

RAPPORT D'EXPERTISE (version 1)

**MISE A JOUR DES DONNEES DE SECURITE DU
CANNABIDIOL**

Date d'ouverture de l'Enquête	Août 2018
CEIP-A rapporteur	CEIP-A IDF-Centre VDL, Paris
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CEIP rapporteur- (nom et fonction dans le CEIP)	
CEIP-A Relecteur	CEIP-A d'Auvergne, Clermont-Ferrand
Nom de l'expert relecteur	
Date(s) de présentation antérieure en CNSP	23 juin 2015

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
Introduction – contexte de l'étude	5
I - IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE :	6
II - BIOSYNTHESE DES PHYTOCANNABINOÏDES	6
III - DONNEES PHARMACOLOGIQUES :	7
1 / Rappel pharmacologique : Le cannabidiol (CBD)	7
2 / Données pharmacocinétiques :	8
Paramètres cinétiques et métabolisme:	8
Conversion du CBD en THC	9
IV - DONNEES SUR LE POTENTIEL DE DEPENDANCE	10
V - DONNEES DE SECURITE	11
Rappel de la toxicité chez l'animal :	11
Toxicité chez l'homme :	12
1 / Interactions pharmacocinétiques avec expression clinique	12
2 / Evènements indésirables et toxicité	13
VI –DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE :	16
DONNEES NATIONALES	16
1/ DONNEES DU RESEAU DES CEIP :	16
Données NOTS :	16
Intoxications pédiatriques	16
Donnes OPPIDUM :	17
2 / DONNEES DE DROGUES-INFO-SERVICE	17
3 / DONNEES INTERNATIONALES DE VIGILYZE CONCERNANT LE CBD	20
4 / Actualités mises en lien par « Google trends » :	22
VII - DONNEES ANALYTIQUES, COMPOSITION DES PRODUITS	23
1 / Données analytiques :	23
2 / Composition des produits commercialisés	23
CONCLUSION :	25
Références	26
.Annexe 1: Article autorisant la culture du chanvre en France	28
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des données d'addictovigilance chez l'adulte	30

ABREVIATIONS

CBD : cannabidiol

CBG : cannabigérol

CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

CLB : clobazam

DIS : Drogues-Info-Service

EI : évènement indésirable

FDA : Food and Drug Administration

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

n-CLB : nor clobazam

PAD : potentiel d'abus et de dépendance

THCA : acide tétrahydrocannabinolique

RCB1 et RCB2 : récepteurs cannabinoïdes 1 et 2

SPA : substance psychoactive

THC : tétrahydrocannabinol

TRPA : Transient Receptor Potential Ankyrin

TRPM : Transient Receptor Potential Mélastatine

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïde

WAY100635 : antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}

RESUME

Le cannabidiol (CBD), un des composants du cannabis sativa, fait l'objet de toutes les attentions ces dernières années. Ces propriétés pharmacologiques et son potentiel thérapeutique dans de nombreuses indications associés à son profil de sécurité rassurant font de cette molécule la panacée. Parallèlement, son intérêt comme une substance cannabinoïde naturelle légale non psychoactif connaît un essor considérable. L'enquête d'addictovigilance réalisée en 2015, a montré des propriétés neurobiologiques complexes d'une molécule d'actions ubiquitaires agissant sur de nombreuses cibles (neuromédiateurs et récepteurs). Le rapport démontre que le CBD a bien des propriétés psychoactives directes mais pas de potentiel de dépendance avéré. Toutefois, le CBD induit une augmentation de la concentration extra cellulaire de dopamine dans le noyau accumbens et certaines études montrent l'augmentation des concentrations sanguine et surtout cérébrale du THC et de la cocaïne quand ils sont administrés, de façon concomitante avec le CBD ou à distance de quelques minutes, chez l'animal. Ce qui pourrait avoir un impact sur l'addiction de ces substances.

Il a été démontré in vitro, in vivo chez l'animal et chez l'homme la conversion du CBD en THC quand le CBD est pris par voie orale ou sous-cutanée.

Ces résultats méritent d'être complétés et confirmés par d'autres études.

Ce rapport se focalise sur les données de sécurité du CBD en raison de l'extension de son usage comme complément alimentaire ou produit ayant des vertus relaxantes, sédatives comme substance cannabinoïde naturelle légale présentée comme ayant des vertus thérapeutiques (relaxantes, sédatives, antalgiques).

De nombreuses complications sont rapportées dans la littérature scientifique et dans les données nationales d'addictovigilance.

Le métabolisme du CBD est hépatique oxydatif via le cytochrome P450 mais le CBD est surtout un puissant inhibiteur du CYP3A4, CYP2D6 et du CYP2C19. Il en résulte des interactions cliniquement significatives avec des médicaments utilisés dans des indications revendiquées par notamment le cannabidiol médical (Epidiolex®).

Ce risque d'interaction impose une surveillance stricte et un ajustement posologique de thérapeutiques équilibrées avant la prise de CBD médicalement prescrit ou en autoconsommation à l'initiative des patients ou leurs tuteurs.

Les principales complications sont neuropsychiatriques, hépatiques et digestives, elles sont dose-dépendantes et résolutive à l'arrêt du traitement (CBD et/ou antiépileptiques).

Introduction – contexte de l'étude

En suisse, le chanvre légal peut être commercialisé depuis 2011 mais c'est le succès des premiers produits à base de CBD qui a lancé un véritable engouement en 2016.

En France aussi, les produits contenant du cannabidiol (CBD) sont en vogue. Un nombre croissant d'entreprises cherchent donc à répondre à la demande des consommateurs en leur proposant une large palette de produits à base de CBD.

Pourtant le tribunal correctionnel de Marseille a condamné le 8 janvier 2018 à des peines de dix-huit et quinze mois de prison avec sursis ainsi qu'à une amende de 10.000 euros les créateurs de Kanavape, une cigarette électronique permettant de consommer du cannabidiol (CBD).

Devant le nombre croissant d'ouverture de boutiques de CBD, la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a rendu publique sa position sur le CBD dans une note du 11 juin 2018 :

- Les variétés de chanvre autorisées à des fins industrielles et commerciales sont réglementées et inscrites dans le Code de la santé publique,
- L'utilisation et la commercialisation de fleurs ou feuilles de chanvre, ou de produits obtenus à partir de ces parties de la plante, ne sont pas autorisées,
- Les e-liquides et autre produits à base de CBD sont interdits s'ils contiennent du THC quel que soit la quantité et s'ils ne sont pas obtenus à partir de variétés et de partie de plantes autorisées,
- Aucune vertu thérapeutique ne peut être revendiquée notamment par les fabricants, vendeurs de produits contenant du CBD,
- Toutes les publicités portant allégations de vertus thérapeutiques sont interdites (à l'exception des médicaments bénéficiant d'une AMM).

La 40ème réunion de l'Expert Committee on Drug Dependence de l'OMS qui s'est déroulée du 4 au 7 juin 2018, a conclu pour le CBD que celui-ci ne devrait pas être soumis aux réglementations internationales des drogues.

