

2020-2021

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

CANNABIS THÉRAPEUTIQUE

--

MEDICAL CANNABIS

FACTEURS DE VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENTAUX
(INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) CAPABLES D'INFLUER LA
RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

--

GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS (DRUG INTERACTIONS)
AFFECTING THE THERAPEUTIC RESPONSE

Buret Capucine

Née le 23 avril 1994 à Nantes (44)

Sous la direction du Pr. RICHOMME-PENIGUEL Pascal
et du Dr. LAFAY-CHEBASSIER Claire, MCU-PH

Membres du jury

Pr. LARCHER Gérald | Président

Pr. RICHOMME-PENIGUEL | Directeur

Dr. LAFAY-CHEBASSIER Claire | Co-Directeur

Mr. GOUT Ludwig | Membre

Dr. PAIN Stéphanie | Membre

Soutenue publiquement le :
3 décembre 2021



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) BURET Capucine
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **11 / 09 / 2021**

Merci au **Dr. Lafay-Chebassier** et au **Pr. Richomme-Peniguel** pour avoir co-encadré ce travail, et ce malgré la distance. Merci également à **Mme. le Dr. Pain** de s'être jointe à mon jury.

Merci au **Pr. Larcher Gérald** pour avoir accepté de présider cette thèse.

Un GRAND merci à **Mr. Gout** pour être membre de ce jury. Un merci encore plus grand pour m'avoir fait confiance en me prenant en stage, puis en tant qu'employée de la pharmacie Montesquieu. Je garderai toujours un très bon souvenir de ces années, sur le plan professionnel mais aussi personnel. Nos échanges m'ont fait mûrir au cours du temps. Merci pour votre pédagogie et patience, mais aussi pour votre bonne humeur et votre humour !

Merci à toutes les personnes qui m'ont encadré durant mes études de pharmacie : Nicole et Marie de la pharmacie Montesquieu, Mme Giffard, Sophie, Aude-Anaïs, Eddy, le Dr. Letournel, le service de pharmacovigilance et de stérilisation, etc...Et j'en oublie probablement !

Merci également à mes professeurs de la faculté de Pharmacie d'Angers pour leur enseignement durant toutes ces années.

Difficile de pouvoir résumer en quelques mots toute ma reconnaissance à mes parents. **Papa et Maman**, vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir durant toutes ces (longues !) années d'études. Merci pour votre écoute, pendant la PACES et toutes les années qui suivirent : les deux P2, les débuts en officine, Montréal, le voyage à Sumatra, les stages en laboratoires de recherche, l'externat du CHU, puis le Master 2... ! Merci aussi pour toutes les discussions et moments de partage en famille à St Mars ou à la Baule.

Maman, un merci plus particulier pour toi, ta patience, ta présence, ta générosité avec tes filles et ta joie de vivre.

Papy et mamie, merci d'être des grands-parents aussi drôles et gentils. Merci pour votre générosité et votre amour, et pour tous ces moments passés ensemble à Fougères et à la Villa. Merci aussi pour tous vos récits et histoires drôles (surtout celles de Pontivy de Papy) !

Merci à **Dad et Mouchka** pour votre héritage culturel.

Mes chères sœurs, **Nathalie et Margaux**, merci pour m'avoir enseigné les noms de mes illustres ancêtres, que je ne peux hélas citer ici. Plus sérieusement, merci pour nos conversations, nos rires, pour tous nos souvenirs passés et ceux à venir, et pour vos moqueries sans lesquelles je n'aurais pas pu devenir une babouine à part entière. J'espère que nous serons toujours aussi proches.

Merci à mes neveux et nièce **Auxence, Octave et Anne** pour tout le bonheur que vous apportez au sein de la famille. J'ai hâte de vous voir grandir !

Merci à **tonton Jean-Yves et tante Annick** pour votre gentillesse et accueil. Mes années à Angers n'auraient pas été si douces sans vous.

Merci à **Jean-Pierre et Mireille** pour votre joie de vivre et fidélité au cours des années !

Merci **Séverine** pour ta présence, ta douceur et ton écoute durant notre enfance et adolescence.

David, tu es forcément le 1^{er} à être remercié dans mes amis. Merci pour toutes ces années dans le car à nous confier et rire, puis celles qui ont suivi à Angers. Merci pour ta confiance et ta gentillesse, et pour tous les fous rires passés et ceux à venir. **Axel**, tu suis ne t'inquiètes pas ! Merci pour ton intelligence, ta gentillesse et patience avec ton petit clown triste. Je garde un souvenir incroyable de notre voyage à Sumatra, entre la plongée sous-marine, la découverte des orangs outans, le lac Toba...mais aussi le radeau de la méduse, la remise à niveau en scooter et le repas de mariage ;) Pour finir ce trio magique, **Libz**, merci pour ta malice, ta sensibilité, ta douceur ...et ta confiance lors de tes projets artistiques !

La Twerkteam aka la team de st-Jo : L-A, Claire, Loulou, Victor, Fabou, Quentin, Matthieu et Karl

Je ne sais pas si je devrais vraiment vous remercier du point de vue universitaire...mais vous remportez haut la main la palme de la meilleure bande de copains ! Difficile de tout résumer, mais merci pour toutes ces années collège-lycée passées ensemble, pour nos soirées, nos rires et nos folies !

Ma petite **L-nouille**, tu étais mon petit copilote durant nos années lycées, idéale pour toutes facéties en tout genre. Merci **Claire** pour tes histoires rocambolesques et ton humour. **Quentin, Mattou et Karlouto**, vous restez mon petit trio de BG à tout jamais.

Loulou & Victor, vous savez toute l'affection et l'amitié que je vous porte depuis nos débuts. Merci pour votre joie de vivre, toutes ces fêtes passées ensemble, toutes nos discussions à refaire le monde/la mode en écoutant de la musique pendant des heures.

Merci **Fabou** pour ton amitié et ta confiance au fil des années.

Un remerciement tout particulier pour mon petit **Pilou, Alexandre**. Merci pour ton humour et ta folie, mais aussi pour ta perspicacité, ton honnêteté et ta confiance. Ta personnalité détonante m'émerveillera toujours.

Apolline, merci pour ces soirées (nombreuses !) à Nantes ou ailleurs. Merci aussi pour ton écoute et tous ces moments passés ensemble à Angers.

Romane merci pour ta joie de vivre, ton humour et ta confiance au fil des années. Merci pour ce merveilleux cadeau que tu m'as fait d'être témoin.

Merci à mon mari **Mathias** pour toutes nos belles années depuis notre union au jardin des plantes. Merci pour ta présence quotidienne, ton écoute et ta douceur. Merci pour ces balades parisiennes à Montmartre, et nos dégustations de vins naturels et nos rêves échangés.

Merci **ma petite Monik** pour cette amitié qui m'est si chère, nos discussions et tous ces moments festifs en ta compagnie. Il me tarde de retourner à Kiev avec toi (ou dans tout autre endroit à caractère technophile). Merci aussi à la petite impératrice **Sisi** de nous supporter dans nos péripéties.

Merci à ma **petite troupe montréalaise** pour avoir transformé mon séjour en un véritable tourbillon de folie. Mamen aka **Inès**, mon vrai frère, merci pour tous ces fous rires et ta personnalité si incroyable. J'ai hâte de créer avec toi notre ManouReva. Merci au petit koala **Alice** pour ta gentillesse, ton humour et ta joie de vivre. **Maxime** le merveilleux, merci pour tes éclats de rire, ton grain de folie et aussi toutes nos conversations quasi quotidiennes ! **Anouk** merci pour ta douceur, ta malice et l'attention que tu portes aux autres. **Marie et Camille**, merci pour tous ces instants de bonheur passés avec vous, vous illuminez mes nuits de vos personnalités fantasques.

Le meilleur pour la fin...Merci **Antoine** pour ton soutien et ton écoute. Il m'est difficile de pouvoir tout résumer en ces quelques lignes mais merci pour ce bonheur permanent que tu m'apportes, ton humour, ta gentillesse, ta fantaisie et ton attention quotidienne. Merci pour tous ces fous rires et ces discussions, que cela soit à Bruxelles ou sur les routes de la Belgique, de la Dordogne ou du Sud-Ouest. Il me tarde de pouvoir découvrir d'autres routes et construire cette vie avec toi (sur fond de Barcarolle bien entendu).

Plan

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations..... | 7 |
| Introduction..... | 9 |
| Partie 1 : Généralités sur le cannabis | 11 |
| 1. Usage ancestral..... | 11 |
| 1.1. Avant l'ère chrétienne | 11 |
| 1.2. Début de l'ère chrétienne jusqu'au XXème siècle | 13 |
| 1.3. Le XXème siècle : Déclin et redécouverte | 15 |
| 2. La plante..... | 17 |
| 2.1. Aspects botaniques | 17 |
| 2.2. Principes actifs..... | 20 |
| 2.3. Modes de consommation | 22 |
| 3. Le système endocannabinoïdes..... | 23 |
| 3.1. Les récepteurs cannabinoïdes | 23 |
| 3.2. Ligands endogènes et exogènes | 25 |
| 3.3. Enzymes de métabolisation | 26 |
| 4. Action pharmacologique du cannabis dans l'organisme..... | 26 |
| 4.1. Pharmacocinétique du cannabis | 26 |
| 4.2. Pharmacodynamie..... | 32 |
| 5. Usage thérapeutique | 42 |
| 5.1. Indications thérapeutiques | 42 |
| 5.2. Législations autour du cannabis : quelques exemples | 44 |
| Partie 2 : Rationnel et objectifs | 51 |
| Partie 3 : Matériel et méthodes..... | 52 |
| 1. Méthodologie | 52 |
| 2. Période | 52 |
| 3. Mots clés | 52 |
| 4. Critères de sélection | 52 |
| Partie 4 : Résultats | 54 |
| 1. Facteurs de variabilité génétique influant la pharmacocinétique du cannabis | 54 |
| 1.1. Polymorphismes génétiques du CYP2C9 | 54 |
| 1.2. Polymorphismes génétiques du CYP3A4 et CYP2C19..... | 57 |

| | |
|--|------------|
| 1.3. Polymorphismes génétiques ABCB1..... | 57 |
| 2. Interactions médicamenteuses influant la réponse thérapeutique pharmacocinétique | 58 |
| 2.1. Données <i>in vitro</i> | 58 |
| 2.2. Données cliniques..... | 68 |
| Partie 5: Discussion | 87 |
| 1. Facteurs de variabilité généraux influant la réponse thérapeutique..... | 87 |
| 2. Facteurs de variabilité génétiques influant la réponse thérapeutique | 89 |
| 3. Interactions médicamenteuses influant la réponse thérapeutique pharmacocinétique..... | 91 |
| 4. Perspectives de développement clinique..... | 92 |
| Conclusion | 94 |
| Bibliographie | 96 |
| Table des illustrations | 109 |
| Table des tableaux | 110 |

Liste des abréviations

| | |
|----------------------------|--|
| Δ^8 -THC/ D8-THC | Δ^8 -tétrahydrocannabinol |
| Δ^9 -THC/ D9-THC | Δ^9 -tétrahydrocannabinol |
| 11-OH-THC | 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol |
| ADME | Absorption Distribution Métabolisation Élimination |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| AMMC | 3-[2-(N, N-diéthyl-N-méthylammonium) éthyl]-7-méthoxy-4- méthylcoumarine |
| ATU | Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| AUC | Area Under the Curve: Aire sous la Courbe |
| AVK | Anti Vitamine K |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein |
| Bd | Biodisponibilité |
| BMC | Bureau Médicinal du Cannabis |
| C24h | Concentration à 24h |
| CAST | Cannabis Abuse Screening Test |
| CB1 | Récepteur Cannabinoïde 1 |
| CB2 | Récepteur Cannabinoïde 2 |
| CBC | Cannabichromène |
| CBD | Cannabidiol |
| CBDA | Acide cannabidiolique |
| CBDV | Cannabidivarine |
| CBG | Cannabigerol |
| CBN | Cannabinol |
| CEPS | Comité Économique des Produits de Santé |
| Cl | Clairance |
| CMH | Commission pour les Médicaments à usage Humain |
| Cmin | Concentration minimale |
| Cmax | Concentration maximale |
| Cnr1 | Gène du Récepteur Cannabinoïde 1 |
| Cnr2 | Gène du Récepteur Cannabinoïde 2 |
| CYP | Cytochromes |
| DXM | Dextrométhorphan O-déméthylase |
| EMA | European Medicines Agency |
| EBM | Evidence-Based Medicine |
| F | Biodisponibilité |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HAP | Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques |
| IDM | Infarctus du Myocarde |
| IV | Intraveineuse |
| Km | Constante d'affinité |
| MDR | Multi-Drug Resistance |
| N-CLB | N-desméthylclobazam |
| NPS | Nouveaux Produits de Synthèse |

| | |
|-------------------------------|---|
| OFDT | Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies |
| RAMFM | Règlement sur l'Accès à la Marijuana à des Fins Médicales |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| SCA | Syndrome Coronarien Aigu |
| SEP | Sclérose En Plaque |
| SD | Syndrome de Dravet |
| SLG | Syndrome Lennox-Gastaut |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism : Polymorphisme d'un seul nucléotide |
| t _{1/2} terminale | Demi-vie d'élimination terminale |
| THC | Tétrahydrocannabinol |
| THC-COOH | Acide 11-nor-carboxy-tétrahydrocannabinol-9-carboxylique |
| THCV | Tétrahydrocannabivarine |
| Tmax | Temps nécessaire pour atteindre la Cmax |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase |
| Vd | Volume apparent de distribution |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| Vm | Vitesse initiale maximale |

Introduction

Le terme cannabis est majoritairement utilisé pour désigner les différentes préparations psychoactives obtenues à partir de la plante *Cannabis sativa* (Cannabaceae), sous forme de feuilles et fleurs séchées à fumer (marijuana), de résine (haschich) ou d'huile. Actuellement, le cannabis est la drogue la plus consommée au monde (1) (2). La composition du cannabis est complexe car cette plante contient plus de 750 composés différents, dont plus de 100 cannabinoïdes aux effets variables (3). Le tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN) sont parmi les principaux cannabinoïdes contenus dans le cannabis. Bien que la consommation de cannabis à des fins récréatives reste prédominante, le concept de « cannabis thérapeutique » ou « cannabis médical » est de plus en plus populaire. Il est présumé que le cannabis exerce son effet thérapeutique en ciblant le système endocannabinoïde, constitué de deux récepteurs cannabinoïdes, et dont l'activation est associée à différents effets sur le système nerveux central, l'appétit, le système immunitaire ou encore la douleur (4) (5). Les indications thérapeutiques sont nombreuses : douleurs chroniques, nausées ou vomissements associés aux chimiothérapies ou encore convulsions (6). Une trentaine de pays dont le Canada, la Belgique, Israël et les Etats-Unis autorisent l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques (7). En 2019, la France a autorisé une expérimentation du cannabis thérapeutique sur 3 000 patients, chez des personnes souffrants de certaines formes d'épilepsies, de douleurs neuropathiques, d'effets secondaires liés à la chimiothérapie ou bien de spasticité musculaire liée à la sclérose en plaque (8). Cependant, la consommation de cannabis, qu'elle soit thérapeutique ou récréative, n'est pas exempte d'effets indésirables et peut être à l'origine de symptômes d'intoxication aiguë et chronique. Certains effets sont recherchés lors de la consommation récréative : euphorie, sentiment de bien-être, relaxation. Mais en fonction de la dose et de la tolérance du sujet, des troubles de la coordination motrice peuvent s'installer, tandis que des symptômes psychiatriques comme des hallucinations ou de l'anxiété, ou encore des difficultés de concentration et mémorisation peuvent aussi apparaître (9) (10). De plus, le risque d'addiction au cannabis est fort. En 2020, l'Académie Nationale de Médecine Française a rappelé que la France est le pays européen dont la prévalence de consommation de cannabis est la plus élevée chez les jeunes et les adultes et que 25% des usagers adultes présentent un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance. Ce chiffre progresse chaque année et c'est plus d'un million de personnes qui seraient concernées par ce risque en France (11).

Chaque médicament a un devenir dans l'organisme propre, désigné sous le terme de pharmacocinétique. Les grandes étapes de ce devenir sont résumées sous le sigle de « ADME » pour Absorption, Distribution, Métabolisation et Élimination. Ces étapes varient selon le principe actif et ne sont pas nécessairement toutes présentes. Elles déterminent les concentrations sanguines en substances exogènes et leurs effets, qu'ils soient recherchés (thérapeutiques) ou non (indésirables et toxiques). Dans le corps humain, ces substances agissent sur des récepteurs, des enzymes ou des transporteurs. L'expression de ces récepteurs, transporteurs et enzymes est génétiquement déterminée et varie en

fonction des polymorphismes du gène concerné. Les polymorphismes des enzymes du métabolisme et du transport des médicaments permettent de distinguer, pour une même substance, les métaboliseurs lents, rapides et ultra-rapides (12). La pharmacogénétique est ainsi une discipline qui étudie justement les relations entre la variabilité du génome et la réponse thérapeutique. Cela permet *in fine* d'optimiser la prise en charge thérapeutique selon le génome de chaque patient. En plus de la pharmacocinétique et de la pharmacogénétique, l'efficacité et la toxicité d'un médicament sont également sous la dépendance d'autres facteurs, qu'ils dépendent de l'environnement (alimentation, tabagisme, interactions médicamenteuses) ou bien de l'état du malade (degré de sévérité de la maladie, âge) (13).

Compte tenu de la complexité de la composition du cannabis, des différentes formes thérapeutiques à disposition, de sa toxicité avérée et de l'intérêt croissant qu'il suscite, il est important de pouvoir comprendre sa pharmacocinétique (notamment sa métabolisation) et sa pharmacodynamie afin de savoir si des polymorphismes génétiques sont susceptibles de modifier la réponse thérapeutique. En outre, la connaissance de la métabolisation du cannabis permettra d'anticiper un certain nombre d'interactions médicamenteuses. Anticiper ses interactions médicamenteuses semble d'autant plus utile que le cannabis thérapeutique peut être prescrit dans le cadre de pathologies chroniques, et donc chez des patients possiblement polymédicamentés. La connaissance de la pharmacocinétique et de potentielles interactions médicamenteuses permettra ainsi au professionnel de santé d'évaluer la balance bénéfique-risque de prescription du cannabis.

Cette thèse retracera d'abord brièvement l'usage historique de la plante de cannabis ainsi que ses caractéristiques botaniques. Sa composition, ses principes actifs ou encore ses modes de consommation seront ainsi abordés. L'action pharmacologique (pharmacocinétique et pharmacodynamique) du cannabis sera présentée, ainsi que son usage thérapeutique. Nous verrons alors quelles sont les applications potentielles du cannabis en tant que traitement, et comment certains pays ont légiféré autour du cannabis. Puis, en adoptant une méthodologie de recherche bibliographique, cette thèse cherchera à évaluer les facteurs de variabilité génétique pouvant influencer la réponse thérapeutique du cannabis thérapeutique. Nous chercherons également à évaluer les facteurs de variabilité environnementaux, dans le sens d'interactions médicamenteuses, pouvant influencer la réponse thérapeutique au cannabis. Ces résultats seront discutés avant de conclure.

Partie 1 : Généralités sur le cannabis

1. Usage ancestral

1.1. Avant l'ère chrétienne

Le cannabis est originaire d'Asie centrale et d'Asie du Sud-Est. Des fouilles archéologiques ont montré que le cannabis est connu et utilisé en Chine depuis le Néolithique (4000 avant JC), comme cela est visible dans l'illustration 1 (6) (14). Le cannabis est alors largement cultivé pour ses propriétés textiles. Ses fibres permettent notamment la production de cordes, cordages, filets de pêche, tissus et de matière première à la fabrication de papier (14). Les chinois utilisent aussi la graine de cannabis comme nourriture, en huile ou à consommer directement (15).



Illustration 1: Photographie d'une poterie du néolithique trouvé dans un village chinois avec des imprimés de vêtements cousus à base de chanvre, photographie issue de la publication de Li et al (1973)
(14)

L'utilisation thérapeutique du cannabis en Chine durant l'Antiquité a été rapportée dans la plus ancienne pharmacopée du monde, le Pen-ts'ao ching. Cet ouvrage est une compilation de traditions orales transmises depuis l'époque de l'empereur Shen-Nung, vers 2 700 avant JC (15). L'illustration 2 présente un portrait de l'empereur Shen-Nung et un dessin de cannabis, extraite du Pen-ts'ao ching. Cette figure de la mythologie chinoise, considéré comme le père de la médecine traditionnelle chinoise, est le premier à avoir décrit les propriétés et usages thérapeutiques du cannabis (14). Les indications du cannabis comprenaient les douleurs rhumatismales, la constipation, les troubles du système reproducteur féminin ou encore la malaria. On retrouve également dans le Pen-ts'ao ching la première référence à l'usage psychotrope du cannabis « *s'il est consommé en excès, produit des visions de démons... à long terme, il permet de communiquer avec les esprits et allège le corps...* ». On trouve d'autres traces écrites de l'utilisation du cannabis comme plante hallucinogène, probablement lors de rites chamaniques (15).

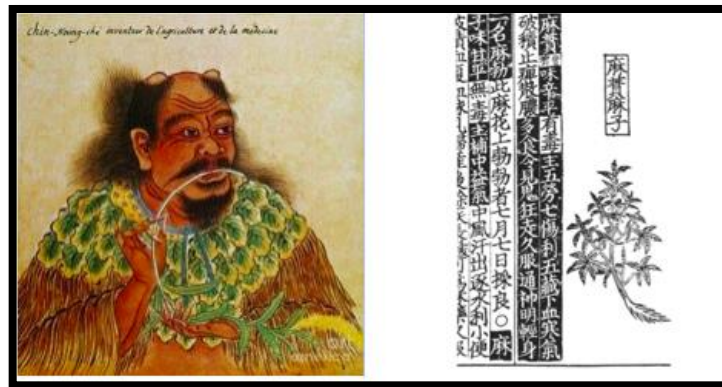


Illustration 2 : L'Empereur Shen-Nung et cannabis extraite du Pen-ts'ao ching (14)(16)

Le cannabis est largement utilisé de façon thérapeutique et récréative en Inde, dès - 1000 avant JC, car intrinsèquement lié à la religion. Dans l'Atharva-Véda, une collection de textes hindous, le cannabis est considéré comme l'une des cinq plantes sacrées, source de bonheur, de joie et de liberté. Shiva, dieu emblématique du culte, consomme du cannabis. Selon la légende, fatigué par une dispute familiale et par la chaleur, Shiva s'égare dans un champ et s'endort sous du cannabis. À son réveil, il remarque la plante et décide de goûter ses feuilles. Il fut immédiatement rajeuni. Shiva fit alors du cannabis son plat préféré, qu'il consommait sous forme de « bhang », une boisson faite à partir de feuilles de cannabis infusées dans du lait, de la cardamome, et divers épices. C'est ainsi que Shiva fut surnommé *Lord of bhang*: « le seigneur du bhang » (17). L'illustration 3 montre Parvati servant un bhang à Shiva.

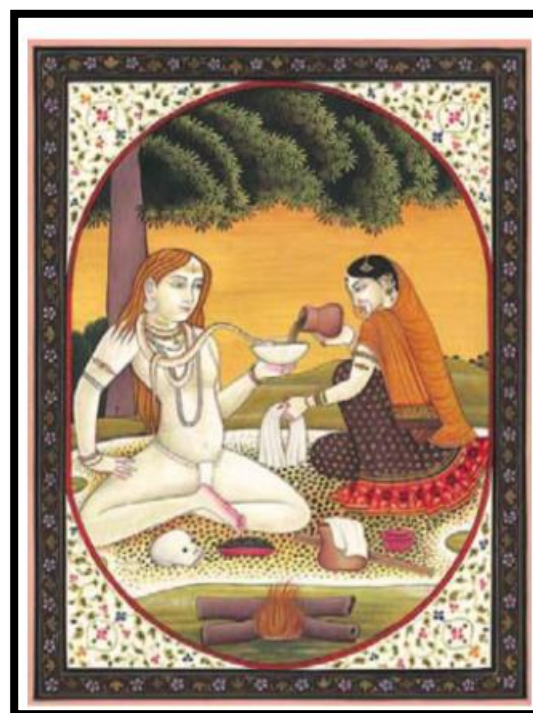


Illustration 3: Shiva se faisant offrir un bhang par sa femme Parvati, extraite de la publication de Godlaski (2012)(17)

Cette boisson est encore consommée à l'heure actuelle lors de festivals et mariages en l'honneur de Shiva. Les Sadhus sont des hommes saints ayant un mode de vie ascétique dédié au Seigneur Shiva. Ils consomment de grandes quantités de cannabis, dans de petites pipes en argile appelées chillum, lors de rituels de culte, de séances de méditation ou de yoga, comme le montre l'illustration 4 (17). Dans l'arsenal thérapeutique indien, le cannabis était utilisé de façon très diverse : anticonvulsivant, analgésique, anti-inflammatoire, antibiotique, diurétique, hypnotique, ou encore antitussif (15).



Illustration 4 : Sadhus fumant du cannabis, photographie extraite de la publication de Godlaski (2012)
(17)

Le cannabis est aussi connu dans la Grèce et la Rome Antique (18). Chez les égyptiens, le cannabis est mentionné dans le papyrus d'Ebers, l'un des plus anciens traités de médecine (- 3000 av JC) (19).

1.2. Début de l'ère chrétienne jusqu'au XX^{ème} siècle

Le cannabis est connu dans l'Europe médiévale. Les Italiens sont les premiers à introduire sa culture et son commerce dans le bassin méditerranéen. Le cannabis est alors quasiment exclusivement connu et exploité pour ses propriétés textiles, les références aux propriétés thérapeutiques du cannabis étant minces (18). Au cours des siècles suivants, les européens apprendront les autres utilisations du cannabis grâce aux récits des voyageurs et commerçants qui se rendaient en Afrique et dans les Indes orientales.

En Arabie, des traces écrites attestent d'une utilisation du cannabis thérapeutique à partir de l'an 1000. En Afrique, le cannabis est connu depuis au moins le XV^{ème} siècle, probablement introduit par des négociants arabes. Il est utilisé pour aider à la fertilité, lutter contre la malaria, la fièvre, l'asthme ou encore la dysenterie. Au XVI^{ème} siècle, les graines de cannabis sont introduites en Amérique du Sud par les esclaves noirs africains. Le cannabis est alors utilisé à des fins magiques ou comme traitement des douleurs dentaires ou des crampes menstruelles (15). L'usage du cannabis reste cependant marginal, se limitant à des petits groupes de populations défavorisés (15). Le cannabis arrive en Amérique du Nord par voie maritime et fluviale, et par le biais des immigrants mexicains au début du XX^{ème} siècle.

Jusqu'aux années 1950, la consommation de cannabis se limite aux quartiers des Noirs et des immigrants hispaniques aux États-Unis (15).

L'introduction du cannabis dans la médecine occidentale au XIX^{ème} siècle a été permise grâce aux travaux de William Brooke O' Shaughnessy, médecin irlandais, et Jacques-Joseph Moreau de Tours, psychiatre français. Shaughnessy travaille durant plusieurs années en Inde, où il découvre les effets analgésiques, antiémétiques, orexigènes, myorelaxants et anticonvulsivants du cannabis. Ses travaux permirent le développement de l'utilisation du cannabis thérapeutique. Le docteur Moreau de Tours découvre aussi le cannabis lors de voyages et l'expérimente de retour en France, sur lui-même et ses étudiants. En 1845, il publie le livre *"Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale : Etudes Psychologiques"*, avec une description complète des effets aigus du cannabis. Moreau expliquera : *"j'ai vu dans le haschisch, plus spécifiquement dans ses effets sur les capacités mentales, une méthode puissante et unique pour étudier la genèse des maladies mentales"* (15).

Le mythe de l'Orient qui imprègne le XX^{ème} siècle entraîne également le développement de clubs privés de consommation de drogues, dont l'opium et le cannabis. De nombreux artistes et écrivains romantiques fréquentent ces clubs. Le club des Hashischins, fondé par le docteur Moreau, aura ainsi pour membres Théophile Gautier, Charles Baudelaire, Honoré de Balzac ou encore Gustave Flaubert (18). L'illustration 5 est un tableau mettant en scène des femmes consommant du haschisch de façon moderne et européanisée.



Illustration 5: « Fumeurs de Haschisch », tableau de Gaetano Previati (1887)

L'utilisation thérapeutique se répand à partir de la France et du Royaume-Uni dans toute l'Europe et l'Amérique du Nord. Dans la seconde partie du XIX^{ème} siècle et jusqu'au début du XX^{ème} siècle, les publications scientifiques sur le cannabis thérapeutique se succèdent et des laboratoires tels que Merck®, Bristol-Meyers Squibb® ou Lilly® commercialisent des extraits ou des teintures à base de cannabis. L'illustration 6 présente différentes teintures commercialisées par le laboratoire Lilly au XX^{ème} siècle.



Illustration 6: Teintures à base de cannabis commercialisées par le laboratoire Lilly (20)(21)

1.3. Le XXème siècle : Déclin et redécouverte

L'intérêt pour le cannabis thérapeutique fut de courte durée en occident. Plusieurs facteurs en sont à l'origine. Tout d'abord, il est difficile d'obtenir des résultats reproductifs entre chaque expérience, notamment à cause de la variabilité des échantillons. Les principes actifs sont d'ailleurs inconnus. C'est aussi le moment où d'autres traitements se développent, dont l'efficacité surpasse celle du cannabis : vaccins, découverte de l'aspirine et des barbituriques par exemple. Enfin et surtout, des mesures légales viennent s'opposer à la consommation et à l'expérimentation du cannabis (15).

Aux États-Unis, après la prohibition de l'alcool, les autorités américaines condamnent l'usage de cannabis à cause de son effet psychoactif. La consommation de cannabis est alors associée à une pratique déviante, source de violences, de crimes et de dégénérescence de la société. L'illustration 7 est une affiche de propagande montrant cette idéologie (22). En 1937, sous la pression du Bureau Fédéral des Narcotiques et contre l'avis de la société Médicale Américaine, le gouvernement américain introduit le *Marihuana Tax Act*. La loi impose alors une taxe d'un dollar par once pour l'usage médical et de 100 dollars par once pour l'usage récréatif. C'est d'ailleurs le terme mexicain *Marihuana* et non *Cannabis* qui fut utilisé afin de contourner le terme médical utilisé par les médecins. En 1942, le cannabis est retiré de la Pharmacopée des États-Unis, dévaluant ainsi son intérêt thérapeutique. En 1961, la Convention Unique des Nations Unies sur les stupéfiants élargit son champ d'application pour inclure le cannabis parmi les stupéfiants interdits. Au Royaume-Uni, le cannabis est retiré de la pharmacopée britannique en 1932, puis inclus comme substance interdite pour un usage thérapeutique en adoptant en 1971 la Convention sur les Substances Psychotropes, initiée par les États-Unis (23).

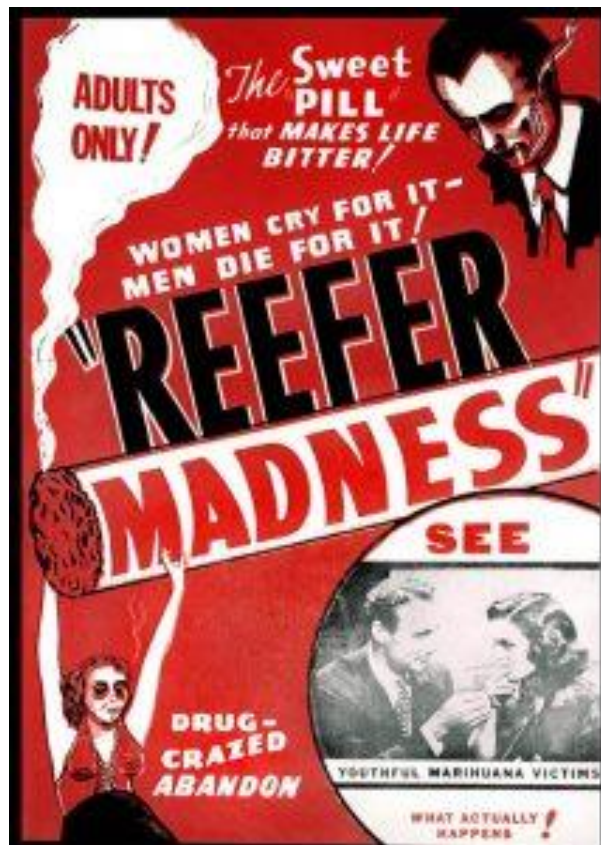


Illustration 7: Affiche du film de propagande « Reefer Madness », dans lequel des personnages sont atteints de folie meurtrière suite à la consommation de cannabis (22)

Au début des années 1960, la consommation de cannabis se répand dans des mouvements de contre-culture: l'acte de fumer du cannabis est « quelque chose comme un rite d'initiation dans l'underground religieux", par lequel on rejoignait "une communauté qui valorisait la non-conformité, la paix et l'introspection tranquille" (24). Le philosophe Alan Watt décrit en 1968 le cannabis comme une substance psychédélique permettant d'accéder à un état de « conscience cosmique » (24). A partir des années 1970, la consommation récréative de cannabis se normalise pour perdre de sa connotation spirituelle : en 1967, seulement 5% des jeunes (22-25 ans) déclaraient avoir consommé du cannabis au cours de leur vie contre 44% en 1971 et 64% en 1982 (24) ! C'est ainsi que peu à peu, le cannabis deviendra la drogue la plus consommée au monde. La toxicité et le potentiel addictif du cannabis seront abordés dans le sous-paragraphe 4.2.2.

En 1964, le professeur Mechoulam identifie la structure chimique du THC (25). Au début des années 1990, les récepteurs cannabinoïdes sont décrits et clonés et le système endocannabinoïde est identifié (5). L'identification d'agonistes et d'antagonistes de ces récepteurs stimule l'intérêt du monde scientifique pour de potentielles applications thérapeutiques (6). Le système endocannabinoïde, dont ses récepteurs, et l'usage thérapeutique du cannabis seront décrits les paragraphes 3 et 5 de cette 1^{ère} partie.

2. La plante

2.1. Aspects botaniques

2.1.1. Classification

Le cannabis (*Cannabis sativa* L, *Cannabis indica* L, *Cannabis ruderalis* L) fait référence au genre botanique qui rassemble les plantes annuelles de la famille des *Cannabaceae* ou Cannabacées (6).

L'illustration 8 représente la classification botanique monotypique dans laquelle *Cannabis sativa* correspond à une seule espèce divisée en trois sous-espèces (26) :

- Le *Cannabis sativa sativa*, originaire d'Europe. C'est la plus grande des trois sous-espèces, avec des branches espacées et de longues feuilles. Il est cultivé pour son usage industriel. Les propriétés industrielles seront développées dans le sous-paragraphe 2.1.2.
- Le *Cannabis sativa indica*, originaire d'Asie du Sud. C'est une plante plus petite et densément ramifiée, avec des feuilles plus larges. Elle est largement consommée pour son effet psychoactif car elle contient un fort taux de THC.
- Le *Cannabis sativa ruderalis*, originaire du centre de la Russie. C'est la plus petite plante de cette espèce.

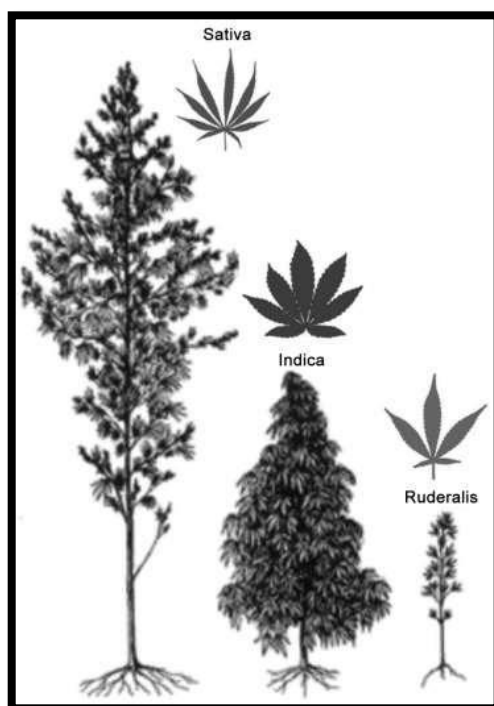


Illustration 8: Les trois sous-espèces de *Cannabis sativa* selon la classification botanique monotypique : *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* et *C. sativa ruderalis* (26)

La chimiotaxonomie permet de classer les types de cannabis selon leur concentration en cannabinoïdes, en évaluant le ratio de THC et de CBN par rapport au CBD selon l'équation suivant :

$$X = \frac{[THC] + [CBN]}{[CBD]}$$

Elle permet de distinguer trois types de cannabis :

- Chimiotype I : type drogue avec X supérieur à 20
- Chimiotype II : X entre 0.2 et 10
- Chimiotype III : type fibre (chanvre) avec X inférieur à 0.2

Le terme de cultivars désigne des sélections variétales destinées à la culture et obtenues par croisements artificiels entre sous-espèces. Ils sont nombreux et permettent par exemple de modifier le temps de croissance ou la concentration en molécules psychoactives (26). Une des applications de l'obtention de ces cultivars est de permettre la culture de cannabis avec du THC à une teneur inférieure à 0,3%, comme l'impose la réglementation européenne : Catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles (88/380/CEE) (27).

2.1.2. Composition

Le cannabis une plante annuelle anémogame, c'est-à-dire pollinisée par le vent. Elle est dioïque mais dans de rares cas, le cannabis peut aussi être monoïque (*i.e. hermaphrodite*) avec des fleurs mâles et femelles sur une même plante (18). L'illustration 9 est une planche botanique de *Cannabis sativa* L (28).



Illustration 9: Planche botanique de *Cannabis sativa* L avec 1) fleur mâle ; 2 et 3) sac de pollen ; 4) grain de pollen ; 5) fleur femelle avec bractée ; 6 et 7) graine avec bractée ; 8) graine émergeant de la bractée ; 9 et 10) graine sans bractée ; 11 et 12) section de graine (28)

a) Les fleurs

Les fleurs mâles ont cinq étamines et les fleurs femelles deux carpelles réunis en un ovaire uniloculaire qui se termine par deux longs stigmates (29). Lors de la floraison, la plante femelle produit plusieurs fleurs individuelles disposées en grappes de cymes serrées, avec une grande fleur au sommet de la tige et de nombreuses petites fleurs sur chaque branche. La plupart des constituants chimiques, dont les cannabinoïdes et les autres terpénoïdes, sont produits par les fleurs femelles. Une fois que la fleur est fécondée, la plante transfère son énergie métabolique à la fabrication des graines, au détriment de la biosynthèse des cannabinoïdes et des terpènes. Dans la pratique commerciale, les plantes mâles sont généralement retirées des opérations de culture en intérieur pour empêcher les plantes de développer des graines (30).

b) Les tiges

Les tiges de cannabis sont riches en fibres, plus particulièrement celles de *Cannabis sativa sativa* ou chanvre. C'est la raison pour laquelle le chanvre désigne à la fois la plante et la fibre textile extraite des tiges de la plante. Cette propriété est exploitée depuis de nombreuses années et ses applications sont nombreuses : textile, pâte à papier, biocarburant, etc. (26).

a) Les graines

Le fruit est un akène, contenant les graines de cannabis ou chènevis (29). Ces dernières sont intéressantes pour leur composition nutritive car riches en acides gras insaturés et protéines et contenant peu de phytostérols (31).

b) Les trichomes

Cannabis sativa présente des trichomes à la surface des feuilles, des tiges et bractées (32). Ces cavités sécrétoires extracellulaires sont le lieu de synthèse des cannabinoïdes et terpènes, *via* la sécrétion d'une résine collante (26). Les trichomes agissent en premier plan pour permettre à la plante de se protéger des agressions extérieures comme les insectes ou les rayons solaires (33). L'illustration 10 est une photographie de trichomes présents à la surface des feuilles de cannabis.

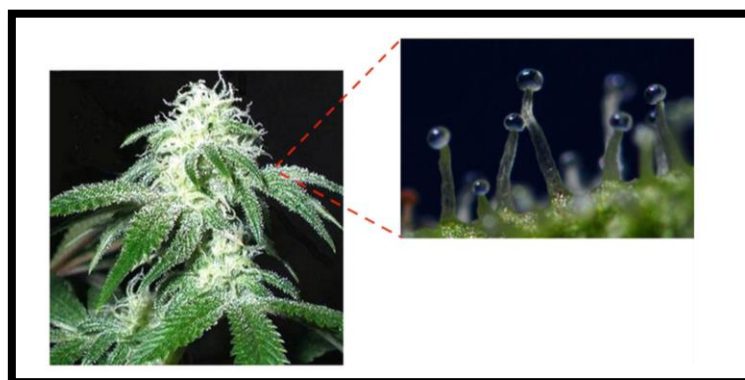


Illustration 10: Trichomes du cannabis, photographie extraite de la publication de Bonini et al (2018)

(18)

2.1.3. Culture

Cette plante se cultive à forte luminosité et dans des sols bien drainés. Elle atteint 1 à 5 mètres de hauteur en conditions optimales extérieures. On la trouve dans toutes les régions du globe, hormis dans les zones constamment froides et les forêts primaires humides (18).

2.2. Principes actifs

Le cannabis est de ce point de vue une plante complexe, chez laquelle plus de 750 composés sont à ce jour identifiés. La composition générale du cannabis est indiquée dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1: Constituants chimiques de *Cannabis sativa* (26) (34)

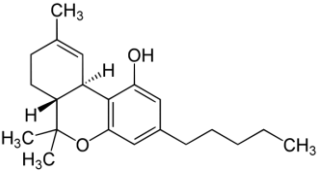
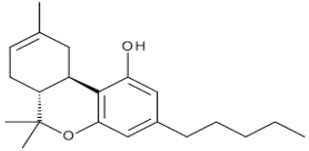
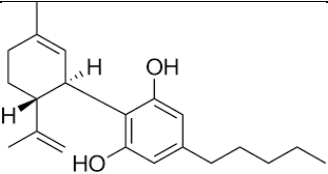
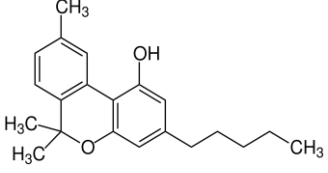
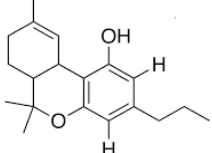
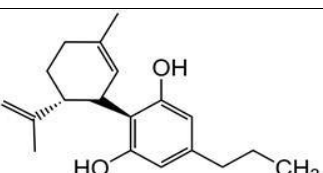
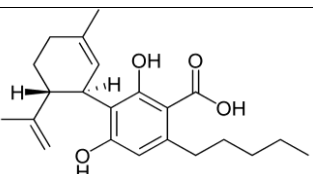
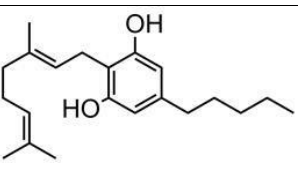
| Classe chimique | Nombre |
|--------------------------------------|--------|
| Terpènes | 140 |
| Cannabinoïdes | 113 |
| Hydrocarbures | 50 |
| Sucres et molécules apparentées | 34 |
| Composés nitrogènes | 27 |
| Phénols non-cannabinoïdes | 25 |
| Acides gras | 23 |
| Flavonoïdes | 23 |
| Acides simples | 20 |
| Cétones simples | 13 |
| Esters simples et lactones | 13 |
| Aldéhydes simples | 12 |
| Protéines, enzymes et glycoprotéines | 11 |
| Stéroïdes | 11 |
| Eléments non définis | 9 |
| Alcools simples | 7 |
| Vitamines | 3 |
| Pigments | 2 |

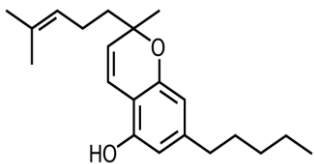
2.2.1. Les cannabinoïdes

Cette plante contient plus de 100 cannabinoïdes (3) (34). Les principaux cannabinoïdes identifiés figurent dans le tableau 2. Ce sont des terpénophénols, dans leur majorité bioactifs et qui caractérisent le genre botanique. Les THC, CBD et le CBN sont les trois cannabinoïdes principaux contenus dans le cannabis. Le THC est le composant le plus abondant. Dans les préparations à base de feuilles et fleurs séchées, les concentrations sont estimées à 4,5% en THC, 0,4% en CBD et 0,3% en CBN mais les teneurs relatives

varient selon le type de préparation utilisée : *marijuana* (ou fleurs séchées) , haschich (résine) ou huile (35) (36).

Tableau 2: Les principaux cannabinoïdes

| Nom | Structure chimique |
|---|--|
| Δ^9 -Tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) |  |
| Δ^8 -Tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) |  |
| Cannabidiol (CBD) |  |
| Cannabinol (CBN) |  |
| Δ^9 -tétrahydrocannabivarine (THCV) |  |
| Cannabidivarine (CBDV) |  |
| Acide cannabidiolique (CBDA) |  |
| Cannabigerol (CBG) |  |

| Nom | Structure chimique |
|-----------------------|--|
| Cannabichromène (CBC) |  |

2.2.2. Les terpènes

En dehors des cannabinoïdes, les terpènes sont majoritairement présents dans le cannabis. Ce sont des hydrocarbures acycliques, monocycliques ou polycycliques volatils qui donnent ces odeurs et saveurs caractéristiques au cannabis (37). Les monoterpènes les plus abondants sont le myrcène (8-45%), le terpinolène (0,12-22%), l' α -pinène (3-20%), l'ocimène (1-10%) et le β -pinène (1-8%). Les principaux sesquiterpènes sont le β -caryophyllène (7-28%), l' α -humulène (3-12%) et l'oxyde de caryophyllène (0,12-22%) (26).

2.2.3. Autres composés

Le cannabis contient également des composés azotés, des glucides, des flavonoïdes, des acides gras, des phénols non cannabinoïdes ou encore des alcools et des esters (37). Certains influencent l'odeur du cannabis mais leur éventuel rôle dans les effets du cannabis reste encore à élucider (30).

2.2.4. Cas particuliers des cannabinoïdes de synthèse

Ce sont une large famille de molécules, initialement synthétisées à des fins médicales et dont l'usage a été détourné de façon récréative. Ces cannabinoïdes synthétiques miment le THC en se fixant sur les mêmes récepteurs. Ils ont été initialement synthétisés pour avoir des effets plus puissants que le cannabis naturel. Leur usage à des fins récréatives est récent mais a pris de l'ampleur et ils représentent la principale catégorie de nouveaux produits de synthèse (NPS) sur le marché des stupéfiants. Ainsi, en 2009, le système d'alerte européen ne répertoriait que 9 cannabinoïdes de synthèse sur les marchés parallèles contre 169 en 2016 ! Ils sont désignés sous de nombreuses appellations : K2, Kronic, Krypton, *Spice girls*, etc (38).

2.3. Modes de consommation

Le cannabis est généralement fumé et inhalé sous forme de *marijuana*, dans une cigarette roulée à la main (joint) avec ou sans tabac. Un autre moyen populaire est la consommation de préparations à base de cannabis dans une pipe classique ou une pipe à eau (*bong* ou *bang*). Le haschich (résine de cannabis) est aussi fumé, avec ou sans tabac. Le cannabis peut aussi être cuit et consommé dans certains aliments (*space cake* fait à partir d'un beurre de cannabis par exemple). Un des modes de consommation de plus en plus populaire est l'utilisation de vaporisateurs, ce qui peut être présenté comme un moyen plus sûr de consommation car délivrant moins de composés. Des incertitudes toxicologiques demeurent, compte tenu des risques d'intoxication aiguë et des conséquences à long terme sur le cerveau (2). [L'illustration 11](#) présente différents modes de consommation du cannabis.

La pharmacocinétique relative aux différentes formes galéniques et les effets pharmacologiques et thérapeutiques du cannabis seront développés dans le paragraphe 4.1 de cette première partie.



Illustration 11: Différents modes de consommation du cannabis, sous forme de joint, pipe à eau (bang) ou ingéré dans un « space cake »

3. Le système endocannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est un système physiologique constitué de récepteurs cannabinoïdes, de ligands et d'enzymes de métabolisation. Ce système semble très ancien du point de vue phylogénétique, car il est présent des invertébrés jusqu'aux vertébrés (39).

3.1. Les récepteurs cannabinoïdes

Il existe à ce jour deux récepteurs cannabinoïdes identifiés, le récepteur cannabinoïde 1, CB1 (ou Cnr1), et le récepteur cannabinoïde 2, CB2 (ou Cnr2). La découverte et la caractérisation de ces récepteurs sont relativement récentes. En effet, le récepteur cannabinoïde CB1 a été découvert et caractérisé en 1998 en étudiant les effets du THC sur le cerveau du rat (6), puis ce récepteur a été cloné en 1990 (7). L'appellation de récepteurs « cannabinoïdes » vient justement de cette découverte, puisque le THC est un des composés caractéristiques de la plante de cannabis. Le récepteur Cnr2 a été caractérisé en 1993 (9).

Structuellement, ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G de type Gi/o (inhibitrices). L'illustration 12 permet de visualiser la structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes. Ils sont fortement homologues puisque leurs séquences d'acides aminés sont identiques à 48% (10).

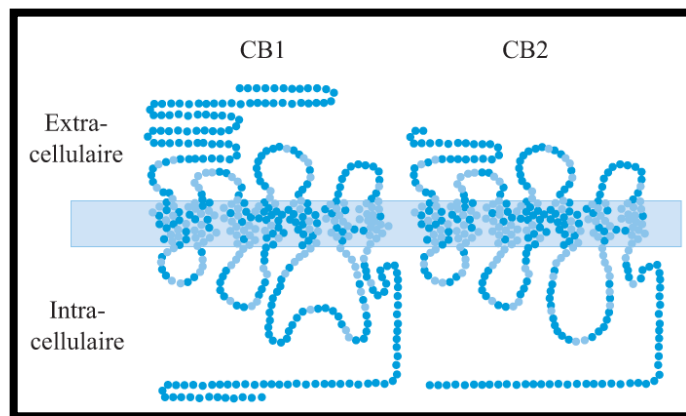


Illustration 12: Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 (11)

Le récepteur CB1 est codé par le gène *Cnr1* situé sur le chromosome humain 6q14-15 (24). Il est constitué de 4 exons et couvre une petite région génomique de 5,5-kb (5). Le conservatisme évolutif est une caractéristique du récepteur CB1. Les séquences d'acides aminés sont similaires chez l'Homme, la souris et le rat à un degré de 97-99% (25) (26). Le récepteur CB2 est codé par le gène *Cnr2* porté par le chromosome 1p36. Il contient 5 exons et s'étend sur une région de 90-kb (9).

Les récepteurs CB1 sont localisés en majorité dans les systèmes nerveux central et périphérique, au niveau des cellules nerveuses et gliales (12). Des récepteurs CB1 ont également été retrouvés dans les adipocytes, l'utérus ou encore les ovaires mais à de plus faibles niveaux (11). Les récepteurs *Cnr2* se retrouvent majoritairement dans les tissus périphériques: cellules immunitaires et endothéliales (9) (13) (14). Ils ont été également caractérisés dans les cellules de la microglie (15) (16) (17). L'illustration 13 schématise la distribution des récepteurs cannabinoïdes.

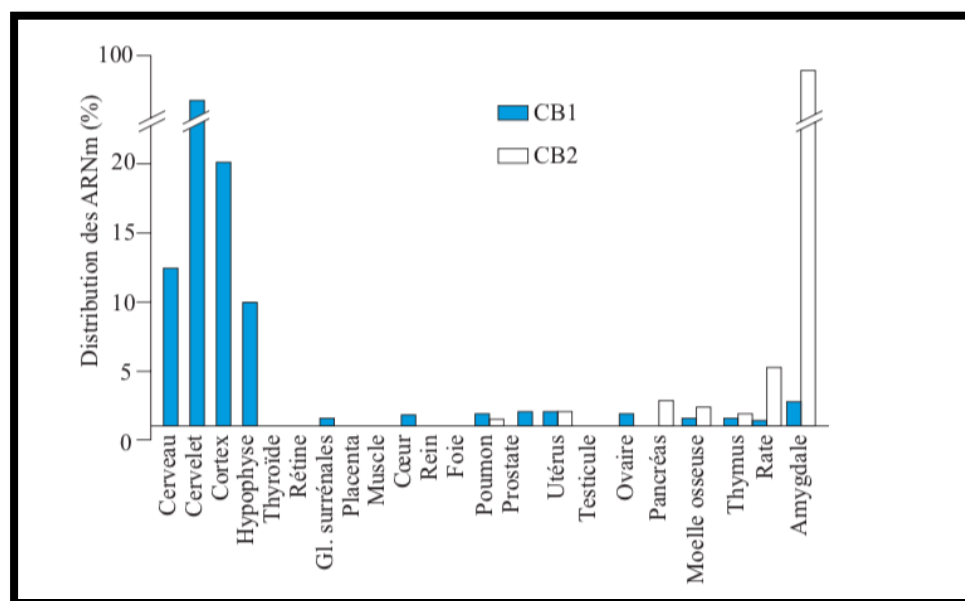


Illustration 13: Distribution des récepteurs cannabinoïdes, extraite de la publication de *Bricaire et al* (40)

3.2. Ligands endogènes et exogènes

Deux endocannabinoïdes endogènes principaux ont été caractérisés : le N-arachidonylethanolamide (anandamide, AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (18) (19). Ils sont synthétisés au niveau du système nerveux central. La structure chimique de ces ligands est représentée dans l'illustration 14. De structure lipidique, ce sont des dérivés d'acide arachidonique capables de se lier avec des affinités différentes aux récepteurs cannabinoïdes et d'activer des voies de signalisation de ces récepteurs (10) (20). Les endocannabinoïdes sont des messagers diffusibles impliqués dans les régulations à court et à long terme de la transmission synaptique (39).

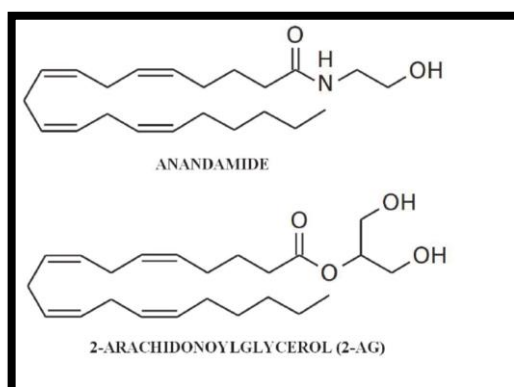


Illustration 14: Structure chimique des ligands endocannabinoïdes (41)

Les endocannabinoïdes ne sont pas des neurotransmetteurs classiques, ils agissent plutôt comme des neuromodulateurs. En effet, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques mais sont synthétisés « à la demande ». Lors de la dépolarisation du neurone post-synaptique, le calcium intracellulaire augmente et déclenche la synthèse d'AEA et 2-AG, qui sont alors libérés dans l'espace synaptique. Les ligands endocannabinoïdes agissent de façon rétrograde, en se fixant et en activant les récepteurs cannabinoïdes en présynaptique (42) (39). Après activation via la fixation de ligands, les récepteurs cannabinoïdes mettent en jeu des seconds messagers intracellulaires aboutissant à une inhibition de l'adénylate cyclase et production d'AMP cyclique et une activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases). L'activation des récepteurs CB1 entraîne une ouverture des canaux potassiques et une inhibition de canaux calciques membranaires (42) (39). Le tableau 3 ci-dessous résume ces mécanismes.

Tableau 3: Mécanismes de transduction associés aux récepteurs cannabinoïdes (42)

| | CB1 | CB2 |
|--|-----|-----|
| Activation d'une protéine Gi/o | Oui | Oui |
| Inhibition de l'adénylate cyclase | Oui | Oui |
| Activation des MAP kinases | Oui | Oui |
| Blocage des récepteurs Ca ²⁺ de type N, P/Q | Oui | Non |
| Activation des canaux K ⁺ | Oui | Non |

Les endocannabinoïdes sont ensuite recaptés par le neurone post-synaptique grâce à des transporteurs membranaires, puis dégradés par des enzymes spécifiques.

Les ligands exogènes constituent les cannabinoïdes décrits précédemment ainsi que leurs analogues structuraux (paragraphe 2.2). Leur pharmacologie sera décrite dans le paragraphe 4.2.

3.3. Enzymes de métabolisation

On distinguera deux enzymes ayant la capacité d'hydrolyser l'AEA et le 2-AG en composés inactifs : la Fatty Acid Amine Hydrolase (FAAH) et la Monoacylglycerol lipase (MAGL) (40).

4. Action pharmacologique du cannabis dans l'organisme

4.1. Pharmacocinétique du cannabis

La pharmacocinétique et les effets générés dépendent de la formulation et de la voie d'administration du cannabis. La pharmacocinétique du THC a été largement plus décrite que celle des CBD et CBN mais ces trois cannabinoïdes suivent une pharmacocinétique comparable. Les cannabinoïdes de synthèse possèdent une structure similaire au THC, c'est la raison pour laquelle les données concernant leur pharmacocinétique ont également été décrites.

4.1.1. Absorption

a) Le cannabis fumé

Le cannabis est le plus souvent fumé car cela permet une absorption et une distribution rapide du THC au cerveau, et donc des effets rapidement ressentis par le consommateur (43). L'absorption de THC par inhalation est rapide, avec une biodisponibilité variant de 10 à 35% de la teneur (tabac) initiale (44). Cette faible biodisponibilité s'explique par le fait que lorsque l'on fume du cannabis, environ 50% du THC est dégradé par pyrolyse. Le reste est perdu par la fumée qui est non inhalée ou par pyrolyse. La fumée inhalée est en partie exhalée et une partie de la fumée restante est éliminée par un métabolisme pulmonaire (45). Il a été démontré que les consommateurs réguliers de cannabis développaient des techniques plus efficaces leur permettant d'augmenter la quantité de THC absorbée, avec une biodisponibilité de l'ordre de 23 à 27% alors qu'elle est de 10 à 14% chez les consommateurs occasionnels (46) (47) (48). Dans un protocole sur six volontaires ayant fumé des cigarettes contenant respectivement 1,75% et 3,55% de THC, le THC était détectable dans le sang 2 minutes après la 1^{ère} inhalation avec une concentration maximale obtenue 7 minutes plus tard (43). De façon plus globale, le THC était détectable dans le sang entre 3 à 10 minutes après la 1^{ère} inhalation (44). Il est à noter que le pic plasmatique de THC est influencé par de nombreux facteurs : le nombre d'inhalations, le délai entre chaque inhalation, la durée et le volume des inhalations (43) (49).

Le CBD est également détectable en quelques minutes dans le sang et sa biodisponibilité est en moyenne de 31% (44) (50).

Le CBN a une biodisponibilité comprise entre 8 à 77%, pour une moyenne de 41% (51).

b) Le cannabis ingéré

L'absorption par voie orale du THC est lente et erratique car le THC subit un effet de premier passage hépatique important et est métabolisé en dérivés hydroxylés (52). La biodisponibilité par voie orale varie ainsi entre 2 et 20% (53). Elle est donc inférieure à la biodisponibilité par voie inhalée. Le pic plasmatique de THC est obtenu au bout d'1 à 2 heures en moyenne, mais il existe d'importantes variations individuelles. Ainsi, dans une étude portant sur 4 sujets ayant ingéré 20mg de THC, les pics plasmatiques furent atteints après 4 à 6 heures (39).

Le CBD possède également une biodisponibilité variable, de l'ordre de 13 à 19% avec un profil plasmatique proche du THC (45).

Les données concernant le CBN sont limitées.

c) Les cannabinoïdes de synthèse

Il existe peu de données chez l'Homme concernant l'absorption des cannabinoïdes de synthèse à usage récréatif. Il est probable que ces cannabinoïdes de synthèse suivent une absorption comparable au THC car les modes de consommation et propriétés physico-chimiques sont similaires (52).

Le dronabinol, cannabinoïde synthétique du Δ^9 -THC (Syndros®, Marinol®), est quasiment totalement absorbé par voie orale (90 à 95%). Sa biodisponibilité varie entre 10 et 20%, du fait d'un fort effet de premier passage hépatique et d'une liposolubilité élevée (55).

4.1.2. Distribution

95 à 99% du THC se lie aux protéines plasmatiques. La forte liaison protéique du THC limite la biodisponibilité initiale, ce qui explique un volume de distribution précoce faible malgré une forte lipophilie (coefficient de partage $\log P = 7,8$): 2,5 à 3,0 L/kg (52). Il sera plus élevé, de l'ordre de 6,38 \pm 4,10 L/kg chez les consommateurs réguliers. À l'état d'équilibre, le volume apparent de distribution (Vd) est d'environ 700L, soit 10 L/kg chez une personne de 70 kg (15) (16). La distribution du THC sera modifiée au cours du temps en raison de sa lipophilie et de sa fixation aux tissus. Il est rapidement capté par les tissus vascularisés, entraînant une décroissance plasmatique multiphasique rapide, et s'accumule dans le tissu adipeux. Dans les tissus, le cannabis sera essentiellement stocké sous forme de THC et 11-OH-THC (49). L'illustration 15 représente la cinétique de distribution du THC après inhalation (52).

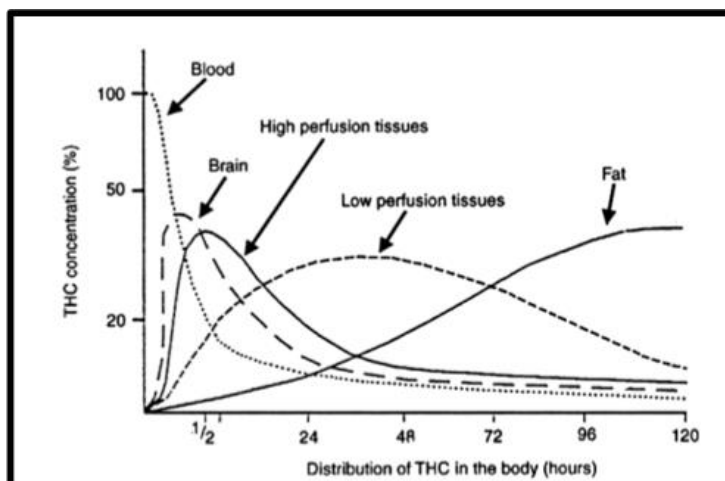


Illustration 15: Cinétique de distribution du THC dans l'organisme après inhalation (52)

Le CBD et CBN suivraient un profil de distribution semblable. Le CBD a également un volume de distribution élevé, d'environ 30 L/kg (44).

Les connaissances sur la distribution des cannabinoïdes de synthèse sont limitées, mais elle est probablement similaire au THC (52).

4.1.3. Métabolisation

La métabolisation du THC est complexe, et *in vivo* plus de 40 métabolites ont pu être identifiés (46). De nombreux métabolites du CBD et du CBN ont également pu être identifiés. Les **CYP P450** jouent un rôle majeur dans le métabolisme des cannabinoïdes en les transformant en métabolites plus hydrophiles. Les cytochromes P450 sont une superfamille d'hémoprotéines impliquées dans la biotransformation oxydative de nombreux xénobiotiques (56) (57). Une soixantaine de gènes associées à ces cytochromes ont été identifiées, bien que seule une vingtaine de protéines codées par ces gènes contribuent au métabolisme des médicaments (58). On distinguera à chaque fois [une voie principale](#) et [des voies secondaires](#) de métabolisation.

a) THC

[Voie principale](#)

Le D9-THC est d'abord hydroxylé, majoritairement par le CYP2C9, pour former le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC). Le 11-OH-THC est également psychoactif et sa concentration serait inférieure à 10% de la concentration plasmatique de THC (59). À partir du 11-OH-THC est formé le composé intermédiaire 11-oxo-tétrahydrocannabinol (11-oxo-THC), qui est à nouveau oxydé en acide 11-nor-carboxy-tétrahydrocannabinol-9-carboxylique (THC-COOH) (60). Le THC-COOH est non psychoactif et détectable dans le sang et l'urine. Sa concentration plasmatique augmente peu à peu, pour dépasser celle de THC (52) (59). Le D8-THC suit la même voie principale de métabolisation (61) (62).

L'illustration 16 résume les cytochromes majeurs impliqués dans la métabolisation du D9-THC. L'implication du **CYP2C9** dans la 11-hydroxylation du D9-THC a été démontrée dans de nombreuses études *in vitro* :

- *Watanabe et al* pour l'implication de la sous-famille CYP2C pour le D8-THC et D9-THC dans des microsomes hépatiques humains (60) (63) ;
- En 1992 par *Bornheim et al*, sur une étude d'immuno-inhibition sur des microsomes hépatiques humains (64);
- En 1995 par *Richardson et al*, dans des microsomes hépatiques humains (65);
- En 2005 par *Bland et al*, par incubation avec des inhibiteurs des cytochromes dans des microsomes hépatiques humains (66);
- En 2007, *Watanabe et al* pour le D9-THC et le D8-THC, par incubation avec des inhibiteurs de cytochromes hépatiques humains et dans des systèmes enzymatiques recombinants (62). Ils démontrent aussi une implication du CYP2C19.

L'oxydation du 11-oxo-D9-THC en THC-COOH serait sous la dépendance d'enzymes portant une activité MALDO (Microsome ALDéhyde Oxygénase), comme l'ont démontré *Watanabe et al* (60). L'activité MALDO est assurée par les protéines **CYP2C9** et **CYP3A4** dans le foie humain.

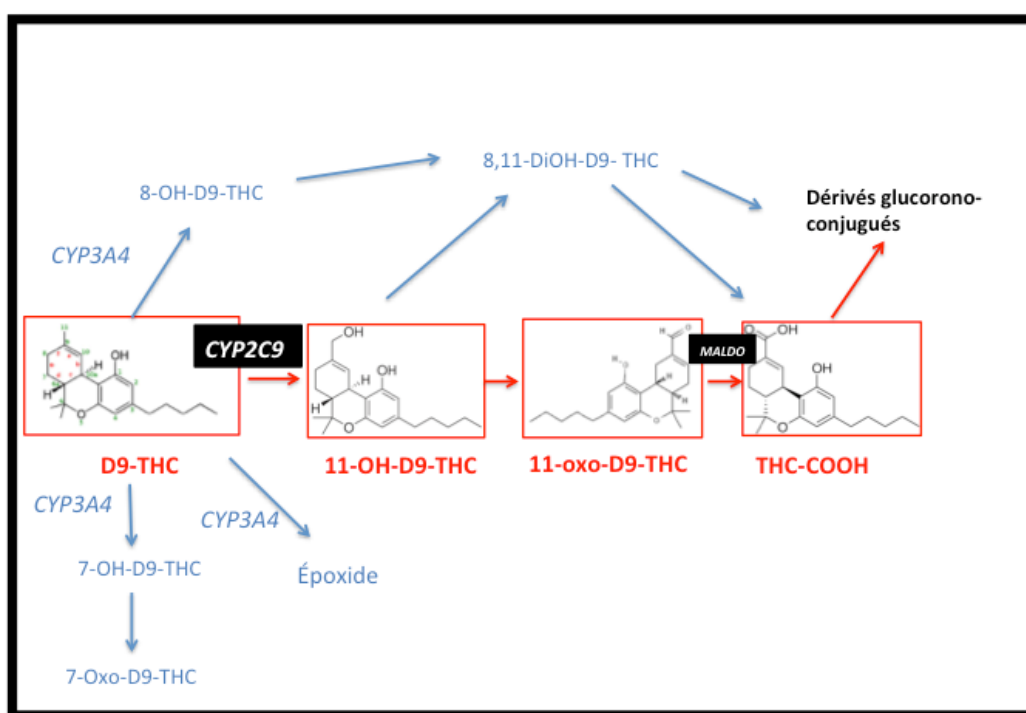


Illustration 16: Figure schématisation des voies métaboliques principales du D9-THC

Voies secondaires

Il existe des voies de métabolisation secondaires du THC. Ainsi, *Watanabe et al* ont démontré que le **CYP3A4** était impliqué dans la 8-(ou 7-) hydroxylation du THC par les microsomes hépatiques humains. Ce 7-OH-THC est ensuite dégradé en 7-oxo-D8-THC, par le **CYP 450 3A2** (61). Le THC peut aussi être métabolisé en époxyde par le CYP3A4 (64) (67). Il existe aussi une voie secondaire dans laquelle le 11-OH-D8-THC est oxydé en 11-oxo-D8-THC par le **CYP2C9** (68). *Mazur et al* ont démontré que les UDPglucuronosyl transférases (**UGT**) avaient un rôle dans la formation de dérivés glucorono-conjugués

(69). Enfin, l'**époxyde hydroxylase** intervient dans la métabolisation du D8-THC en métabolites époxydes (70).

b) CBD

Voie principale

Jiang et al (2011) ont pu démontrer *in vitro* que les **CYP3A4 et 2C19** joueraient un rôle majeur (71). Ainsi, le CBD est principalement métabolisé en 7-OH-CBD par le CYP2C19 et en minorité en 6-OH-CBD par le CYP3A4. D'autres métabolites sont également formés ; *Jiang et al* ont dénombré huit métabolites pour lesquels sept cytochromes seraient impliqués. L'illustration 17 résume les voies de métabolisation du CBD et les cytochromes impliqués de l'étude de *Jiang et al*.

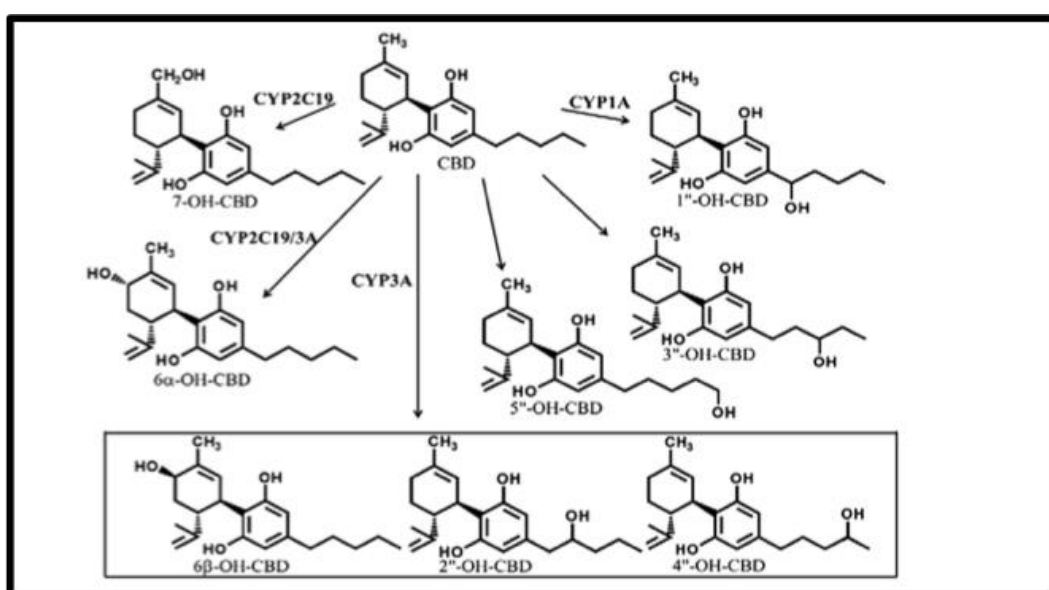


Illustration 17: Voies de métabolisation du CBD dans les microsomes hépatiques humains d'après *Jiang et al* (71)

Voies secondaires

Les **UGT1A7, UGT1A9 et UGT2B7** interviendraient dans les voies secondaires de métabolisation du CBD et CBN (69) (72).

c) CBN

Voie principale

Watanabe et al (2007) (62) ont décrit *in vitro* l'implication des **CYP 450 3A4 et CYP2C9** dans la métabolisation du CBN. Le CBN apparaît principalement métabolisé en 11-hydroxy-CBN et 8-hydroxy-CBN par les microsomes hépatiques humains.

Voies secondaires

De même que pour le THC, les **UGT** interviendraient dans les voies secondaires de métabolisation du CBD et CBN (69).

Le tableau 4 ci-dessous résume les cytochromes impliqués dans la métabolisation du D9-THC, CBD et CBN.

Tableau 4: Résumé des cytochromes impliqués dans le métabolisme du D9-THC, CBD et CBN à partir de données *in vitro* (inspirée de la revue de Stout et al (73))

| | CYP 1A1 | CYP 1A2 | CYP 1B1 | CYP 2A6 | CYP 2B6 | CYP C28 | CYP 2C9 | CYP 2C18 | CYP2 C19 | CYP 2D6 | CYP 2E1 | CYP3 A4 | CYP 3A5 | CYP 3A7 | CYP 4A11 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| D9 - THC | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBD | | | | | | | | | | | | | | | |
| CBN | | | | | | | | | | | | | | | |

- **Rouge**: forte présomption
- **Jaune**: présomption potentielle
- **Gris**: présomption faible ou non significative
- **Blanc**: non étudié

d) Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse à usage récréatif sont nombreux et produisent de nombreux métabolites. Leur identification est complexe, et les données disponibles peu nombreuses. Les cannabinoïdes de synthèse subissent une première étape d'oxydation, catalysée par les cytochromes P-450 (CYP2C9 et CYP1A2), et conduisant à la formation de dérivés hydroxylés (52). Ils subissent de nouvelles hydroxylations et forment plusieurs métabolites actifs (activité supérieure au THC). Jin et al. ont incubé le cannabinoïde de synthèse CP 47,497 avec des microsomes hépatiques humains et mis en évidence 8 métabolites (74). Ces dérivés actifs sont à l'origine d'effets toxiques car ils agissent de façon prolongée sur les récepteurs cannabinoïdes (75).

Le dronabinol est métabolisé par les CYP2C9, CYP3A4 et le CYP2C19 (76) (55). Dans le rapport soumis à la FDA (Food and Drug Administration), il est seulement indiqué que le nabilone (Césamet®) est métabolisé par les CYP450 (55).

4.1.4. Élimination

Le THC subit une épuration plasmatique, d'abord rapide puis lente car retardée par la redistribution du THC aux graisses et tissus (77) (78). L'élimination du THC est ensuite essentiellement fécale (65 à 80%) et urinaire (20 à 35%) sous forme de métabolites acides, en raison de la forte liaison aux protéines et d'un intense cycle entéro-hépatique (49) (79). Cette élimination fécale est lente ; il a ainsi été démontré qu'après une seule dose de THC, le dépistage urinaire de THC-COOH pouvait être positif entre 3 et 12 jours (54) (80). L'élimination rénale sera quant à elle faible (clairance rénale de 20 mL/minutes à 1mL/min après 100 minutes) car le THC, lipophile, est fortement réabsorbé au niveau tubulaire (79). Le tableau 5 présente les demi-vies du THC, de ses métabolites et du CBD.

Tableau 5: Demi-vies terminales du THC et de ses métabolites et du CBD (50)

| | THC | 11-OH-THC | THC-COOH | CBD |
|--------------------------------|---------|-----------|----------|--------|
| T $\frac{1}{2}$ terminales (h) | 25-36 h | 12 à 36h | 33-55h | 27- 35 |

Les profils d'élimination du CBN et du CBD ont peu été décrits mais suivraient le même profil que celui du THC.

Là encore, il existe peu de données sur l'élimination des cannabinoïdes de synthèse. Elle semble être sous la dépendance d'UGT afin de les transformer en dérivés hydrosolubles dans l'organisme (81). Les UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 et UGT2B7 sont impliqués (82).

4.2. Pharmacodynamie

La plupart des propriétés biologiques des cannabinoïdes sont liées à leur interaction avec le système endocannabinoïde. L'action pharmacologique du cannabis est complexe car il existe une synergie d'action entre les composés contenus dans la plante. Les effets seront variables selon la concentration des différentes molécules présentes. De plus, les phytocannabinoïdes interagissent entre eux : synergie d'action, modification de la biodisponibilité, des transports cellulaires, activation ou désactivation de certaines molécules, inhibition de liaisons aux molécules cibles.

4.2.1. Action pharmacologique et thérapeutique

a) Propriétés pharmacologiques

Le cannabis et les cannabinoïdes exercent la majorité de leurs effets pharmacologiques par fixation aux récepteurs CB1 et CB2.

4.2.1.1.1) Le THC

Pour cette étude, il a été choisi de décrire les effets cliniquement pertinents pour l'Homme. Ceux-ci sont résumés dans le tableau 6. Il a en effet été démontré que le THC agissait en plus sur des récepteurs

nucléaires, des canaux ioniques ou encore les récepteurs bêta-adrénergiques mais ces résultats sont encore difficiles à interpréter, notamment concernant leurs réelles conséquences physiologiques (83).

Tableau 6: Action pharmacologique du THC (84) (85) (86) (87) (88)

| Récepteurs | Mécanisme | Clinique |
|--------------------|---|---|
| CB1 CB2 | Agoniste partiel Affinité comparable entre CB1 et CB2 | Psychoactif Relaxation musculaire Antispasmodique Immunomodulateur et anticancéreux Anti-inflammatoire (CB2) Orexigène Anti-nausées et anti-vomitifs Analgésique Effets cognitifs et somatiques |
| 5-HT3 | Antagonisme | Nociception Anti-nauséeux |
| Récepteurs opiacés | Activation des récepteurs opiacés δ et κ par le THC Hausse de la synthèse et/ou libération d'opioïdes endogènes Modulateur allostérique → effets cependant encore mal connus | Analgésique Traitement de la crise des opiacés Co-administration avec les opiacés pour réduire le dosage en opiacés |

4.2.1.1.2) Le CBD

Le mécanisme d'action du CBD n'est pas aujourd'hui totalement élucidé. Ses effets sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Actions pharmacologiques du CBD, tirées de *White et al (2019) (89)*

| Récepteurs | Mécanisme | Actions |
|---|--|--|
| CB1 | Antagoniste et modulateur allostérique | Psychoactif Diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire Hypothermie Opposition aux effets du THC |
| CB2 | Antagoniste et agoniste inverse | Anti-inflammatoire Opposition aux effets du THC |
| GPR55 (récepteurs nucléaires, G protein-coupled receptor 55) | Antagoniste | Anticancéreux |
| 5HT1-alpha | Agoniste | Diminution de la douleur et de l'anxiété |
| TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) | Agoniste | Anti-inflammatoire Diminution de la douleur Modulation de la production de sébum |
| Adénosine A2A | Potentiale les concentrations en adénosine | Anti-inflammatoire |

4.2.1.1.3) Les autres cannabinoïdes

Les mécanismes des autres cannabinoïdes et leurs conséquences cliniques chez l'Homme sont encore mal connus.

Ainsi, le CBN agit sur les récepteurs CB1 et CB2, et a démontré des propriétés sédatives, anticonvulsivantes, anti-inflammatoires et antibiotiques (83).

Le CBG a un effet agoniste partiel sur les CB1 et CB2. Il est dénué d'effets psychotropes et serait impliqué dans des mécanismes liés à la douleur, l'inflammation, ou encore la sensibilisation à la chaleur. C'est un antagoniste puissant de TRPM8, ce qui permettrait d'envisager une application dans le cancer de la prostate et des douleurs vésicales. Le CBG antagonise aussi la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A. Des travaux plus anciens soutiennent une inhibition de l'absorption de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) supérieure à celle du THC ou du CBD, ce qui pourrait suggérer des propriétés myorelaxantes (83).

Le CBC peut interagir avec les canaux TRP et stimuler les récepteurs CB2. Ces effets pourraient être impliqués dans la diminution de la douleur et de l'inflammation. Le CBC n'a pas d'activité significative au niveau des récepteurs CB1 (83).

THCV est à la fois agoniste et antagoniste des récepteurs CB1, selon sa concentration. Lorsqu'il bloque CB1, il pourrait diminuer la faim et les effets toxiques du THC (83).

Le CBDA est le précurseur naturel du CBD et partage sa capacité à renforcer l'activation des récepteurs 5-HT1A. Il n'interagirait pas efficacement avec les récepteurs CB1. Des preuves chez l'animal démontrent des effets antiémétiques significatifs du CBDA (83).

4.2.1.1.4) Les terpènes

Les terpènes influencent également l'effet des cannabinoïdes : ils peuvent aider les cannabinoïdes à pénétrer plus facilement la barrière hémato-encéphalique ou modifier le métabolisme hépatique des cannabinoïdes, et être ainsi à l'origine d'un surdosage parfois toxique (30). Certains terpènes entrent aussi en compétition directe avec les cannabinoïdes au niveau des récepteurs. Ainsi, le β -caryophyllène est capable de se lier sélectivement au récepteur CB2 à de très faibles concentrations, agissant comme un agoniste complet (30) (90). Certaines études montrent que les préparations de plantes entières de cannabis (contenant ainsi cannabinoïdes et terpènes) peuvent avoir des effets thérapeutiques supérieurs à ceux des cannabinoïdes purifiés seuls, démontrant la capacité des terpènes à potentialiser l'activité des cannabinoïdes (30). Les conséquences cliniques sont cependant encore mal connues.

b) Toxicité aigüe et chronique

On distinguera des effets à courts et longs termes. Il faut garder en tête que des facteurs peuvent modifier l'apparition des effets liés au cannabis, comme cela a été décrit dans la partie pharmacocinétique.

Les tableaux 8 et 9 ci-dessous résument les symptômes de toxicité aigüe et chronique du cannabis.

Tableau 8: Toxicité aigüe du cannabis (9) (10) (91)

| Toxicité aigue | |
|---------------------------------------|--|
| Atteintes psychiatriques | <p>Etat d'angoisse aigu ou « bad trip » → Cet état peut durer quelques heures.</p> <p>Sentiment de dépersonnalisation ou déréalisation accompagné d'hallucinations Sentiment de persécution, paranoïa Désorientation temporo-spatiale, agitation psychomotrice → Ces effets peuvent se faire ressentir jusqu'à 7 jours après consommation.</p> |
| Atteintes cognitives | Troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire et du processus d'apprentissage |
| Atteintes somatiques | <p><u>Appareil cardiovasculaire :</u> Des infarctus du myocarde ou AVC (Accident Vasculaire Cérébral), des troubles du rythme cardiaque ou des artérites des membres inférieurs ont été rapportés</p> <p><u>Appareil respiratoire :</u> Certaines techniques d'inhalation peuvent entraîner une hémoptysie et un pneumothorax</p> <p><u>Appareil moteur :</u> Atteintes de la coordination</p> |
| Ivresse Cannabique (Effet de High) | <p>Symptômes physiques : hyperhémie conjonctivale, sécheresse buccale, augmentation de l'appétit, tachycardie, bronchodilatation</p> <p>Symptômes subjectifs : Euphorie, bien-être, logorrhée, modification des perceptions sensorielles</p> <p>→ Cette symptomatologie peut durer de 3 à 8 heures après consommation.</p> |

Tableau 9: Toxicité chronique du cannabis (92) (93) (94) (95,96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104)

| Toxicité chronique | |
|--------------------------|---|
| Atteintes psychiatriques | <p>Troubles de l'humeur : Risque plus élevé de développer de l'anxiété, une dépression ainsi que des idées suicidaires. La consommation de cannabis serait aussi un facteur déclenchant l'apparition du trouble bipolaire chez des sujets prédisposés, et un facteur de mauvais pronostic des patients déjà diagnostiqués.</p> <p>Psychoses (dont schizophrénie) : L'association entre consommation de cannabis et développement d'une psychose est encore débattue au sein de la communauté scientifique. Une évidence scientifique croissante démontre d'une association robuste et cohérente entre la consommation de cannabis et le développement ultérieur des troubles psychotiques, chez des sujets sains. Les interactions entre le cannabis et la neurotransmission dopaminergique permettraient d'expliquer cette association. Cependant, pour une partie de la communauté scientifique, cette association apparente résulterait d'autres facteurs confondants.</p> <p>Chez le patient déjà symptomatique, il est démontré que la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie et le pronostic de la psychose.</p> <p>Risque d'addiction (voir paragraphe 4.2.2.3)</p> |
| Atteintes cognitives | <p>Troubles de la mémoire et du traitement de l'information nécessaire à la prise de décision</p> <p>Atteinte des capacités de planification ou d'adaptation</p> <p>Etat de démotivation en cas de consommation importante : désintéressement du patient dans les domaines scolaires, sociaux et professionnels aboutant à un décrochage scolaire et désinsertion</p> |
| Atteintes somatiques | <p><u>Appareil cardiovasculaire :</u></p> <p>Hausse du risque d'infarctus du myocarde chez les usagers atteints de coronaropathie</p> <p>Arrythmie cardiaque, hypotension orthostatique ou artériopathie distale</p> |

| Toxicité chronique | |
|--------------------|--|
| | <p><u>Appareil pulmonaire :</u></p> <p>Notamment en association avec le tabac : toux, expectoration, sifflements, pharyngite et laryngite</p> <p>Exacerbation de l'asthme et apparition d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive</p> <p>Répercussions immunologiques : taux d'infections respiratoire et de pneumonie accru</p> <p>Cancers du poumon? L'implication du cannabis dans la genèse de cancers du poumon est controversée car on ne sait pas très bien différencier si l'agent en cause est le tabac ou le cannabis (ou les deux). On sait cependant que la fumée de cannabis a des effets carcinogènes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. Il a également été démontré que les consommateurs de cannabis ont un risque de développer un cancer bronchique multiplié par deux. De plus, l'association de la consommation de cannabis fumé avec un risque accru de cancers du poumon semble logique compte tenu de son association à une inflammation des grandes voies respiratoires. Malgré cela l'effet à long terme de faibles niveaux d'exposition au cannabis ne semble pas être significatif.</p> <p><u>Appareil digestif :</u></p> <p>Hyperémèse cannabinoïde = syndrome cannabinoïde C'est un syndrome chez les consommateurs chroniques de cannabis, qui présentent des épisodes récurrents de douleurs abdominales, nausées et vomissements.</p> <p>Hausse de la stéatose et de la progression de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C</p> <p>Hausse du risque de pancréatite aigüe</p> <p><u>Appareil neurologique:</u></p> <p>Altération du développement du cerveau, notamment à des âges précoces (inférieur à 21 ans). Des études précliniques sur des modèles animaux ont démontré qu'une exposition à l'âge prénatal ou adolescent au THC interfère avec la dynamique du cytosquelette, qui est essentielle à l'établissement de connexions axonales entre neurones</p> |

| Toxicité chronique | |
|--------------------|--|
| | <p><u>Autres :</u></p> <p>Réactions allergiques rapportés, pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke.</p> <p>Conjonctivites récurrentes</p> |

Les critères Diagnostiques DSM-5 de l'intoxication au cannabis, définis par l'*American Psychiatric Association* sont présentés dans le tableau 10. Le cannabis possède une marge de sécurité très importante, avec un indice thérapeutique de 40 000, soit un des plus élevés parmi les psychotropes (à titre de comparaison, celui de l'alcool est de 4 à 10) (105).

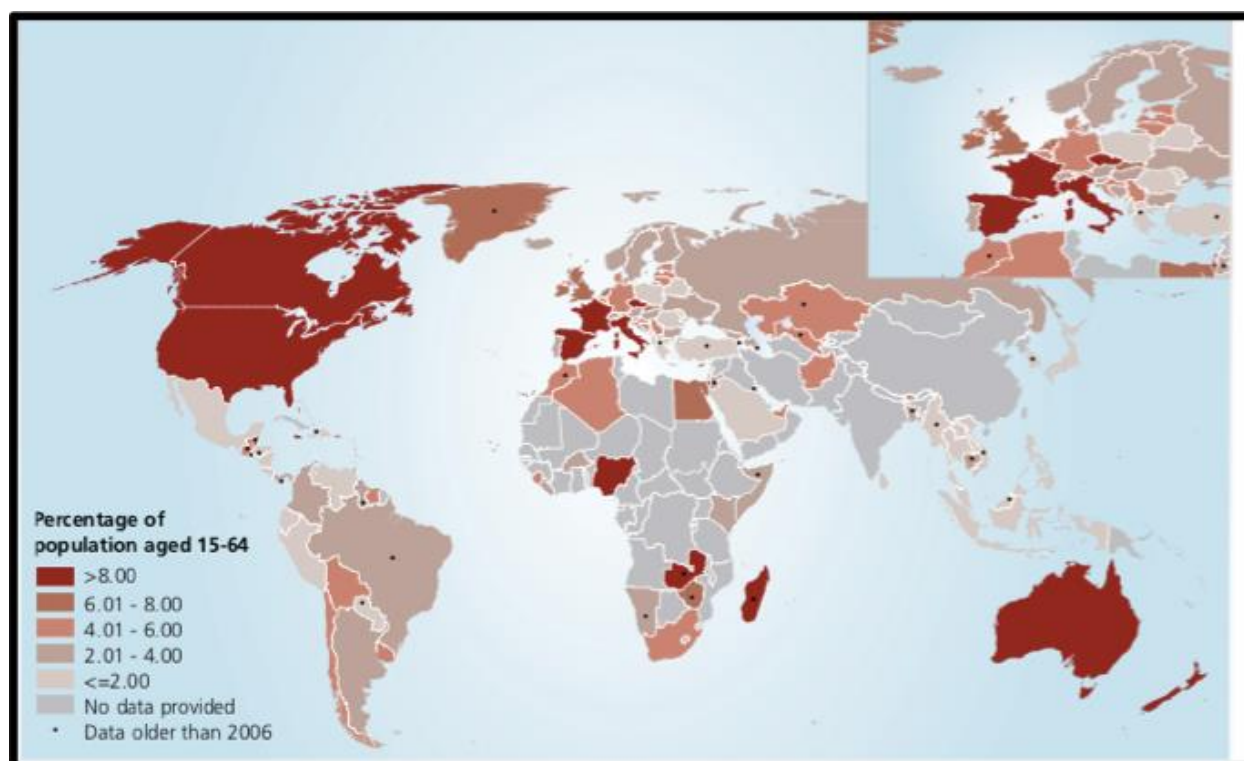
Tableau 10: Critères diagnostiques DSM-5 de l'intoxication au cannabis (106)

| | |
|----------|--|
| A | Utilisation récente de cannabis |
| B | Changements comportementaux ou psychologiques, inadaptés, cliniquement significatifs (altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développés pendant ou peu après l'utilisation du cannabis. |
| C | <p>Au moins deux des signes suivants, se développant dans les deux heures suivant l'utilisation de cannabis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - conjonctives injectées - augmentation de l'appétit - sécheresse de la bouche - tachycardie |
| D | Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental y compris l'intoxication à une autre substance. |

c) Addiction

Le cannabis est la drogue la plus consommée mondialement et on estime que 2,6 à 5% de la population mondiale en consomme, soit de 119 à 224 millions d'utilisateurs à travers le monde (1) (107). L'Afrique centrale occidentale, l'Amérique du Nord et l'Océanie ont les taux de prévalence les plus élevés (>8% chez les 15-64 ans), comme visible sur l'illustration 18 (1).

Illustration 18: Prévalence de la consommation de cannabis (2010) (1)



Dans les pays à revenu élevé (États-Unis, Europe), la consommation de cannabis débute généralement durant l'adolescence, avec un pic de consommation vers l'âge de 20 ans, puis une diminution progressive. En France, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 18 millions des 11-75 ans ont expérimenté de façon récréative le cannabis, dont 5 millions d'utilisateurs dans l'année et 1,5 millions d'utilisateurs réguliers (108). 45% des adultes ont expérimenté le cannabis et 11% sont des utilisateurs réguliers. En 2017, le Cannabis Abuse Screening Test (CAST) estimait que 25% des utilisateurs présentaient un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance, c'est-à-dire que la consommation précoce et régulière de cannabis entraîne un risque accru de dépendance au cannabis lui-même, laissant à son tour présager d'un risque accru de consommation d'autres drogues illicites (109). Ainsi, par rapport aux personnes qui commencent à consommer du cannabis à l'âge adulte, celles et ceux qui commencent à l'adolescence sont environ 2 à 4 fois plus susceptibles de présenter des symptômes de dépendance au cannabis dans les 2 ans suivant la première consommation (110).

L'arrêt du cannabis après une longue période de consommation peut donner lieu à un syndrome de sevrage : irritabilité, perte d'appétit, sueurs, troubles du sommeil, nausées. Ce syndrome peut apparaître au bout de quelques jours et durer jusqu'à plusieurs semaines. Les critères Diagnostiques DSM-5 du syndrome de sevrage au cannabis, définis par l'*American Psychiatric Association* sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11: Critères diagnostiques DSM-5 du syndrome de sevrage au cannabis (106)

| | |
|----------|---|
| A | Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongé (en général utilisation quotidienne ou quasi quotidienne sur une période d'au moins quelques mois) |
| B | 3 (ou plus) des signes suivants qui se développent environ une semaine après le critère A : <ul style="list-style-type: none"> - irritabilité, colère ou agressivité - nervosité ou anxiété - troubles du sommeil (insomnie, rêves inquiétants) - diminution de l'appétit ou perte de poids - fièvre - humeur dépressive - au moins un symptôme physique suivant causant un inconfort important : douleur abdominale, tremblements, transpiration, fièvre, frissons ou céphalées |
| C | Les signes ou symptômes du critère B entraînent une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. |
| D | Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, y compris par l'intoxication ou le syndrome de sevrage à une autre substance. |

d) Risque d'accidents de la route

L'exposition immédiate et l'exposition à long terme au cannabis altèrent l'aptitude à la conduite. C'est la drogue illicite la plus fréquemment associée à une diminution de la faculté de conduire et à une hausse du risque d'accidents (dont les accidents mortels). Selon une méta-analyse, le risque global d'être impliqué dans un accident est multiplié par un facteur d'environ 2 lorsqu'une personne conduit après avoir consommé du cannabis et rien qu'en France, ce sont 230 personnes qui meurent chaque année sur les routes à cause du cannabis (111) (112). Des tests ont été mis au point pour détecter le cannabis chez le conducteur (test salivaire, urinaire, sanguin ou capillaire) (113).

5. Usage thérapeutique

5.1. Indications thérapeutiques

Dans le cannabis thérapeutique, il est nécessaire de distinguer les produits commercialisés à base d'extraits naturels de cannabis de ceux constitués de cannabinoïdes synthétiques.

Les principales applications thérapeutiques envisagées du cannabis thérapeutique pour lesquelles des essais cliniques randomisés ont été conduits sont (6):

- Perte d'appétit et de poids, cachexie et anorexie
- Nausées et vomissements induits par les chimiothérapies
- Convulsions (notamment induites lors des crises d'épilepsie)
- Spasticité (notamment chez des patients atteints de SEP)
- Douleurs neuropathiques
- Troubles oculaires : glaucome

A l'heure actuelle, 4 formulations à base de cannabinoïdes ont reçu une autorisation de commercialisation en Europe et aux Etats-Unis : Césamet®, Sativex®, Marinol®/Syndros® et Epidyolex®. Leurs caractéristiques sont résumées dans le [tableau 12](#).

Tableau 12: Récapitulatif des traitements autorisés à base de cannabis (72) (76) (114) (115) (116) (117)

| Nom commercial | Indication thérapeutique | Substance(s) active(s) | Formulation galénique | Statut sur le marché français |
|----------------|--|---------------------------------------|-----------------------|--|
| Césamet® | Traitement des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies chez des patients n'ayant pas répondu de manière adéquate aux traitements antiémétiques classiques | Nabilone, analogue synthétique du THC | Gélule | Non disponible en France |
| Sativex® | Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas | THC et CBD | Spray buccal | AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France (2014), mais non commercialisé par désaccord sur la |

| Nom commercial | Indication thérapeutique | Substance(s) active(s) | Formulation galénique | Statut sur le marché français |
|---------------------|--|---|--|---|
| | suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial | | | base du remboursement |
| Marinol® / Syndros® | <p>Traitement de l'anorexie liée au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) associée à une diminution de la masse corporelle</p> <p>Traitement des nausées et vomissements sévères causés par la chimiothérapie chez des patients n'ayant pas répondu de manière adéquate aux traitements antiémétiques classiques</p> | Dronabinol, analogue synthétique du THC | <p>Marinol® : Capsule molle</p> <p>Syndros® : Solution orale</p> | <p>Marinol® : ATU en France (2018)</p> <p>Syndros® : non disponible en France</p> |
| Épidyolex® | Traitement adjuvant des convulsions associées au syndrome Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD) en association avec du clobazam, chez les patients de 2 ans et plus, et après échec des traitements antérieurs | CBD | Solution orale | ATU en France (2018) |

5.2. Législations autour du cannabis : quelques exemples

Avant de décrire les différents systèmes législatifs concernant le cannabis, quelques termes sont à comprendre. La dépénalisation consiste à passer d'un état de la législation pénalisant une infraction à un régime plus souple. Il existe différents degrés de dépénalisation : réduction ou suppression de la peine d'emprisonnement, modification de la nature de la peine encourue ou suppression de l'interdit (légalisation ou libéralisation). Dans le cas d'une légalisation du cannabis, l'usage du cannabis (médical ou « récréatif ») se trouve juridiquement reconnu, moyennant une intervention de l'État chargé de mettre à disposition les conditions et les moyens permettant l'exercice de cette liberté d'agir (régulation). C'est le contraire de la libéralisation qui ouvre le marché à une concurrence pure et parfaite de telle sorte que l'État intervienne le moins possible (118).

5.2.1. Portugal

Le Portugal est un pays pionnier en matière de décriminalisation de l'usage des drogues. En 2000, une loi a été promulguée afin de dépénaliser l'usage et la détention de drogues illégales. Dans les faits, les drogues sont toujours illégales (de manière à se conformer aux conventions internationales) mais le fait d'en posséder ou d'en consommer n'est plus considéré comme un délit chez les personnes âgées de plus de 16 ans, pour autant que la quantité trouvée ne dépasse pas les besoins d'une personne pendant 10 jours (119). Le simple usager se verra tout au plus sanctionné d'une amende administrative et non pénale. Le Portugal a souhaité avoir une politique permettant en priorité de soigner les toxicomanes et non de les punir. Les consommateurs interpellés comparaissent devant des « commissions de dissuasion de la toxicomanie » qui, sous la tutelle du ministère de la Santé, ont pour mission d'apporter une réponse adaptée à chaque personne, qu'il soit consommateur occasionnel ou toxicomane (120). Cette politique a permis un recul des niveaux d'usage de toutes les drogues illicites, hormis le cannabis dont la consommation s'est progressivement élargie dans toutes les classes d'âge (121).

Depuis 2018, le cannabis à des fins thérapeutiques est autorisé lorsque « les traitements conventionnels avec des médicaments autorisés ne produisent pas les effets attendus ou ne provoquent pas d'effets significatifs » : douleurs chroniques, traitements contre le cancer ou encore troubles de stress post-traumatique (109) (122). Des traitements à base de cannabinoïdes comme le Sativex ® ou l'Épidyolex ® sont eux autorisés depuis plus longtemps (110) (111).

La culture du cannabis est autorisée depuis 5 ans au Portugal, mais uniquement à usage thérapeutique. Cultivée à des fins récréatives, elle sera punie en fonction de l'ampleur de la culture : de 30 jours-amende en cas de culture à des fins personnelles à 12 ans de prison en cas de culture pour la revente (108).

5.2.2. Les Pays- Bas

Depuis 1976, l'usage et la revente de cannabis sont réglementés aux Pays-Bas (mais pas légalisés). Le cannabis peut être acheté (et consommé) dans des *coffee shops*, magasins disposant d'une licence spécifique. Il existe une tolérance jusqu'à cinq grammes pour la possession de cannabis. La loi n'interdit pas sa consommation : elle est tolérée dans les endroits privés et soumise à une réglementation plus stricte dans les lieux publics (autorisation dans les *coffee shops* mais interdiction au trouble à l'ordre public et à la consommation en présence de mineurs) (7) (123).

Depuis 2003, le cannabis thérapeutique est dispensé légalement aux Pays-Bas. Il se présente sous forme végétale dans différents produits pharmaceutiques, et est distribué sur ordonnance par les pharmacies. C'est le Bureau du Cannabis Médicinal (BMC) du Ministère de la Santé qui en assure le contrôle de la distribution et de la production en octroyant des licences spécifiques aux entreprises (122) (124). Sativex® et Marinol ® sont eux autorisés depuis plusieurs années.

Depuis 2021, les Pays-Bas sont le premier pays de l'Union Européenne à avoir rendu légale la production de cannabis récréatif sur un territoire national. Le but est triple : lutter contre le trafic de drogues, générer des rendements étatiques et protéger la population en contrôlant la composition du cannabis en substances psychoactives. Les mairies seront chargées d'acheter auprès des producteurs d'État afin d'approvisionner les *coffee shops*. Il a été estimé que cette mesure engrangerait un gain de 500 millions d'euros de recettes fiscales par an, sans compter les gains touristiques liés au cannabis (125).

5.2.3. La Belgique

En Belgique, le fait de détenir ou cultiver du cannabis est une infraction punissable d'une amende ou d'un emprisonnement, sauf lorsque le cannabis présente un taux inférieur ou égal à 0,2 % de THC (il est alors considéré comme chanvre). Il existe cependant une tolérance (dite « faible priorité de la politique des poursuites ») à l'égard du majeur détenant du cannabis "pour son usage personnel". Il ne sera vraisemblablement pas inquiété, à moins que cette détention ne s'accompagne de circonstances aggravantes ou de troubles à l'ordre public. La quantité maximum considérée comme raisonnable pour un usage personnel est de 3 grammes (sur soi) ou une plante cultivée à domicile. Un mineur ne peut ni détenir ni consommer du cannabis. En cas d'infraction, la personne se verra tributaire d'une amende (15 à 25 euros lors de la première infraction, puis 26 à 50 euros en cas de récidive dans l'année) ou d'une peine d'emprisonnement de 8 jours à un mois et d'amende de 50 à 100 euros en cas de nouvelle récidive dans l'année de la deuxième condamnation (126).

La Belgique autorise la délivrance en pharmacie de deux traitements à base de cannabis : Sativex® et Epidyolex®. Les pharmacies ne peuvent pas délivrer de cannabis mais elles peuvent délivrer des préparations magistrales à base de matières premières pharmaceutiques comme le CBD. La Commission pour les Médicaments à usage Humain (CMH) a formulé un avis concernant le cannabis médical. Sur la

base de cet avis, les autorités compétentes étudient la possibilité de délivrer du cannabis médical aux pharmacies belges. À l'heure de la rédaction de cette thèse, les conclusions n'ont pas été rendues (127).

Enfin, la culture de cannabis est interdite, qu'elle soit à des fins récréatives ou thérapeutiques, à l'exception du chanvre (< 0,2%THC) (127).

5.2.4. La France

À la différence de ses voisins, la France fait preuve d'une politique plus répressive à l'égard du cannabis (128). L'article R5132-86 du Code de la Santé Publique (CSP) interdit la production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, et vente du cannabis. Des dérogations peuvent être accordées à des fins de recherche, de contrôle ou de fabrication de dérivés. Ainsi la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes (chanvre) peuvent être autorisées (129). L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende (129). La production ou la fabrication illicites de stupéfiants sont punies de vingt ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 euros d'amende (130). Malgré cette législation sévère, les Français sont les premiers consommateurs de cannabis en Europe (131). À l'heure de la rédaction de cette thèse, il est également autorisé d'acheter du CBD sous forme de fleurs et feuilles séchées, et produits dérivés (huile, liquide pour cigarette électronique, cosmétiques).

En France, 2 spécialités à base de cannabis disposent actuellement d'une AMM mais sont dans les faits peu ou pas utilisés (128) :

- Sativex[®] a obtenu son AMM en janvier 2014 pour le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère liée à la sclérose en plaques, en deuxième intention, chez des patients adultes. Cependant, faute d'accord sur le prix entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire, Sativex[®] n'a pas pu être commercialisé en France
- Marinol[®] est accessible depuis 2003 dans le cadre d'une ATU nominative pour 3 indications : douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements, nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse, et anorexie chez le patient VIH.

En France, en 2019, l'Assemblée Nationale a autorisé une expérimentation du cannabis thérapeutique sur 3 000 patients, dans 215 structures de soin (8) (132). Cinq indications ont été retenues :

- Certaines formes d'épilepsies sévères ou pharmaco-résistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie
- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles
- Situations palliatives
- Spasticités douloureuses des pathologies du système nerveux central

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) a exclu la voie d'administration fumée compte tenu des risques pour la santé. Les formes de médicaments retenus sont les sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation et les huiles administrées par voie orale. Ce sont cinq ratios THC/CBD qui seront étudiés retenus (1 : 1, 1 : 20, 1 : 50, 5 : 20 et 20 : 1). Six binômes fournisseurs/ exploitants ont été sélectionnés par l'ANSM pour assurer la fabrication et distribution des

médicaments à base de cannabis (133). Le 1er patient a été inclus dans l'expérimentation au CHU de Clermont-Ferrand le 26 mars 2021 (132).

5.2.5. Le Canada

Depuis 2018, le Canada a légalisé la consommation de cannabis à des fins récréatives. Les personnes majeures peuvent légalement posséder et partager jusqu'à 30 grammes de cannabis légal séché ou l'équivalent sous forme non séchée. L'achat est également légal pour le cannabis séché, frais ou sous forme d'huile auprès de détaillants ou de producteurs autorisés par le gouvernement fédéral. Il est autorisé de cultiver à des fins personnelles jusqu'à quatre plantes de cannabis par résidence à partir de graines ou de semis de source autorisée, et de fabriquer chez soit des produits à base de cannabis. Enfin, la vente de produits comestibles et de concentrés de cannabis est autorisée (134) (135).

Le cannabis à des fins médicales est autorisé depuis 2001, encadré par le Règlement sur l'Accès à la Marijuana à des Fins Médicales (RAMFM). Ce règlement encadre la production et consommation de cannabis médical sous forme séchée, fraîche ou sous forme d'huile, et autorise à le produire soi-même ou par une personne désignée. Santé Canada, l'équivalent du Ministère de la Santé français, délivre les autorisations de production, ainsi que les certificats de consommation de cannabis thérapeutique (134). Santé Canada supervise également toute l'industrie du cannabis (médicale et non médicale) en délivrant des licences fédérales pour la culture, la transformation et la vente (136).

5.2.6. Les Etats-Unis

Depuis la politique de répression du siècle dernier, les États-Unis ont évolué vers une réglementation plus souple à l'égard du cannabis. L'OFDT a publié cette année un état des lieux sur la légalisation du cannabis aux Etats-Unis, qui sera résumé pour notre propos (118). En 2021, on compte 15 états sur 50 ayant légalisé la détention et la consommation de cannabis pour les adultes à des fins récréatives. On compte 35 États ayant autorisé le cannabis à usage thérapeutique et un tiers de la population (soit 111 millions de citoyens) aurait recours à la consommation de cannabis médical. L'illustration 19 résume les législations autour du cannabis dans les différents États.

Les États ayant régulé le cannabis ont eu en commun la volonté de mettre en place un marché régulé *for profit* reposant sur des opérateurs privés visant à :

- Sécuriser les conditions de production, de vente et d'achat
- Limiter l'accès afin de protéger les mineurs
- Garantir des ressources fiscales aux États

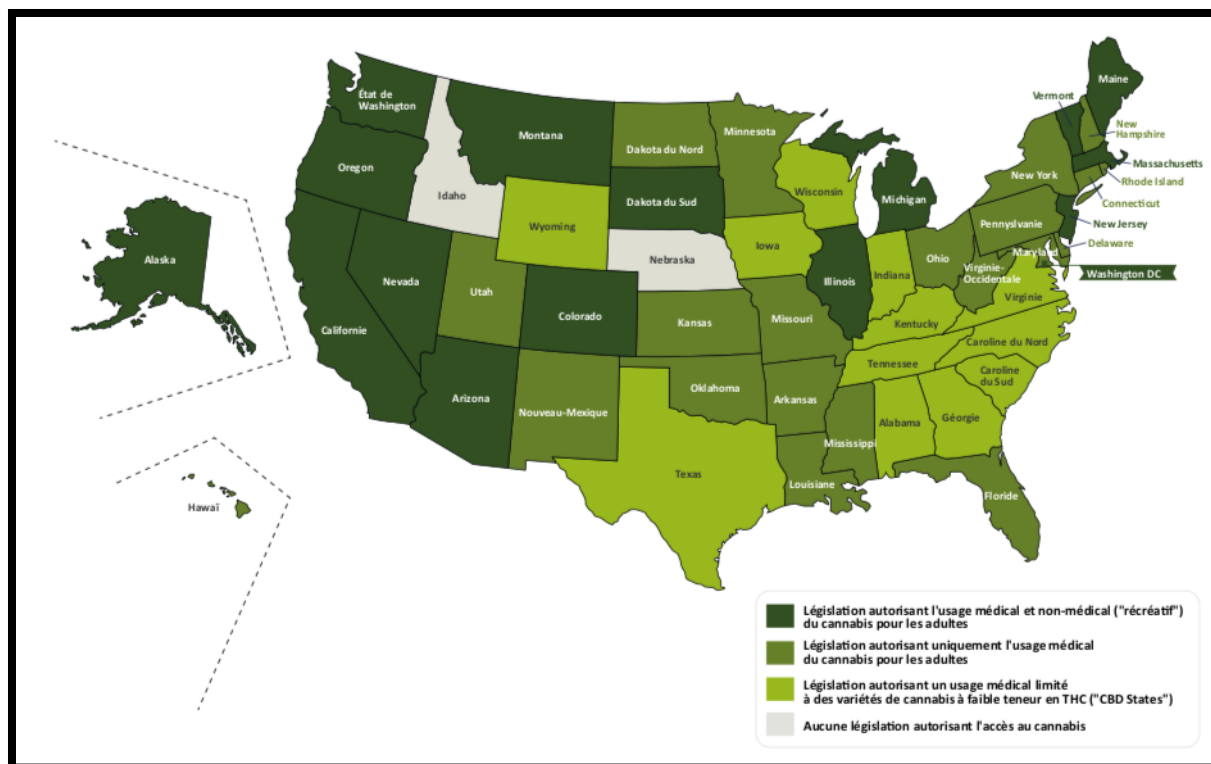


Illustration 19: États des législations sur la vente de cannabis à usage médical et non-médical en 2021, tirée de l'état des lieux sur la légalisation du cannabis aux États-Unis publié par l'OFDT (118)

Historiquement, les États de l'Union ont d'abord autorisé le cannabis à usage thérapeutique à partir de la fin des années 1990. Cela eu pour effet d'ouvrir le marché aux usagers « récréatifs » tant qu'ils disposaient d'une recommandation médicale. Ces nouveaux patients ont entraîné le développement d'un marché commercial parallèle avec une ouverture de dispensaires non régulés échappant au contrôle étatique. Les États autorisent *a minima* l'usage de cannabis chez des patients atteints de cancer, sida ou sclérose en plaque. Par contre, selon les États, les indications sont plus ou moins larges allant de quelques pathologies à des troubles moins définis comme l'anxiété ou les douleurs chroniques. En tout, on dénombre une cinquantaine d'indications thérapeutiques aux États-Unis pour le cannabis. Le cannabis thérapeutique est disponible sur autorisation médicale dans des dispensaires médicaux. Les patients sont autorisés à cultiver chez eux avec une quantité maximale fixée. Les lois encadrant le cannabis thérapeutique varient selon chaque État, en termes de quantité prescrite ou d'indications. Ainsi, selon la localisation, il est possible de prescrire des volumes équivalents à plusieurs mois de consommation *versus* de très faibles quantités.

Concernant le cannabis récréatif, là encore les lois varient selon l'État. Le seuil de possession autorisé d'un peu moins de 30 grammes (1 once) dans 9 pays versus 75 grammes dans le Maine et le Michigan. Dans le Massachusetts, il est autorisé de posséder jusqu'à 28 grammes en public et de stocker jusqu'à 280 grammes chez soi ! L'auto-culture est autorisée (sauf dans l'état de Washington qui n'autorise la culture personnelle qu'à des fins médicales), ainsi que la vente en boutique spécialisée. Le cannabis est interdit dans les lieux publics afin notamment de limiter le tourisme lié au cannabis. Cependant, depuis

2019, 4 états ont autorisé des *cannabis lounge* qui sont des lieux dédiés à la consommation de cannabis. Au-delà du seuil de détention autorisé, l'usager est passible d'une amende voire d'une peine d'emprisonnement et la conduite sous l'influence de cannabis est interdite (tolérance zéro ou seuils définis). Les autorités locales conservent la possibilité d'interdire ou de limiter les commerces de cannabis.

Une des particularités du marché du cannabis aux Etats-Unis est celle de commercialiser une large gamme de produits dérivés du cannabis : sommités fleuries ou herbe à fumer ou vapoter, E-liquide à vapoter, extraits et concentrés à vapoter, vaporiser, ingérer ou inhaler, produits alimentaires ou même topiques à usage cosmétique.

La légalisation du cannabis a permis un véritable essor économique, avec la création de 300 000 emplois à plein temps et un marché estimé en 2019 à 13,6 milliards de dollars. Des enjeux de santé publique commencent cependant à se dessiner avec une hausse des urgences et hospitalisations suite à des intoxications aiguës au cannabis. Les conséquences de la normalisation de l'usage du cannabis sont également décriées, avec une baisse du risque perçu lié à l'usage du cannabis, une hausse des cas de conduite de voiture après consommation et une diminution des demandes de traitements (137).

5.2.7. Israël

Israël fait office d'avant-gardiste concernant le cannabis. C'est à l'université de Jérusalem que le THC est isolé et identifié en 1964 par le professeur Mechoulam. Sa découverte a servi de détonateur, transformant le pays en pionnier dans le domaine du cannabis médical et permettant la multiplication de travaux de recherche, études et essais cliniques sur cette plante (138). L'armée a elle-même lancé un programme de traitement expérimental pour soigner les syndromes de stress post-traumatique des soldats (139)!

L'usage médical du cannabis est légalisé depuis 20 ans, bénéficiant à 60 000 patients en Israël (140). Le cannabis se présente sous différentes formes et ses indications sont nombreuses (cancérologie, douleurs résistantes aux médicaments, pathologies neurologiques, épilepsie). L'Agence Israélienne du Cannabis Médical (IMCA) du Ministère de la Santé fait office d'agence gouvernementale pour le contrôle et la réglementation du traitement du cannabis à des fins médicales et de recherche (141) (142). La culture de cannabis thérapeutique a été confiée à des entreprises privées, et on compte une dizaine d'exploitations actuellement. Ces fermes israéliennes bénéficient d'un climat favorable, et d'une expertise à la fois agricole et médicale (143). L'illustration 20 est une photographie d'une serre dédiée à la culture de cannabis dans une ferme en Israël.



Illustration 20: Serre de cannabis dans le nord d'Israël en 2017 (143)

L'usage récréatif de cannabis a été largement dépénalisé en Israël. Inspirée par le modèle portugais, la consommation de cannabis est désormais traitée comme une question de santé publique plutôt qu'un problème criminel. Ainsi, la possession d'une petite quantité de cannabis en privé ne constitue plus un délit ou un crime. La consommation publique est punissable avec 3 étapes : une première amende de 245 euros, puis une amende de 490 euros si la personne est de nouveau arrêtée en l'espace de cinq ans, et enfin d'éventuelles poursuites criminelles en cas de 3^{ème} arrestation dans les 7 ans suivant la seconde. La loi ne précise cependant pas la quantité de cannabis à considérer pour « l'usage personnel » ; c'est au policier d'évaluer si la quantité est raisonnable ou non, et de déterminer si il y a infraction (144). En 2020, le président Benjamin Netanyahu a par ailleurs ouvert la voie à la légalisation de la vente du cannabis récréatif selon le modèle canadien (145).

Partie 2 : Rationnel et objectifs

Le concept de « cannabis thérapeutique » est un concept de plus en plus populaire, notamment auprès de l'opinion publique, et les propriétés des cannabinoïdes sont devenues un champ d'investigation grandissant pour la recherche médicale. Ces cannabinoïdes sont associés à différents effets sur le système nerveux central, l'appétit, le système immunitaire ou encore la douleur. Les indications thérapeutiques semblent nombreuses et des traitements à base de cannabinoïdes synthétiques ou naturels sont déjà autorisés sur le marché médical. Ces indications concernent des pathologies chroniques, chez des patients possiblement polymédicamentés.

Cependant, le cannabis à visée thérapeutique cristallise également de nombreux débats. En effet, à l'heure actuelle, le cannabis est également la drogue la plus consommée mondialement. Le THC, composant majoritaire du cannabis, est un composé psychoactif à l'origine d'une utilisation détournée de cette plante. Ses effets sur le système nerveux central sont nombreux : troubles de l'attention, somnolence, hallucinations, etc. C'est la raison pour laquelle de nombreux pays légifèrent la consommation du cannabis.

Compte tenu de la complexité de la composition du cannabis, des différentes formes thérapeutiques à disposition et de son potentiel à exercer des effets pharmacologiques cliniquement significatifs chez des patients possiblement polymédicamentés, il est important de pouvoir comprendre sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie afin d'étudier quels facteurs de variabilité sont susceptibles de modifier la réponse thérapeutique, qu'ils soient génétiques ou environnementaux (interactions médicamenteuses).

À partir des données de la littérature concernant la pharmacocinétique et plus particulièrement des voies de métabolisation du cannabis thérapeutique, le premier objectif sera d'évaluer les facteurs de variabilité génétique pouvant influencer la réponse thérapeutique au cannabis thérapeutique. Le second objectif de cette thèse sera d'évaluer les facteurs de variabilité environnementaux, dans le sens d'interactions médicamenteuses, pouvant influencer la réponse thérapeutique au cannabis.

Partie 3 : Matériel et méthodes

1. Méthodologie

Une revue bibliographique a été conduite sur les moteurs de recherche Pubmed et Google Scholar. Les références contenues dans chaque publication ont également été étudiées.

En plus des publications, les dossiers d'évaluation de l'EMA (European Medicines Agency) d'Épidyolex®, les dossiers soumis à la FDA de Sativex®, Syndros® et Marinol® par leurs promoteurs et les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de Syndros®, Marinol®, Sativex® et Épidyolex® furent étudiées.

2. Période

Aucune restriction n'a été appliquée, toutes les publications disponibles jusqu'au mois de juin 2021 ont été étudiés.

3. Mots clés

Les termes suivants ont été associés :

- Pour l'évaluation des facteurs de variabilité génétique influant la réponse thérapeutique du cannabis thérapeutique : « *cannabis* » « *medical cannabis* » « *marijuana* » « *cannabinoids* » « *THC* » « *CBD* » « *CBN* » « *dronabinol* » « *nabilone* » avec « *SNP* » « *polymorphisms* » « *genetic* »
- Pour l'évaluation des facteurs de variabilité environnementaux (interactions médicamenteuses) : « *cannabis* » « *marijuana* » « *cannabinoids* » « *THC* » « *CBD* » « *CBN* » avec « *metabolism* » « *transporters* » « *UGT* » « *pharmacokinetics* » « *cytochromes P450* » « *CYP* » « *CYP450* » et « *interaction* » « *drug interaction* » « *inhibition* » « *induction* »

4. Critères de sélection

4.1.1. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité pour cette thèse furent les suivants :

- Études *in vitro* et *in vivo*
- Revues systématiques
- Études de cas
- Essais cliniques
- Les interactions pharmacocinétiques ont été étudiés, car plus aisément prédictibles que les interactions pharmacodynamiques
- Langues : français et anglais

4.1.2. Critères de non éligibilité

- Études utilisant des modèles animaux par manque de transposition possible à l'humain (différences inter-espèces en termes de métabolisme, différence en termes de voies d'administration)

Au final, 38 publications et 2 rapports ont été retenus et leurs données sont présentées dans les résultats de cette thèse.

Partie 4 : Résultats

1. Facteurs de variabilité génétique influant la pharmacocinétique du cannabis

1.1. Polymorphismes génétiques du CYP2C9

Bland et al ont étudié *in vitro* les effets des polymorphismes génétiques du CYP2C9 sur la cinétique de transformation du THC en 11-OH-THC (66). Plusieurs variants alléliques du CYP2C9 ont été signalés, les plus décrits étant le CYP2C9*2 (Arg144Cys), le CYP2C9*3 (Ile359Leu) et le génotype CYP2C9*1 pour les métaboliseurs normaux. Ces polymorphismes du CYP2C9 sont associés à des différences interindividuelles et ethniques dans les profils pharmacocinétiques de divers substrats du CYP2C9. Ces deux variants sont présents dans la population caucasienne avec une fréquence allélique comprise entre 0,08 et 0,14 pour le CYP2C9*2 et entre 0,04 et 0,16 pour le CYP2C9*3. Chez les personnes d'origine africaine, ces deux variants sont moins fréquents, et CYP2C9*2 n'a pas été détecté à ce jour dans la population asiatique. Des études démontrent que les variants alléliques CYP2C9*2 et CYP2C9*3 représentent respectivement 12 % et 5 % de l'activité enzymatique de CYP2C9*1 (146).

Les constantes pharmacocinétiques pour la transformation du THC en 11-OH-THC apparaissent dans le tableau 13. CYP2C9*1 a démontré une forte affinité pour l'hydroxylation du THC (K_m (Constante de Michael Menten) = 2,13 μ M) pour une clairance de 3,0 μ L/min pmol P450. Les V_m (Vitesse initiale maximale) et K_m de CYP2C9*2 étaient plus élevés que pour le CYP2C9*1, avec une clairance de 0,9 μ L/min pmol P450. Pour le CYP2C9*3, il n'y a pas eu de modification de la V_m mais une K_m plus élevée que le CYP2C9*1, avec une clairance intrinsèque de 0,8 μ L/min pmol P450. Cette étude a permis de montrer que l'efficacité enzymatique des CYP2C9*2 et CYP2C9*3, représentée par la clairance intrinsèque, était d'environ 30% celle du génotype CYP2C9*1.

Tableau 13: Constantes pharmacocinétiques de la biotransformation du THC en 11-OH-THC de l'étude de *Bland et al* (66).

| | K_m | V_m | CI |
|----------|-------|-------|-----|
| CYP2C9.1 | 2,13 | 6,39 | 3,0 |
| CYP2C9.2 | 11,10 | 10,11 | 0,9 |
| CYP2C9.3 | 6,69 | 5,36 | 0,8 |

- **K_m** : Constante de Michael Menten (μ M)
- **V_m** : Vitesse initiale maximale (unités variables selon les préparations enzymatiques utilisées)
- **CI** : Clairance (μ L/min/mg protéine)

L'impact du polymorphisme du CYP2C9 sur la pharmacocinétique du THC et de ses deux métabolites le THC-OH et THC-COOH a également été étudié par *Sachse-Seeboth et al* (53). Les polymorphismes *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3*, mais aussi *CYP3A5*3* et *OATP1B1* (Asn130Asp) et *OATP1B1* (Val174Ala) furent étudiés. Le THC a été donné à 43 volontaires (16 femmes et 17 hommes), sous forme orale (15mg). Cette étude a permis de montrer que le genre et l'allèle *CYP2C9*3* avait un impact significatif sur la pharmacocinétique du THC et du THC-COOH. Ainsi, concernant la pharmacocinétique du THC, une différence significative apparaît entre les sujets porteurs du génotype sauvage (**1/*1*), métaboliseurs normaux et les porteurs de génotype hétérozygotes mutés *CYP2C9*3*, comme cela est montré dans le tableau 14. Tout d'abord, la clairance est corrélée de façon négative avec l'allèle *CYP2C9*3* : 932 l/h (*CYP 2C9*1/*1*), 473 l/h (*CYP 2C9*1/*3*) et 365 l/h pour (*CYP*3/*3*). De plus, l'AUC (*Area Under the Curve*, Aire sous la courbe), la Cmax (Concentration Maximale Observée) et la C24h (Concentration à 24h) augmentent de façon significative avec l'allèle *CYP2C9*3*, avec une C24h chez le génotype *CYP 2C9 *3/*3* qui est plus du double de celle du génotype *CYP 2C9*1/*1*.

Tableau 14: Extraits des résultats significatifs de l'étude de *Sachse-Seeboth et al*, concernant la pharmacocinétique du THC en fonction des génotypes du CYP2C9 (p< 0,05) (53)

| | <i>CYP*1/*1</i> | <i>CYP*1/*2</i> | <i>CYP*2/*2</i> | <i>CYP*1/*3</i> | <i>CYP*2/*3</i> | <i>CYP*3/*3</i> |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Clairance (l/h) | 932 | 745 | 928 | 473 | 759 | 365 |
| AUC (µg.h/l) | 16,1 | 20,2 | 16,2 | 31,7 | 19,8 | 49,7 |
| Cmax (µg/l) | 2,7 | 2,7 | 2,6 | 3,0 | 4,4 | 6,3 |
| C24H (µg/l) | 0,15 | 0,17 | 0,21 | 0,18 | 0,14 | 0,37 |

De même pour la pharmacocinétique du métabolite THC-COOH où les Cmax, AUC et C24h sont corrélées négativement avec le nombre d'allèle *CYP2C9*3*, comme cela apparaît dans le tableau 15.

Tableau 15: Extraits des résultats significatifs de l'étude de *Sachse-Seeboth et al* , concernant la pharmacocinétique du THC-COOH en fonction des génotypes du CYP2C9 ($p < 0,05$) (53)

| | <i>CYP*1/*1</i> | <i>CYP*1/*2</i> | <i>CYP*2/*2</i> | <i>CYP*1/*3</i> | <i>CYP*2/*3</i> | <i>CYP*3/*3</i> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$) | 667 | 478 | 357 | 419 | 263 | 207 |
| Cmax ($\mu\text{g/l}$) | 25,7 | 28,4 | 20,9 | 15,0 | 26,6 | 4,8 |
| C24H ($\mu\text{g/l}$) | 8,6 | 7,1 | 5,4 | 6,1 | 3,2 | 1,6 |

Sur l'illustration 21 figure les ratios THC-COOH/THC 48h après le dosage. Ils sont de 123,3 pour le *CYP2C9*1/*1*; 44,2 pour le *CYP2C9*1/*3* et 9,9 pour le *CYP2C9*3/*3*. En outre, le score de sédation est plus important pour le génotype *CYP2C9*3/*3* que le *CYP2C9*1/*1*. Un ratio THC-COOH/THC plus faible démontrerait d'une métabolisation moins efficace, avec une quantité résiduelle en THC plus importante, à l'origine d'un effet sédatif plus fort.

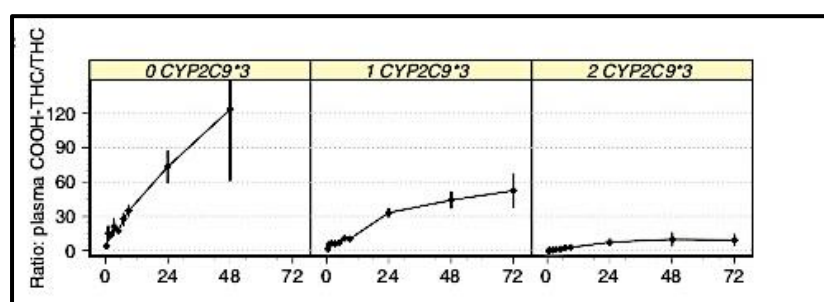


Illustration 21: Ratios THC-COOH/THC en fonction des génotypes du CYP2C9, extraites de l'étude de *Sachse-Seeboth et al* (53)

Les résultats de THC-OH étaient non significatifs. Cette étude a permis de montrer que la pharmacocinétique du THC était modifiée chez les porteurs du *CYP2C9*3*. Ces derniers ont une capacité diminuée à métaboliser le THC, à l'origine d'une diminution de la clairance et d'une augmentation de la sédation.

L'impact du polymorphisme du *CYP2C9*3* a été confirmé par *Wolowich et al* (147). Cette équipe a cherché à expliquer la différence observée entre les polymorphismes du CYP2C9 sur la pharmacocinétique du THC et de ses métabolites THC-OH et THC-COOH, en utilisant différentes approches compartimentales. Lorsque le THC était administré par voie intraveineuse (IV), la clairance du THC était corrélée de façon négative avec le nombre d'allèle *CYP2C9*3*. Pour le THC-COOH, il a été observé une diminution de 74% de l'AUC pour *CYP2C9*3/*3* mais pas de différence significative de clairance, et une Cmax significativement plus faible pour le *CYP2C9*3/*3*. Dans une autre modélisation,

après administration du THC par voie orale, la clairance du THC était significativement diminuée pour *CYP2C9**3/*3.

Enfin, *Kuzin et al* se sont intéressés au rôle des variants génétiques des cytochromes P450 chez un patient dépendant au cannabis ayant présenté un syndrome d'hyperémèse cannabique (148). Le génotypage réalisé a montré que le patient était métaboliseur rapide pour le *CYP2C9* *1/*1 et ultrarapide pour le *CYP2C19**1/*17. Chez ce patient, la demi-vie terminale du THC était diminuée (2,3 jours alors qu'elle est comprise entre 5 à 13 jours chez les consommateurs réguliers de cannabis). Les auteurs soulignent que ces données ne suggèrent pas un lien entre le statut génétique du *CYP2C9* et la survenue du syndrome d'hyperémèse cannabique.

Trois études ont démontré une implication des polymorphismes du *CYP2C9*. Les porteurs du *CYP2C9**3 métabolisaient de façon moins efficace le THC, à l'origine d'une diminution de la clairance et pouvant aboutir à des effets indésirables (sédation) plus importants. Des résultats contradictoires ont été trouvées concernant le *CYP2C9**2, associé à une moindre efficacité enzymatique chez *Bland et al* (66), mais pas dans l'étude de *Sachse-Seeboth et al* (53).

1.2. Polymorphismes génétiques du *CYP3A4* et *CYP2C19*

Les *CYP3A4* et *CYP2C19* ont été également décrits comme les enzymes majeurs de la métabolisation du THC, du CBD ou du CBN. Des variants alléliques sur les gènes codant pour ces enzymes sont associés à des gains ou des pertes de fonction.

L'influence des polymorphismes des *CYP2C19* et *CYP3A4* n'a été que très peu étudiée alors qu'elle pourrait pourtant potentiellement modifier la réponse thérapeutique au cannabis. *Sachse-Seeboth et al* ont étudié l'impact du polymorphisme du *CYP3A5**3 sur la pharmacocinétique du THC et de ses deux métabolites le THC-OH et THC-COOH (53). Malheureusement, les résultats n'étaient pas significatifs. *Kuzin et al*, comme décrit précédemment, ne concluent pas non plus à une implication du statut génétique du *CYP2C19* dans la survenue d'un syndrome d'hyperémèse cannabique sur la base d'un seul cas rapporté (148).

1.3. Polymorphismes génétiques *ABCB1*

Kebir et al ont étudié l'impact du polymorphisme du transporteur *ABCB1* (*C3435T*) sur la pharmacocinétique du THC et de ses métabolites THC-OH et THC-COOH (149). L'essai a porté sur 39 consommateurs réguliers de cannabis (>7 joints / semaine), d'origine caucasienne. Il a été démontré que les génotypes TT et CT avaient des concentrations plasmatiques en THC significativement plus faibles que les non-T : 8,02 +/-7,65 ng/mL vs 15,70 +/-17,05 ng/mL (résultats non montrés). Cette étude a démontré une association significative entre les concentrations de THC et le polymorphisme *ABCB1* (*C3435T*), et donc une modulation possible de la pharmacocinétique de THC chez les

consommateurs réguliers de cannabis. Les personnes portant l'allèle T pourraient avoir des quantités plus importantes de cannabinoïdes stockées dans l'organisme, puisque que leur protéine d'efflux est moins efficace que les non-T. À l'inverse, les individus à efflux rapide (porteurs de l'allèle C) élimineraient plus rapidement leurs cannabinoïdes lors de la consommation de cannabis par relargage dans l'organisme. Pour une même quantité consommée, des concentrations plasmatiques plus importantes seraient alors observées.

2. Interactions médicamenteuses influant la réponse thérapeutique pharmacocinétique

2.1. Données *in vitro*

Les données *in vitro* sont présentées dans le [tableau 16](#). 11 études d'interactions médicamenteuses, impliquant le cannabis ou un ou plus de ses composants, sous différentes formes galéniques, sont revues et analysées. Les rapports de l'Épidyolex® et de Césamet® soumis à la FDA sont également intégrés au tableau.

Le potentiel inhibiteur des THC, CBN et CBD sur les cytochromes fut analysé *in vitro* pour la sous-famille CYP3A (CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7), pour les CYP2D6, CYP2A6, CYP2B6, CYP 1B1, CYP1A1, CYP1A2 et CYP 2J2. CBD et THC étaient également capables d'inhiber le CYP2C19. Des résultats contradictoires ont été rapportés pour le CYP2C9. *Bland et al* ont démontré que le THC et ses métabolites THC-OH et THC-COOH induisaient le CYP2C9 en augmentant l'hydroxylation de la phénytoïne dans des systèmes recombinants et des microsomes hépatiques humains (66). Par contre, *Yamaori et al* ont démontré un potentiel inhibiteur du THC, CBD et CBN, lors de l'incubation avec de la S-Warfarine et du Diclofénac (35). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que différents substrats ont été utilisés et différentes concentrations de cannabinoïdes (0,005- 0,5 µM pour *Bland et al* vs 0,25-20 µM pour *Yamaori et al*). Dans les données soumises à la FDA pour l'Épidyolex® (CBD), il a été décrit une inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (150). Césamet® inhibait *in vitro* CYP2E1, CYP2C8 et CYP2C9 et démontrait des effets contradictoires concernant le CYP3A4 (55).

Concernant les UGT, peu de données sont disponibles. *Al Saabi et al* ont décrit une potentielle interaction du CBN et CBD sur les UGT1A9 et UGT2B7 (par induction et inhibition); et dans le rapport de l'Épidyolex® soumis à la FDA, le CBD inhibait fortement ces deux enzymes (150,151).

Concernant les transporteurs, les données soumises à la FDA d'Épidyolex® révèlent que le CBD n'inhibait pas les transporteurs hépatiques ou rénaux suivants: SLCO1B1 (OATP1B1), SLCO1B3 (OATP1B3), ABCB11 (BSEP), SLC22A1 (OCT1), SLC22A6 (OAT1), SLC22A8 (OAT3), SLC22A2 (OCT2), SLC47A1 (MATE1) et SLC47A2 (MATE2-K).

Plusieurs études ont ainsi investigué les risques d'interactions des cannabinoïdes *in vitro*. Leurs conditions expérimentales, substrats, concentrations et systèmes utilisés n'étaient cependant pas identiques à chaque fois. Des interactions du THC, CBD et CBN avec les cytochromes P450, majoritairement les sous-familles CYP3A, CYP2C, CYP2D et CYP1A furent décrits. CBD et du CBN interagiraient également au niveau des transporteurs UGT.

Tableau 16: Résumé des données *in vitro* concernant les interactions médicamenteuses

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|-------------------------------------|---|---|-------------------|---|--|--|
| 1 | CYP3A4 CYP3A5 CYP3A7 CYP3A | CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 : Enzymes recombinantes CYP3A : Microsomes hépatiques humains | Diltiazem | THC CBD CBN | Diminution de l'activité du Diltiazem | Interaction par inhibition du CYP 3A4, CYP3A5 et CYP3A7 par le THC, CBD et CBN Plus fort pouvoir inhibiteur détenu par le CBD pour le CYP3A4 et CYP3A5, et inhibition comparable entre les trois pour le CYP3A7 | Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. <i>Yamaori et al</i> (2011) (152) |
| 2 | CYP2D6 | Enzymes recombinantes Microsomes hépatiques humains | 3-[2-(N, N-diéthyl-N-méthylammonium) éthyl]-7-méthoxy-4-méthylcoumarine (AMMC) Dextrométhorphan O-déméthylase (DXM) | THC CBD CBN | Diminution de l'activité de AMMC et DXM | Interaction par inhibition du CYP2D6 par le THC, CBD et CBN Plus fort pouvoir inhibiteur détenu pr le CBD | Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical. <i>Yamaori et al</i> (2011) (153) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--|--|----------------------------------|-------------------|--|--|---|
| 3 | CYP2A6 CYP2B6 | Enzymes recombinantes Microsomes hépatiques humains | Coumarine 7-Benzoxiresorufin | THC CBD CBN | Diminution de l'activité de la Coumarine et 7-Benzoxiresorufin | Interaction par inhibition des CYP2A6 et CYP2B6 par le THC, CBD et CBN | Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids. <i>Yamaori et al</i> (2011) (154) |
| 4 | CYP1A1 CYP1A2 CYP1B1 CYP1 | CYP1A1, CYP1A2 CYP1B1 : Enzymes recombinantes CYP1 : Microsomes hépatiques humains | 7-éthoxyrésorufine O-déséthylase | THC CBD CBN | Diminution du métabolisme du 7-éthoxyrésorufine O-déséthylase | Interaction par inhibition du THC, CBD et CBN sur les CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 | Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. <i>Yamaori et al</i> (2010) (155) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------|--|------------|--|--|---|--|
| 5 | CYP2J2 | Enzymes recombinantes | Anandamide | THC CBD CBN | Diminution du métabolisme de l'anandamide | Interaction par inhibition du CYP2J2 par les cannabinoïdes | Cross talk of cannabinoid and endocannabinoid metabolism is mediated via human cardiac CYP2J2. <i>Arnold et al</i> (2018) (156) |
| 6 | CYP2C9 | Enzymes recombinantes Microsomes hépatiques humains | Phénytoïne | D9-THC 11-OH-D9-THC 11-D9-THC-COOH | Augmentation de l'hydroxylation de la phénytoïne | Interaction par induction de l'activité du CYP2C9 par le D9-THC | CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. <i>Bland et al</i> (2005) (66) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---------|--|---------------------------|-------------------|---|--|---|
| 7 | CYP2C9 | Enzymes recombinantes Microsomes hépatiques humains | S-warfarine Diclofénac | THC CBD CBN | Diminution de l'activité de la S-warfarine et du Diclofénac | Interaction par inhibition du CYP2C9 par le THC, le CBD et le CBN | Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. <i>Yamaori et al</i> (2012) (35) |
| 8 | CYP2C19 | Enzymes recombinantes | S-méphénytoïne | THC CBD | Diminution de l'activité de la S-méphénytoïne | Interaction par inhibition du CYP2C19 par le CBD et THC Plus fort pouvoir inhibiteur du CBD | Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. <i>Jiang et al</i> (2013) (157) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|-------------------|--|--------------------|----------------|--|--|---|
| 9 | CYP1A1 | Lignée cellulaire issue d'un hépatome murin, contenant le gène CYP1A1 Enzymes recombinantes | 7-éthoxyrésorufine | THC | Augmentation des niveaux d'ARN messager (ARNm) du CYP1A1 Diminution de l'activité enzymatique du CYP1A1 | Interaction par inhibition par le THC du CYP1A1 | Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta (9)-tetrahydrocannabinol. <i>Roth et al (2001)</i> (158) |
| 10 | UGT1A9 UGT 2B7 | Enzymes recombinantes | Ethanol | CBD CBN | Diminution de l'activité de glucuronidation de l'UGT1A9 par le CBN et le CBD Diminution de l'activité de glucuronidation de l'UGT2B7 par le CBD | Interaction par induction ou inhibition du CBD et du CBN sur les UGT1A9 et UGT2B7 selon les concentrations | Involvement of UDP-glucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in ethanol glucuronidation, and interactions with common drugs of abuse. <i>Al Saabi et al (2013)</i> (151) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---|-------------------------------|------------------|----------------|---|---|---|
| | | | | | Diminution de l'activité de glucuronidation l'UGT2B7 par le CBN | | |
| 11 | CYP4503A | Microsomes hépatiques humains | Cyclosporine THC | CBD | Diminution des métabolites de la cyclosporine de 73-89% | Interaction par inhibition du CYP3A par le CBD | Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. <i>Jaeger et al (159)</i> |
| 12 | CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4 UGT1A9 UGT2B7 | NA | NA | CBD | NA | Inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 et des UGT1A9 et UGT2B7 par le CBD | Rapport d'évaluation de l'EMA de l'Epidyolex (72) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--|---------------------|----------|----------------|-----------|--|---|
| 13 | SLC01B1 (OATP1B1) SLC01B3 (OATP1B3) ABCB11 (BSEP) SLC22A1 (OCT1) SLC22A6 (OAT1) SLC22A8 (OAT3) SLC22A2 (OCT2) SLC47A1 (MATE1) SLC47A2 (MATE2-K) | NA | NA | CBD | NA | Pas inhibition pour toutes les enzymes testées | Rapport d'évaluation de l'EMA de l'Epidyolex (72) |

| Index | Enzyme | Modèle expérimental | Substrat | Canna-binoïdes | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---|---------------------|-------------------------|----------------|-----------|----------------------------------|---|
| 14 | CYP1A2 CYP2A6 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 | NA | Midazolam Nifédipine | Nabilone | NA | Pas d'inhibition significative | Rapport soumis à la FDA de Césamet ® (55) |
| 15 | CYP2E1 CYP3A4 CYP2C8 CYP2C9 | NA | Testostérone | Nabilone | NA | Effet inhibiteur faible à modéré | Rapport soumis à la FDA de Césamet ® (55) |

2.2. Données cliniques

Les données cliniques concernant les interactions médicamenteuses sont présentées dans le [tableau 17](#). 22 études d'interactions médicamenteuses, dont 5 études de cas, impliquant le cannabis ou un ou plusieurs de ses composants sont analysées. Le cannabis se présentait sous différentes formes. Il y avait à la fois des sujets sains ou des populations de patients atteints de diverses pathologies, chez des adultes ou en pédiatrie.

