

Le Cannabidiol, l'autre canabinoïde présent dans le cannabis : une piste thérapeutique prometteuse ?

Grégoire Cleirec / médecin addictologue. Hôpital René Muret, hôpital Jean Verdier (AP-HP) et clinique du bois de Bondy (hôpital Ville Evrard), France.

Pierre Polomeni / psychiatre addictologue, président du Conseil scientifique du Groupe SOS Solidarités, Paris

Traiter la dépendance avec du cannabidiol ? Si peu d'études ont pour l'heure été menées chez l'Homme, l'idée fait son chemin... et inspire les instigateurs d'une étude-pilote « CANNAPAP ».

- Le cannabis est un problème de santé publique en France et dans le monde : c'est en effet la substance illicite la plus produite et consommée, avec 192 millions d'utilisateurs¹. La France est le plus gros consommateur de cannabis d'Europe, et si le nombre exact de personnes présentant une dépendance n'est pas connu, l'OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) estime que 11% des 18-64 ans sont des utilisateurs de cannabis². L'arsenal thérapeutique permettant de venir en aide aux utilisateurs qui souhaitent diminuer ou arrêter leur consommation de cannabis est très réduit. Aucun traitement spécifique de la dépendance au cannabis n'a fait aujourd'hui la preuve de son efficacité. En pratique clinique on propose une prise en charge symptomatique des éventuels signes de sevrage, qui peuvent durer jusqu'à un mois (traitements anxiolytiques, somnifères, antalgiques...)³.
- De l'intérêt du cannabidiol**
- Le cannabidiol (CBD) est le deuxième canabinoïde le plus présent dans le cannabis, après le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Contrairement au THC il n'est pas euphorisant et ne pro-
- ¹ United Nations Office On Drugs And Labor. World Drug Report 2018 (Set of 5 Booklets). S.L.: United Nations; 2018.
- ² Cannabis: usages actuels en population adulte - Tendances n° 119 - juin 2017 - OFDT [Internet]. [cité 11 oct. 2018]. Disponible sur www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/cannabis-usages-actuels-en-population-adulte-tendances-n-119-juin-2017/
- ³ Marshall K, Gowing L, Ali R. Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD008940.
- ⁴ Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 1 sept 2011;6(4):237-49.
- ⁵ Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 2017;2(1):139-54.
- ⁶ Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. CNS Drugs. 30 oct 2018;
- ⁷ Expert Committee on Drug Dependence of the World Health Organization. Critical review report on Cannabidiol [Internet]. 2018. Disponible sur: www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf

cure pas le « high » recherché par les utilisateurs de cannabis à visée récréative. Le CBD apparaît jusqu'à présent à très faible risque de toxicité. Les seuls effets secondaires rarement rapportés sont une diarrhée, des nausées, une céphalée, une modification de l'appétit et une fatigue^{4,5}. Une récente étude de phase I n'a pas retrouvé de répercussion somatique ou psychique inquiétante à court terme lors de l'administration de 1 500 à 6 000 mg de CBD par jour à des sujets sains⁶. Contrairement au THC, il ne semble pas avoir d'effet récréatif ou hédonique. Aucun argument n'a été rapporté jusqu'à présent pour un potentiel addictogène dans les modèles animaux ou chez l'humain, et aucun cas de mésusage de CBD n'a été rapporté. Un rapport récent de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) concluait à un bon profil de sécurité du CBD⁷.

La liste des potentiels thérapeutiques du CBD est longue: anticonvulsivant, antalgique, anti-inflammatoire, anti-émétique, immunomodulateur, anxiolytique, antipsychotique, antidépresseur, voire même anticancéreux... En pratique, la prudence quant à des effets miraculeux de cette molécule est de mise, puisque peu d'études ont été réalisées chez l'Homme. Aujourd'hui les deux seuls médicaments à base de CBD sont l'Épidiolex, pour le traitement de l'épilepsie résistante de l'enfant, qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France, et le



Sativex, contenant également du THC, autorisé en France pour les troubles de la spasticité liés à la sclérose en plaque mais non commercialisé pour l'instant, par absence d'accord sur le prix avec le laboratoire. Le CBD attise néanmoins bien des fantasmes, et dans des pays comme les États-Unis ou la Suisse, sa présence devient même un argument marketing dans de multiples produits de consommation courante (allant de produits cosmétiques au café ou aux bières enrichies en CBD).