Dans ce contexte, les autorités doivent suivre de près les aspects sanitaires de l'usage croissant du CBD en France. Ce rapport s'intéresse aux risques en lien avec la consommation de CBD.

I - IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE :

- DCI : Cannabidiol
- Noms chimiques :
2-[(1S,6S)-3-méthyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzène-1,3-diol

- Formule chimique: $C_{21}H_{30}O_2$

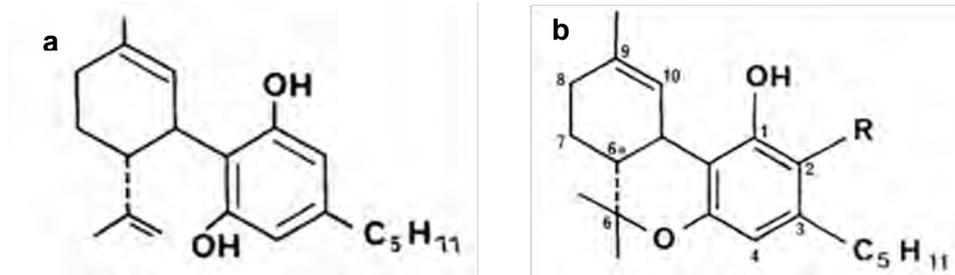


Figure 1 : a) Cannabidiol

b) Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

Le CBD rentre dans la composition de deux spécialités comme principe actif :

- Epidiolex® (GW Pharmaceuticals) : solution orale (100 mg/ml), médicament orphelin autorisé dans le traitement des épilepsies réfractaire chez les sujets de plus de 2 ans (syndrome de Dravet et Lennox Gastaud notamment). La posologie préconisée est de 5 mg/kg/j deux fois par jour (10 mg/kg/j). Selon la réponse clinique et la tolérance du médicament, la posologie pourrait être augmentée à 10 mg/kg/j deux fois par jour (20 mg/kg/j). Une AMM centralisée est en cours de procédure.

La formulation de l'Epidiolex® (mélange huile de sésame / éthanol) est conservée dans une bouteille ambrée et il est conseillé de jeter le restant 12 semaines après ouverture (Micromedex). Ces informations peuvent traduire une instabilité du CBD ainsi formulé dont la vente libre sans contrôle et sans précaution pourrait faire modifier les résultats cliniques.

- SATIVEX® (GW Pharmaceuticals, UK) (Nabiximols aux US) : médicament composé d'un ratio 1/1 de THC et CBD. Chaque pulvérisation délivre une dose fixe de 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. Une AMM a été obtenue en 2014 mais le médicament n'est toujours pas commercialisé (prix et remboursement en cours d'arbitrage).

Autres médicaments en essais cliniques :

- CANNADOR® (Society for Clinical Research, Germany), médicament composé d'un ratio 2/1 de THC/CBD.
- ARVISOL® en comprimé dans l'indication du traitement de la schizophrénie.
- ZYN002-CBD Gel : par Zynherba Pharmaceuticals dont l'intérêt est d'éviter la dégradation du CBD dans l'estomac.

II - BIOSYNTHESE DES PHYTOCANNABINOÏDES

Biosynthèse végétale: Le CBD et le THC dérivent d'un précurseur commun qui est le Cannabigérol (CBG). Une enzyme, **THC synthase**, catalyse la cyclisation oxydative du CBG en THC. La **CBD synthase** catalyse quant à elle la cyclisation oxydative du CBG en CBD (Taura, 2007).

Une étude rapporte une variabilité complexe au sein des gènes des synthases de l'acide Tétrahydrocannabinolique (THCA) et CBDA chez les espèces de cannabis. La génétique sous-jacente

à la biosynthèse des cannabinoïdes présente un intérêt croissant, il **semble cependant difficile de créer des cultivars avec une THC synthase altérée de façon complète.**

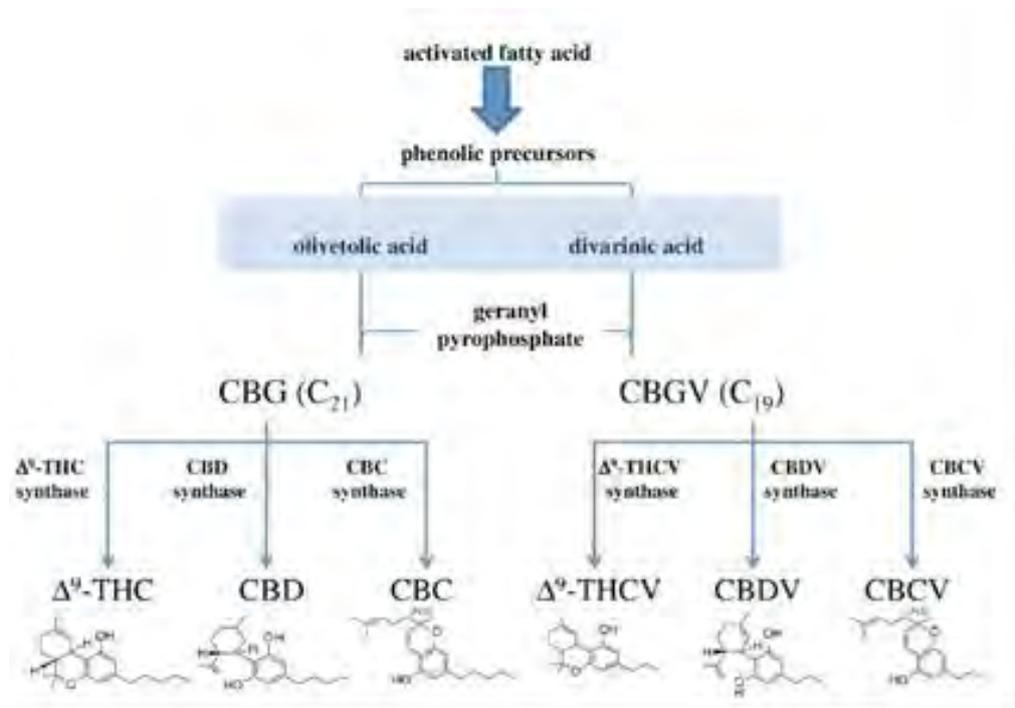


Figure 2 Biosynthèse des principaux phytocannabinoïdes Hill AJ et al. 2012

Gilbert Fournier (1981) constate l'existence d'une fonction linéaire reliant la concentration de THC et CBD dans la plante, tel que : $[THC] = a [CBD] + b$. Cette fonction suppose un lien entre la formation de THC et de CBD.

Le profil chimique du chanvre ou cannabis est soumis à une grande variabilité due à un certain nombre de facteurs tels que la nature des cultivars, les conditions agro-climatiques et les méthodes de préparation. Cette hétérogénéité a conduit à des résultats contradictoires dans les études cliniques : les effets physiologiques des cannabinoïdes purifiés diffèrent de ceux observés avec les extraits. **La plupart des produits de cultures en plein air ne peuvent pas être suffisamment standardisés et sont donc actuellement inadaptés en tant que médicaments.**

L'étude de la biosynthèse végétale du CBD montre donc la difficulté d'obtenir un cultivar dépourvu de THC et permettant un rendement stable de CBD.

III - DONNEES PHARMACOLOGIQUES :

1 / Rappel pharmacologique : Le cannabidiol (CBD)

La structure et la stéréochimie du CBD ont été découvertes pour la 1ère fois par Raphael Mechoulam en 1963 et constitue près de 40% de l'extrait du *cannabis sativa*. Le CBD a de multiples cibles moléculaires classiquement divisées en 5 catégories (Cf. figure 2) :

1. Les récepteurs endocannabinoïdes CB₁ et CB₂ : la rupture du cycle pyrane du CBD (par rapport au Δ⁹-THC) implique une très faible affinité pour les récepteurs CB₁ et CB₂.
2. Les nouveaux récepteurs endocannabinoïdes putatifs couplés à la protéine G: GPR55, GPR18 (Ryberg, 2007), de répartition similaire à celle des récepteurs cannabinoïdes classiques (CBD étant antagoniste),
3. Les récepteurs non-endocannabinoïdes : les canaux ioniques TRP (Transient Receptor Potential) comme le TRPV1 et 2 (TRP Vanilloïde), le TRPA1 (TRP Ankyrin) et le TRP mélastatine type 8 et transporteur nucléosidique équilibratif (ENT),

- Les systèmes de signalisation (cascades de l'acide arachidonique, signalisation de l'acide nitrique, les cytokines et la signalisation de l'apoptose),
- Divers récepteurs : le récepteur 5-HT_{1A} (dont il améliore l'activité), des récepteurs de la glycine, et PPAR et des récepteurs opioïdes μ et δ dont il diminue l'activité par modulation allostérique.

Profile of antagonist activities of ligands at GPR55, CB₁ and CB₂ receptors

Ligand	GPR55 IC ₅₀ (nM) GTP γ S binding	CB ₁ IC ₅₀ (nM) GTP γ S binding	CB ₂ IC ₅₀ (nM) GTP γ S binding
Cannabidiol	445 ± 67	> 30 000	> 30 000
Cannabinalol	> 30 000	> 30 000	> 30 000
AM281	> 30 000	7 ± 0.6	2600 ± 463
AM251	Agonist	8 ± 1	291.5 ± 10.2
WIN55,212-2	> 30 000	Agonist	Agonist

Data obtained using an EC₅₀ concentration of CP55940 as agonist for each receptor. Values shown are the means ± s.e.m. derived from five independent experiments.

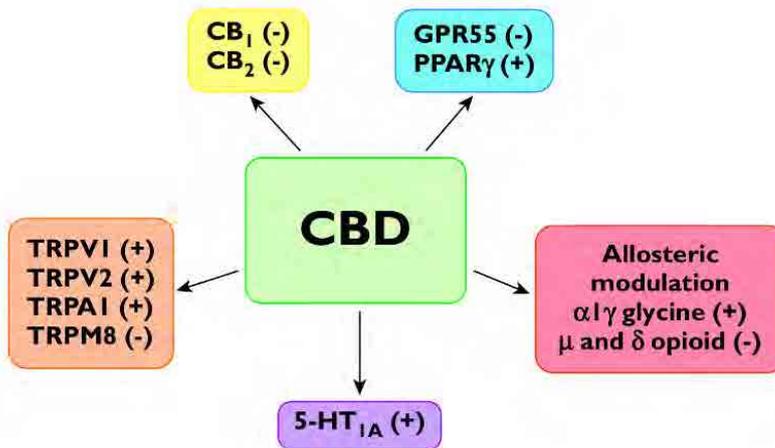


Figure 3 : différentes cibles moléculaires du CBD (Cannabidiol as potential anticancer drug ;Massi, 2012)

Pour rappel, suite à la présentation de la pharmacologie du CBD à la commission des stupéfiants en 2015, le CBD a été défini comme une substance psychoactive.

2 / Données pharmacocinétiques :

Des données, dont certaines déjà connues et étudiées dans notre précédent rapport, sont importantes à considérer sur un plan métabolique :

Paramètres cinétiques et métabolisme:

Par voie orale la biodisponibilité est estimée à 6% et la C_{max} est augmentée lors de la prise associée d'aliments. Le T_{max} varie de 2,5 à 5 heures. La demi-vie est longue variant de 56 à 61 heures (Micromedex).

Le métabolisme du CBD est hépatique oxydatif via le cytochrome P450. Les principaux iso-enzymes impliqués sont le CYP3A4 et CYP2C19 parmi d'autres (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A5) (Jiang, 2011).

Trente-trois métabolites ont été identifiés et quatre autres ont été partiellement caractérisés. Le principal métabolite actif obtenu par oxydation en C7 est le 7-hydroxy-CBD. Une fraction de CBD est éliminée sans être métabolisée (Harvey & Mechoulam, 1990).

Par ailleurs, le CBD est un **puissant inhibiteur** du CYP2D6 et du CYP2C19 (Yamaori, 2011 ; Jiang, 2013). En prise orale, de fortes doses de CBD pourraient exposer à une interaction cinétique cliniquement significative (Nadulski, 2005).

Une étude in vitro a montré que le CBD inhibe de manière significative la PGP (glycoprotéine P), ce qui suggère que le CBD pourrait potentiellement influencer l'absorption et la disposition d'autres médicaments co-administrés (Lucas et al. 2018).

Les manifestations cliniques des interactions sont étudiées plus loin dans le rapport.

Conversion du CBD en THC

A / In vitro : la mise en évidence, par Watanabe (2007) puis Merrick (2016), de la conversion du CBD dans un milieu acide simulant le liquide gastrique en Δ^9 -THC ainsi que d'autres cannabinoïdes [Δ^8 -THC, 9 α -hydroxyhexahydrocannabinol, (9 α -OH-HHC) et 8-hydroxyiso-hexahydrocannabinol (8-OH-iso-HHC)] a fait débat parmi les chercheurs scientifiques. Les milieux gastriques ne suivaient pas les conditions de la pharmacopée dans les deux études. L'une rapporte une dégradation de plus de 98% du CBD en Δ^9 -THC et Δ^8 -THC en 120 minutes, tandis que l'autre montre une conversion de 2,9% du CBD en Δ^9 -THC après 20H.

La contestation est argumentée par le constat de l'absence de symptômes et troubles rattachés au THC chez les sujets traités par CBD dans la littérature scientifique d'une part (Grotenhermen, 2017 ; Nahler, 2017) et, de l'absence de détection dans le sang de THC observée chez d'autres animaux soumis au CBD à la dose de 15 mg/kg/PO (Wray, 2017) ainsi que chez l'homme (Manini, 2015).

