al.*(63) présentée plus tôt. Elle note une diminution de 19% des

concentrations plasmatiques d'endoxifène chez un patient métaboliseur ultrarapide lors d'un traitement par 40mg/j de CBD.

Aucune donnée *in vivo* n'est disponible pour le THC, les données *in vitro* sont en faveur d'une absence d'effet inhibiteur de celui-ci sur les CYP2D6 et 3A4.

b) Conclusion sur les interactions pharmacocinétiques entre le tamoxifène et les cannabinoïdes

Les données *in vitro* semblent donc écarter le risque d'interaction entre le CBD et le THC à faible dose et le tamoxifène.

Les données *in vivo* indiquent une diminution des concentrations d'endoxifène de 19%, cliniquement non significatif, à des doses de 40mg/j de CBD.

Les inhibiteurs modérés du CYP2D6 engendrent en moyenne une diminution de 20% des concentrations d'endoxifène et ne font pas actuellement l'objet de contre-indication. (75)

L'association du CBD à des doses de 40mg/kg/j et du tamoxifène semble donc possible d'un point de vue pharmacocinétique. En revanche, l'association avec le CBD à haute dose (25mg/kg) est susceptible, d'après les données *in vivo*, de posséder un effet inhibiteur vis-à-vis du CYP3A4. Son effet sur le métabolisme du tamoxifène reste donc incertain.

In vitro, le THC ne semble pas se comporter comme un inhibiteur enzymatique des CYP2D6 et 3A4 ; les données *in vivo* semblent indiquer la même chose mais ne sont pour l'instant pas encore assez développées.

Ni le THC ni le CBD ne semblent interagir avec les transporteurs impliqués dans l'efflux et/ou l'influx du tamoxifène et de l'endoxifène.

c) Fulvestrant

Comme dit précédemment, le métabolisme du fulvestrant n'est pas entièrement connu et seul le CYP3A4 semble être impliqué dans celui-ci et ce, de façon minoritaire.

Le CBD à faible dose ne possède pas d'effet inhibiteur cliniquement significatif mais il pourrait exister à forte dose. Le THC, n'apparaissant pas comme inhibiteur du CYP3A4, et le CBD à faible dose pourraient donc être utilisés avec le fulvestrant.

Le CBD à haute dose est donc à éviter tant qu'on ne connaît pas précisément son potentiel inhibiteur du CYP3A4 ainsi que l'importance de l'implication précise du CYP3A4 dans le métabolisme du fulvestrant.

2) Interactions pharmacodynamiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les cannabinoïdes ont la capacité de réduire *in vitro* l'expression des récepteurs aux œstrogènes ER α (7). D'autres données *in vitro* (76) ont montré une action synergique de l'effet antiprolifératif du THC et d'un mélange d'extraits de phytocannabinoïdes avec le tamoxifène sur des lignées de cellules mammaires cancéreuses positives aux récepteurs aux œstrogènes (MCF-7 et T47D).

Une étude plus récente de *Schoeman et al.* (77) a étudié *in vitro* l'effet antiprolifératif des cannabinoïdes et plus précisément en présence de tamoxifène. Cette étude a montré un effet antiprolifératif du THC dépendant de l'expression du récepteur aux œstrogènes. Lorsque les cellules mammaires cancéreuses HER+ (MCF-7) étaient traitées simultanément avec le tamoxifène et différents mélanges de CBD/THC, l'effet antiprolifératif s'en trouvait diminué. Cette diminution était plus importante lorsque le THC était le cannabinoïde le plus concentré du mélange (rapproché dans l'étude au cannabis retrouvé dans l'usage récréatif) que lorsque c'était le CBD qui était majoritaire (cannabis qualifié par l'étude comme médical).

Il n'existe pas de données *in vivo* sur les interactions pharmacodynamiques entre les cannabinoïdes et le fulvestrant.

L'absence de données *in vivo* ne nous permet pas de conclure sur le risque d'interaction pharmacodynamique mais celui-ci reste à considérer et bénéficierait d'une investigation approfondie.

3) Conclusion sur le risque d'interaction entre le cannabis et les anti-œstrogènes

Nous avons donc vu que le CBD pourrait provoquer une diminution négligeable des concentrations d'endoxifène lorsqu'il est utilisé à faibles doses. L'effet à hautes doses n'étant pas clairement évalué, il est préférable de le limiter ou d'y associer un dosage s'il est possible.

Le Fulvestrant n'étant que faiblement métabolisé par le CYP3A4, il est peu probable de voir des interactions liées au CBD à faible dose. Ceci reste incertain à haute dose.

L'effet anti-œstrogènes du cannabis reposant essentiellement sur le THC, il n'est pas attendu d'interaction pharmacodynamique du CBD sur le tamoxifène et sur le fulvestrant.

Bien que le THC ne présente pas de risque d'interaction pharmacocinétique avec les anti-œstrogènes, un risque d'interaction pharmacodynamique pourrait exister et reste à évaluer.

B. Anti-aromatases

Dose de l'AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées [IC95%] (CV%)	Demi-vie
<i>Anastrozole</i> 1 mg/j	N-déalkylation CYP3A4, CYP2C8 UGT1A4 et UGT2B7	SLC38A7	34.2 ng/ml [0-132.1] (16)	40 à 50h
<i>Létrozole</i> 2.5 mg/j	CYP2A6 et CYP 3A4		85.6 ng/ml [0-349] (16)	42h
<i>Exémestane</i> 25 mg/j	CYP4A11, CYP1A (métabolites actifs négligeables) CYP3A4 UGT 2B17	OATP1B1	4.1 ng/ml [1.3-38.1] (16)	24h

Table 5 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-aromatase

1) Interactions pharmacocinétiques

Il n'existe pas d'étude spécifique sur les interactions entre les cannabinoïdes et les anti-aromatases. Nous nous appuyons donc principalement sur les données précédemment étudiées.

a) *Létrozole*

Nous avons vu précédemment que le létrozole était principalement métabolisé par le CYP2A6 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Les données *in vitro* suggèrent un effet inhibiteur du CBD sur ces deux CYP450 mais l'absence de données *in vivo* ne nous permet pas de conclure.

Une inhibition du CYP3A4 a pu être observée avec le CBD à haute dose mais reste incertaine. Les données *in vitro* sur le CYP2A6 laissent supposer un potentiel effet inhibiteur du CBD vis-à-vis de celui-ci.

Les données *in vivo* vont donc dans le sens d'une inhibition du métabolisme du létrozole et donc d'une augmentation des concentrations de létrozole.

b) Anastrozole

Nous avons vu précédemment que l'anastrozole subit une N-déalkylation majoritaire par les CYP3A4 et 2C8 ; les UGT1A4 et 2B7 participent également à son métabolisme. Le CBD montre une inhibition potentielle du CYP3A4, plus probable à haute dose ; mais aucune inhibition du CYP2C8 n'a été mise en évidence. Le THC et le CBD ont la capacité d'inhiber l'UGT 2B7, impliquée dans le métabolisme de l'anastrozole.

D'après le RCP de l'anastrozole, aucune modification des concentrations de l'anastrozole n'a été observée avec la cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des CYP450 (47).

Le métabolisme de l'anastrozole ne reposant donc pas uniquement sur le CYP3A4, il est peu probable de rencontrer une interaction pharmacocinétique avec le CBD à faible dose.

Le THC et le CBD ont donc peu de risque de provoquer une augmentation des concentrations d'anastrozole à faible dose mais elle n'est pas à exclure à forte dose, bien que peu probable.

c) Exémestane

L'exémestane est métabolisé d'abord par les CYP4A11 et 1A en métabolites actifs négligeables puis en métabolites inactifs via le CYP3A4 et l'UGT2B17.

La rubrique interaction du RCP de l'exémestane indique qu'une étude clinique n'a pas montré d'interaction avec le kétoconazole, inhibiteur spécifique puissant du CYP3A4 (51).

Les cannabinoïdes n'étant pas connus pour inhiber l'UGT2B17, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue.

2) Interactions pharmacodynamiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les cannabinoïdes, et plus spécifiquement le CBD, possèdent une activité anti-aromatase *in vitro*. L'étude d'*Almada et al.*(6) montre une inhibition significative de l'augmentation de l'expression de l'aromatase après stimulation. Elle observe

également une diminution significative des concentrations d'œstradiol. Cette étude met en évidence une inhibition de l'activité de l'aromatase de 80% à 2µM de CBD (25% pour le THC à 2µM) ; comparativement, l'exémestane à 2µM produit une inhibition de l'activité de l'aromatase de 100%. Almada compare également la simulation bio-informatique de l'affinité de la liaison CBD/aromatase et exémestane/aromatase et trouve une affinité comparable ($\Delta G_{\text{bind}} = -10.7 \text{ kcal/mol}$).

Almada met en évidence l'acide aminé Asp309 comme étant un site clé de la liaison du CBD à l'aromatase ; ce site est également décrit comme important par *DiNardo et al.*(78) dans l'aromatisation de l'androstènedione en œstrone et de la testostérone en œstradiol et également dans la liaison de l'exémestane. Ce site n'apparaît pas, en revanche, comme nécessaire dans la liaison de l'anastrozole à l'aromatase.

L'effet anti-aromatase du CBD n'a pas été évalué en clinique.

L'effet du CBD *in vitro* sur l'activité de l'aromatase serait en faveur d'une action synergique de celui-ci avec les anti-aromatases. Il diminuerait l'expression de l'aromatase et les concentrations en œstradiol ce qui renforcerait leur action antitumorale.

Cependant, le CBD pourrait entrer en compétition avec les anti-aromatases, notamment avec l'exémestane. Aucune donnée ne permet encore de caractériser formellement la puissance de cette interaction. L'absence de données sur le K_i du CBD sur l'aromatase ne permet pas d'écarter une éventuelle compétition entre l'exémestane et le CBD, pouvant aboutir à une baisse de l'activité anti-aromatase de l'exémestane.

Une étude plus récente (2023) de *Almeida et al.* (79) étudie *in vitro* les associations du CBD aux anti-aromatases à des concentrations de 1 et 5 µM de CBD. Almeida compare la viabilité cellulaire après 3 et 6 jours de traitements. Les associations du CBD avec le létrozole et l'anastrozole n'ont pas montrés de diminution significative de la viabilité cellulaire par rapport aux anti-aromatases seuls. Elle a cependant été observé une diminution significative de la viabilité cellulaire lors de l'association de l'exémestane et du CBD par rapport à l'exémestane seul. Cette nouvelle étude semble donc mettre en évidence une action synergique du CBD avec l'exémestane mais pas avec le létrozole et l'anastrozole. Il est à noter que les concentrations utilisées dans l'étude sont relativement éloignées des concentrations retrouvées en clinique (de 0.01 à 0.70 µM). Cette étude est tout de même rassurante quant au risque d'interaction

pharmacodynamique délétère en penchant davantage vers une action synergique que vers un phénomène de compétition entre le CBD et les anti-aromatases.

3) Conclusion sur le risque d'interaction entre le cannabis et les anti-aromatases

Le THC ne présente *a priori* pas de risque d'interaction avec les anti-aromatases, que ce soit au niveau pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

Le CBD en revanche pourrait provoquer une augmentation des concentrations du létrozole mais pas des autres anti-aromatases. Cette augmentation ne provoquerait pas de risque de perte d'efficacité du traitement et du bénéfice clinique mais pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables. Il serait donc possible de les associer, en y adjoignant une surveillance des effets indésirables accrue, et un dosage si possible.

Bien que les données *in vitro* suggèrent un effet synergique du CBD et de l'exémestane, certaines études suggèrent une éventuelle compétition entre ces deux molécules. Le risque d'interaction délétère semble donc faible mais devra tout de même être caractérisé *in vivo* avant de conclure définitivement.

III. Evaluation des risques par molécule : cancer de la prostate

A. Anti-androgènes

AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Concentrations observées [IC95%] (CV%)	Demie vie
<i>Abiratéron</i> 1000 mg/j	CYP3A4 SULT2A1 UGT1A4/ 1A3		226 ± 178ng/ml	15h
<i>Enzalutamide</i> 160 mg/j	CYP2C8 CYP3A4		Enz : 16.6 µg/ml (CV = 23%) N-d-Enz : 12.7 µg/ml (CV = 30%)	5.8 jours
<i>Apalutamide</i> 240 mg/j	CYP2C8 CYP3A4	Substrat de la P-gp	Apa : 6 µg/ml (CV=28%) N-d-Apa : 5.9 µg/ml (CV = 18%)	3 jours
<i>Darolutamide</i> 120 mg/j	CYP3A4 UGT1A1/ 1A9	Substrat de la P-gp et de BCRP	Cmax = 4.79 ng/ml (CV=30.9)	18 à 20h
<i>Bicalutamide</i> 50 mg/j	CYP3A4		Css 8.85 µg/ml (1.38–21.7)	7.4 jours

Table 6 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt des anti-androgènes

1) Interactions pharmacocinétiques

a) *Abiraténone*

L'abiraténone est principalement métabolisée par le CYP3A4 ; d'après les résultats présentés précédemment l'effet inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 est incertain, probablement limité à faible dose mais reste possible à haute dose.

Les cannabinoïdes ne semblent pas interagir avec les sulfotransférases et les UGT1A4 et 1A3, également impliquées dans le métabolisme de l'abiraténone.

Aucune étude *in vivo* n'a évalué le risque d'interaction entre les cannabinoïdes et l'abiraténone.

Une étude de *Bernard et al.*(80) évalue l'impact du kétoconazole et de la rifampicine, respectivement forts inhibiteur et inducteur du CYP3A4, sur l'abiraténone. L'interaction avec le kétoconazole a montré une augmentation de la C_{max} et de l'AUC d'abiraténone de respectivement 9 et 15%.

Le RCP de l'abiraténone (54) indique également que les forts inhibiteurs du CYP3A4 n'ont pas d'effet cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'abiraténone.

Cela nous permet de conclure à un faible risque d'interaction entre les cannabinoïdes et l'abiraténone. Cependant, en l'absence de données *in vivo*, il est tout de même nécessaire d'appliquer le principe de précaution ; une interaction allant dans le sens d'une augmentation des concentrations d'abiraténone reste possible ; il ne présente pas de risque quant à l'efficacité du traitement et de la réponse clinique mais une surveillance accrue des effets indésirable est recommandée.

b) *Enzalutamide*

Le métabolisme de l'enzalutamide est médié par les CYP2C8 et 3A4 ; les données montrées plus tôt montrent une inhibition incertaine du CBD sur le CYP3A4 et aucune interaction sur le CYP2C8.

Le RCP de l'enzalutamide fait état d'une augmentation de l'AUC de 41% sans changement de la C_{max} de celui-ci chez le volontaire sain lorsque co-administré avec le kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4.

Une interaction cliniquement significative entre le CBD et l'enzalutamide est donc très peu probable et ce, quelles que soient les doses utilisées. L'absence de données *in vivo* n'exclut

cependant pas totalement les interactions qui pourraient être en faveur d'une augmentation des concentrations d'enzalutamide ; il n'existe donc pas de risque de diminution de l'efficacité de l'enzalutamide mais une surveillance des effets indésirables est recommandée.

c) Apalutamide

L'apalutamide est métabolisé en son métabolite actif principalement par les CYP2C8 et 3A4 en proportions similaires à l'état d'équilibre. La première partie de ce chapitre nous indique que les cannabinoïdes ne sont pas inhibiteurs du CYP2C8 ; leurs effets sur le CYP3A4 sont incertains mais semblent limités à faible dose.

Le RCP de l'apalutamide (56) indique une diminution de la C_{max} de 22% et aucun effet sur l'AUC de la fraction active (apalutamide et métabolite actif) après administration d'itraconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4.

Une simulation via un modèle PBPK (81) montre une augmentation de la C_{max} et de l'AUC de 38 et 51% respectivement après administration de kétoconazole, un autre inhibiteur puissant du CYP3A4.

Ceci est en faveur d'une interaction non cliniquement significative avec le CBD, il serait toutefois nécessaire, en cas d'association, d'accroître la surveillance des effets indésirables de l'apalutamide.

Nous avons également vu que l'effet des cannabinoïdes sur la P-gp est incertain ; le RCP de l'apalutamide ne semble pas indiquer de modification de la biodisponibilité de l'apalutamide avec des inhibiteurs de la P-gp.

En outre, une étude clinique chez le volontaire sain montre une perte d'efficacité des médicaments substrats des CYP3A4, 2C9, 2C19, de la P-gp, de BCRP et de OAT1B1 lorsqu'ils sont administrés avec l'apalutamide. Ces cytochromes et transporteurs étant impliqués dans le métabolisme du CBD, une perte d'efficacité de celui-ci est attendue.

Le CBD comme le THC semble donc sûr d'utilisation chez les patients traités par apalutamide. En l'absence de données *in vivo*, une surveillance des effets indésirables de l'apalutamide est tout de même recommandée.

d) Darolutamide

Le darolutamide est substrat du CYP3A4, de la P-gp et de BCRP, tous trois suspectés d'être inhibés par le CBD, comme vu précédemment.

Une étude *in vitro* (82) montre que l'administration simultanée de darolutamide avec des inhibiteurs de ces enzymes n'est pas susceptible de provoquer de modification cliniquement significative des concentrations de darolutamide.

Les données cliniques de phase I chez le volontaire sain montrent une augmentation de la C_{max} et de l'AUC d'un facteur 1.4 et 1.7 respectivement en co-administration avec l'itraconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp et de BCRP (57).

L'administration de darolutamide avec un inhibiteur de l'UGT1A9 a entraîné une augmentation d'un facteur 1.2 de l'AUC de celui-ci, non considéré comme cliniquement significatif.

Les effets du cannabis sur ces cibles étant encore incertains mais en faveur d'un potentiel effet inhibiteur d'après les données *in vitro*, une augmentation des concentrations non cliniquement significative peut être attendue.

L'utilisation du cannabis est donc possible avec le darolutamide mais devra être associée à une surveillance accrue des effets indésirables de celui-ci, du fait de l'absence de données *in vivo* précises.

e) Bicalutamide

La pharmacocinétique du bicalutamide est mal connue ; les données disponibles indiquent que le bicalutamide est principalement métabolisé par le CYP3A4 mais aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'effet des inhibiteurs du CYP3A4 n'est donc pas évalué sur le bicalutamide et reste donc imprévisible.

Par conséquent, au vu du potentiel effet inhibiteur du CBD sur le CYP3A4, l'utilisation de celui-ci en association au bicalutamide est à éviter. Une inhibition du CYP3A4 pourrait aller dans le sens d'une augmentation des concentrations du bicalutamide et donc une majoration des effets indésirables.

2) Interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interaction pharmacodynamique n'existe entre les cannabinoïdes et les anti-androgènes. L'effet antitumoral sur le cancer de la prostate observé avec le cannabis semble être médié uniquement par son rôle dans l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (19). Le cannabis ne semble pas avoir d'action directe sur les récepteurs aux androgènes.

Il n'est donc pas suspecté d'interaction pharmacodynamique entre les cannabinoïdes et les anti-androgènes mais l'absence d'étude sur le sujet ne nous permet pas de conclure formellement.

3) Conclusion sur le risque d'interaction entre le cannabis et les anti-androgènes

Nous avons donc vu que les cannabinoïdes sont susceptibles d'interagir avec certains cytochromes impliqués dans le métabolisme des anti-androgènes. Le plus fréquemment impliqué est le CYP3A4 sur lequel l'action du CBD reste incertaine. Une inhibition de ce cytochrome est donc peu probable à faible dose mais à considérer à haute dose.

Les interactions potentielles du CBD avec les anti-androgènes vont systématiquement dans le sens d'une augmentation des concentrations des médicaments anticancéreux. Cette augmentation resterait cependant non significative et ce, quelles que soient les doses utilisées. Une altération de l'effet de ces médicaments n'est donc pas attendue mais une majoration des effets indésirables reste possible et sera donc à surveiller.

B. Analogues et antagonistes de la LH-RH

AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs impliqués	Concentrations observées	Demie vie
Rélugolix 360 mg 1 ^{er} jour 120 mg/j	CYP3A4/5 (45%) CYP2C8 (37%)	P-gp	C _{max} _{360mg} : 215(±184) ng/ml C _{max} _{120mg} : 70 (±65) ng/ml C _{ss} 17.0 (±7) ng/ml C _{min} 10.7 (±4) ng/ml	61.5 h

Table 7 : récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'intérêt du rélugolix

Aucune étude d'interaction pharmacodynamique n'existe entre les cannabinoïdes et les analogues et antagonistes de la LH-RH. Le cannabis n'est actuellement pas connu pour exercer une action directe sur le récepteur de la LH-RH, excluant ainsi un phénomène de compétition. Cependant le manque d'étude sur le sujet ne nous permet pas de conclure formellement.

Tous les analogues et antagonistes de la LH-RH, excepté le rélugolix, sont dégradés *in vivo* par des endopeptidases, excluant ainsi le risque d'interaction étudié plus haut lié à l'inhibition des cytochromes et des transporteurs membranaires.

Le rélugolix est donc quant à lui métabolisé principalement par les CYP3A4/5, dont l'inhibition par le CBD est incertaine, et par le CYP2C8 qui ne semble pas être impacté par les cannabinoïdes.

Le RCP du rélugolix (59) n'a pas observé de différence cliniquement significative de sa pharmacocinétique lors de l'administration concomitante avec le voriconazole, puissant inhibiteur du CYP3A.

Cependant, le RCP indique que la pharmacocinétique du rélugolix est très sensible à l'inhibition de la P-gp. En effet, la co-administration d'érythromycine, inhibiteur de la P-gp, pendant 8 jours provoque une augmentation de l'AUC et de la C_{max} du rélugolix respectivement d'un facteur 3.5 et 2.9.

L'effet des cannabinoïdes sur la P-gp étant encore très incertain, il est recommandé d'appliquer le principe de précaution et d'éviter leur administration tant que cette inhibition n'a pas été caractérisée.

Molécule	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique	Remarques
<i>Tamoxifène</i>	THC	THC : diminution possible de l'effet antiprolifératif	Interaction PK dans le sens d'une diminution des concentrations plasmatiques de tamoxifène, non significatif à faible dose, risque de perte d'efficacité du traitement anticancéreux.
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Fulvestrant</i>	THC		
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Anastrozole</i>	THC	CBD	Interaction PD en faveur d'une action synergique avec les anti-aromatases <i>in vitro</i> , mais manque de données <i>in vivo</i>
	CBD		
<i>Létrozole</i>	THC	CBD	
	CBD		
<i>Exémestane</i>	THC	CBD	
	CBD		

Table 9 : Récapitulatif des interactions entre les phytocannabinoïdes (CBD et THC) et l'hormonothérapie anticancéreuse du cancer du sein (*vert* : pas d'interaction attendue ; *jaune* : interaction non cliniquement significative nécessitant une simple surveillance des effets indésirables des anticancéreux ; *orange* : molécule à éviter, interaction possible mais non quantifiable dans le sens d'une diminution de l'efficacité du traitement ; *rouge* : contre-indication, risque d'interaction entraînant une perte d'efficacité du traitement).

Molécule	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique	Remarques
<i>Abiratéron</i>	THC		Interactions PK non cliniquement significatives attendues avec le CBD dans le sens d'une augmentation des concentrations d'anticancéreux, une simple surveillance des effets indésirable est recommandée.
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Enzalutamide</i>	THC		
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Apalutamide</i>	THC		Le cannabis ne semble pas posséder d'action sur le métabolisme des androgènes, aucune interaction PD n'est alors attendue.
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Darolutamide</i>	THC		
	CBD à faible dose		
	CBD à haute dose		
<i>Bicalutamide</i>	THC		
	CBD		
<i>Rélugolix</i>	THC		Interaction PK incertaine du fait du manque de caractérisation de l'effet inhibiteur du cannabis sur la P-gp auquel le rélugolix est fortement sensible
	CBD		

Table 10 : Récapitulatif des interactions entre les phytocannabinoïdes (CBD et THC) et l'hormonothérapie anticancéreuse du cancer de la prostate (*vert* : pas d'interaction attendue ; *jaune* : interaction non cliniquement significative nécessitant une simple surveillance des effets indésirables des anticancéreux ; *orange* : molécule à éviter, interaction possible mais non quantifiable dans le sens d'une diminution de l'efficacité du traitement ; *rouge* : contre-indication, risque d'interaction entraînant une perte d'efficacité du traitement).

Conclusion

Le cannabis a connu un usage millénaire dans la médecine avant de s'orienter peu à peu vers un usage moderne quasi exclusivement récréatif. Il est sujet, depuis quelques années, à un regain d'intérêt dans le domaine médical en raison des multiples bienfaits sur la santé qui lui sont prêtés dans un champ varié de pathologies et de symptômes. Ces dernières années ont donc vu apparaître de nouveaux usages, que ce soit par l'automédication, licite ou non, ou le développement de nouvelles spécialités.

Parmi les symptômes pour lesquels le cannabis est utilisé, un certain nombre sont présents dans le cadre de cancers. En effet, les traitements, comme la maladie elle-même, provoquent de nombreuses conséquences indésirables, comme les nausées, la perte de poids, l'anxiété, la dépression et surtout la douleur, bien souvent résistante.

Les patients atteints de cancer sont donc souvent tentés de se tourner vers des alternatives qui semblent plus « naturelles » que les thérapies classiques, comme le cannabis médical.

Mais ces pathologies sont souvent associées à des traitements dont l'efficacité est primordiale et pour lesquels une perte d'efficacité aurait des conséquences graves pour le patient.

Les cancers les plus fréquents sont les cancers hormonodépendants du sein et de la prostate. Leurs traitements adjuvants représentent les prescriptions d'anticancéreux les plus souvent délivrées à l'officine.

La sécurité d'utilisation du cannabis en association à ces médicaments représente donc un enjeu majeur. Elle guidera notre conseil lors de la dispensation de ces deux types de produits face à la demande de patients. Elle pourra également être un outil préalable pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique dans ce cadre-là (exemple : expérimentation de l'ANSM).

Trop peu d'études d'interactions spécifiques entre le cannabis et les médicaments d'intérêt ont été réalisées. Nous nous sommes donc penchés sur les études spécifiques sur le cannabis et son rôle éventuel dans le métabolisme des médicaments, par l'analyse d'études *in vitro* et *in vivo*. Celles-ci nous ont indiqué que le cannabis, et plus particulièrement le CBD, aurait une action, généralement inhibitrice, sur le métabolisme des médicaments.

Nous avons ensuite comparé ces données avec la pharmacocinétique des médicaments d'intérêts et leurs profils d'interaction.

Les données disponibles ne nous laissent pas entrevoir d'action cliniquement significative du CBD ou du THC sur les médicaments d'hormonothérapie anticancéreuse. Le CBD pourrait provoquer une diminution de l'efficacité du tamoxifène, non cliniquement significative à faible dose, incertaine à haute dose.

Les autres médicaments sont généralement susceptibles de voir leurs concentrations circulantes augmentées, principalement à haute dose de CBD. Ceci n'altérerait pas leur efficacité mais pourrait augmenter la survenue d'effets indésirables, nécessitant dès lors une surveillance accrue de ceux-ci.

Il est à noter qu'en cas de doute d'interaction pharmacocinétique, le THC semble posséder un potentiel inhibiteur du métabolisme inférieur à celui du CBD et sera à privilégier, à l'exception de son association avec les anti-oestrogènes pour lequel une interaction pharmacodynamique semble possible.

Le cannabis utilisé dans un contexte thérapeutique avec un cadre médical est donc relativement sûr d'utilisation en association à l'hormonothérapie anticancéreuse. Il sera néanmoins recommandé de l'utiliser à faible dose et d'éviter le cannabis illicite dont la composition, impossible à contrôler, pourrait engendrer des doses susceptibles d'interagir avec les médicaments.

Il conviendra en conséquence de continuer à documenter l'impact de ces associations, notamment par des études spécifiques d'interactions *in vivo* entre le cannabis et l'hormonothérapie pour pouvoir conclure de manière plus satisfaisante à leur sécurité d'utilisation.

Le pharmacien d'officine est confronté aujourd'hui à un phénomène sociétal qui s'amplifie avec une consommation de cannabis accrue, récréatif ou médical.

Le pharmacien a ainsi un double rôle dans la surveillance de ces associations cannabis-hormonothérapie :

- son rôle d'information et de conseil auprès des patients et des médecins prescripteurs, sur la base des données acquises,
- une contribution à l'acquisition de nouvelles données par la promotion de la pharmacovigilance. Il doit ainsi déclarer directement les événements indésirables qu'il peut observer, et informer le patient qu'il peut lui-même les déclarer directement.

Annexes

Annexe 1 : capture d'écran d'un CBD shop en ligne, illustrant la variété de produits disponibles.

The screenshot shows the CBD.FR website interface. At the top, there is a search bar with the text "Rechercher..." and a magnifying glass icon. To the right of the search bar is the CBD.FR logo, which includes a cannabis leaf icon and the text "CBD.FR VOTRE BIEN-ÊTRE". Further right are icons for a user profile and a shopping cart. Below the search bar is a navigation menu with the following items: "NOS PRODUITS", "EFFETS RECHERCHÉS", "PROMO CBD", "NOUVEAUTÉS", "MARQUES DE CBD", "NOS BOUTIQUES CBD.FR", and "INFORMATIONS".













The main content area is divided into four columns of product categories, each with a sub-header and a list of items:

- Fleur de CBD**
 - Par type de culture
 - > Fleurs CBD Greenhouse
 - > Fleurs CBD Indoor
 - > Fleurs CBD Outdoor
 - > Fleurs CBD puissantes
 - > Fleurs CBD pas chères
 - > Fleurs CBD Premium
 - Par taille de fleurs
 - > Buds - Grosses fleurs
 - > Small buds - Petites fleurs
 - > Trim - Miettes de fleurs
 - > Moonrock - Fleurs solides
- Résine de CBD**
- Concentré de CBD**
 - > Crumble de CBD
 - > Shatter de CBD
 - > Wax de CBD
- NBSH**
- THC DELTA-9**
- VMAC**

- Huile de CBD**
 - Par type d'huile
 - > Huile CBD Full Spectrum
 - > Huile CBD Broad Spectrum
 - > Huile CBD pas chère
 - > Huile CBD - CBG
 - > Huile CBD - CBN
 - > Huile CBD Animaux
 - Par effets recherchés
 - > Huile CBD Sommeil
 - > Huile CBD Anti-stress
 - > Huile CBD Anti-douleur
 - > Huile CBD Endométriose
 - > Huile CBD Sport
- Gélule CBD**
 - > Gélule CBD pour Maigrir
 - > Gélule CBD pour Dormir
 - > Gélule CBD pour Douleur
 - > Gélule CBD pour Arthrose
- Joint Pré-roulé**

- CBD Animaux**
 - Par type d'animal
 - > CBD pour Chien
 - > CBD pour Chat
 - > CBD pour Cheval
 - Cosmétique au CBD**
 - Par type de produit
 - > Gel CBD
 - > Crème CBD
 - > Shampoing - Savon CBD
 - > Huile de massage CBD
 - > Dentifrice CBD
 - Par soin recherché
 - > Sensuel CBD
 - > Soins du visage
 - > Soins du corps
 - > Soins bien-être relaxant
- Alimentation CBD**
 - > Tisanes et Infusions au CBD
 - > Bonbons au CBD
 - > Miel au CBD
- E-liquide CBD**
- Puff - Vape CBD**
- Chicha CBD**
- Cigarette CBD**
- Accessoires CBD**
 - > Feuille à Rouler
 - > Vaporisateur
 - > Grinder

Annexe 2 : capture d'écran de catalogue des produits à base de CBD d'un laboratoire pharmaceutique, disponibles en officine

 <p>Huile CBD 20% ★★★★★ 4,6/5 - 26 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 29,90 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Huile CBD 40% ★★★★★ 4,5/5 - 11 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 69,99 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Huile CBD 30% ★★★★★ 4/5 - 7 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 54,90 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Huile CBD 10% ★★★★★ 4,6/5 - 7 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 19,90 € ● En stock Acheter</p>
 <p>Comprimés CBD Sommeil ★★★★★ 4,3/5 - 3 avis Comprimés à base de CBD pour le sommeil ✓ Réduit le temps d'endormissement ✓ Aide à un sommeil de qualité 24,41 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Huile CBD 20% - Pêche-Menthe ★★★★★ 4,2/5 - 10 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 39,90 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Comprimés CBD Anti-stress ★★★★★ 5/5 - 1 avis Comprimés à base de CBD anti-stress ✓ Favorise la détente et la relaxation ✓ Diminue la fatigue 24,41 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Comprimés CBD Apaisant ★★★★★ 5/5 - 2 avis Comprimés à base de CBD apaisant les articulations ✓ Favorise la détente et la relaxation ✓ Relaxation musculaire 24,41 € ● En stock Acheter</p>
 <p>Huile CBD 5% ★★★★★ 4,5/5 - 6 avis CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE ✓ Aide à la relaxation ✓ Calmant 14,90 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Roll-on CBD Zen ★★★★★ 5/5 - 1 avis Aux propriétés relaxantes ! 14,40 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Gel-Crème Confort CBD ★★★★★ 4,6/5 - 8 avis Crème relaxante sans TCH ✓ Effet chauffant ✓ Sensation de bien-être 15,90 € ● En stock Acheter</p>	 <p>Huile CBD 10% - Mangue-Coco CULTIVÉ EN EUROPE - SPECTRE LARGE 29,90 € ● En stock Acheter</p>

Annexe 3 : Critères d'inclusions dans l'expérimentation pour l'indication du cannabis dans le traitement de certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux.

Indication	Critères d'inclusion cumulatifs
<p>Certains symptômes rebelles en oncologie, liés au cancer ou au traitement anticancéreux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ En cas de rémission, de guérison, de cancer incurable ne justifiant pas de traitements médicamenteux spécifiques ou lors des inter-cures/ pauses de traitement. ◆ Le traitement par cannabis médical sera ainsi mis en place en dehors de la période d'interactions potentielles avec les traitements anticancéreux, en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments pour prévenir une éventuelle perte d'efficacité et donc une perte de chance pour le patient. ◆ Pour les 7 symptômes cibles suivants : Douleur/ Fatigue/ Nausées-vomissement/Troubles du sommeil/ Inquiétude/ Perte d'appétit/ Tristesse ◆ Les critères d'inclusion reposent sur les réponses au questionnaire MDASI. ◆ Parmi les 6 symptômes cibles (hors douleur) : <ul style="list-style-type: none"> • Soit au moins un symptôme doit être déstabilisé avec une réponse ≥ 5 au questionnaire MDASI • Soit au moins deux symptômes doivent être déstabilisés avec une réponse ≥ 4 au questionnaire MDASI ◆ Pour que le symptôme "douleur" soit qualifié de déstabilisé il faudra : <ul style="list-style-type: none"> • Que la douleur soit due au cancer ou à ses métastases, ou en lien avec les traitements anticancéreux • En cas de douleur nociceptive : <ul style="list-style-type: none"> ○ Qu'elle reste insuffisamment soulagée (EN ≥ 5 s'il s'agit d'un symptôme unique ou ≥ 4 si la douleur est associée à au moins un autre symptôme selon la règle ci-dessus) malgré un traitement bien conduit par au moins un opioïde fort (processus de titration adapté) visant la composante nociceptive <p>SOIT</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Que les effets indésirables du traitement bien conduit soient mal supportés • En cas de douleur neuropathique, qu'elle réponde à tous les critères d'inclusion de l'indication "Douleur NP réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles" suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Douleur neuropathique périphérique ou centrale probable ou définie selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016) ○ Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassira et al 2005) ○ Douleur chronique (≥ 6 mois) d'intensité $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion ; ○ Douleur réfractaire aux traitements pharmacologiques de première et seconde intentions des DN (Moisset et al 2020) ○ Douleur présente de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins 4 jours sur 7) continue ou paroxystique

Annexe 4 : Cahier des charges des médicaments pour l'expérimentation du cannabis médical

Ratio	Lot	Dose
THC dominant	Forme pour vaporisation inhalée	Fleur THC > 8%, CBD < 1%
	Forme orale sublinguale	Huile THC > 5mg/ml, CBD < 1mg/ml
	Forme orale à ingérer	Capsule ou équivalent THC > 5mg/ml, CBD < 1mg/ml
Equilibré en THC et CBD	Forme pour vaporisation inhalée	Fleur THC et CBD > 5%
	Forme orale sublinguale	Huile THC et CBD > 5mg/ml
	Forme orale à ingérer	Capsule ou équivalent THC et CBD > 5mg/ml
CBD dominant	Forme pour vaporisation inhalée	Fleur THC < 1%, CBD > 5%
	Forme orale sublinguale	Huile THC < 1mg/ml CBD > 5mg/ml
	Forme orale à ingérer	Capsule ou équivalent THC < 1mg/ml CBD > 5mg/ml

Annexe 5 : Médicaments à base de cannabis médical disponibles durant l'expérimentation

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration	Conditionnement	Dispositif d'administration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
Flours séchées	AURORA 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1% CBD	Flacon de 10g	-	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	TILRAY SOLUTION ORALE THC25	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD	Flacon de 25ml	Pipette de 1ml	TILRAY	Medipha santé
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C0	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD	Flacon de 10ml - Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Flours séchées	AURORA 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD	Flacon de 10g	-	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	TILRAY SOLUTION ORALE THC10CBD10	Équilibré	10mg/ml THC - 10mg/ml CBD	Flacon de 25ml	Pipette de 1ml	TILRAY	Medipha santé
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml	Flacon de 10ml - Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml	PANAXIA	Neuraxpharm France
Solution orale (huile)	CBD 50 LGP CLASSIC	CBD Dominant	50mg/ml CBD - 0 mg/ml THC	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette graduée	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos
Flours séchées	AURORA 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC	Flacon de 10g	-	AURORA	Ethypharm
Solution orale (huile)	LGP CLASSIC 1/20	CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC	Flacon de 15ml - Flacon de 50ml	Pipette graduée	LITTLE GREEN PHARMA	Intsel Chimos

Annexe 6 : Valeurs des IC50 des cannabinoïdes et de leurs métabolites sur les cytochromes P450 hépatiques majeurs dans des microsomes recombinants surexprimant les cytochromes P450 ou dans des microsomes hépatiques humains (27).

IC₅₀ values of cannabinoids and THC metabolites against major hepatic CYP450 enzymes in microsomes from recombinant CYP450-overexpressing cells or HLMs

Probe Substrate	Microsomal Protein	THC		11-OH-THC		THC-COO-Gluc		CBD		CBN	
		IC ₅₀ ^a	IC _{50,0} ^{a,b}	IC ₅₀	IC _{50,0}	IC ₅₀	IC _{50,0}	IC ₅₀	IC _{50,0}	IC ₅₀	IC _{50,0}
Phenacetin	rCYP1A2	2.7 ± 1.2	0.12 ± 0.052		NA ^c		NA	2.1 ± 0.93	0.13 ± 0.058		NA
	HLM	5.2 ± 2.1	0.27 ± 0.11		NA		NA	6.8 ± 1.5	0.67 ± 0.15		NA
Midazolam	rCYP3A4		NA		NA		NA	3.0 ± 0.52	0.19 ± 0.032		NA
	HLM		NA		NA		NA	4.6 ± 1.3	0.45 ± 0.13		NA
Bupropion	rCYP2B6	10 ± 6.4	0.43 ± 0.28	7.1 ± 3.3	0.55 ± 0.26	5.5 ± 1.6	2.5 ± 0.72	2.1 ± 0.61	0.13 ± 0.038	2.1 ± 0.87	0.63 ± 0.26
	HLM	19 ± 2.3	0.97 ± 0.12	8.2 ± 3.7	0.77 ± 0.35	5.3 ± 2.4	2.3 ± 1.0	2.7 ± 2.4	0.26 ± 0.24	1.7 ± 0.59	0.88 ± 0.31
Diclofenac	rCYP2C9	4.5 ± 3.0	0.19 ± 0.13	3.8 ± 1.1	0.30 ± 0.086	15 ± 4.5	6.8 ± 2.0	3.6 ± 1.6	0.22 ± 0.099	1.4 ± 0.44	0.42 ± 0.13
	HLM	7.2 ± 2.6	0.37 ± 0.13	4.8 ± 2.6	0.45 ± 0.24	18 ± 2.5	7.7 ± 1.1	4.9 ± 1.6	0.48 ± 0.16	2.9 ± 0.51	1.51 ± 0.27
Omeprazole	rCYP2C19	3.6 ± 0.70	0.15 ± 0.030		NA		NA	2.5 ± .50	0.16 ± 0.031		NA
	HLM	4.2 ± 1.1	0.21 ± 0.056		NA		NA	3.7 ± 1.5	0.36 ± 0.15		NA
Dextromethorphan	rCYP2D6	11 ± 1.8	0.47 ± 0.077	4.3 ± 1.5	0.34 ± 0.12	7.8 ± 1.6	3.5 ± 0.72	3.1 ± 0.64	0.19 ± 0.040		NA
	HLM	15 ± 5.3	0.77 ± 0.27	6.5 ± 3.4	0.61 ± 0.32	13 ± 3.6	5.6 ± 1.5	5.3 ± 1.0	0.52 ± 0.10		NA
Chlorzoxazone	rCYP2E1		NA		NA		NA	0.59 ± 0.13	0.037 ± 0.0081	0.92 ± 0.10	0.28 ± 0.030
	HLM		NA		NA		NA	1.4 ± 0.25	0.14 ± 0.025	1.1 ± 0.72	0.57 ± 0.37

^aValues are the mean ± S.D. in μM for four independent experiments with three replicates per group.

^bIC_{50,0} values represent IC₅₀ values after correction for unbound fraction (f_{u,inc}) of individual cannabinoids as described in Materials and Methods.

^cNA, not analyzed.

Annexe 7 : Valeurs d'IC₅₀ (en μM) des cannabinoïdes sur l'UGT hépatiques dans des microsomes recombinants surexprimant l'UGT, des microsomes hépatiques humains ou des microsomes rénaux humains (71).

IC₅₀ values (μM) of cannabinoids against major hepatic UGT enzymes in microsomes from recombinant UGT-overexpressing cells, HLMs, or HKMs.

Probe substrate	Microsomes	THC		CBD		CBN	
		IC ₅₀	IC _{50,u}	IC ₅₀	IC _{50,u}	IC ₅₀	IC _{50,u}
		μM	μM	μM	μM	μM	μM
Serotonin	rUGT1A6			10 ± 2.6	0.40 ± 0.10		
	HKM		NA	17 ± 3.7	1.0 ± 0.23		NA
	HLM			28 ± 6.5	1.4 ± 0.33		
Codeine	rUGT2B4	11 ± 2.7	0.47 ± 0.11	5.8 ± 1.2	0.22 ± 0.045		
	HKM	55 ± 5.2	2.9 ± 0.27	39 ± 5.9	2.5 ± 0.37		NA
	HLM	13 ± 2.6	0.61 ± 0.13	8.0 ± 1.1	0.40 ± 0.058		
AZT	rUGT2B7	33 ± 8.5	1.4 ± 0.36	21 ± 3.9	0.82 ± 0.15	49 ± 12	4.2 ± 1.1
	HKM	51 ± 12	2.6 ± 0.65	35 ± 3.5	2.2 ± 0.22	57 ± 7.5	6.9 ± 0.90
	HLM	59 ± 6.6	2.8 ± 0.32	30 ± 4.1	1.5 ± 0.21	59 ± 8.6	5.5 ± 0.79
Propofol	rUGT1A9	11 ± 3.0	0.45 ± 0.12	3.2 ± 0.52	0.12 ± 0.020	6.0 ± 0.75	0.51 ± 0.063
	HKM	12 ± 3.4	0.64 ± 0.18	5.5 ± 0.56	0.34 ± 0.035	7.5 ± 1.7	0.90 ± 0.20
	HLM	30 ± 6.4	1.4 ± 0.31	19 ± 4.6	1.0 ± 0.24	31 ± 4.1	2.9 ± 0.38
Furosemide	rUGT1A9	8.0 ± 0.47	0.33 ± 0.020	2.4 ± 0.66	0.090 ± 0.025	9.2 ± 2.1	0.78 ± 0.18
	HKM	10 ± 4.1	0.54 ± 0.22	3.6 ± 0.80	0.22 ± 0.049	15 ± 0.77	1.9 ± 0.092
	HLM	32 ± 6.3	1.5 ± 0.30	29 ± 4.0	1.5 ± 0.20	34 ± 6.3	3.1 ± 0.58
Acetaminophen	rUGT1A9	12 ± 3.7	0.49 ± 0.15	1.9 ± 0.29	0.073 ± 0.011	6.9 ± 0.54	0.59 ± 0.046
	HKM	15 ± 3.0	0.79 ± 0.16	3.8 ± 0.82	0.24 ± 0.05	21 ± 3.4	2.6 ± 0.41
	HLM	29 ± 8.9	1.4 ± 0.43	12 ± 3.2	0.64 ± 0.16	30 ± 4.5	2.8 ± 0.96

IC₅₀ values are presented as means ± S.D. of three independent experiments. IC_{50,u}, binding-corrected IC₅₀; NA, not analyzed.

Bibliographie

1. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2020;22(3):223-8.
2. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2019;105(5):1139-47.
3. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* nov 2018;78(16):1665-703.
4. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* déc 2018;227:300-15.
5. Kisková T, Mungenast F, Suváková M, Jäger W, Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* janv 2019;20(7):1673.
6. Almada M, Amaral C, Oliveira A, Fernandes PA, Ramos MJ, Fonseca BM, et al. Cannabidiol (CBD) but not tetrahydrocannabinol (THC) dysregulate in vitro decidualization of human endometrial stromal cells by disruption of estrogen signaling. *Reprod Toxicol.* avr 2020;93:75-82.
7. Amaral C, Trouille FM, Almeida CF, Correia-da-Silva G, Teixeira N. Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER+ breast cancer cells: Impact on aromatase and steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juin 2021;210:105876.
8. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151-65.
9. Sangiovanni E, Fumagalli M, Pacchetti B, Piazza S, Magnavacca A, Khalilpour S, et al. Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. *Phytother Res PTR.* août 2019;33(8):2083-93.
10. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
11. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 4 févr 2016;7:19.
12. Cannabis: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr>
13. Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules.* 16 oct 2021;26(20):6257.
14. Wallis D, Coatsworth JD, Mennis J, Riggs NR, Zaharakis N, Russell MA, et al. Predicting Self-Medication with Cannabis in Young Adults with Hazardous Cannabis Use. *Int J Environ Res Public Health.* 7 févr 2022;19(3):1850.
15. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. PUM; 2005. 608 p.

16. Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. *Toxicol Anal Clin.* 1 mars 2015;27(1):23-32.
17. Preet A, Qamri Z, Nasser MW, Prasad A, Shilo K, Zou X, et al. Cannabinoid Receptors, CB1 and CB2, as Novel Targets for Inhibition of Non–Small Cell Lung Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 3 janv 2011;4(1):65-75.
18. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget.* 17 juill 2014;5(15):5852-72.
19. Motadi LR, Jantjies ZE, Moleya B. Cannabidiol and Cannabis Sativa as a potential treatment in vitro prostate cancer cells silenced with RBBp6 and PC3 xenograft. *Mol Biol Rep.* 2023;50(5):4039-47.
20. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* août 2007;4(8):1770-804.
21. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(3):352-63.
22. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O’Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 26 nov 2018;9:1365.
23. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci.* janv 2000;45(1):24-30.
24. Goodwin RS, Gustafson RA, Barnes A, Nebro W, Moolchan ET, Huestis MA. Δ 9-Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy- Δ 9-Tetrahydrocannabinol and 11-Nor-9-Carboxy- Δ 9-Tetrahydrocannabinol in Human Plasma After Controlled Oral Administration of Cannabinoids. *Ther Drug Monit.* août 2006;28(4):545.
25. Manini AF, Yiannoukos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med.* 2015;9(3):204-10.
26. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
27. 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.* déc 2021;49(12):1070-80.
28. Bergeria CL, Spindle TR, Cone EJ, Sholler D, Goffi E, Mitchell JM, et al. Pharmacokinetic Profile of Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products. *J Anal Toxicol.* 17 févr 2022;46(6):583.
29. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 23 juin 2015;313(24):2456-73.
30. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol.* 1 avr 2018;13(4):480-7.

31. VIDAL [Internet]. [cité 18 août 2024]. EPIDYOLEX 100 mg/ml sol buv. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epidyolex-100-mg-ml-sol-buv-205318.html>
32. ANSM [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-l'experimentation-du-cannabis-medical>
33. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518>
34. SPF. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>
35. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
36. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
37. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
38. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
39. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* juill 2020;84:106535.
40. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* 1 sept 2018;32(17-18):1105-40.
41. *Hormonothérapies anticancéreuses : les points essentiels [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hormonotherapies-anticancereuses-les-points-essentiels>
42. VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2024]. NOLVADEX 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nolvadex-10-mg-cp-pellic-11912.html>
43. Hertz DL, McLeod HL, Irvin WJ. Tamoxifen and CYP2D6: A Contradiction of Data. *The Oncologist.* mai 2012;17(5):620-30.
44. Sanchez-Spitman AB, Swen JJ, Dezentje VO, Moes DJ a. R, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen. *Expert Rev Clin Pharmacol.* juin 2019;12(6):523-36.

45. Résumé des caractéristiques du produit - FULVESTRANT BIOGARAN 250 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64519965&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
46. Kelly CM, Buzdar AU. Anastrozole. Expert Opin Drug Saf. nov 2010;9(6):995-1003.
47. Résumé des caractéristiques du produit - ANASTROZOLE VIATRIS 1 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67160962&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
48. Zhang Y, Wu J, Zhou Y, Yin Y, Chen H. Effects of psoralen on the pharmacokinetics of anastrozole in rats. Pharm Biol. 21 oct 2018;56(1):433-9.
49. Dellapasqua S, Colleoni M. Letrozole. Expert Opin Drug Metab Toxicol. févr 2010;6(2):251-9.
50. Scott LJ, Wiseman LR. Exemestane. Drugs. oct 1999;58(4):675-80; discussion 681-682.
51. Résumé des caractéristiques du produit - EXEMESTANE ACCORD 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66227664&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
52. Reiss AB, Gulkarov S, Pinkhasov A, Sheehan KM, Srivastava A, De Leon J, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Focus on Cognitive Function and Mood. Medicina (Mex). 30 déc 2023;60(1):77.
53. Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. juin 2015;11(6):967-75.
54. Résumé des caractéristiques du produit - ABIRATERONE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63001674&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
55. VIDAL [Internet]. [cité 15 août 2024]. XTANDI 40 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xtandi-40-mg-cp-pellic-185119.html>
56. Fiche info - ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60941734>
57. Fiche info - NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62384935#>
58. Id C. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2004 [cité 15 août 2024];43(13). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509184/>

59. Fiche info - ORGOVYX 120 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65083759>
60. Nasrin S, Coates S, Bardhi K, Watson C, Muscat JE, Lazarus P. Inhibition of Nicotine Metabolism by Cannabidiol (CBD) and 7-Hydroxycannabidiol (7-OH-CBD). *Chem Res Toxicol*. 10 janv 2023;36(2):177-87.
61. Bansal S, Zamarripa CA, Spindle TR, Weerts EM, Thummel KE, Vandrey R, et al. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2023;114(3):693-703.
62. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. sept 2020;61(9):1854-68.
63. Parihar V, Rogers A, Blain AM, Zacharias SRK, Patterson LL, Siyam MAM. Reduction in Tamoxifen Metabolites Endoxifen and N-desmethyltamoxifen With Chronic Administration of Low Dose Cannabidiol: A CYP3A4 and CYP2D6 Drug Interaction. *J Pharm Pract*. avr 2022;35(2):322-6.
64. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol Interacts Significantly with Everolimus-Report of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex. *Neuropediatrics*. déc 2019;50(6):400-3.
65. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2019;19(10):2944-8.
66. Oda K, Yamano K, Otsuka Y. In vitro-in vivo extrapolations to evaluate the effect of concomitant drugs on tacrolimus (FK506) exposure. *Biopharm Drug Dispos*. juill 2015;36(5):265-74.
67. Thai C, Tayo B, Critchley D. A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Pharmacokinetic Drug Interaction Trial to Investigate the Effect of Cannabidiol on the CYP1A2 Probe Caffeine in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. nov 2021;10(11):1279-89.
68. Ewing LE, McGill MR, Yee EU, Quick CM, Skinner CM, Kennon-McGill S, et al. Paradoxical Patterns of Sinusoidal Obstruction Syndrome-Like Liver Injury in Aged Female CD-1 Mice Triggered by Cannabidiol-Rich Cannabis Extract and Acetaminophen Co-Administration. *Molecules*. 17 juin 2019;24(12):2256.
69. Bansal S, Paine MF, Unadkat JD. Comprehensive Predictions of Cytochrome P450 (P450)-Mediated In Vivo Cannabinoid-Drug Interactions Based on Reversible and Time-Dependent P450 Inhibition in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*. avr 2022;50(4):351-60.
70. Epidyolex | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
71. Nasrin S, Watson CJW, Bardhi K, Fort G, Chen G, Lazarus P. Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. *Drug Metab Dispos*. déc 2021;49(12):1081-9.
72. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, et al. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ*. 12 sept 2013;1:e153.

73. Auzmendi J, Palestro P, Blachman A, Gavernet L, Merelli A, Talevi A, et al. Cannabidiol (CBD) Inhibited Rhodamine-123 Efflux in Cultured Vascular Endothelial Cells and Astrocytes Under Hypoxic Conditions. *Front Behav Neurosci*. 17 mars 2020;14:32.
74. Holland ML, Panetta JA, Hoskins JM, Bebawy M, Roufogalis BD, Allen JD, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol*. 14 avr 2006;71(8):1146-54.
75. Puszkiel A, Arellano C, Vachoux C, Evrard A, Le Morvan V, Boyer JC, et al. Factors Affecting Tamoxifen Metabolism in Patients With Breast Cancer: Preliminary Results of the French PHACS Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):585-95.
76. Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E, et al. Appraising the « entourage effect »: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharmacol*. nov 2018;157:285-93.
77. Schoeman R, de la Harpe A, Beukes N, Frost CL. Cannabis with breast cancer treatment: propitious or pernicious? *3 Biotech*. févr 2022;12(2):54.
78. Di Nardo G, Breitner M, Bandino A, Ghosh D, Jennings GK, Hackett JC, et al. Evidence for an Elevated Aspartate pKa in the Active Site of Human Aromatase. *J Biol Chem*. 9 janv 2015;290(2):1186-96.
79. Almeida CF, Teixeira N, Valente MJ, Vinggaard AM, Correia-da-Silva G, Amaral C. Cannabidiol as a Promising Adjuvant Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Tumors: Unveiling Its Benefits with Aromatase Inhibitors. *Cancers*. 27 avr 2023;15(9):2517.
80. Bernard A, Vaccaro N, Acharya M, Jiao J, Monbaliu J, De Vries R, et al. Impact on abiraterone pharmacokinetics and safety: Open-label drug–drug interaction studies with ketoconazole and rifampicin. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(1):63-73.
81. Van den Bergh A, Snoeys J, De Zwart L, Ward P, Lopez-Gitlitz A, Ouellet D, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 2: Investigating Interaction Potential Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Clin Pharmacokinet*. sept 2020;59(9):1149-60.
82. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, et al. Drug–Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(6):747-59.

Drug-Drug interactions between therapeutic cannabis and anticancer hormonotherapy

Cannabis has seen a resurgence of interest in medicine in recent years due to its multiple properties. These are particularly interesting in the context of cancer, especially for managing disease symptoms or limiting the side effects of often intensive treatments. As part of an experiment aimed at developing medical cannabis in France, in 2021 the ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) sought to study it for this specific indication. The question was, before evaluating its efficacy, to assess the risk of interactions between cannabis and cancer treatments that could lead to reduced effectiveness.

Building on the evaluation requested by the clinical pharmacology oncology group (GPCO) and conducted by the ANSM, we assessed the risk of interaction between cannabis and anticancer hormone therapies, which are most commonly encountered in pharmacies.

There are no specific studies on interactions between cannabis and anticancer hormone therapies. We therefore focused on *in vitro* and *in vivo* data that establish the effects of cannabis on key pharmacokinetic determinants, which we then cross-referenced with data from the SmPCs (Summary of Product Characteristics) and literature on the metabolism of anticancer drugs. Existing *in vitro* studies suggest that cannabis has inhibitory properties against several cytochrome P450 enzymes, as well as certain membrane transporters involved in the metabolism of hormone therapies.

Cannabis, and more specifically CBD, appears capable of interacting with some of these treatments when used at high doses (medically authorized cannabis or illicit cannabis). However, these interactions are unlikely to occur at low doses (the doses used in the experiment and those available in community pharmacies).

The role of the pharmacist will be to alert patients to these potential interactions. Monitoring will primarily focus on evaluating adverse effects, which should be reported.

RESUME en français

Le cannabis connaît depuis quelques années un regain d'intérêt en médecine pour ses propriétés multiples. Celles-ci sont particulièrement intéressantes dans le cadre des cancers notamment pour traiter les symptômes de la maladie ou limiter les effets indésirables des traitements, souvent lourds. Dans le cadre d'une expérimentation visant à développer le cannabis médical en France, l'ANSM a voulu l'étudier dans cette indication-là. La question était alors, avant d'évaluer son efficacité, d'établir le risque d'interaction entre le cannabis et les traitements anticancéreux pouvant aboutir à une perte d'efficacité de ceux-ci. Reprenant l'évaluation du groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO) demandée par l'ANSM en 2021, nous avons évalué le risque d'interaction entre le cannabis et l'hormonothérapie anticancéreuse, ces dernières étant celles le plus souvent rencontrées en officine.

Il n'existe aucune étude spécifique d'interactions entre le cannabis et l'hormonothérapie anticancéreuse. Nous nous sommes donc penchés sur les données in vitro et in vivo établissant l'effet du cannabis sur les déterminants pharmacocinétiques d'intérêt que nous avons ensuite croisé avec les données des RCP et de la littérature sur le métabolisme des anticancéreux. Il apparaît, selon les études in vitro existantes, que le cannabis possède des propriétés inhibitrices vis-à-vis de nombreux cytochromes P450 ainsi que certains transporteurs transmembranaires impliqués dans le métabolisme des hormonothérapies.

Le cannabis, et plus spécifiquement le CBD, semble capable d'interagir avec certains de ces traitements lorsqu'utilisé à forte dose (AMM, cannabis illicite) mais ces interactions sont peu probables à faible dose (doses de l'expérimentation et doses disponibles en ville).

Le rôle du pharmacien sera d'alerter les patients sur ces potentielles interactions, leur surveillance se fera essentiellement par l'évaluation des effets indésirables, qui devront faire l'objet de déclarations.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'état de docteur en Pharmacie

MOTS-CLES : Interactions médicamenteuses, hormonothérapie anticancéreuse, pharmacocinétique, cytochromes P450, transporteurs membranaires

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques

35 Chemin des Maraîchers

31400 Toulouse

Directeur de thèse : Dr THOMAS Fabienne