

Le cannabidiol, un agent thérapeutique prometteur ?

Benjamin Rolland / médecin addictologue, Université de Lyon, CHU de Lyon, CH Le Vinatier

Mathieu Chappuy / pharmacien en addictologie, CHU de Lyon, CH Le Vinatier

Patrizia Carrieri / épidémiologiste, Inserm, Sesstim, Aix-Marseille Université

Deuxième cannabinoïde le plus étudié après le THC, sans effet psychoactif, le cannabidiol dispose de propriétés thérapeutiques intéressantes, notamment en psychiatrie. Le point sur les recherches.

La grande famille des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont un ensemble de substances capables d'activer les récepteurs du même nom (« récepteurs cannabinoïdes »). Il existe deux grandes familles de récepteurs cannabinoïdes, CB1 et CB2. Dans le système nerveux central, c'est surtout CB1 qui est exprimé, alors que CB2 est principalement présent dans le système immunitaire. Au sein des substances cannabinoïdes, on distingue généralement d'un côté les phytocannabinoïdes, issus du cannabis, et de l'autre les cannabinoïdes de synthèse, qui ont fait leur apparition depuis le milieu des années 2000, et qui sont entièrement synthétisés chimiquement. Le tétrahydrocannabinol (THC) découvert en 1964 par les chimistes de l'institut Weizmann (Israël) est le phytocannabinoïde le plus connu. Il est responsable des principaux effets du cannabis, effets sédatifs bien sûr, mais aussi effets de modification de la perception sensorielle de la réalité, et effets de parasitage du filtre attentionnel qui procure aux usagers ce sentiment de devenir capables de faire des analogies et des associations d'idées qui ne sont pas naturelles. Aujourd'hui, ce sont plus d'une centaine de phytocannabinoïdes plus ou moins actifs qui ont été décrits dans les diverses variétés du *Cannabis sativa*.

considéré que le CBD n'était pas un cannabinoïde, car il n'avait pas d'action sur les récepteurs cannabinoïdes, et d'ailleurs pas d'action psychotrope du tout. Mais, dès les années 1970, les effets antiépileptiques du CBD ont été découverts. Entre les années 1980 et 2000, un grand nombre d'effets propres au CBD sont mis en évidence. Sur le plan neuropsychiatrique, le CBD révèle des effets anxiolytiques et surtout antipsychotiques. Il bloque en effet les effets psychotiques du THC. Ainsi, au cours des années 2000, un certain nombre d'études montrent que la dangerosité du cannabis en matière de vulnérabilité psychotique est directement liée au rapport THC/CBD. Rapidement, le CBD est testé comme antipsychotique dans des essais cliniques. Il a montré des effets prometteurs pour réduire les symptômes psychotiques, mais aussi pour limiter les atteintes cognitives induites par le cannabis et réduire le risque de transition vers une schizophrénie chez des sujets à risque fumeurs de cannabis¹. Le CBD fait également l'objet de recherches actives dans d'autres champs de la psychiatrie, en particulier dans le domaine de la dépression ou de l'anxiété².

Le CBD semble agir comme un modulateur allostérique faible du récepteur CB1, ce qui explique son action clinique, bloquant celle du THC. À ce titre, le CBD est donc un cannabinoïde atypique, peu actif, et d'action plutôt antagoniste sur les récepteurs. Le surnom de « *cannabis light* », qui a parfois été donné au CBD, est donc particulièrement inadapté. Ce nom suggérerait que le CBD fait pareil que le cannabis, mais en moins intense. Au contraire, le CBD a une action qui, prise isolément, est très éloignée de celle du cannabis. Comme on le verra plus

¹ Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015; 162(1-3):153-61.

² Khoury JM, Neves MCLD, Roque MAV, Queiroz DAB, Corrêa de Freitas AA, de Fátima Á, Moreira FA, Garcia FD. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J Biol Psychiatry.* 2019; 20(2):101-116.

Le cannabidiol: un cannabinoïde atypique mais pas un « *cannabis light* »

Le cannabidiol (CBD) est un autre composé naturel du cannabis connu depuis les années 1940. Pendant très longtemps, toutefois, on a



loin, il semble également que le CBD n'a pas la dangerosité du cannabis, notamment à cause du THC, en particulier pour les risques psychiatriques et addictologiques.

Le cannabidiol neuroprotecteur

La « vraie » action du CBD semble se trouver ailleurs qu'au niveau des récepteurs au cannabis. Le CBD semble en effet capable d'activer un certain nombre de récepteurs dits « nucléaires », des récepteurs situés dans le noyau des cellules, et qui une fois activés, viennent réguler l'expression des gènes, en particulier les voies de l'inflammation et de l'oxydoréduction. Cette propriété explique pourquoi le CBD fait l'objet d'importantes recherches dans le domaine du cancer et des maladies inflammatoires. Mais le CBD pourrait aussi jouer un rôle de modulateur inflammatoire au niveau cérébral, et ainsi avoir un potentiel de neuroprotection particulièrement important chez l'homme. Pour cette raison, le CBD fait l'objet de recherches actives dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer³. Les effets neuroprotecteurs du CBD peuvent également justifier son évaluation dans la dépression et l'anxiété, troubles dont on sait qu'ils sont à l'origine de processus d'inflammation cérébrale participant à l'apparition et à l'entretien de la symptomatologie. À ce stade toutefois, le CBD n'a démontré aucun effet majeur dans ces différentes pathologies, et il ne peut être considéré que comme un agent prometteur. Il faudra définitivement attendre le résultat des études en cours avant de conclure que le CBD va révolutionner ou non le champ des maladies neuropsychiatriques².

³ Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;75(2):323-33.

⁴ Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L, Dunlop A, Copeland J, McGregor I, Bruno R, Gugushvili J, Phung N, Montebello M, Chan T, Kirby A, Hall M, Jeffries M, Luksza J, Shanahan M, Kevin R, Allsop D. Agonist Replacement for Cannabis Dependence (ARCD) study group. Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2019 doi: 10.1001/jamainternmed.2019.1993

⁵ De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, Maurice P, Cottencin O, Carrieri PM, Rolland B. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol.* 2019; 10:627

⁶ ANSM. Epidiolex. 02/08/2019. <https://bit.ly/2jUbZDe>

⁷ Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, Etges T, Sommerville K. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2018; 88:162-171.

L'usage du cannabidiol dans le champ addictologique

Le CBD est de plus en plus étudié dans le champ des addictions. Bien sûr, il a d'abord fait l'objet d'études dans l'addiction au cannabis. Ces études ont cherché à voir dans quelle mesure le CBD pouvait être utilisé en « substitution » au cannabis, sur le modèle de ce qui existe dans le domaine des opioïdes, avec l'utilisation des traitements de substitution comme la méthadone ou la buprénorphine. Dans cette utilisation particulière, en l'absence de THC associé, le CBD ne semble pas particulièrement efficace pour favoriser l'arrêt ou la réduction de l'usage de cannabis². L'association THC/CBD en revanche, semble prometteuse dans une perspective de substitution⁴.

Les perspectives thérapeutiques du CBD pourraient avoir une application particulière dans la dépendance à l'alcool. Dans des modèles ani-

maux d'alcoolodépendance, l'administration de CBD permet de diminuer la consommation d'alcool et de réduire les niveaux d'anxiété⁵. Par ailleurs, le CBD permet de diminuer les processus d'atteinte hépatique liée à l'alcool et pourrait également limiter, par ses propriétés de neuroprotection, les atteintes cérébrales et cognitives de l'alcool chez les sujets atteints d'alcoolodépendance. En France, une importante étude nationale a fait l'objet d'un financement par le ministère de la Santé. Cette étude, baptisée CAMEL (*Cannabidiol for Reducing the use of Alcohol and Modifying the Effects of alcohol on the Liver and the brain*), sera menée en parallèle à Lille et à Lyon, et elle devrait démarrer courant 2020.

Le cannabidiol traité comme « stupéfiant »

Le CBD extrait des plants de cannabis contient généralement moins de 1% de THC associé. C'est suffisant pour qu'il soit considéré comme un stupéfiant. Alors qu'il est assez facilement accessible en vente libre en magasins spécialisés ou sur Internet, le CBD fait également l'objet d'une procédure réglementaire dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché comme médicament des épilepsies réfractaires, sous le nom commercial d'Epidiolex®. Dans cette perspective, l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) considère que « les conditions de prescription et de délivrance devront donc respecter la réglementation des stupéfiants »⁶. Cette décision est particulièrement étonnante car le CBD a montré un très faible potentiel d'abus en population clinique⁷, constat qui est conforme à ses propriétés pharmacologiques évoquées plus haut.

Le CBD semble payer le prix de son origine. Bien qu'il n'ait pas d'activité psychoactive similaire à celle du THC et qu'il n'entraîne pas de risque addictif connu à ce jour, il est décrit par certains médias comme un « cannabis light » et traité comme stupéfiant par l'ANSM. Cette méfiance, injuste au vu du profil pharmacologique et clinique du produit, risque de ralentir les recherches et l'accessibilité de la molécule pour les patients concernés. Elle n'existe pas dans de nombreux autres pays qui ont fait le choix de considérer le CBD comme une molécule de faible niveau de risque, avec un potentiel thérapeutique élevé.