B / In vivo : chez l'animal et chez l'homme : des études récentes, présentant des cinétiques de concentrations de THC et ses métabolites, viennent corroborer la présence de THC lors de l'administration de CBD (voies orale et sous-cutanée) à des rongeurs et chez l'homme. (HlozeK et al. 2017).

- chez l'homme, une étude publiée en 2012, montre la présence, en faibles concentrations, des métabolites du THC (11-OH-THC métabolite actif et THC-COOH métabolite inactif) après une prise unique 600 mg de CBD seul chez 12 volontaires sains (Martin-Santos et al. 2012)

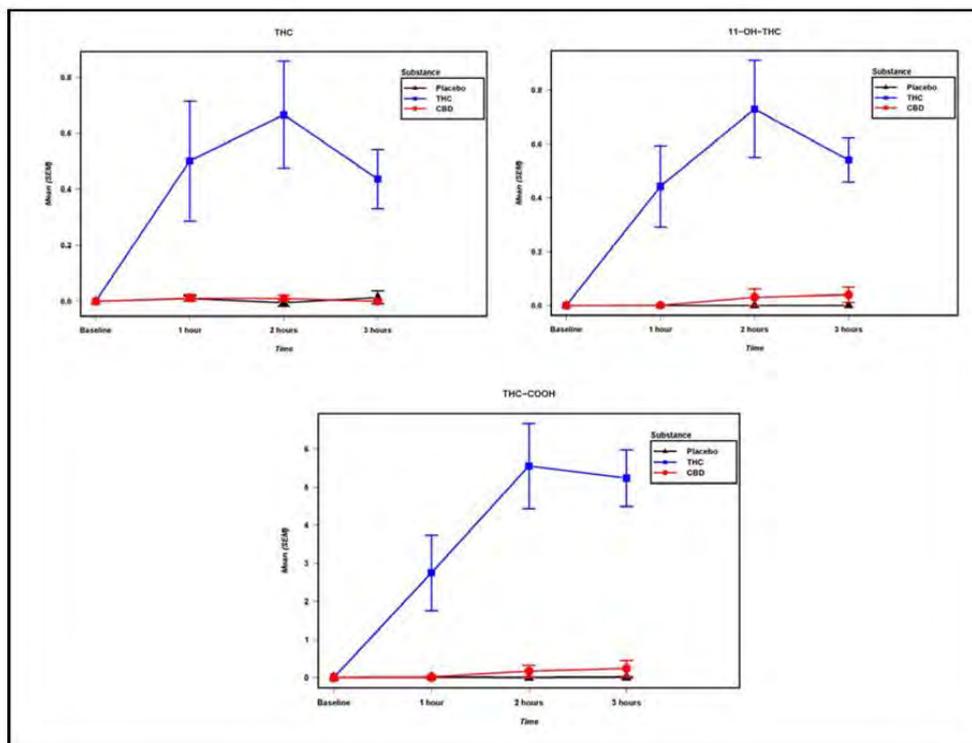


Figure 4: concentrations de THC, 11-OH-THC et THC-COOH dans le sang total après administration orale de 10mg de THC, 600 mg de CBD et placebo (Martin-Santos et al.2012)

- chez l'animal : Hlozek (2017) a évalué chez le rat les paramètres cinétiques du CBD, du THC et de l'association THC+CBD versus placebo selon différentes voies d'administration d'une part et, le comportement induit par ces substances d'autre part. La dose de 10 mg/kg est utilisée pour les voies sous-cutanée, pulmonaire et orale (figure 5). L'étude du CBD seul par voie orale et en sous-cutanée a

montré la présence du THC dans le sérum mais pas dans le cerveau. Les résultats sont négatifs par voie inhalée.

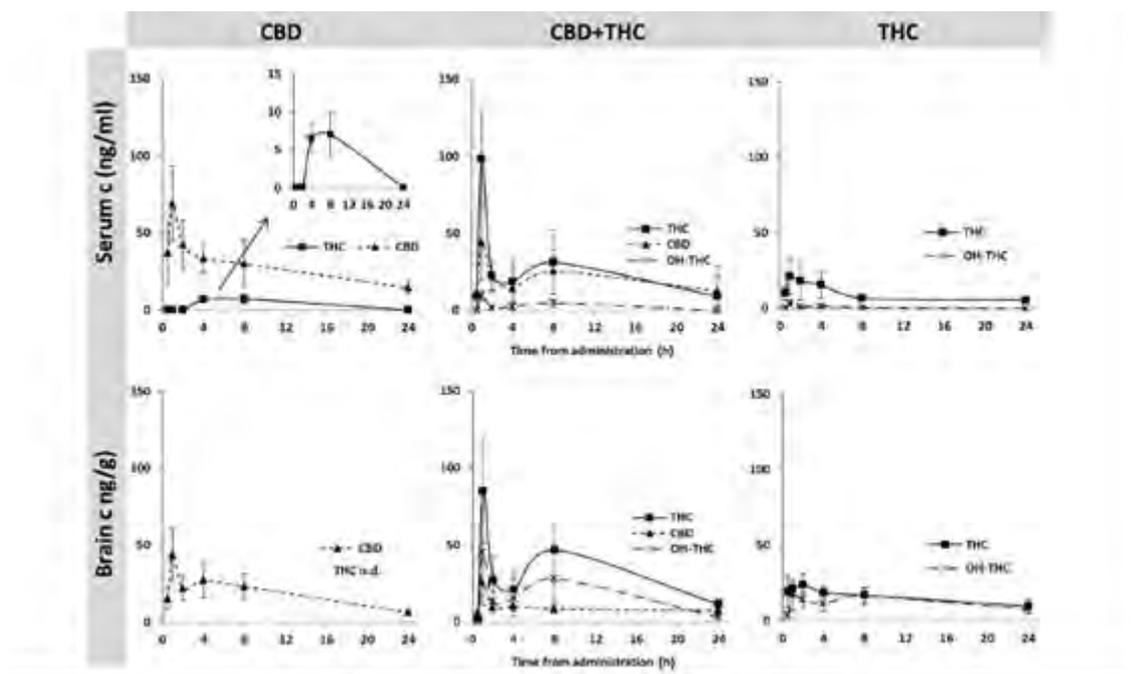


Figure 5 : Profils pharmacocinétiques des cannabinoïdes dans le sérum et le cerveau après administration sous-cutanée de CBD (10mg/kg). (n.d. = non détecté)

Pour confirmer cette conversion du CBD en THC, une plus forte dose de CBD (60 mg/kg) a été administrée aux animaux. Les résultats confirment et quantifient les concentrations du THC dans le sérum (tableau 1).

Tableau 1: Concentrations sériques et cérébrale de THC après administration orale de CBD (Hlozek et al. 2017)

CBD (60 mg/kg/PO)	CBD (sérum)	CBD (cerveau)	THC (sérum)	THC (cerveau)
Rat 1	990,9 ng/ml	1075,9 ng/g	19,1 ng/ml	33,3 ng/g
Rat 2	723,1 ng/ml	871,9 ng/g	< limite détection	6,8 ng/g

Dans cette même étude, l'activité motrice est réduite par le THC seul ou THC + CBD administrés par voie orale alors que le CBD induit plutôt une hyperlocomotion ($p < 0,01$).