De rares études...

Alors, y a-t-il quelque chose à attendre du CBD dans le traitement des dépendances ? C'est possible.

L'implication du système endocannabinoïde dans les addictions et dans le circuit de la récompense est de plus en plus claire^{8,9}. Une modulation de ce système pourrait donc peut-être avoir des effets positifs dans les troubles de l'usage de substance quel que soit le produit consommé...

Plusieurs études animales concluent à un intérêt du CBD dans la dépendance aux opiacés, à la cocaïne, aux amphétamines, au cannabis et à l'alcool^{10,11}.

Malgré ces résultats prometteurs, très peu d'études ont à l'heure actuelle été réalisées chez l'Homme.

Dans la dépendance au tabac, une étude randomisée en double aveugle sur 24 personnes a retrouvé une efficacité d'un inhalateur de CBD dans la diminution du nombre de cigarettes fumées par jour¹². On peut également rappeler que des cannabinoïdes de synthèse avaient ainsi prouvé leur efficacité dans la dépendance au tabac chez l'homme, avant d'être retirés du marché en raison d'effets secondaires trop importants¹³.

Les seules autres études cliniques concernent l'usage abusif du cannabis. Il s'agit de deux *case reports* décrivant l'utilisation de CBD en comprimé pour l'un et en huile pour l'autre et ayant permis un sevrage en cannabis chez des patients complexes^{14,15}.

Voilà l'état actuel des connaissances. Le CBD n'a pour l'instant pas de preuve robuste de son efficacité dans les addictions faute d'évaluation, mais il existe un rationnel scientifique bien établi pour le lancement d'études cliniques.

Cela est d'autant plus vrai que le CBD est accessible. La Mildeca (Mission interministérielle de lutte contre les dépendances et les conduites addictives) a déclaré que les pro-

duits contenant du CBD n'étaient pas interdits s'ils étaient issus de variétés de chanvre autorisées (figurant sur une liste dans l'arrêté modifié du 22 août 1990 portant sur l'application de l'article R. 5132-86 du Code de santé publique), s'ils étaient issus des graines et des fibres de ces plantes (et donc pas des fleurs), et si les plantes comportaient une teneur inférieure à 0,2 % en THC¹⁶. Des produits de consommation courante comportant du CBD sont donc en vente libre : e-liquides, huiles, infusions... L'Épidiolex peut être obtenu théoriquement en faisant une demande d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament).

Nous travaillons actuellement à l'étude pilote CANNAVAP, qui devrait voir le jour en 2019. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du CBD inhalé par cigarette électronique dans la réduction de consommation de cannabis. Elle concernera dix usagers de cannabis désireux de réduire ou d'arrêter leur consommation pendant une période de trois mois. Des cigarettes électroniques et du e-liquide comportant du CBD (à plusieurs concentrations) leur seront fournis en Csapa.

Il reste en tout cas encore beaucoup à faire pour explorer cette piste thérapeutique prometteuse, et nous espérons que d'autres études similaires seront bientôt menées.

⁸ Sloan MC, Gowin JL, Ramehandani VA, Hurd JL. Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 15 sept 2017;124:73-83.

⁹ Vlachou S, Panagis G. Regulation of brain reward by the endocannabinoid system: a critical review of behavioral studies in animals. *Curr Pharm Des*. 2014;20(13):2072-88.

¹⁰ Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse Res Treat*. 2015;9:33-8.

¹¹ Viudez-Martinez A, Garcia-Gutiérrez MS, Navarrón CM, Morales-Calero MI, Navarrete F, Torres-Suárez AI, et al. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. *Addict Biol*. janv 2018;23(1):154-64.

¹² Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings. *Addict Behav*. 1 sept 2013;38(9):2433-6.

¹³ Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mars 2011; (3):CD005353.

¹⁴ Crippa JA, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RHC, Bergamaschi M, Chagas MHN, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. avr 2013;38(2):162-4.

¹⁵ Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med Encinitas Calif*. déc 2015;14(6):31-5.

¹⁶ Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 14 oct 2018]. Disponible sur : www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation