

CANNABIDIOL/CBD

Date de l'évaluation: juin 2023

Le cannabidiol (CBD) fait partie de la centaine de composés phytocannabinoïdes extraits de la plante *Cannabis sativa*. La molécule de CBD est hydrophobe avec absorption principale dans l'intestin. Elle se retrouve, de par son hydrophobie, en particulier dans le tissu adipeux et peut facilement passer à travers la barrière hémato-encéphalique. La biodisponibilité orale est de 6-19%, on observe un C_{max} à 1.5-4h et la demi-vie d'élimination est de quelques heures pour les administrations en spray, et de l'ordre de 1 à 2 jours pour les administrations orales ou IV. Le CBD est inhibiteurs des enzymes suivantes : CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1 et CYP3A4 (Millar et al 2018).

Sur le plan pharmacodynamique, le CBD est un modulateur allostérique négatif du récepteur cannabis CB1 avec peu d'affinité pour le récepteur cannabis CB2, en outre le CBD interagit avec une cinquantaine de cibles pharmacologiques (nucléaires, ionotropiques...). La figure ci-dessous résume les nombreux récepteurs agonisés ou antagonisés par le CBD (Castillano-Arellano 2023).

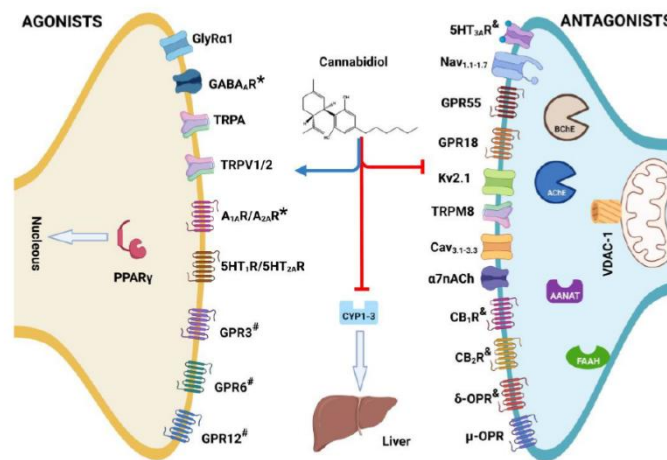


Figure 3. Structure of cannabidiol (CBD) and its role such as agonist or * = positive allosteric modulator (PAM), antagonist, # = inverse agonist, and & = negative allosteric modulator (NAM) on multi-target receptors and enzymes associates with developed of diseases in vivo. Created with BioRender.com.

Probablement en lien avec son action sur différents types de récepteurs, le CBD montre notamment des effets anxiolytique, antidépresseur et anti-inflammatoire dans des modèles animaux. Mais la confirmation de ces effets à l'humain, en particulier quand le CBD est utilisé comme seule molécule active, n'est pas nécessairement (encore) démontrée par des résultats cliniques probants (Bilbao et Spanagel 2022). Les données cliniques lors de l'administration du CBD comme molécule isolée sont les suivantes.

Epilepsies associées à des syndromes neurologiques

Sur le plan des indications cliniques, le CBD (doses de 5mg/kg/j à 25mg/kg/j) est actuellement approuvé par la FDA, l'EMA et Swissmedic pour le traitement des épilepsies associées au

syndrome de Dravet, de Lennox-Gastaut et à la sclérose tubéreuse de Bourneville, sous le nom d'Epidyolex® (EMA 2019). Des essais cliniques randomisés contrôlés dans ces indications supportent cet usage (Davinski et al 2017, 2018 ; Miller et al 2020, Thiele et al 2018). L'effet anti-convulsif est associé à la modulation des courants ioniques par action sur les récepteurs GABA-R, et Nav et Cav et une inhibition du récepteur GPR55. L'inhibition des CYP dégradant le clobazam par le CBD a un effet potentiateur lorsque le CBD est utilisé en association avec le clobazam pour traiter ce type d'épilepsie.

Effet dans la maladie de Parkinson

Le CBD pourrait avoir un effet favorisant le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) d'où un intérêt dans des pathologies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson. Un essai clinique avec CBD (75mg/j ou 300 mg/j) avec 119 patients n'a pas montré d'effet sur les mesures cliniques du Parkinson mais a montré une amélioration sur une échelle de qualité de vie (PDQ-39) (Chagas et al 2017).

Effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire

Le CBD semble produire des effets immunosuppresseur et anti-inflammatoire en agissant directement sur les cellules et les tissus du système immunitaire, où le CBD agit comme agoniste du récepteur TRPV1 *in vitro* activant la phagocytose dans la microglie et *in vivo* avec une diminution de l'inflammation dans les modèles de maladies inflammatoires de l'intestin et de la dermatite de contact allergique. Hormis un essai clinique montrant un effet sur des biomarqueurs inflammatoires (VEGF, IL6) chez des patients présentant un abus de cocaïne (Morissette et al 2021), à ce jour, il n'y a pas d'essai clinique démontrant des effets anti-inflammatoires cliniques chez l'humain.

Effet anti-nociceptif et analgésique.

Dans les modèles précliniques, l'action du CBD sur le récepteur GlyR médie un effet analgésique dans la douleur neuropathique et c'est une action essentiellement sur le récepteur TRPV1 qui est responsable de l'effet anti-allodynie. Néanmoins le seul essai clinique contrôlé du CBD (30 mg) vs placebo dans la douleur chronique, engendrée par l'arthrite psoriasique, n'a pas montré une efficacité du CBD (Vela et al 2022). Il faut noter néanmoins une étude positive sur 18 patients lors de l'utilisation du CBD en topique pour des douleurs rhumatismales du pouce (Heinemann et al 2022). La très grande majorité des études dans la douleur ont été conduites avec la préparation à base de nabiximols (Sativex®), c'est-à-dire contenant du THC : CBD dans un ratio 1 :1. Il est donc difficile de conclure à un effet du CBD seul. Ainsi dans une revue récente dans la douleur chronique, des auteurs n'ont pas pu émettre de recommandations sur l'usage de CBD dans cette indication, aucune formulation de CBD seule n'étant disponible comme médicament (Boyaji et al 2020). Ainsi, il n'existe que peu d'études évaluant le CBD seul dans un contexte de douleur.

Effet anti-dépresseur et anxiolytique :

Une action anxiolytique du CBD apparaît médiée par la capacité du CBD à agir comme agoniste du récepteur 5-HT_{1A}; l'action sur ce même récepteur serait aussi la voie principale d'une action antidépressive du CBD. Une méta-analyse tend à supporter un effet global des cannabinoïdes en général dans ces deux indications, mais l'analyse de chaque dérivé cannabinoïde et *a fortiori* du CBD ne permet pas de confirmer un effet favorable du CBD dans ces indications (Bilbao Spanagel 2022). Un essai clinique dans les troubles anxio-affectifs liés au cancer avancé sur 144 patients n'a pas mis en évidence d'effet du CBD (dosé jusqu'à 600

mg/jour) sur l'anxiété ou la dépression en comparaison avec le placebo (Hardy et al 2023). Un essai dans la phobie sociale sur 80 patients randomisé CBD (dose 300mg/j) ou placebo n'a pas montré de différence d'efficacité entre les deux groupes (Kwee et al 2022).

Effet antipsychotique

Les mécanismes pharmacologiques qui pourraient être sous-jacents à l'action antipsychotique du CBD ne sont pas entièrement compris actuellement, un effet antagoniste sur le récepteur CB1 pourrait peut-être être en jeu. Une étude en add-on sur les traitements antipsychotiques habituels chez 98 patients schizophréniques a montré une diminution statistiquement significative du score PANSS (symptômes psychotiques positifs) (McGuire et al 2018) dans le groupe CBD (dosé à 1000mg/j) versus placebo. Une amélioration, mais non significative statistiquement était aussi observée sur les fonctions cognitives.

Effet anti-addictif

Les données cliniques montrent que le CBD n'a apparemment pas de potentiel d'abus puisqu'il n'induit pas d'effet gratifiant et n'induit pas de signes liés au sevrage après administration répétée. Des actions « anti-addictives » du CBD ont été décrites dans certains troubles liés à l'utilisation de substances. Les mécanismes possibles sous-jacents au potentiel « anti-addictif » du CBD impliqueraient les systèmes dopaminergique, opioïdique, endocannabinoïde, sérotoninergique et glutamatergique. Néanmoins, quelques essais avec CBD dans l'abus/dépendance à la cocaïne n'ont pas montré de résultat solide. Un intérêt du CBD pour la dépendance au cannabis pourrait peut-être être observé (Lees et al 2023).

Profil de sécurité

Sur le plan des effets indésirables, les effets rapportés chez l'humain sont pour les plus fréquents : la somnolence, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements et changements d'appétit).

Conclusion

De manière générale, les différents dérivés pharmacologiques du cannabis ont un profil d'efficacité contrasté suivant les indications, explicable par différents effets sur les récepteurs cannabinoïdes et d'autres récepteurs. Il est à noter que le CBD est souvent associé au tétrahydrocannabinol (THC) dans les préparations testées en essai clinique ce qui confond les preuves d'efficacité du CBD en tant que tel. Les essais cliniques de bonne qualité permettant de tirer des conclusions solides ne sont pas très nombreux jusqu'à présent. Plusieurs essais cliniques dans des indications du domaine neurologique ou psychiatrique (douleurs, anxiété, troubles du sommeil, sevrage de cocaïne, etc.) n'ont pas amené à des résultats statistiquement significatifs. Il est à noter qu'une véritable identification des doses efficaces n'a pas été faite pour la plupart des indications. Pour le CBD, les preuves d'efficacité sont essentiellement trouvées pour les indications liées à l'épilepsie, ayant résulté dans l'approbation de ces indications.

Références

- Bilbao and Spanagel. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine* 2022 20:259
- Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 24 janv 2020;24(2):4.
- Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ and León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules* 2023, 38, 3271
- Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088–98.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox–gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888–97.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011–20.
- EMA European Medicine Agency. Assessment report Epidyolex 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
- Hardy J, Greer R, Huggett G, Kearney A, Gurgenci T, Good P. Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Double-Blind Study of Cannabidiol Oil for the Relief of Symptoms in Advanced Cancer (MedCan1-CBD). *J Clin Oncol.* 2023 Mar 1;41(7):1444-1452.
- Heineman JT, Forster GL, Stephens KL, Cottler PS, Timko MP, DeGeorge BR Jr. A Randomized Controlled Trial of Topical Cannabidiol for the Treatment of Thumb Basal Joint Arthritis. *J Hand Surg Am.* 2022 Jul;47(7):611-620. doi: 10.1016/j.jhsa.2022.03.002. Epub 2022 May 28
- Kwee CM, Baas JM, van der Flier FE, Groenink L, Duits P, Eikelenboom M, van der Veen DC, Moerbeek M, Batelaan NM, van Balkom AJ, Cath DC. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with social anxiety disorder and panic disorder with agoraphobia: A randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Jun;59:58-67. doi:0.1016/j.euroneuro.2022.04.003. Epub 2022 May 10.
- Lees R, Hines LA, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Stothart G, Mofeez A, Morgan CJA, Curran HV, Freeman TP. Effect of four-week cannabidiol treatment on cognitive function: secondary outcomes from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2023 Feb;240(2):337-346
- Millar AS, Stone NL, Andrew S. Yates and Saoirse E. O'Sullivan A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans *Front. Pharmacol.*, 26 November 2018, Volume 9 - 2018 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>
- Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613–21.

Morissette F, Mongeau-Pérusse V, Rizkallah E, Thébault P, Lepage S, Brissette S, Bruneau J, Dubreucq S, Stip E, Cailhier JF, Jutras-Aswad D. Exploring cannabidiol effects on inflammatory markers in individuals with cocaine use disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Nov;46(12):2101-2111. doi: 10.1038/s41386-021-01098-z. Epub 2021 Jul 30.

Vela J, Dreyer L, Petersen K, Lars A, Duch K, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 2022;163(6):1206–14.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz MB, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox- Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085–96.