IV - DONNEES SUR LE POTENTIEL DE DEPENDANCE

Il n'y a pas de démonstration formelle d'un potentiel de dépendance du CBD mais le risque d'un trouble d'usage du CBD seul ou en association avec d'autres SPA ne peut être exclu. En effet, certains éléments en faveur de ce risque sont décrits dans la littérature scientifique. Le CBD en microdialyse dans l'hypothalamus du rat induit une augmentation de la concentration extra cellulaire de dopamine dans le noyau accumbens (Murillo-Rodríguez, 2011) et certaines études montrent l'augmentation significative des concentrations sanguines et surtout cérébrales du THC (Klein, 2011) et de la cocaïne et de son métabolite la nor-cocaïne chez l'animal (Reid et Bornheim, 2001). Ces interactions pourraient avoir des conséquences ou traductions cliniques.

Ces études ne sont malheureusement pas citées dans le rapport de l'OMS qui exclue un PAD alors qu'elles sont importantes à considérer. Quoi qu'il en soit, des études complémentaires sont nécessaires pour conclure à une telle hypothèse.

Chez l'homme aucune publication ne vient démontrer ce potentiel de dépendance. Cependant des effets subjectifs sont décrits et pourraient être recherchés éventuellement par l'engouement actuel du CBD. Plus récemment, Corroon & Philipps (2018), dans leur étude basée sur un questionnaire en ligne et évaluant les motifs et modes de consommation de CBD, rapporte une euphorie déclarée par **6% des 2409 répondants**.

L'étude de Zuardi et al. (1982) portant sur les effets subjectifs du CBD chez des volontaires sains a montré dans le groupe CBD, des effets positifs avec notamment une impression d'esprit vif et alerte en proportion significative comparée au THC et diazépam.

La seconde étude est un essai clinique appelé GWEP1431 conduit en double aveugle et cross-over chez des usagers de drogues (n=35). Elle évalue le potentiel d'abus du CBD en utilisant des doses uniques de 750, 1500 et 4500 mg vs 2 mg d'alprazolam ou 10 ou 30 mg de dronabinol ou vs placebo. Les effets subjectifs du CBD sont mesurés sur des échelles analogiques visuelles (Drug Liking, Overall Drug Liking, Alertness/Drowsiness, Agitation/Relaxation VAS) (FDA, 2018).

Les effets subjectifs obtenus avec le CBD donnent des scores proches de ceux du placebo avec un résultat significativement plus élevé pour les fortes doses. Ces résultats suggèrent un potentiel d'abus moindre qu'avec les substances testées (alprazolam et dronabinol). **L'euphorie** serait plus marquée avec le dronabinol (30,8% avec le 10 mg et 62,5% avec le 30 mg) vs CBD (5,3% avec 750 mg, 5,1% avec 1500 mg et 7,5% avec 4500 mg). **Cette dernière incidence est celle retrouvée avec l'alprazolam**. La sensation de **relaxation** donne une incidence avec 4500 mg, équivalente à celle du dronabinol à 30 mg mais bien plus faible que celle de l'alprazolam (Cf. tableau 2).

Tableau 2: Effets rapportés après les différents traitements étudiés

	Treatment at Onset of Adverse Event						
	Placebo (N=37)	ALP 2 mg (N=40)	DRO 10 mg (N=39)	DRO 30 mg (N=40)	CBD 750 mg (N=38)	CBD 1500 mg (N=39)	CBD 4500 mg (N=40)
Psychiatric							
Euphoric mood	0	3 (8%)	12 (1%)	25 (63%)	2 (5%)	2 (5%)	3 (8%)
Relaxation	1 (3%)	5 (13%)	0	2 (5%)	0	1 (3%)	2 (5%)

V - DONNEES DE SECURITE

Ces données sont étudiées en ciblant la toxicité propre du CBD et les complications liées aux interactions avec d'autres substances associées, notamment les médicaments. Ces derniers sont institués dans un cadre thérapeutique, depuis plusieurs mois ou années, dans des indications de pathologies lourdes non équilibrées et justifiant d'un traitement adjuvant par le cannabidiol.

Dans le précédent rapport, les données de toxicité animale et celle des effets indésirables ont été détaillées.

Rappel de la toxicité chez l'animal :

- Chez le singe rhésus, des doses de CBD s'étalant de 150 à 300 mg/kg/IV ont généré une toxicité aiguë chez les primates se manifestant par des complications neurologiques (sédation, tremblement, convulsions) et cardiopulmonaires (hypopnée, bradycardie, insuffisance cardiaque). Ces complications sont souvent dose-dépendantes (Rosenkrantz 1981).

La toxicité chronique réalise des troubles des hormonaux et une baisse de de la spermatogénèse dose-dépendante et transitoire (Rosenkrantz 1980).

Toxicité chez l'homme :

L'examen de la toxicité ou de la sécurité du CBD repose sur des données des essais cliniques évaluant les effets thérapeutiques du cannabidiol et les études d'interaction du CBD avec d'autres molécules.

1 / Interactions pharmacocinétiques avec expression clinique

Les interactions les plus étudiées sont celles retrouvées dans les études cliniques. Il s'agit essentiellement des interactions avec les antiépileptiques, notamment le clobazam (CLB) et l'acide valproïque.

Les concentrations du CLB et plus particulièrement de son métabolite actif (norclobazam ou nCLB) augmentent avec les doses croissantes de CBD (retrouvé chez 12 sujets sur 13 avec une dose de CBD à 20–25 mg/kg). Le CBD inhibe les CYP 2C19 et CYP 3A4, qui métabolisent le nCLB. On y décrit une augmentation de 60% de la concentration du nCLB. L'adaptation de posologie a été nécessaire pour 10 sujets sur 13 devant les effets secondaires liés à la surdose de CLB (Greffrey, 2015).

Une autre étude s'est intéressée à un panel d'antiépileptiques pour référencer les interactions qui ont une traduction clinique significative (Gaston et al. 2017). Les résultats montrent une augmentation linéaire des concentrations plasmatiques du **topiramate, rufinamide, zonisamide, eslicarbazépine et du N-desmethyloclobazam** avec l'augmentation des doses de CBD. Il faut noter qu'il n'y a pas d'augmentation des concentrations pour les autres antiépileptiques testés (valproate, lévétiracétam, phénobarbital, clonazépam, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, éthosuximide, vigabatrin, ézogabine, prégabaline, pérampandol, et lacosamide).

Szaflarski et al. (2018) rapportent, par ailleurs, que l'interaction CBD/CLB contribueraient à une augmentation des sédations excessives décrites chez les sujets sous CBD (22% des 607 patients présentent une somnolence, deux fois plus chez les patients traités par la combinaison des deux).

L'interaction avec le valproate est également très importante et touche au moins 2 système-organs :

- la fonction hépatique (Gaston et al. 2017): les niveaux des enzymes ASAT et ALAT sont augmentés de façon significative dans le groupe de patients CBD et valproate par rapport au groupe CBD sans valproate. Aucune anomalie du bilan hépatique n'est observée chez les participants qui ne prenaient pas de valproate dans l'étude. Cela indique qu'il y aurait un effet du valproate et du CBD combinés sur les fonctions hépatiques ou que le CBD augmente la toxicité du valproate sur les fonctions hépatiques. La concentration en valproate ne change pas en présence du CBD ce qui suggère que l'interaction entre le CBD et l'acide valproïque serait pharmacodynamique plutôt que pharmacocinétique (synergie de la toxicité ?). Ces troubles hépatiques sont également observés avec le CBD seul ou en association avec le valproate dans plusieurs essais cliniques (cf. tableau 6).

- le système hématologique : une thrombopénie modérée à sévère et résolutive à l'arrêt du valproate est relevée chez 4% des patients inclus dans un essai clinique (Devinsky, 2015).

- une hyperammoniémie est également observée chez un patient sous valproate ayant conduit à l'arrêt du CBD (Devinsky, 2015).

Autres interactions rapportées :

Un case-report décrit une interaction entre le CBD et la warfarine, un des anticoagulants oraux les plus utilisés. Une augmentation non linéaire de l'INR est observée avec la titration du CBD. Un ajustement de posologie de la warfarine a dû être initié avec une diminution de 30% de la dose initiale (Grayson et al. 2015).

Un autre case-report montre l'interaction entre CBD et tacrolimus chez une femme greffée de 33 ans qui a présenté des signes de toxicité du tacrolimus après instauration du CBD. La dose de tacrolimus a dû être réduite de 10 fois la dose initiale. Ce cas définit une nouvelle préoccupation importante avec la vente du CBD en libre accès pour la communauté des greffés et plus généralement tous les autres patients (Leino et al. 2018).

Interaction entre CBD et THC :

Une augmentation significative de la concentration de THC et de son métabolite le 7-OH-THC a été observée chez des souris prétraitées par du CBD (50 mg/kg/IP) 30 minutes plus tôt (Jones et Pertwee, 1972).

Cela contraste avec les effets d'une co-administration de ces 2 molécules qui montre un blocage des effets du THC avec atténuation des symptômes.

Le CBD semble donc pouvoir augmenter les effets du THC et cela est certainement lié à une augmentation de l'exposition effective du THC par une interaction pharmacocinétique via le métabolisme hépatique ou possiblement par conversion du CBD en THC.

Chez l'homme, cette interaction pharmacocinétique n'a pas encore été décrite à ce jour.

Pour rappel, le métabolisme du THC est majoritairement hépatique, via le cytochrome P450 (CYP 450) par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4. Ainsi le CBD via l'inhibition des CYP peut augmenter la concentration du THC (Lucas CJ et al. 2018).

2 / Evènements indésirables et toxicité

Des évènements indésirables sont rapportés dans plusieurs publications concernant des études cliniques. Ces études sont réalisées chez des enfants et adultes déjà sous traitements antiépileptiques divers. Le CBD est administré à des posologies variant de 5 à 20 mg/kg/j.

Les complications communément relevées sont essentiellement d'ordre neurologique, psychiatrique, digestif et celles résultant d'une interaction pharmacocinétique.

Dans l'étude clinique GWEP1431 (cf. paragraphe sur le potentiel de dépendance), les effets indésirables rapportés avec une incidence élevée sont une somnolence (23,7%, 30,8% et 30% aux doses respectivement croissantes) ainsi qu'une céphalée (13,2%, 20,5%, et 10%). Une diarrhée semblant être dose-dépendante et possiblement en rapport avec l'huile de sésame utilisée dans l'Epidiolex®. (Cf tableau 3)

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans l'étude GWEP 1431

	Treatment at Onset of Adverse Event						
	Placebo (N=37)	ALP 2 mg (N=40)	DRO 10 mg (N=39)	DRO 30 mg (N=40)	CBD 750 mg (N=38)	CBD 1500 mg (N=39)	CBD 4500 mg (N=40)
Nervous system							
Somnolence	8 (22%)	35 (88%)	14 (36%)	22 (55%)	9 (24%)	12 (31%)	12 (30%)
Headache	3 (8%)	2 (5%)	5 (13%)	4 (10%)	5 (13%)	7 (18%)	3 (8%)
Gastrointestinal							
Nausea	4 (11%)	0	6 (15%)	7 (18%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (8%)
Diarrhea	0	0	2 (5%)	0	1 (3%)	4 (10%)	8 (20%)
Dry mouth	0	0	3 (8%)	8 (20%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
Abdominal pain	0	0	2 (5.1%)	1 (3%)	0	1 (3%)	4 (10%)
General							
Fatigue	2 (5%)	7 (18%)	3 (8%)	5 (13%)	2 (5%)	2 (5%)	2 (5%)
Relaxation	1 (3%)	5 (13%)	0	2 (5%)	0	1 (3%)	2 (5%)
Feeling	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	0	0	2 (5%)

Ces mêmes effets indésirables sont rapportés dans d'autres études et publications.

- Un syndrome dépressif avec idées suicidaires voire passage à l'acte suicidaire est rapporté (Micromedex).

- Ataxie, troubles du comportement, convulsions voire états de mal épileptique sont décrits parmi les enfants présentant syndrome de Dravet et mis sous CBD (Devinsky, 2018^h). L'imputabilité du CBD dans les convulsions reste à déterminer en ce qui concerne un effet direct du CBD ou un manque d'efficacité.

Dans l'étude clinique de Szaflarski et al. (2018) multicentrique et incluant 607 patients avec différentes pathologies, divers effets indésirables sont relevés à différentes posologies. La diarrhée et la somnolence sont les principaux effets alors que l'absence d'effet thérapeutique du CBD conduisant à la sortie de l'étude est observée dans 15% des cas vs 5% en rapport avec un effet indésirable (cf. tableau 4).

Tableau 4 : effets indésirables rapportés dans l'étude clinique de Szaflarski 2018

	CBD dose (mg/kg/d)					All (N = 607)
	0-10 (n = 42)	>10-20 (n = 115)	>20-30 (n = 317)	>30-40 (n = 59)	>40 (n = 74)	
Overall AE rate	27 (64.3)	98 (85.2)	286 (90.2)	56 (94.9)	69 (93.2)	536 (88.3)
Overall serious AE rate	4 (9.5)	31 (27.0)	112 (35.3)	19 (32.2)	33 (44.6)	199 (32.8)
AEs leading to discontinuation	5 (11.9)	6 (5.2)	17 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.4)	31 (5.1)
AEs reported in >10% of patients in any group by MedDRA preferred term, n (%)						
Diarrhea	6 (14.3)	28 (24.3)	92 (29.0)	24 (40.7)	27 (36.5)	177 (29.2)
Somnolence	5 (11.9)	17 (14.8)	76 (24.0)	11 (18.6)	27 (36.5)	136 (22.4)
Convulsion	3 (7.1)	12 (10.4)	62 (19.6)	8 (13.6)	17 (23.0)	102 (16.8)
URTI	5 (11.9)	11 (9.6)	41 (12.9)	9 (15.3)	9 (12.2)	75 (12.4)
Decreased appetite	2 (4.8)	7 (6.1)	45 (14.2)	12 (20.3)	9 (12.2)	75 (12.4)
Vomiting	0	10 (8.7)	44 (13.9)	3 (5.1)	12 (16.2)	69 (11.4)
Fatigue	2 (4.8)	11 (9.6)	35 (11.0)	9 (15.3)	8 (10.8)	65 (10.7)
Pyrexia	1 (2.4)	9 (7.8)	40 (12.6)	5 (8.5)	8 (10.8)	63 (10.4)
Status epilepticus	1 (2.4)	8 (7.0)	21 (6.6)	4 (6.8)	11 (14.9)	45 (7.4)
Pneumonia	2 (4.8)	3 (2.6)	23 (7.3)	3 (5.1)	10 (13.5)	41 (6.8)

URTI, upper respiratory tract infection

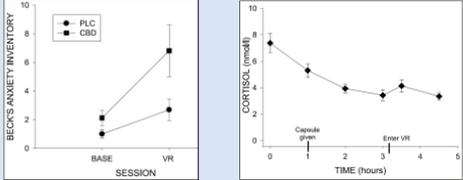
Des modifications de posologie des antiépileptiques témoignant d'une interaction sont également observées (cf. tableau 5).

Tableau 5: Ajustements de posologie rapportés

AED dose adjustments, ^a n (%)	Clobazam (n = 305)	Valproate (n = 176)	Levetiracetam (n = 208)
Baseline dose stable at all visits	84 (28)	66 (38)	132 (63)
Baseline dose increased	25 (8)	11 (6)	23 (11)
Baseline dose decreased	181 (59)	88 (50)	43 (21)
Baseline dose increased and decreased	15 (5)	11 (6)	10 (5)

D'autres études signalant des événements indésirables sont répertoriées dans le tableau qui suit :

Tableau 6: Etudes rapportant les effets indésirables du CBD

Références Publications	Type d'étude	Posologie CBD & durée traitement	Efficacité	Evénements indésirables
Freeman, 2018	Open-label prescribing of CBD. Etude de sécurité N=20, âge de 2 à 17 ans	5 à 20 mg/kg/j ; 9 à 40 sem.	NR	EI chez 16 patients : Somnolence (12 / 60%), nausée, vomissements (6/30%), anorexie (6/30%), troubles hépatiques (5/25% dont 3 sous valproate)
Hundal, 2018	Etude randomisée évaluant efficacité du CBD vs placebo dans le trt de l'anxiété et le trait paranoïde. N=32 adultes sains (16/16), âgés de 18-50 ans	600 mg vs placebo 130 mn avant le test de la réalité-virtuelle. Dose induisant une anxiolyse	Pas d'efficacité sur l'anxiété (test Beck de l'anxiété) ni sur la [cortisol]. Paradoxalement, le CBD induit une augmentation de l'anxiété dans le BAI test	Sédation, fatigue (5), vertige (2), nausée (2), augmentation de l'appétit (2) 
Corroon, 2018	Etude sur questionnaire en ligne sur les motifs et modes de consommation de CBD. N=2409 (oct 2017-jan 2018)	Dose NR. Usage thérapeut. (62%) et usage pour le bien-être (38%). 49% usagers de cannabis	1483 (2%) ont pris du CBD dans un but thérapeutique. 36% trouvent que la CBD répond très bien à leurs attentes (vs 4,3%)	Euphorie (6,4%), ↑ appétit (6,3%), rougeur des yeux (,7%), sédation/fatigue (1,8%). Ceux utilisant le CBD en traitement sont moins nombreux (28,5%) à déclarer un EI que ceux qui le prennent pour le bien-être (34,6%).
Solowij, 2018	Essai ouvert, évaluant l'effet du CBD sur les troubles psychologiques et cognitives observés chez les usagers chroniques de cannabis. N=20 adultes (16 hommes), âge médian de 25 ans. Fumeurs de cannabis	200 mg/j / 12 semaines	Diminution des symptômes dépressifs et psychotiques, amélioration cognition par rapport à l'état basal	Pas d'effet indésirable relevé mais diminution de l'euphorie est déclarée.
Devinsky, 2018 ^A	Etude multicentrique randomisée, évaluant la sécurité et les paramètres pharmacocinétiques du CBD chez les enfants avec syndrome de Dravet. (GWPCARE1) N=34 âge moyen de 7,6 ans,	5, 10 ou 20mg/kg/j / 7 semaines		EI chez 74% des patients sous CBD : Pyrexie (22%), élévation des transaminases (22%) régressant à l'arrêt du CBD et réduction du valproate, somnolence (19%), diminution de l'appétit (19%), sédation (15%), convulsions (15%) vomissements (11%), ataxie (11%), troubles du comportement (11%),
Devinsky, 2018 ^B	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité du CBD chez des patients avec un syndrome de Lennox-Gastaud (Epidiolex) vs placebo (GWPCARE3). N=225, âgés de 2 à 55 ans	10 et 20 mg/kg/j / 14 semaines	Réduction de 37,2% (10 mg/kg) et 41,9% (20 mg/kg)	EI chez 94% (20 mg de CBD) et 84% (10 mg de CBD), 8 sorties de l'étude pour EI. Somnolence (51%), diminution de l'appétit (42%), diarrhée (25%) état de mal épileptique (15%), augmentation des transaminase (9%).
Thiele, 2018 ; Ostrovsky & Ehrlich, 2018	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité du CBD (Epidiolex) vs placebo (GWPCARE4). N=171	20 mg/kg / 14 semaines	Diminution de 50% de la fréquence des crises	Somnolence (14%), diarrhée (13%), diminution de l'appétit (9%), vomissements (7%), augmentation du taux des transaminases (17% en association avec le valproate Na et 5% sans). Amélioration du bilan hépatique après du valproate ou arrêt du CBD.
Szaflarski, 2018	Etude multicentrique, randomisée, double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité du CBD (Epidiolex) vs placebo chez des patients déjà sous antiépileptiques. N=607	20-50 mg/j PO / 96 semaines	Efficacité chez 138 (22,7%) patients. Réduction du nombre de convulsions/mois varie de 50%, 75% voire 100%.	EI chez 88% patients : diarrhée (29%), somnolence (22%), convulsion (17%), augmentation des enzymes hépatiques à 3N (10% dont 75% sous Ac. valproïque). Amélioration à la diminution de clobazam ou Ac. valproïque Sortie d'étude en lien avec le CBD (5,1%), pas d'explication.