Parmi ces études, 17 ont démontré une interaction entre un ou plusieurs cannabinoïdes avec d'autres traitements :

- **Chlorpromazine (Antipsychotique)** : *Chetty et al* ont rapporté une hausse de la clairance de la chlorpromazine chez des personnes fumant du cannabis, et cette hausse était d'autant plus importante lorsque le cannabis était combiné avec le tabac (160). Une interaction par induction du CYP1A2 serait en cause.
- **Warfarine (Anti Vitamine K (AVK))** : 3 études de cas ont mis en évidence une interaction entre le THC et/ou le CBD (Epidyolex® ou cannabis fumé) et la warfarine. *Damkier et al* rapportent un cas d'interaction entre le cannabis fumé et la warfarine avec une augmentation de l'INR allant à 4,6, mais sans conséquences cliniques pour la patiente (161). *Grayson et al* ont décrit une interaction entre l'Épidyolex® (CBD) et la warfarine, ce qui a provoqué une diminution de la dose de warfarine pour maintenir un INR ciblé. Il n'y a pas eu de saignement chez cette femme (162). Enfin *Yamreudeewong et al* ont rapporté le cas d'une interaction entre le cannabis fumé et la warfarine, qui a eu pour conséquence une hausse de l'INR et des saignements car la patiente fut admise à l'hôpital pour une hémorragie gastro-intestinale supérieure (163). L'inhibition du CYP2C9 par les cannabinoïdes serait en cause.
- **Traitements antiépileptiques** : 4 études ont évalué les interactions entre différents épileptiques et le CBD. Toutes ont pu démontrer que la cinétique du clobazam était modifiée, avec une hausse significative du métabolite du clobazam, le N-desméthylclobazam (nCLB). Cela pourrait notamment se traduire par une sédation plus élevée. L'inhibition du CYP2C19 serait en cause car c'est un des principaux contributeurs à la clairance du n-CLB (164) (165) (166) (167). Le CBD inhiberait donc le CYP2C19, entraînant une hausse du métabolite n-CLB. De plus, la formation de n-CLB à partir du clobazam est également sous la dépendance du CYP3A4, CYP2C19 et CYP2B6. Il serait donc également possible que le CBD puisse inhiber une ou la totalité de ces enzymes, ce qui serait en cohérence avec les données évaluées *in vitro* précédemment décrites.
- **Docétaxel et irinotécan (Anticancéreux)** : *Engels et al* n'ont pas réussi à démontrer d'association significative entre le docétaxel, l'irinotécan et leurs métabolites et une préparation à base de THC et CBD (168). Ces deux traitements sont métabolisés majoritairement par la sous-famille des CYP3A.
- **Théophylline (Bronchodilatateur)** : *Gardner et al* et *Jusko et al* ont documenté une possible interaction entre le cannabis fumé et la théophylline, se traduisant par une hausse de la clairance de la théophylline (169) (170) (171). L'induction du CYP1A2 par le cannabis fumé en serait la cause.
- **Indinavir et nelfinavir (Inhibiteurs de protéase du VIH)** : *Kosel et al* se sont intéressés aux interactions entre l'indinavir et le nelfinavir avec le dronabinol ou le cannabis fumé (172). L'interaction fut seulement significative lors de la co-administration du THC fumé et de l'indinavir, avec une diminution de la Cmax. Le potentiel d'interaction de ces traitements avec les cannabinoïdes, au niveau du CYP3A4 a été jugé comme faible.

- **Rifampicine (antibiotique), kétoconazole (antifongique) et oméprazole (inhibiteur de pompe à protons)** : La cinétique de la rifampicine et du kétoconazole a été modifiée lors de l'administration concomitante de Sativex[®] (THC : CBD), révélant un potentiel d'interaction au niveau du CYP3A4 (173).
- **Midazolam (hypnotique)** : Il n'y a pas de modification significative de la pharmacocinétique de ce traitement lors de l'administration concomitante de CBD (le midazolam étant majoritairement métabolisé par le CYP3A4) (167).
- **Hexobarbital (anesthésique)** : Il a été démontré une interaction par inhibition par le CBD (CYP450) (174)
- **THC** : Interaction par inhibition du CYP2C par le CBD sur l'hydroxylation du THC en 11-OH-THC (175)
- **Sildénafil (Viagra[®]) et le CBD** : *Porter et al* ont rapporté le cas d'un infarctus du myocarde (IDM) chez une personne ayant pris du sildénafil après avoir consommé du cannabis (176). Ce traitement est majoritairement métabolisé par le CYP3A4. Le cannabis, en inhibant son métabolisme, a été à l'origine d'une toxicité du médicament mettant en jeu le pronostic vital. *Lee et al* rapportent cette même interaction ayant eu pour conséquence un syndrome coronarien aigu (SCA) chez un patient ayant un pont myocardique (177). Ici, l'effet cumulatif du cannabis aurait entraîné une tachycardie et augmenté la contractilité du myocarde. De plus, le cannabis diminue la capacité de transport de l'oxygène. La prescription concomitante du sildénafil, qui peut réduire les pressions artérielles systoliques et diastoliques, chez un patient à risque, a entraîné ici une diminution du flux sanguin vers le cœur aboutissant à un SCA.
- **Opiacés** : Pas d'interaction réelle mais plutôt un effet cumulatif (178) (179). Il n'a pas été observé d'interaction significative rapportée entre le CBD et le fentanyl, médicament métabolisé par le CYP3A4 dans l'étude de *Manini et al* (180).

Des interactions médicamenteuses apparaissent donc entre le CBD et le clobazam, probablement par inhibition du CYP2C19 par le CBD. Plusieurs études de cas ont mis en évidence une interaction entre les AVK (warfarine) et le THC, par possible inhibition du CYP2C9 par le THC. Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le CYP1A2 ont également été rapportées. Globalement, les traitements métabolisés par le CYP3A4 n'ont pas démontré, dans leur majorité, d'interaction significative avec le THC ou CBD (midazolam, inhibiteurs de protéase, oméprazole, taxanes).

Tableau 17: Résumé des données cliniques concernant de potentielles interactions médicamenteuses avec les cannabinoïdes

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|-----------------|--------------------------|--|-------------------------------|---|--|---|
| 1 | Cannabis fumé | Cohorte | 31 sujets (16-55 ans) | Sujets schizophrènes 5 consommateurs « réguliers » de cannabis | Chlorpromazine 200-1200 mg | Augmentation significative de la clairance : 127 l/h chez les patients schizophrènes témoins ; 175 l/h chez les fumeurs de tabac ; 191 l/h chez les fumeurs de cannabis (+50%) et 263 l/h chez les fumeur de tabac+ cannabis (+107%) | Interaction possible par induction du CYP1A2 | Smoking and body weight influence the clearance of Chlorpromazine <i>Chetty et al (1994)</i> (160) |
| 2 | Cannabis fumé | Étude de cas | 1 (27 ans) | Homme toxicomane | Warfarine | Hausse de l'INR suit à la consommation de cannabis (INR= 4,6 pour un INR ciblé habituel de 2,5- 3,5) | Interaction possible par inhibition du CYP2C9 | Interaction between warfarin and cannabis <i>Damkier et al</i> (2018) (161) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|--------------|------------|--|-------------|--|---|---|
| 3 | Cannabis fumé | Étude de cas | 1 (56 ans) | Homme : nombreuses comorbidités, polymédicamenté | Warfarine | <p>Hausse de l'INR >10 à 2 reprises, associée à des saignements, pour un INR cible de 2,3-3,5</p> <p>Consommation de cannabis multiplié par 2 : de 1 à 2 joints/semaine (0,25 à 0,5g/semaines) à 4-5 (2.0-2,5 g/semaine) durant la période où l'INR a augmenté</p> <p>L'arrêt du cannabis a permis une normalisation de l'INR au long terme</p> | Interaction possible par inhibition du CYP2C9 | <p>Probable Interaction Between Warfarin and Marijuana Smoking</p> <p><i>Yamreudeewong et al (2009) (163)</i></p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--|--|---------------|---|---|--|--|---|
| 4 | CBD (Épidyolex ®) | Étude de cas | 1 (44 ans) | Homme avec un syndrome de Marfan, ayant subi un AVC | Warfarine | Hausse de l'INR suite à l'instauration d'Épidyolex ® | Baisse du métabolisme par une inhibition du CYP2C9 | An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report <i>Grayson et al</i> (2017) (162) |
| 5 | CBD (solution orale, 5, 10 et 20 mg/ kg) | Essai randomisé en double-aveugle, contrôlé versus placebo | 32 (4-10 ans) | Enfants atteints du syndrome de Dravet | Clobazam Valproate Topiramate Stiripentol Lévétiracétam | Hausse des concentrations plasmatiques de n-CLB chez les patients traités par Épidiolex ® (CBD) Pas de modification significative sur la cinétique du valproate, topiramate, stiripentol et lévétiracétam | Interaction par inhibition du CYP2C19 ou plus faiblement par induction du CYP3A4, CYP2B6 et CYP219 par le CBD Pas d'interaction significative avec valproate, topiramate et stiripentol | Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome <i>Devinsky et al</i> (2018) (164) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|---------|------------------|---|------------------------------------|--|---|--|
| 6 | CBD (Épidyolex) | Cohorte | 19 (4-19 ans) | Enfants épileptiques réfractaires | Clobazam (5 à 25 mg/kg/jour) | Augmentation significative des concentrations plasmatiques de CLB et n-CLB : plus importante pour n-CLB avec une hausse moyenne des niveaux de n-CLB de 500 à 300 %, tandis que l'augmentation moyenne des niveaux de CLB a été de 60 à 80 %. | Interaction par inhibition du CYP2C19 pour le CBD ou plus faiblement par induction du CYP3A4, CYP2B6 et CYP219 par le CBD | Drug-Drug interaction between Clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy <i>Geffrey et al</i> (2015) (165) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|--|--|----------------------------------|--|---|--|--|
| 7 | CBD (Épidyolex) | Etude ouverte, prospective, en usage compassionnel | 81 : 39 adultes (19-62 ans) et 42 enfants (2-19 ans) | Patients épileptiques résistants | Antiépileptiques : clobazam, n-CLB, valproate, lévétiracétam, phénobarbital, clonazépam, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, éthosuximide, topiramate, vigabatrine, zonisamide, eslicarbazépine, ezogabine, prégabaline, perampanel, rufinamide, lacosamide | Modifications significatives des concentrations plasmatiques de clobazam et du n-CLB Prolongation de la demi-vie du n-CLB, entraînant une accumulation du métabolite ; à l'origine d'une incidence accrue de la sédation Augmentation des concentrations en topiramate, zonisamide, eslicarbazépine et rufinamide (mais toujours dans l'index thérapeutique autorisé) | Interaction par inhibition du CYP2C19 par le CBD ou plus faiblement par induction du CYP3A4, CYP2B6 et CYP219 par le CBD | Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs <i>Gaston et al</i> (2017) (166) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|-----------------------------|----------------|---|---|---|---|--|
| 8 | CBD (Épidyolex) | Essai ouvert, non randomisé | 78 (18-55 ans) | Volontaires sains, divisés en 3 groupes de traitements : clobazam, stiripentol et valproate | Clobazam n-CLB Stiripentol Valproate | <p>Pas de modification significative de la Cmax et AUC du clobazam</p> <p>Augmentation de la Cmax et de l'AUC du nCLB</p> <p>Augmentation de la Cmax et de l'AUC du stiripentol</p> <p>Pas de modifications significatives de la cinétique du valproate</p> | <p>Interaction par inhibition du CYP2C19 par le CBD ou plus faiblement par induction du CYP3A4, CYP2B6 et CYP219 par le CBD</p> | <p>A Phase 1, open-Label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug-drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and cannabidiol in Healthy Subjects</p> <p><i>Morrison et al</i> (2019) (167)</p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--|-----------------------------|----------------|--|--------------------------------------|---|---|--|
| 9 | Cannabis sous forme de thé Bedrocan ® (200 ml à 1g/l) à 18% THC et 0,8% de CBD | Essai parallèle et contrôlé | 34 (27-67 ans) | Patients cancéreux | Irinotécan 600mg Docétaxel 180 mg | <p>Pas de modification significative de l'exposition et de la clairance pour l'irinotécan et son métabolite ; ainsi que pour le docétaxel</p> <p>Pas de différence significative en terme d'effets indésirables</p> | Faible potentiel d'interaction (CYP3A) | <p>Medicinal Cannabis Does Not Influence the Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan and Docetaxel</p> <p><i>Engels et al</i> (2007) (168)</p> |
| 10 | Cannabis fumé | Cas-témoin | 49 (19-30ans) | Femmes saines dont <16 consommatrices de cannabis (1 joint/ semaine) | Théophylline par voie orale 4mg/kg | Pas de différence significative pour la clairance de la théophylline | Faible potentiel d'interaction avec la théophylline (CYP 1A2) | <p>Effects of tobacco smoking and oral contraceptive use on theophylline disposition</p> <p><i>Gardner et al</i> (1983) (169)</p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|------------|----------------|--|--|--|---|--|
| 11 | Cannabis fumé | Cas-témoin | 57 (19-47 ans) | Sujets sains dont 7 fumeurs chroniques de cannabis (2/semaine) et 7 consommateurs chroniques de tabac et cannabis et 24 consommateurs de tabac uniquement (consommation moyenne de tabac de 20 à 25 cigarettes / jour) | Théophylline 3 à 5 mg/ kg par voie orale | Élimination plus rapide de la théophylline chez les fumeurs de cannabis et tabac : par rapport aux non-fumeurs, les fumeurs de marijuana et de tabac ont une clairance environ 42 % plus élevée par rapport aux non-fumeurs (hausse moyenne de la clairance totale de 52 ml/kg/heure à 74 ml/kg/heure) Augmentation de la clairance à 93 m/kg/h chez les sujets fumant les 2 substances, soit une clairance environ 79% plus élevée | Induction du métabolisme de la théophylline par le cannabis fumé (CYP1A2) | Enhanced biotransformation of theophylline in marihuana and tobacco smokers <i>Jusko et al</i> (1978) (170) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|---------|---|-----------------------------------|--------------------|--|--|--|
| 12 | Cannabis fumé | Cohorte | 200 adultes (20-40 ans), dont 23 consommateurs de cannabis (1 à 2 joints par semaine) | Patients traités par théophylline | Théophylline en IV | Augmentation de la clairance de la théophylline pour les consommateurs de 2 joints /semaine (environ 48 %) | Possible induction du métabolisme de la théophylline par le cannabis fumé (CYP1A2) | Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptive, benzodiazepines, barbiturates and ethanol <i>Jusko et al</i> (1979) (171) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---|--|----------------|---|---|--|--|---|
| 13 | Dronabinol et cannabis fumé (3, 75% D9-THC) | Étude randomisée contrôlée, contre placebo | 62 (26-80 ans) | Patients atteints du sida divisés en 2 groupes : indinavir (28) et nelfinavir (34). Chaque groupe se divise en 3 bras : cigarettes de cannabis 3/jour max ; dronabinol 2,5 mg par voie orale ; et placebo | Indinavir 800 mg 3/j Nelfinavir 750 mg 3/J | <p><u>Pour nelfinavir et THC:</u> Pas de modifications significatives de l'AUC, de la Cmax et de la Cmin</p> <p><u>Pour indinavir et THC :</u> Pas de modification significative de l'AUC et de la Cmin. Baisse significative de la Cmax (14%). Pas de changements significatif avec le dronabinol dans les deux groupes</p> | Faible potentiel d'interaction (induction ou inhibition) pour le cannabis fumé et le dronabinol sur le CYP 3A4 | <p>The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of Indinavir and Nelfinavir</p> <p><i>Kosel et al (2002) (172)</i></p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|-------------------------------|--|----------------|--|---|--|--|--|
| 14 | Spray THC : CBD (10,8 :10) | Essai randomisé , contrôlé, croisé, ouvert | 36 (18-45 ans) | Hommes sains divisés en 3 bras de traitements (3x12) | Rifampicine 600mg Kétoconazole 400mg Oméprazole 40 mg | <p><u>En co-administration avec la rifampicine :</u> diminution de la Cmax de 36% pour le THC, de 52% pour le CBD et de 87% pour le 11-OH-THC ; et diminution de l'AUC.</p> <p><u>En co-administration avec le kétoconazole :</u> Augmentation de la Cmax de 27% pour le THC, de 89% pour le CBD et de 204% pour le 11-OH-THC : et hausse de l'AUC</p> <p>Pas de modification pour l'AUC et la Cmax lors de l'administration avec l'oméprazole</p> | Potentiel d'interaction avec le CYP3A4 | <p>A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers</p> <p><i>Stott et al</i> (2013) (173)</p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|--------------------------|----|-------------------|------------------|--|---|---|
| 15 | CBD (Épidyolex) | Essai croisé et contrôlé | 16 | Volontaires sains | Midazolam 2,5 mg | Pas de modifications significatives de la pharmacocinétique du midazolam (AUC, Cmax et Tmax) | Pas d'interaction significative du CYP3A4 | A phase 1 investigation into the potential effects of cannabidiol on CYP3A4-mediated drug-drug interactions in healthy volunteers <i>Morrison et al</i> (2018) (181) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---------------------|----------------|----------------|---|--|--|--|--|
| 16 | CBD (100mg gélules) | Essai contrôlé | 10 (21-28 ans) | Volontaires sains (hommes) et consommateurs réguliers de cannabis | Hexobarbital (500 mg par voie orale et IV) | <p>Hexobarbital par voie orale : diminution de 36% de la clairance et de 35% du Vd, sans modification apparente de la t_{1/2}</p> <p>Hexobarbital par voie IV et orale : diminution de 26% de la clairance et hausse de la biodisponibilité de 10%</p> | Interaction par inhibition du CBD (possiblement au niveau des CYP450 2C9, 2C19 et 3A4) | <p>Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction</p> <p><i>Benowitz et al</i> (1980) (174)</p> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|-----------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------------|---|--|---|
| 17 | CBD (1,35 mg gélules) | Essai randomisé , contrôlé en double aveugle | 24 (18-45 ans) | Volontaires sains (hommes et femmes) | THC (gélules 2,5 mg) | Hausse des AUC et Cmax lors de l'administration de CBD avec le THC Pas de différence significative pour l'AUC et la Cmax du 11-OH-THC et du THC-COOH | Interaction par inhibition du CYP2C par le CBD sur l'hydroxylation du THC en 11-OH-THC | Randomized, Double-blind, placebo-controlled study about the effects of CBD on the pharmacokinetics of THV after oral application of THC verses standardized cannabis extract <i>Nadulski et al</i> (2005) (175) |
| 18 | Cannabis fumé | Étude de cas | 1 | Homme de 41 ans | Sildénafil | IDM | Inhibition du CYP3A5 par le CBD, augmentant la toxicité du sildénafil | Acute myocardial infarction following sildenafil cit- rate (Viagra) in a nitrate-free patient <i>Porter et al</i> (1999) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------|--------------|---|-------------------------|-------------|---|--|--|
| 19 | Cannabis fumé | Étude de cas | 1 | Homme de 42 ans, fumeur | Sildénafil | SCA Pouls rapide Tachycardie sinusale | Effet cumulatif du sildénafil sur le cœur (tachycardie, hausse contractilité du myocarde, baisse de la capacité de transport en oxygène), associé à une baisse de la pression artérielle. Cela a entraîné une diminution du flux sanguin vers le cœur et aboutissant à un SCA. | Cannabis smoking and sildenafil citrate induced acute coronary syndrome in a patient with myocardial bridge <i>Lee et al</i> (2013) (177) |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|--------------------------------------|--|----|---|-----------------------|--------------------------------------|------------|--|
| 20 | Sativex ® | Essai contrôlé | 24 | Patients adultes ayant des douleurs chroniques | Morphine Oxycodone | Pas d'interaction | NA | Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain <i>Abrams et al (178)</i> |
| 21 | Marinol ® (Dronabinol en gélules) | Phase 1 : essai randomisé, en double aveugle, croisé contrôlée versus placebo Phase 2 : essai ouvert, multi-doses | 30 | Patients adultes ayant des douleurs chroniques (non d'origine cancéreuse) et sous opiacés depuis plus de 6 mois | Traitements opiacés | Effet additif mais pas d'interaction | NA | Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy <i>Narang et al (179)</i> |

| Index | Préparation testée | Design | N | Population | Traitements | Résultats | Hypothèses | Titre et auteur |
|-------|---------------------|---|----------------|-------------------|-----------------------------|--|--|--|
| 22 | CBD (99,9% gélules) | Essai double aveugle, croisé, contrôlé versus placebo | 17 (21-65 ans) | Volontaires sains | Fentanyl (0,5-1,0 µg/kg IV) | <p>Pas de modifications significatives de la C_{max}, de la t_{1/2} et concentrations plasmatiques de CBD</p> <p>Pas d'association significative avec plus d'effets indésirables</p> | Pas d'interaction significative (CYP3A4) | <p>Safety and Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol When Administered Concomitantly With Intravenous Fentanyl in Humans</p> <p><i>Manini et al</i> (2015) (182)</p> |

Partie 5: Discussion

Cette thèse avait pour objectifs :

- L'évaluation des facteurs de variabilité génétique influant la réponse thérapeutique du cannabis thérapeutique
- L'évaluation des facteurs de variabilité environnementaux (interactions médicamenteuses) influant la réponse thérapeutique du cannabis thérapeutique

1. Facteurs de variabilité généraux influant la réponse thérapeutique

Le cannabis est une plante complexe contenant de plus de 750 métabolites secondaires : on dénombre ainsi plus de 100 cannabinoïdes (terpénophénols) mais aussi d'autres composés, tels que des terpènes *stricto sensu*, des flavonoïdes, des stéroïdes, ou des composés azotés (3) (7). Sativex® et Epidyolex® sont des traitements pour lesquelles le THC et/ou le CBD ont été isolés. Cependant, il existe de nombreuses préparations pour lesquelles d'autres cannabinoïdes ou composés non-cannabinoïdes sont présents (le cannabis fumé notamment). Or, le mécanisme d'action, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces composés ne sont pas toujours connus, tout comme leurs concentrations relatives. Ces composés pourraient potentiellement influencer la réponse thérapeutique en termes de pharmacocinétique et d'interactions médicamenteuses. Par exemple, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) comme le benzopyrène, produits lors de la combustion du cannabis, sont connus pour avoir un rôle inducteur sur les cytochromes P450 (170). Les terpènes présents dans les feuilles ou fleurs séchées ont démontré une capacité à potentialiser l'activité des cannabinoïdes, pouvant influencer les effets pharmacologiques (35).

La voie d'administration a également une forte influence sur l'exposition systémique. La biodisponibilité du THC lorsque le cannabis est fumé varie de 10 à 35% de la teneur (tabac) initiale, alors qu'elle varie de 2 et 20% lorsqu'il est ingéré par voie orale (44) (53). Les Tmax du THC et de CBD sont généralement plus courtes après inhalation que par voie orale. Des études contrôlées évaluant les niveaux de cannabinoïdes après la consommation orale de cannabis dans des aliments ont généralement abouti à des concentrations plasmatiques et salivaires de cannabinoïdes beaucoup plus faibles que celles observées après la consommation de cannabis fumé ou vaporisé (183) (184).

Les différentes formulations influencent également la pharmacocinétique, et elles sont nombreuses concernant le cannabis thérapeutique. Or, nous ne pouvons pas confronter des données d'administration de la voie orale à d'autres voies. Par exemple, Sativex® (THC : CBD) sera largement absorbé par voie sublinguale avec une faible partie de la dose passant le tractus digestif ; tandis que Epidyolex® est une préparation lipidique encapsulant le CBD qui aura une forte absorption au niveau du tractus digestif. De même, pour une même voie, la préparation galénique et les excipients utilisés influencent la réponse pharmacocinétique. Ainsi, dans une étude dans laquelle la dose de THC (20mg) était ingérée dans un gâteau au chocolat, la biodisponibilité variait de 4 à 12 %. Dans une autre étude où le THC (15 à 20 mg) était encapsulé dans un véhicule lipidique, la biodisponibilité variait de 10 à 20% (46) (185). Par extension, l'alimentation (notamment riche en matières grasses) pourrait influencer la réponse thérapeutique au cannabis. Dans l'étude de *Nadulski et al*, l'influence d'un repas sur le

THC, ses métabolites et le CBD pris par voie orale fut évaluée (175). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'AUC et la Cmax du THC, 11-OH-THC et CBD mais une diminution de 20% de l'AUC et de la Cmax fut notée pour le THC-COOH, dans le groupe ayant pris un repas avant d'ingérer le THC.

Enfin, les concentrations contenues dans chaque préparation influencent la réponse thérapeutique. Dans l'étude de *Huestis et al*, 6 volontaires ont fumé du cannabis avec des concentrations de 1,75% et 3,55% en THC (43). Les concentrations plasmatiques en THC augmentaient avec la concentration contenue dans la cigarette. Les changements dans le pouls des sujets mesurés étaient également plus importants pour le groupe ayant fumé une cigarette contenant 3,55% de THC. Des résultats identiques furent retrouvés dans l'étude de *Manno et al*, avec des concentrations en THC-COOH qui augmentaient selon la concentration en THC de la cigarette (59).

Des facteurs de variabilité inter et intra-individuelles sont également à prendre en compte, notamment lorsque le cannabis est fumé ou vaporisé : fréquence et profondeur des inhalations, combustion de la cigarette par rapport à la vaporisation, durée du sevrage tabagique, espacement des inhalations, volume d'inhalation et apnée (52).

Le type de consommation de cannabis peut aussi modifier la réponse thérapeutique. Les consommateurs réguliers de cannabis développent des techniques plus efficaces leur permettant d'augmenter la quantité de THC absorbée (46). Dans une étude où le THC était administré par voie IV ou par voie inhalée, la biodisponibilité était de l'ordre de 23 à 27% chez les consommateurs réguliers, alors qu'elle était de 10 à 14% pour les consommateurs occasionnels (47) (48). Le volume de distribution sera également plus élevé chez les consommateurs réguliers (6,38+/-4,10 L/kg vs 2,5-3,0 L/kg chez les consommateurs occasionnels) (52). Par ailleurs, la consommation chronique génère une présence de cannabinoïdes résiduels dans l'organisme, qui peuvent être libérés à partir des tissus lipidiques et ainsi interférer avec les niveaux de métabolites mesurés. Or, certaines études détaillées dans les résultats de ce mémoire ont été réalisées chez des consommateurs réguliers de cannabis. Les conclusions ne peuvent donc être les mêmes entre consommateurs réguliers et occasionnels.

La consommation de tabac influence également la réponse pharmacocinétique (si le cannabis est inhalé pur ou non, et chez un fumeur ou non). En effet, le tabac induit le CYP1A2, et donc une modification du profil métabolique peut être attendue si le cannabis est consommé avec du tabac (169).

Le genre influe également la réponse thérapeutique au cannabis. Les femmes présentent un pourcentage de masse adipeuse plus importante que les hommes, et par conséquent un volume de distribution plus faible. *Sachse-Seeboth et al* ont ainsi démontré que le genre influait sur la réponse thérapeutique (53). Dans leur étude, la Cmax du THC était 1,5 fois plus importante chez les femmes que les hommes, tout comme l'AUC et la Cmax du THC-OH et THC-COOH. De même, dans l'étude de *Nadulski et al* s'intéressant à l'effet du CBD sur la pharmacocinétique du THC, le genre influait de façon beaucoup plus significative la réponse thérapeutique que le CBD lui-même (175). Là aussi, l'AUC et la Cmax du THC et 11-OH-THC furent beaucoup plus importantes chez la femme que l'homme. Une forte proportion de tissu adipeux n'est pas uniquement une question de genre. Dans l'obésité, c'est l'accumulation excessive de tissu adipeux qui est à l'origine de cette maladie (186). Des répercussions sur la réponse thérapeutique pourraient être potentiellement attendues lors de la prescription de préparations à base de cannabinoïdes chez des sujets féminins et/ou obèses. De plus, les cannabinoïdes sont des composés lipophiles qui se stockent dans les graisses. Lors d'un régime, on pourrait

s'attendre à une libération des cannabinoïdes contenus dans les graisses, interférant par la suite dans la réponse thérapeutique.

2. Facteurs de variabilité génétiques influant la réponse thérapeutique

Les polymorphismes du CYP2C9 ont démontré une influence sur la réponse thérapeutique au THC. Ainsi, l'allèle *CYP2C9*3* semble jouer un rôle sur la pharmacocinétique du THC et THC-COOH. Le fait d'être porteur du *CYP2C9*3* et notamment du génotype *CYP2C9*3/*3* aurait pour conséquence une métabolisation plus lente du THC, avec des expositions prolongées au THC et THC-OH, tous deux psychoactifs. Les métaboliseurs lents seraient ainsi plus à même de développer des effets indésirables. *In vitro*, les effets des variants *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3* semblaient être identiques sur la conversion du THC en THC-OH mais cela n'a pas été confirmé cliniquement (62) (66). Ces résultats nécessitent encore d'être répliqués pour être confirmés, et sur une plus grande échelle de population. Des études concernant l'influence des polymorphismes du CYP2C9 sur les autres cannabinoïdes, le CBD notamment, sont nécessaires car seul le THC fut étudié. Là encore, les répercussions cliniques des polymorphismes du CYP2C9 peuvent être majeures. C'est par exemple un facteur influant l'efficacité et la toxicité de la warfarine. Deux polymorphismes génétiques ont démontré un intérêt clinique, *via* l'étude des allèles *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3*. Les sujets porteurs d'un ou deux de ces allèles ont une activité métabolique enzymatique réduite et il est désormais recommandé de diminuer la dose d'entretien de warfarine chez les porteurs du génotype hétérozygote muté *CYP2C9*2/*3* et *CYP2C9*3/*3* par rapport au génotype non muté (187).

Les polymorphismes *CYP2C19*2* et *CYP2C19*3* permettent aussi de différencier des métaboliseurs rapides, intermédiaires et lents. Par exemple, les polymorphismes *CYP2C19*1/*2* et *CYP2C19*2/*2* sont prédictifs de mauvais-répondeurs ou non-répondeurs au clopidogrel. Le clopidogrel est un pro-médicament dont l'efficacité dépend de la formation d'un métabolite inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Chez les personnes porteuses de l'allèle partiellement fonctionnel *CYP2C19*2*, une autre molécule anti-agrégante plaquettaire devra être prescrite dans le cas d'une pose de stent coronarien pour pallier à la réponse déficiente au clopidogrel (188). Il en est de même pour le CYP3A4. Un polymorphisme du CYP3A5 peut être à l'origine d'une modification du métabolisme hépatique et intestinal de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4. La connaissance de cette mutation a notamment permis d'adapter des posologies d'immunosuppresseurs (189). Des études concernant l'impact des polymorphismes des CYP2C19 et CYP3A4 sur les cannabinoïdes sont donc nécessaires, car ces polymorphismes pourraient avoir des répercussions cliniques importantes.

Une étude a également démontré que le polymorphisme du transporteur *ABCB1 (C3435T)* avait un impact significatif sur la pharmacocinétique du THC, THC-OH et THC-COOH chez les consommateurs réguliers de cannabis. Les personnes portant l'allèle T auraient un transporteur moins efficient, à l'origine d'un stockage plus important de cannabinoïdes dans l'organisme et de concentrations plasmatiques plus faibles que les non-T. Là encore, ces résultats nécessitent d'être répliqués pour être confirmés. Par ailleurs, il est à noter que cette étude portait sur des consommateurs réguliers et comme cela a été expliqué précédemment, la pharmacocinétique du cannabis peut différer selon le type de consommation. En outre, la consommation précise en cannabis n'a pas

pu être totalement caractérisée pour cette étude et l'échantillon était de taille limitée (n=39). De façon générale, il existe peu de données *in vitro* ni de données cliniques sur l'influence des transporteurs sur les cannabinoïdes. Plus de résultats sont ainsi nécessaires car ces polymorphismes sont impliqués dans la pharmacocinétique de certains médicaments. Par exemple, l'analyse du polymorphisme *ABCB1* (*C3435T*) a montré que les porteurs du génotype CC nécessitaient une dose plus élevée en cyclosporine après transplantation rénale que le génotype TT (190).

Les polymorphismes génétiques peuvent expliquer une partie des accidents médicamenteux. Dans le cas du cannabis thérapeutique, les connaissances sont encore trop minces à ce sujet mais pourtant d'importance fondamentale. Des surdosages en THC peuvent entraîner des effets indésirables graves. Ce fut notamment le cas dans l'étude de *Sachse-Seeböth et al* où le score de sédation était plus élevé chez les *CYP2C9**3/*3 que les *CYP2C9**1/*1 (53). Outre la sédation, d'autres effets indésirables graves peuvent être attendus : perte de la concentration aboutissant à des accidents sur la voie publique, troubles du rythme cardiaque, paranoïa ; ou alors une absence d'efficacité du traitement. A contrario, *Kuzin et al* n'ont pas conclu à une implication du statut génétique du *CYP2C19* dans la survenue d'un syndrome d'hyperémèse cannabique, mais cela n'était que sur la base d'un seul cas rapporté (148). Il semble donc primordial de pouvoir étudier et intégrer l'étude des polymorphismes génétiques de *CYP2C19*, *CYP2C9* et *CYP3A4* sur les cannabinoïdes (THC et CBD) dans les prochains développements cliniques. Cela permettra de déterminer si un monitoring des doses est nécessaire, en fonction des variations du génome. Cela avait été fait par *Morrisson et al* dans son étude de phase 1 évaluant les interactions médicamenteuses entre le clobazam, le stiripentol ou le valproate et le CBD, mais l'échantillon fut trop petit pour pouvoir tirer la moindre conclusion (167).

Enfin, la réponse thérapeutique est fonction de l'action des cannabinoïdes sur leurs récepteurs cibles. Il n'y pas d'études qui se soient intéressées à des facteurs de variabilité génétique touchant les récepteurs pharmacologiques et influant la réponse thérapeutique. Par contre, des études se sont intéressées à l'association entre des variants génétiques du récepteur CB1 et l'addiction au cannabis ou à d'autres substances, ou à certains troubles cognitifs. Les résultats sont cependant contradictoires et ne permettent pas de conclure à un véritable lien (191). Il a aussi été mis en évidence qu'un polymorphisme du transporteur ABC était associé à un risque plus élevé d'addiction au cannabis et à des taux plasmatiques en THC plus importants chez les consommateurs réguliers de cannabis (149) (197). Le génotype COMT Val158Met serait aussi associé à des troubles psychotiques chez les consommateurs de cannabis (198) (199) (200). L'étude des variations génétiques des récepteurs cannabinoïdes, mais également d'autres marqueurs pharmacogénétiques tels que les transporteurs, serait un champ d'investigation potentiel. Dans un programme pilote conduit dans 2 pharmacies au Canada, il a été proposé à des patients consommant du cannabis des tests pharmacogénétiques pour connaître leur prédisposition au développement de troubles psychiatriques et à la perte de mémoire. Cela a permis d'améliorer la prise en charge du patient, démontrant de l'intérêt de la mise en place d'une médecine personnalisée. On peut dès lors imaginer une approche similaire dans le cadre de la réponse thérapeutique au cannabis.

3. Interactions médicamenteuses influant la réponse thérapeutique pharmacocinétique

En France, les 5 indications thérapeutiques retenues pour expérimenter l'usage de cannabis à des fins médicales sont les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ; certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes ; certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements ; les situations palliatives et la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Sur le marché du médicament, les spécialités autorisées à base de cannabis sont indiquées dans le traitement des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies et dans le traitement de l'anorexie liée au VIH. Elles sont aussi indiquées pour des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère de la sclérose en plaque et pour des convulsions associées au syndrome Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, en association avec du clobazam. Les traitements antiépileptiques, anticancéreux et antiviraux seraient donc des traitements concomitants à surveiller.

Peu d'études se sont intéressées à de potentielles interactions du cannabis avec des traitements contre le VIH et des traitements anticancéreux. Le docétaxel et l'irinotécan, métabolisés par le CYP3A4, n'ont pas démontré d'interaction significative avec une préparation à base de THC et de CBD dans l'étude d'*Engels et al* (168). Le potentiel d'interaction de l'indinavir et le nelfinavir, eux aussi métabolisés par le CYP3A4, avec le cannabis fumé et le dronabinol fut jugé comme faible dans l'étude de *Kosel et al* (172). Des études supplémentaires de réplication sont nécessaires pour confirmer ces données. Ainsi, lors de l'étude de l'interaction du CBD avec certains anticancéreux, c'est une préparation spécifique sous forme de thé qui a été utilisée (168). Est-ce qu'en augmentant les teneurs en principe actifs, il y aura toujours une absence d'interaction ? Ces résultats seront-ils identiques si la préparation galénique est modifiée ? De plus, il existe de nombreux autres agents anticancéreux et d'autres traitements contre le VIH à tester (inhibiteur de la transcriptase inverse, inhibiteur d'intégrase, inhibiteur de fusion, d'attachement au virus et à la cellule).

Les antiépileptiques sont nombreux et classés en deux groupes : antiépileptiques de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération. On trouve notamment la carbamazépine (métabolisée majoritairement par le CYP3A4), les benzodiazépines (diazépam, clonazépam, clobazam métabolisés par de nombreux CYP450 dont le CYP3A4 et CYP2C19), les barbituriques (phénobarbital, métabolisé majoritairement par le CYP2C19) ou encore le stiripentol (métabolisé majoritairement par les CYP3A4 et CYP2C19) et le zonisamide (métabolisé par le CYP3A4). Les antiépileptiques de 1^{ère} génération sont connus pour être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur marge thérapeutique est faible et un monitoring des doses est nécessaire. Dans cette thèse, 4 études répertoriées ont démontré que le CBD interagissait avec le clobazam (164) (165) (166) (167). Cela pourrait être dû à une inhibition du CYP2C19 par le CBD, entraînant une hausse du nCLB, métabolite du clobazam, à l'origine d'une toxicité. Dans l'étude de *Devisnky et al*, il n'y a pas eu de modification significative de la cinétique du valproate, topiramate, stiripentol et lévétiracétam (164). *Gaston et al* ont testé 19 antiépileptiques et hormis le clobazam, il n'y a pas eu de modification significative de la cinétique des autres traitements (166). Par contre, il a été noté une hausse des concentrations en topiramate, zonisamide, eslicarbazépine et rufinamide, mais toujours dans l'index thérapeutique autorisé. L'utilisation des anticonvulsivants clobazam, topiramate, zonisamide, eslicarbazépine et rufinamide pourrait donc faire l'objet

d'un monitoring de doses lors de son utilisation concomitante avec le CBD. Ces résultats doivent encore être statistiquement confirmés. Des études supplémentaires sont requises pour tester l'effet d'autres cannabinoïdes que le CBD, plus particulièrement le THC sur les antiépileptiques utilisés dans la pratique courante. Les implications cliniques, notamment pour les antiépileptiques de 1^{ère} génération qui ont une marge thérapeutique étroite, peuvent en effet être conséquentes : effets indésirables tel que la sédation ou la dépression respiratoire.

Une autre classe médicamenteuse d'intérêt est celle des AVK car ce sont des traitements à marge thérapeutique étroite. Trois études de cas ont mis en évidence une interaction entre le THC et/ou le CBD (Épidyolex® ou cannabis fumé) et la warfarine, comme cela a été précédemment détaillé (161) (162) (163). Cette interaction a eu pour conséquence une augmentation de l'INR, avec une hausse du risque de saignement. L'inhibition du CYP2C9 par les cannabinoïdes serait en cause. Ainsi, une surveillance et un ajustement de doses pourront être nécessaires lors de la prescription concomitante de cannabinoïdes et d'AVK. Là aussi, plus d'investigations sont nécessaires pour confirmer ces études de cas.

4. Perspectives de développement clinique

La réponse thérapeutique au cannabis est un phénomène complexe et multifactoriel. À la vue des résultats exposés dans cette thèse, un manque d'homogénéité des essais réalisés est identifié : diversité dans la forme galénique, dans la préparation en elle-même, le dosage testé, etc. Il est difficile de pouvoir comparer les essais entre eux, et par conséquent d'en tirer des conclusions transposables.

De plus, des données sont déjà présentes dans la littérature à propos des risques d'interactions médicamenteuses, mais elles doivent encore être confirmées. Plus d'études sont nécessaires concernant les interactions entre le cannabis, et notamment le THC et le CBD, et les classes médicamenteuses les plus attendues dans la pratique courante : antiépileptiques, antiviraux utilisés pour le traitement du VIH et anticancéreux. Les AVK devront également être étudiés. En effet, des interactions médicamenteuses avec ces traitements peuvent avoir de lourdes conséquences pour le patient, en termes d'efficacité et de sécurité. De plus, la pharmacogénétique devra être intégrée au développement clinique. Le nombre d'essais s'intéressant aux facteurs de variabilité génétique influant la réponse thérapeutique au cannabis est pour le moment très faible. Or, il semble primordial de pouvoir évaluer l'influence des polymorphismes génétiques dans le cas du cannabis thérapeutique, notamment ceux des CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19. L'évaluation des polymorphismes génétiques vis-à-vis de la réponse pharmacocinétique serait pertinente, afin de relier une absence d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables ceux-ci. Cela pourrait également avoir des implications dans le cas d'interactions médicamenteuses. En pratique, des dosages sanguins, répétés, pourraient être réalisés chez des patients identifiés par le prescripteur comme étant à risque. L'expérimentation française est un essai de grande ampleur, avec un grand échantillon (n= 3000), qui pourrait permettre la mise en place de ce suivi rapproché.

D'autres problématiques, inhérentes de façon générale aux essais cliniques, se posent également. Les essais n'ont en effet pas le même niveau de preuve, c'est-à-dire la même capacité à répondre à une question posée.

Une gradation des recommandations a été émise par la HAS, visible dans le [tableau 18](#). Elle ne présume pas forcément du degré de force des recommandations mais c'est un outil nous guidant dans son appréciation. Les essais dans le cas du cannabis sont un parfait exemple de cette hétérogénéité de niveau de preuve : la randomisation, la présence d'un groupe contrôle avec placebo ou non et le double aveugle ne sont par exemple pas systématiques. Certaines études d'interactions médicamenteuses se limitent également à des cas-témoins.

Tableau 18: Grade des recommandations, émis par l'HAS (192)

| Grade des recommandations | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature |
|--|---|
| A Preuve scientifique établie | Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées. |
| B Présomption scientifique | Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - étude de cohorte. |
| C Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins. |
| | Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

Conclusion

Le cannabis est une plante dont les propriétés thérapeutiques sont exploitées depuis des millénaires par des civilisations anciennes tels que les civilisations chinoises ou indiennes. C'est une plante complexe, composée de plusieurs centaines de molécules, dont des cannabinoïdes (THC, CBD, CBN, etc), pouvant interagir entre elles. L'identification et l'isolement des récepteurs cannabinoïdes ont permis de mieux connaître les effets et mécanismes des cannabinoïdes au sein de notre organisme. De nombreuses études se sont également intéressées à la pharmacocinétique du cannabis. Cette dernière est complexe, et varie fortement selon le type de préparation, la forme galénique ou encore le dosage, et chaque cannabinoïde a un devenir qui lui est propre dans l'organisme. Les cytochromes P450 ont démontré un rôle majeur dans la métabolisation des cannabinoïdes.

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, la médecine occidentale a fait du cannabis un champ d'investigation grandissant. Les essais cliniques se succèdent et des traitements à base de THC et/ou CBD ou d'analogue synthétique du THC font l'objet d'autorisation de mise sur le marché. Mais outre ses propriétés thérapeutiques, le cannabis est aussi à l'origine d'effets indésirables sur le court et long terme. Il est fortement psychoactif et c'est actuellement la drogue la plus consommée au monde. Les États tentent dès lors de légiférer en prenant en compte cette dualité.

Cette thèse avait pour objectif d'évaluer les facteurs de variabilité génétiques et environnementaux pouvant influencer sur la réponse thérapeutique au cannabis thérapeutique. Quelques études seulement se sont intéressées aux variations génétiques et certaines ont démontré une influence des polymorphismes du CYP2C9 sur la réponse thérapeutique au THC et une étude a démontré que le polymorphisme du transporteur *ABCB1* (*C3435T*) avait un impact significatif sur la pharmacocinétique du THC chez des consommateurs réguliers de cannabis. Les investigations sont plus nombreuses concernant le risque d'interactions médicamenteuses. Des études ont ainsi démontré des interactions médicamenteuses entre le THC et/ou CBD et la warfarine, métabolisé principalement par le CYP2C9, ou entre le CBD et le clobazam, métabolisé majoritairement par le CYP2C19. De façon générale, les données d'évaluation des facteurs de variabilité génétique et environnementaux sont encore trop minces au sujet du cannabis. De plus, un manque d'homogénéité a été identifié dans les cannabinoïdes testés, leur forme galénique, leur posologie ou encore le type de population, qui différaient selon les études réalisées. Il est alors difficile de pouvoir transposer les résultats d'une étude à une autre, et donc d'en tirer de réelles conclusions.

Les résultats touchant à l'influence des polymorphismes génétiques et aux interactions médicamenteuses doivent encore être répliqués. Des investigations sur des polymorphismes touchant aux transporteurs ou d'autres cytochromes que le CYP2C9, et concernant d'autres cannabinoïdes que le THC, sont nécessaires. Les variations génétiques relatives à la pharmacodynamie seraient également un champ d'investigation pertinent. Les données disponibles concernant les interactions médicamenteuses doivent elles-aussi être répliquées et approfondies. Nous disposons par exemple d'un nombre restreint de connaissances concernant le risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements contre le VIH, les antiépileptiques ou les traitements anticancéreux, qui sont pourtant des traitements concomitants attendus pour le cannabis thérapeutique.

Devant un intérêt grandissant et des investigations de plus en plus nombreuses pour le cannabis thérapeutique, il est nécessaire d'approfondir les connaissances scientifiques afin d'évaluer au mieux les facteurs influant la réponse thérapeutique. Cela permettra d'assurer l'efficacité et la sécurité des traitements et d'ainsi assurer la meilleure prise possible en charge de chaque patient, en s'intégrant dans une démarche d'Evidence-Based Medicine (EBM) ou médecine fondée sur des preuves tangibles.

Bibliographie

1. World Drug Report 2012 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [Consulté le 19 juill 2020]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2012.html)
2. Hall W, Renström M, Poznyak V, World Health Organization, Management of Substance Abuse Team. The health and social effects of nonmedical cannabis use [Internet]. 2016 [Consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5910096>
3. Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, et al. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency *Cannabis sativa*. J Nat Prod. 2015;78(6):1271-6.
4. Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique? Revue Médicale Suisse. 2008;7.
5. Howlett AC, Abood ME. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. In: Advances in Pharmacology [Internet]. Elsevier; 2017 [Consulté le 14 août 2020]. p. 169-206. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300340>
6. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol. 2006;105(1-2):1-25.
7. La légalisation du cannabis dans le monde. Le Monde.fr [Internet]. 7 févr 2020 [Consulté le 27 mars 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html
8. Cannabis à visée thérapeutique en France : L'ANSM publie la proposition du Comité d'experts sur le cadre de la phase expérimentale de mise à disposition - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-L-ANSM-publie-la-proposition-du-Comite-d-experts-sur-le-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-Point-d-Information>
9. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis: Quels sont les risques? Ann Toxicol Anal. 2008;20:183-205.
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. N Engl J Med. 2014;370(23):2219-27.
11. L'usage récréatif du cannabis : des effets aux méfaits. Données épidémiologiques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [Consulté le 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/lusage-recreatif-du-cannabis-des-effets-aux-mefaits-donnees-epidemiologiques/>
12. Pharmacogénétique et pharmacogénomique. Rapport 06-01 [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2006 [Consulté le 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/pharmacogenetique-et-pharmacogenomique-rapport-06-01/>
13. Pharmacogénétique et pharmacogénomique. Rapport 06-01 – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [Consulté le 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/pharmacogenetique-et-pharmacogenomique-rapport-06-01/>

14. Li H-L. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot.* 1973;28(4):437-48.
15. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry.* 2006;28(2):153-7.
16. Le cannabis en Chine, la législation et la répression [Internet]. Pevgrow.com. 2016 [Consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://pevgrow.com/blog/fr/le-cannabis-en-chine/>
17. Godlaski TM. Shiva, Lord of Bharg. *Subst Use Misuse.* 2012;47(10):1067-72.
18. 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.* 2018;227:300-15.
19. Epstein HA. A natural approach to soothing atopic skin. *Skinmed.* 2010;8(2):95-7.
20. Histoire du chanvre. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [Consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_du_chanvre&oldid=181448750
21. Eli Lilly's Hazy Memory: Marijuana [Internet]. Indianapolis Monthly. 2019 [Consulté le 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.indianapolismonthly.com/longform/eli-lillys-hazy-memory-marijuana>
22. La propagande prohibitionniste [Internet]. NORML France. [Consulté le 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/culture-tradition/histoire-dune-prohibition/>
23. Abrams DI. Should Oncologists Recommend Cannabis? *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(7):59.
24. Johnstad PG. Cannabis as entheogen: survey and interview data on the spiritual use of cannabis. *J Cannabis Res.* 2020;2(1):30.
25. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86(8):1646-7.
26. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Cannabis sativa and Hemp. In: *Nutraceuticals* [Internet]. Elsevier; 2016 [Consulté le 23 mars 2021]. p. 735-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012802147700053X>
27. Novak J, Zitterl-Eglseer K, Deans SG, Franz CM. Essential oils of different cultivars of Cannabis sativa L. and their antimicrobial activity. *Flavour and Fragrance Journal.* 2001;16(4):259-62.
28. Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation. 2014; 110.
29. Universalis E. URTICALES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [Consulté le 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/urticales/>
30. Klumbers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int.* 2019;102(2):412-20.
31. Yang Y, Lewis MM, Bello AM, Wasilewski E, Clarke HA, Kotra LP. Cannabis sativa (Hemp) Seeds, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, and Potential Overdose. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2017;2(1):274-81.
32. Dayanandan P, Kaufman PB. Trichomes of Cannabis Sativa L. (cannabaceae). *American Journal of Botany.* 1976;63(5):578-91.
33. Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Shoyama Y, Morimoto S. Phytocannabinoids in Cannabis sativa: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1649-63.
34. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod.* 2016;79(2):324-31.

35. Yamaori S, Koeda K, Kushihara M, Hada Y, Yamamoto I, Watanabe K. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(3):294-300.
36. Lorenzini KI, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguet V. Cannabinoïdes médicaux dans les douleurs chroniques : aspects pharmacologiques. *Revue Médicale Suisse*. 2015;4.
37. Brenneisen R, elSohly MA. Chromatographic and spectroscopic profiles of Cannabis of different origins: Part I. *J Forensic Sci*. 1988;33(6):1385-404.
38. Synthetic cannabinoids in Europe | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [Consulté le 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids#panel2>
39. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(1):45-53.
40. Bricaire L, Brue T. Le système endocannabinoïde : des effets métaboliques aux effets neuroendocriniens. [Internet]. 2008 [Consulté le 7 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/77317>
41. Fig. 1. The structure of anandamide and 2-AG (adapted from Doyle, 2011) [Internet]. ResearchGate. [Consulté le 1 juin 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-anandamide-and-2-AG-adapted-from-Doyle-2011_fig1_221917122
42. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur? [Internet]. 2002 [Consulté le 27 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0750765802006639?via%3Dihub>
43. Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(1):31-41.
44. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids: *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(4):327-60.
45. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(2):195-209.
46. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*. 1986;38(1):21-43.
47. Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(3):208-12.
48. Ji A, Sj H, Mi S, Jm M. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;261(1):114-22.
49. 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.
50. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration - PubMed [Internet]. [Consulté le 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2937482/>

51. Huestis MA. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; (168):657-90.
52. Goullé J-P, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9- tétrahydrocannabinol (THC); les nouveaux cannabinoïdes de synthèse; le cannabis et la sécurité routière. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2014;198(3):541-57.
53. Sachse-Seeboth C, Pfeil J, Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, Bruns E, et al. Interindividual Variation in the Pharmacokinetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol as Related to Genetic Polymorphisms in CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(3):273-6.
54. Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol*. 1984;36(5):289-94.
55. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [Consulté le 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018677>
56. Montellano PRO de, éditeur. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry* [Internet]. 4^e éd. Springer International Publishing; 2015 [Consulté le 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783319121079>
57. Cerny MA. Prevalence of Non-Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Food and Drug Administration-Approved Oral and Intravenous Drugs: 2006–2015. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1246-52.
58. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2211-21.
59. Manno JE, Manno BR, Kemp PM, Alford DD, Abukhalaf IK, McWilliams ME, et al. Temporal Indication of Marijuana Use Can Be Estimated From Plasma and Urine Concentrations of 9-Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy- 9-Tetrahydrocannabinol, and 11-Nor- 9-Tetrahydrocannabinol-9-Carboxylic Acid. *Journal of Analytical Toxicology*. 2001;25(7):538-49.
60. Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Funae Y, Yoshimura H. Involvement of CYP2C in the metabolism of cannabinoids by human hepatic microsomes from an old woman. *Biol Pharm Bull*. 1995;18(8):1138-41.
61. Matsunaga T, Shibayama K, Higuchi S, Tanaka H, Watanabe K, Yamamoto I. Characterization of microsomal alcohol oxygenase catalyzing the oxidation of 7-hydroxy-delta 8-tetrahydrocannabinol to 7-oxo-delta 8-tetrahydrocannabinol in rat liver. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(1):43-6.
62. Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sci*. 2007;80(15):1415-9.
63. Kazuhito Watanabe, Shizuo Narimatsu, Tamihide Matsunaga, Ikuo Yamamoto, Hidetoshi Yoshimura. A cytochrome P450 isozyme having aldehyde oxygenase activity plays a major role in metabolizing cannabinoids by mouse hepatic microsomes. *Biochemical Pharmacology*. 1993;46(3):405-11.
64. Bornheim LM, Lasker JM, Raucy JL. Human hepatic microsomal metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol. *Drug Metab Dispos*. 1992;20(2):241-6.
65. Richardson TH, Jung F, Griffin KJ, Wester M, Raucy JL, Kemper B, et al. A Universal Approach to the Expression of Human and Rabbit Cytochrome P450s of the 2C Subfamily in *Escherichia coli*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1995; 323(1):87-96.

66. Bland TM, Haining RL, Tracy TS, Callery PS. CYP2C-catalyzed delta(9)-tetrahydrocannabinol metabolism: Kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochemical Pharmacology*. 2005;70(7):1096-103.
67. Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of Drugs of Abuse: Current Knowledge of the Isoenzymes Involved in the Human Metabolism of Tetrahydrocannabinol, Cocaine, Heroin, Morphine, and Codeine: Therapeutic Drug Monitoring. 2006; 28(3):447-53.
68. Watanabe K, Matsunaga T, Kimura T, Funahashi T, Funae Y, Ohshima T, et al. Major cytochrome P450 enzymes responsible for microsomal aldehyde oxygenation of 11-oxo-Delta8-tetrahydrocannabinol and 9-anthraldehyde in human liver. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2002;17(6):516-21.
69. Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, et al. Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(7):1496-504.
70. Yamamoto I, Narimatsu S, Shimonishi T, Watanabe K, Yoshimura H. Difference in epoxides formation and their further metabolism between .DELTA.9-and .DELTA.8-tetrahydrocannabinols by human liver microsomes. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1984;7(4):254-62.
71. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*. 2011;89(5-6):165-70.
72. Epidyolex | European Medicines Agency [Internet]. [Consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
73. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews*. 2014; 46(1):86-95.
74. Jin MJ, Lee J, In MK, Yoo HH. Characterization of *In Vitro* Metabolites of CP 47,497, a Synthetic Cannabinoid, in Human Liver Microsomes by LC-MS/MS. *Journal of Forensic Sciences*. 2013; 58(1):195-9.
75. Kelkar AH, Smith NA, Martial A, Moole H, Tarantino MD, Roberts JC. An Outbreak of Synthetic Cannabinoid-Associated Coagulopathy in Illinois. *N Engl J Med*. 2018; 379(13):1216-23.
76. Syndros (dronabinol) Oral Solution [Internet]. [Consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/205525Orig1s000TOC.cfm
77. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol*. 1992; 16(4):228-35.
78. Goullé J-P, Sausseureau E, Lacroix C. [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Ann Pharm Fr*. 2008; 66(4):232-44.
79. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980; 215(1):35-44.
80. Laboratory Detection of Marijuana Use: Experience With a Photometric Immunoassay to Measure Urinary Cannabinoids | JAMA Pediatrics | JAMA Network [Internet]. [Consulté le 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/512483>
81. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-Mediated Oxidative Metabolism of Abused Synthetic Cannabinoids Found in K2/Spice: Identification of Novel Cannabinoid Receptor Ligands. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40(11):2174-84.

82. Chimalakonda KC, Bratton SM, Le V-H, Yiew KH, Dineva A, Moran CL, et al. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39(10):1967-76.
83. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol.* 2017;80:67-134.
84. Pugh G, Smith PB, Dombrowski DS, Welch SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279(2):608-16.
85. Smith FL, Cichewicz D, Martin ZL, Welch SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998; 60(2):559-66.
86. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289(2):859-67.
87. Pugh G, Welch SP, Bass PP. Modulation of free intracellular calcium and cAMP by morphine and cannabinoids, alone and in combination in mouse brain and spinal cord synaptosomes. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49(4):1093-100.
88. Kaymakçalan S. Pharmacological similarities and interactions between cannabis and opioids. *Adv Biosci.* 1978; 22-23:591-604.
89. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol.* 2019; 59(7):923-34.
90. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen J-Z, Xie X-Q, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(26):9099-104.
91. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review.* 2003; 22(4):453-60.
92. Syndrome d'hyperémèse cannabique - addictovigilance [Internet]. [Consulté le 13 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/Syndrome-d-hyperemese-cannabique>
93. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut.* 2004; 53(11):1566-70.
94. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(10):1264-6.
95. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005; 42(1):63-71.
96. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008; 134(2):432-9.
97. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):69-75.
98. Simons-Linares CR, Barkin JA, Wang Y, Jaiswal P, Trick W, Bartel MJ, et al. Is There an Effect of Cannabis Consumption on Acute Pancreatitis? *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2786-91.

99. de Vries M, Van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, Van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):525-37.
100. Njei B, Sharma P, McCarty TR, Singh M, Haque L, Aslanian HR, et al. Cannabis Use Is Associated With Increased Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Analysis of the US Nationwide Inpatient Sample Database, 2004-2014. *Pancreas*. 2018;47(9):1142-9.
101. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. 2009;374:9.
102. Cannabis et psychose [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [Consulté le 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-79/cannabis-et-psychose>
103. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(4):426-34.
104. Kazour F, Rouhayem J, Chammay R, Haddad R, Haddad G, Laqueille X, et al. Cannabis et trouble bipolaire : recherche d'une association à partir d'une revue de la littérature. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2011;169(5):277-81.
105. Ben Amar M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. *dss* [Internet]. 2004 [Consulté le 31 mars 2021];2(2). Disponible sur: <https://www.erudit.org/fr/revues/dss/1900-v1-n1-dss718/008535ar/>
106. DSM-5 : Le cannabis (dépendance, intoxication, syndrome de sevrage) [Internet]. *Addictauvergne*. 2014 [Consulté le 29 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/dsm-5-cannabis-dependance-intoxication-sevrage/>
107. Costa e Silva JA. Evidence-based analysis of the worldwide abuse of licit and illicit drugs. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(3):131-40.
108. Rapport national OFDT 2019 - OFDT [Internet]. [Consulté le 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-nationaux/rapport-national-ofdt-2019/>
109. Drogues, Chiffres clés [Internet]. [Consulté le 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>
110. Chen C-Y, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav*. 2009;34(3):319-22.
111. Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 2013;59(3):478-92.
112. Cannabis, conduite et code de la route | Permisecole [Internet]. [Consulté le 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.permisecole.com/code/infractions-sanctions/cannabis-conduite-code-route>
113. Durée de détection du cannabis [Internet]. *TestDroque.fr*. [Consulté le 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.testdrogue.fr/blog/pour-tout-le-monde/test-cannabis-duree-detection-temps>
114. SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Consulté le 13 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique
115. MARINOL 2,5 mg, capsule molle - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 2 août 2020]. Disponible sur:

- <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle-nbsp>
116. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process | FDA [Internet]. [Consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
117. EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 2 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/EPIDYOLEX-nbsp-100-mg-ml-solution-buvable>
118. Légalisation du cannabis aux USA (janvier 2021) - OFDT [Internet]. [Consulté le 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/legalisation-du-cannabis-aux-usa-janvier-2021/>
119. La dépénalisation de la consommation du cannabis [Internet]. [Consulté le 27 juin 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/lc/lc99/lc99_mono.html#toc26
120. Drogue: le Portugal, pays du «plutôt soigner que punir», ouvre des locaux d'injection [Internet]. Le Devoir. [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ledevoir.com/monde/europe/525859/drogue-le-portugal-pays-du-plutot-soigner-que-punir-ouvre-des-locaux-d-injection>
121. Dépénalisation des drogues au Portugal : bilan 20 ans après [Internet] OFDT. [Consulté le 15 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxio2b6.pdf>
122. Cannabis aux Pays-Bas – lois, coffeeshops et plus [Internet]. Sensi Seeds. [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-aux-pays-bas-lois-usages-histoire/>
123. Cannabis aux Pays-Bas. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [Consulté le 9 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_aux_Pays-Bas&oldid=182673920
124. Libre.be L. Le cannabis en pharmacies aux Pays-Bas [Internet]. LaLibre.be. 2003 [Consulté le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lalibre.be/planete/sciences-espace/le-cannabis-en-pharmacies-aux-pays-bas-51b87fafe4b0de6db9a91bd2>
125. Pays-Bas. Le "cannabis d'État", une expérience bienvenue [Internet]. Courrier international. 2017 [Consulté le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.courrierinternational.com/article/pays-bas-le-cannabis-detat-une-experience-bienvenue>
126. Cannabis - Service public federal Justice [Internet]. [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: https://justice.belgium.be/fr/themes_et_dossiers/securite_et_criminalite/drogues/cannabis
127. Questions fréquemment posées au sujet des médicaments et autres produits à base de cannabis ou cannabidiol | AFMPS [Internet]. [Consulté le 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/subst_specialement_reglementees/stupefiants_et_psychotropes/faq_cannabis
128. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [Consulté le 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
129. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [Consulté le 9 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/

130. Code pénal - Article 222-34 | Legifrance [Internet]. [Consulté le 14 août 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006417715&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20020101>
131. Réglementation et impact des différents usages du cannabis - Assemblée nationale [Internet]. [Consulté le 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www2.assemblee-nationale.fr/15/missions-d-information/missions-d-information-communes/reglementation-et-impact-des-differents-usages-du-cannabis/>
132. Actualité - Lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical - L'ANSM publie la liste des 200 structures de référence - ANSM [Internet]. [Consulté le 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-reference>
133. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation - ANSM [Internet]. [Consulté le 28 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
134. Le cannabis thérapeutique: l'exemple du Canada [Internet]. Addictovigilance Paris. 2019 [Consulté le 28 avr 2021]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2019/11/22/le-cannabis-therapeutique-lexemple-du-canada/>
135. Gouvernement du Canada M de la J. Légalisation et réglementation du cannabis [Internet]. 2016 [Consulté le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.justice.gc.ca/fra/jp-cj/cannabis/>
136. Canada S. Cultivateurs, transformateurs et vendeurs de cannabis autorisés en vertu de la Loi sur le cannabis [Internet]. aem. 2018 [Consulté le 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/titulaires-licences-demandeurs-industrie/cultivateurs-transformateurs-vendeurs-autorises.html>
137. Estoup AC, Moise-Campbell C, Varma M, Stewart DG. The Impact of Marijuana Legalization on Adolescent Use, Consequences, and Perceived Risk. *Subst Use Misuse*. 2016;51(14):1881-7.
138. La recherche sur le cannabis médicinal en Israël [Internet]. Kalapa Clinic. 2017 [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.kalapa-clinic.com/fr/cannabis-medicinal-en-israel/>
139. Israël: cannabis, la terre promise [Internet]. ARTE Info. [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://info.arte.tv/fr/israel-cannabis-la-terre-promise>
140. Ouest-France. Portugal. Le Parlement rejette la légalisation du cannabis à usage récréatif [Internet]. Ouest-France.fr. 2019 [Consulté le 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/drogue/portugal-le-parlement-rejette-la-legalisation-du-cannabis-usage-recreatif-6180073>
141. Israël fait le pari du cannabis médical [Internet]. 2015 [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/05/15/23724-israel-fait-pari-cannabis-medical>
142. Price S. Medical cannabis research and policy in Israel [Internet]. Health Europa. 2020 [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.healtheuropa.eu/medical-cannabis-research-and-policy-in-israel/101441/>
143. ANGEVIN P. Cannabis. Israël autorise l'exportation et s'imaginer en champion mondial [Internet]. Ouest-France.fr. 2020 [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/cannabis/cannabis-israel-autorise-l-exportation-et-s-imagine-en-champion-mondial-6835538>

144. Staff PT of I. Dépénalisation partielle du cannabis en Israël [Internet]. [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://fr.timesofisrael.com/depenalisation-partielle-du-cannabis-en-israel/>
145. Israël : Netanyahu veut ouvrir la vente de cannabis récréatif selon le « modèle canadien » [Internet]. L'Express.fr. 2020 [Consulté le 29 mai 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/monde/proche-moyen-orient/israel-netanyahu-veut-ouvrir-la-vente-de-cannabis-recreatif-selon-le-modele-canadien_2119190.html
146. La pharmacogénomique et la warfarine [Internet]. CADTH.ca. 2007 [Consulté le 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://cadth.ca/fr/la-pharmacogenomique-et-la-warfarine>
147. Wolowich WR. Minimal Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Intravenously and Orally Administered Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019; 44(5):691-711
148. Kuzin M, Xepapadakos F, Scharrer I, Augsburger M, Eap C-B, Schoretsanitis G. The role of cytochrome P450 enzyme genetic variants in cannabis hyperemesis syndrome-A case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021; 129(1):82-85
149. Kebir O, Lafaye G, Blecha L, Chaumette B, Mouaffak F, Laqueille X, et al. ABCB1 C3435T polymorphism is associated with tetrahydrocannabinol blood levels in heavy cannabis users. *Psychiatry Research.* 2018;262:357-8.
150. Drug Approval Package: Epidiolex (Cannabidiol) [Internet]. [Consulté le 26 juill 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000TOC.cfm
151. Al Saabi A, Allorge D, Sauvage F-L, Tournel G, Gaulier J, Marquet P, et al. Involvement of UDP-Glucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in Ethanol Glucuronidation, and Interactions with Common Drugs of Abuse. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(3):568-74.
152. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 2011; 88(15-16):730-6.
153. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39(11):2049-56.
154. Yamaori S, Maeda C, Yamamoto I, Watanabe K. Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids. *Forensic Toxicology.* 2011; 29:117-24.
155. Yamaori S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(11):1691-8.
156. Arnold WR, Weigle AT, Das A. Cross-talk of cannabinoid and endocannabinoid metabolism is mediated via human cardiac CYP2J2. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2018; 184:88-99.
157. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(4):332-8.
158. Roth MD, Marques-Magallanes JA, Yuan M, Sun W, Tashkin DP, Hankinson O. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 24(3):339-44.

159. Jaeger W, Benet LZ, Bornheim LM. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica*. 1996; 26(3):275-84.
160. Chetty M, Miller R, Moodley SV. Smoking and body weight influence the clearance of chlorpromazine. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1994 [Consulté le 2 août 2020]; 46(6). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00196109>
161. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 124(1):28-31.
162. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2018;9:10-1.
163. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable Interaction Between Warfarin and Marijuana Smoking. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(7-8):1347-53.
164. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018; 90(14):e1204-11.
165. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(8):1246-51.
166. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, the UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017; 58(9):1586-92.
167. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2019;8(8):1009-31.
168. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, Mathot RAA, Loos WJ, Kitzen JJEM, et al. Medicinal Cannabis Does Not Influence the Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan and Docetaxel. *The Oncol*. 2007;12(3):291-300.
169. Gardner M, Tornatore K, Jusko W, Kanarkowski R. Effects of tobacco smoking and oral contraceptive use on theophylline disposition. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;16(3):271-80.
170. Jusko WJ, Schentag JJ, Clark JH, Gardner M, Yurchak AM. Enhanced biotransformation of theophylline in marijuana and tobacco smokers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978;24(4):406-10.
171. Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW. Factors affecting theophylline clearances: Age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979;68(11):1358-66.
172. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002 8;16(4):543-50
173. Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *SpringerPlus*. 2013;2(1):236.
174. Benowitz NL, Nguyen T-L, Jones RT, Herning RI, Bachman J. Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 28(1):115-20.
175. Nadulski T, Pragst F, Weinberg G, Roser P, Schnelle M, Fronk E-M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of D9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. *Ther Drug Monit*. 2005;27(6):12.

176. Porter AC, Sauer J-M, Knierman MD, Becker GW, Berna MJ, Bao J, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(3):1020-4.
177. Lee KB, Song BG, Kang GH, Park YH. Cannabis smoking and sildenafil citrate induced acute coronary syndrome in a patient with myocardial bridge. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13(2):180-1.
178. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(6):844-51.
179. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008; 9(3):254-64.
180. Résumé des caractéristiques du produit - FENTANYL ZENTIVA 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Consulté le 22 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66243024&typedoc=R>
181. Morrison G. A Phase-1 investigation into the potential effects of Cannabidiol on CYP3A4-mediated Drug-Drug interactions in healthy volunteers [Internet]. AES. 2018 [Consulté le 28 août 2021]. Disponible sur: <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/a-phase-1-investigation-into-the-potential-effects-of-cannabidiol-on-cyp3a4-mediated-drug-drug-interactions-in-healthy-volunteers>
182. Manini AF, Yiannoulos 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: *Journal of Addiction Medicine*. 2015;9(3):204-10.
183. Ménétrey A, Augsburger M, Favrat B, Pin MA, Rothuizen LE, Appenzeller M, et al. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta9-THC. *J Anal Toxicol*. 2005;29(5):327-38.
184. Vandrey R, Herrmann ES, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, LoDico C, et al. Pharmacokinetic Profile of Oral Cannabis in Humans: Blood and Oral Fluid Disposition and Relation to Pharmacodynamic Outcomes. *J Anal Toxicol*. 2017;41(2):83-99.
185. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(3):409-16.
186. Netgen. Répartition du tissu adipeux: implications cliniques [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [Consulté le 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-151/Repartition-du-tissu-adipeux-implications-cliniques>
187. Netgen. Anticoagulation orale et pharmacogénétique: perspectives pour la pratique clinique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [Consulté le 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-124/32419>
188. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. FDA [Internet]. 28 juin 2019 [Consulté le 5 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-reduced-effectiveness-plavix-clopidogrel-patients-who-are-poor>

189. La pharmacogénétique comme aide précieuse au monitoring thérapeutique : l'expérience acquise aux cliniques universitaires Saint Luc avec les médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale [Internet]. Louvain Medical. [Consulté le 5 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/la-pharmacogenetique-comme-aide-precieuse-au-monitoring-therapeutique-lexperience-acquise>
190. Lee J, Wang R, Yang Y, Lu X, Zhang X, Wang L, et al. The Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Cyclosporine Dose Requirements in Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(2):117-25.
191. Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Słomski R, Skrzypczak-Zielińska M. Pharmacogenetics of Cannabinoids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(1):1-12.
192. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Consulté le 29 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Illustration 1: Photographie d'une poterie du néolithique trouvé dans un village chinois avec des imprimés de vêtements cousus à base de chanvre, photographie issue de la publication de Li et al (1973) (14) | 11 |
| Illustration 2 : L'Empereur Shen-Nung et cannabis extraite du Pen-ts'ao ching (14)(16) | 12 |
| Illustration 3: Shiva se faisant offrir un bhang par sa femme Parvati, extraite de la publication de Godlaski (2012)(17)..... | 12 |
| Illustration 4 : Sadhus fumant du cannabis, photographie extraite de la publication de Godlaski (2012) (17) .. | 13 |
| Illustration 5: « Fumeurs de Haschisch », tableau de Gaetano Previati (1887) | 14 |
| Illustration 6: Teintures à base de cannabis commercialisées par le laboratoire Lilly (20)(21) | 15 |
| Illustration 7: Affiche du film de propagande « Reefer Madness », dans lequel des personnages sont atteints de folie meurtrière suite à la consommation de cannabis (22) | 16 |
| Illustration 8: Les trois sous-espèces de <i>Cannabis sativa</i> selon la classification botanique monotypique : <i>C. sativa sativa</i> , <i>C. sativa indica</i> et <i>C. sativa ruderalis</i> (26) | 17 |
| Illustration 9: Planche botanique de <i>Cannabis sativa</i> L avec 1) fleur mâle ; 2 et 3) sac de pollen ; 4) grain de pollen ; 5) fleur femelle avec bractée ; 6 et 7) graine avec bractée ; 8) graine émergeant de la bractée ; 9 et 10) graine sans bractée ; 11 et 12) section de graine (28)..... | 18 |
| Illustration 10: Trichomes du cannabis, photographie extraite de la publication de Bonini et al (2018) (18) | 19 |
| Illustration 11: Différents modes de consommation du cannabis, sous forme de joint, pipe à eau (bang) ou ingéré dans un « space cake » | 23 |
| Illustration 12: Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 (11) | 24 |
| Illustration 13: Distribution des récepteurs cannabinoïdes, extraite de la publication de Bricaire et al (40)..... | 24 |
| Illustration 14: Structure chimique des ligands endocannabinoïdes (41) | 25 |
| Illustration 15: Cinétique de distribution du THC dans l'organisme après inhalation (52) | 28 |
| Illustration 16: Figure schématisation des voies métaboliques principales du D9-THC | 29 |
| Illustration 17: Voies de métabolisation du CBD dans les microsomes hépatiques humains d'après Jiang et al (71) | 30 |
| Illustration 18: Prévalence de la consommation de cannabis (2010) (1) | 40 |
| Illustration 19: États des législations sur la vente de cannabis à usage médical et non-médical en 2021, tirée de l'état des lieux sur la légalisation du cannabis aux Etats-Unis publié par l'OFDT (118)..... | 48 |
| Illustration 20: Serre de cannabis dans le nord d'Israël en 2017 (143) | 50 |
| Illustration 21: Ratios THC-COOH/THC en fonction des génotypes du CYP2C9, extraites de l'étude de Sachse-Seeboth et al (53)..... | 56 |

Table des tableaux

| | |
|--|-------------------------------------|
| Tableau 1: Constituants chimiques de <i>Cannabis sativa</i> (26) (34) | 20 |
| Tableau 2: Les principaux cannabinoïdes | 21 |
| Tableau 3: Mécanismes de transduction associés aux récepteurs cannabinoïdes (42) | 25 |
| Tableau 4: Résumé des cytochromes impliqués dans le métabolisme du D9-THC, CBD et CBN à partir de données <i>in vitro</i> (inspirée de la revue de <i>Stout et al</i> (73)) | 31 |
| Tableau 5: Demi-vies terminales du THC et de ses métabolites et du CBD (50) | 32 |
| Tableau 6: Action pharmacologique du THC (84) (85) (86) (87) (88) | 33 |
| Tableau 7 : Actions pharmacologiques du CBD, tirées de <i>White et al</i> (2019) (89) | 34 |
| Tableau 8: Toxicité aiguë du cannabis (9) (10) (91) | 36 |
| Tableau 9: Toxicité chronique du cannabis (92) (93) (94) (95,96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) | 37 |
| Tableau 10: Critères diagnostiques DSM-5 de l'intoxication au cannabis (106) | 39 |
| Tableau 11: Critères diagnostiques DSM-5 du syndrome de sevrage au cannabis (106) | 41 |
| Tableau 12: Récapitulatif des traitements autorisés à base de cannabis (72) (76) (114) (115) (116) (117) | 42 |
| Tableau 13: Constantes pharmacocinétiques de la biotransformation du THC en 11-OH-THC de l'étude de <i>Bland et al</i> (66) | 54 |
| Tableau 14: Extraits des résultats significatifs de l'étude de <i>Sachse-Seeboth et al</i> , concernant la pharmacocinétique du THC en fonction des génotypes du CYP2C9 ($p < 0,05$) (53) | 55 |
| Tableau 15: Extraits des résultats significatifs de l'étude de <i>Sachse-Seeboth et al</i> , concernant la pharmacocinétique du THC-COOH en fonction des génotypes du CYP2C9 ($p < 0,05$) (53) | 56 |
| Tableau 16: Résumé des données <i>in vitro</i> concernant les interactions médicamenteuses | 60 |
| Tableau 17: Résumé des données cliniques concernant de potentielles interactions médicamenteuses avec les cannabinoïdes | 70 |
| Tableau 18: Grade des recommandations, émis par l'HAS (202) | 93 |
| Tableau 19 : Inscrire une légende | Error! Bookmark not defined. |

Cannabis thérapeutique: facteurs de variabilité génétique et environnementaux (interactions médicamenteuses) capables d'influer la réponse thérapeutique.

RÉSUMÉ

A. Introduction

Le cannabis est une plante complexe constituée de plus de 750 composés chimiques dont une centaine de cannabinoïdes. Cette plante fait l'objet de nombreuses investigations thérapeutiques et une expérimentation sur 3000 sujets a débuté en France, pour laquelle le cannabis sera étudié dans 5 indications thérapeutiques. Cependant, la consommation de cannabis n'est pas exempt d'effets indésirables et peut être à l'origine de symptômes d'intoxication aiguë et chronique, dont le risque de dépendance qui en fait la drogue la plus consommée mondialement. Cette thèse a cherché à identifier les facteurs de variabilité génétique et environnementaux (interactions médicamenteuses) pouvant influencer la réponse thérapeutique au cannabis.

B. Méthodologie

Revue bibliographique

C. Résultats

Au total, 38 publications et 2 rapports furent retenus. Seules quelques études se sont intéressées aux facteurs de variabilité génétique, et démontrent une influence des polymorphismes du cytochrome CYP2C9 sur la réponse thérapeutique au tétrahydrocannabinol (THC) en modifiant son métabolisme. Une étude a démontré que le polymorphisme du transporteur *ABCB1 C3435T* avait un impact significatif sur la pharmacocinétique du THC chez les consommateurs réguliers de cannabis. Les polymorphismes génétiques associés aux CYP3A4 et 2C19 n'ont été que très peu étudiés alors qu'ils pourraient pourtant potentiellement modifier la réponse thérapeutique au cannabis. En termes d'interactions médicamenteuses, des études démontrent un risque entre le THC et/ou CBD (cannabidiol) et la warfarine, métabolisée principalement par le CYP2C9, ou entre le CBD et le clobazam, métabolisé majoritairement par le CYP2C19. Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le CYP1A2 ont également été rapportées. Globalement, les traitements métabolisés par le CYP3A4 n'ont pas démontré, dans leur majorité, d'interaction significative avec le THC ou CBD.

D. Conclusion

Les données sont encore trop minces pour comprendre l'influence de facteurs de variabilité génétique et environnementaux sur la réponse thérapeutique au cannabis. Devant un intérêt grandissant pour cette plante, il est nécessaire d'approfondir les connaissances à ce sujet.

Mots-clés : Cannabis thérapeutique, THC, CBD, CBN, cannabinoïdes, facteurs de variabilité génétique, facteurs de variabilité environnementaux, interactions médicamenteuses, cytochromes

Medical cannabis: genetic and environmental factors (drug interactions) affecting the therapeutic response

RÉSUMÉ

A. Introduction

Cannabis is a complex plant, made of more than 750 chemical compounds, including a hundred of cannabinoids. Many therapeutic investigations were conducted and a new clinical trial was launched this year in France including 3000 subjects, in which cannabis will be studied for 5 indications. Nevertheless, cannabis consumption can lead to side effects, including acute and chronic poisoning. One of the risks is addiction, and cannabis is the most consumed drug nowadays around the world. This thesis looked for identifying genetic and environmental (drug interactions) factors that may affect the therapeutic response to cannabis.

B. Methodology

Literature review

C. Results

38 publications and 2 reports were selected. Only few studies were conducted for genetic factors, some showed that CYP2C9 polymorphisms influence the therapeutic response to THC (tetrahydrocannabinol) by modifying its metabolism. One study showed that *ABCB1 C3435T* transporter polymorphism has a significant impact on THC pharmacokinetics for cannabis regular consumers. CYP3A4 et 2C19 genetic polymorphisms have been little studied, while they may potentially affect the therapeutic response to cannabis. Regarding drug interactions, some studies showed a risk between THC and/or CBD (cannabidiol) and warfarin, which is metabolized by CYP2C9 or CBD and clobazam, which is metabolized by CYP2C19. Some drug interactions involving CYP1A2 were also notified. Globally, treatments metabolized by CYP3A4 did not show any significant interaction with THC or CBD.

D. Conclusion

There is a lack of data to understand the influence of genetic and environmental factors on cannabis therapeutic response. Due to the growing interest for cannabis, it is necessary to develop our knowledge.

Keywords : therapeutic cannabis, THC, CBD, CBN, cannabinoids, genetic factors, environmental factors, drug interactions, cytochromes