VI –DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE :

DONNEES NATIONALES

1/ DONNEES DU RESEAU DES CEIP :

Des demandes d'information sont régulièrement enregistrées. Elles portent sur la réglementation, les indications et les modalités de prescription des médicaments à base de cannabinoïdes. Des demandes d'analyse d'e-liquides sont également rapportées.

Données NOTS :

L'usage de CBD a été décrit chez quelques usagers/ patients (cf. annexe 2):

- : homme qui a réduit considérablement sa consommation de tabac en 2 mois, période durant laquelle il avait fumé du CBD.

- : jeune homme qui a vapoté du CBD durant toute une nuit en s'alcoolisant parallèlement jusqu'à l'état d'ébriété avec 4 g d'alcool dans le sang.

- : homme qui décrit un **état de bien-être** sous CBD qu'il vapote dans un but de traitement de douleurs chroniques post-traumatiques.

- : femme qui a présenté un **syndrome de sevrage** (syndrome dépressif avec fatigue) au tramadol qu'elle a volontairement arrêté pour prendre du Cibdol* 3 gouttes par jour (extrait de chanvre) CBD dans un but antalgique. Prise de CBD sur les conseils de son médecin. Cas témoignant du risque des conséquences d'une automédication.

- : homme , aux ATCD de dépression avec tentative de suicide, de troubles liés à l'usage de SPA (BZD) et dépendance aux jeux. Il utilise sa e-cigarette pour consommer de la résine de cannabis ainsi que du cannabidiol en e liquide acheté en France (Made in UK) le soir pour son effet myorelaxant sans l'activité psychotrope du cannabis.

- : Homme présentant un **trouble du comportement** alors qu'il consomme du CANNALIZ (cannabidiol 7% et THC <0.2%) Achat sur un site internet suisse. Signalement par l'épouse qui s'interroge sur un éventuel lien.

Intoxications pédiatriques : 3 cas sont rapportés en 2017-2018

- **CEIP de Nancy** : **1 cas d'intoxication pédiatrique** d'un petit garçon traité par du vigabatrin pour un syndrome de West. Sa maman lui administre depuis plus d'un an du CBD conditionné sous forme d'huile et acheté en ligne sous le nom de « Haleighs Hope ». Cette préparation contient également du THC à 0,14%, du CBD à 2,02% et du CBG à 0,05% (flacon de 60 ml). L'enfant a présenté des **troubles de l'humeur et du comportement avec auto-agressivité. Les urines étaient positives au THC.**

Cas illustrant encore bien l'automédication par les parents sans tenir compte (par ignorance probablement) du risque d'interaction et de la présence du THC dans le produit.

- **CEIP / CRPV de Lille** : : garçon présentant une psychose infantile et à qui les parents ont administré du CBD, probablement sans avis médical. L'enfant a présenté une somnolence.

- **CRPV HEGP** : : garçon en état de mal épileptique réfractaire a été mis sous Valproate de Na (15 mg/kg/jour puis 30 mg/kg/jour) associé au lacosamide et à J3 le Cannabidiol (Epidiolex) a été débuté à 5 puis 7.5 mg/kg/j dans le cadre d'un essai clinique. A J4 du début du valproate de Na, l'enfant a présenté une acidose métabolique (PH à 6.98) avec une hypermagnésiémie à 202 µmol/ et bicarbonates à 10 mMol/L. Evolution favorable à l'arrêt des 3 médicaments. Une interaction avec le CBD n'est pas exclue.

Donnes OPPIDUM :

L'enquête OPPIDUM est une étude pharmacoépidémiologique qui se déroule dans les structures prenant en charge les patients ayant un trouble de l'usage de substanceS.

Dans l'enquête de 2017, 3 cas de consommation de CBD sont relevés pour la première fois.

Il s'agit de 3 hommes dont l'âge moyen est de 36,6 +/- 10,6 ans. Deux sujets fument du CBD qu'ils achètent sur Internet et le 3^{ème} consomme en tisane du Blue Dream (normalement contenant du THC à forte concentration ?). Deux patients sont déjà des consommateurs réguliers de cannabis. Dans un cas, il s'agit de l'e-liquide.

2 / DONNEES DE DROGUES-INFO-SERVICE

Une demande d'extraction a été réalisée en août 2018 auprès de DIS. La requête comportait toutes les données téléphoniques enregistrées entre janvier 2016 et le 26 août 2018. Un total de 164 appels, tout motif confondu, a été enregistré, avec une répartition dans le temps montrant un maximum d'appels en 2018.

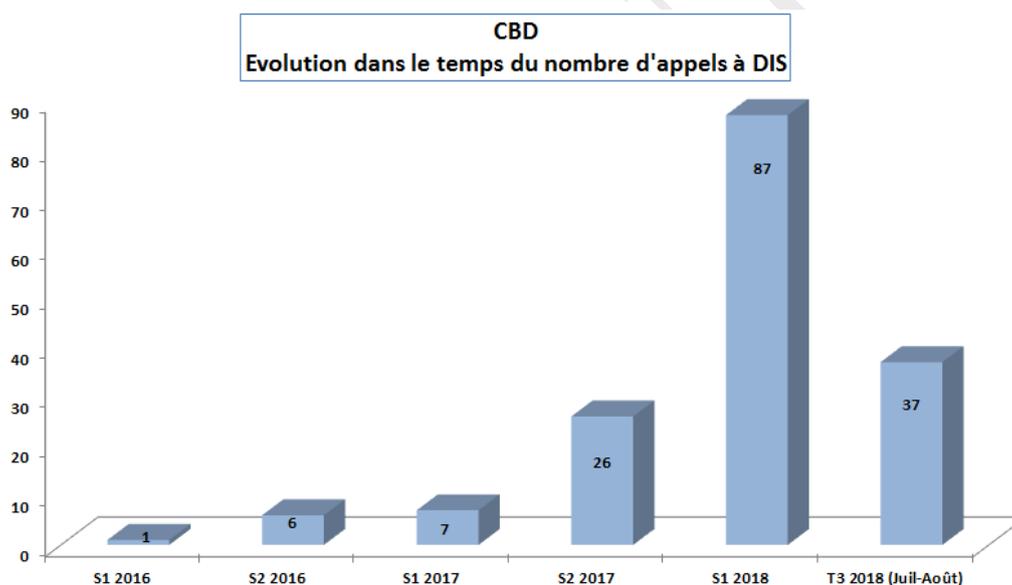


Figure 6: Nombre d'appels pour le CBD entre le 1^{er} semestre 2016 et le 3^{ème} trimestre 2018

Données sociodémographiques des appelants pour le CBD :

Ils sont majoritairement de sexe masculin, âgés entre 16 et 76 ans avec une moyenne d'âge de 31 ± 11 ans. La répartition par tranches d'âge montre que les sujets âgés entre 20 et 39 ans sont les plus nombreux (cf. figure 7).

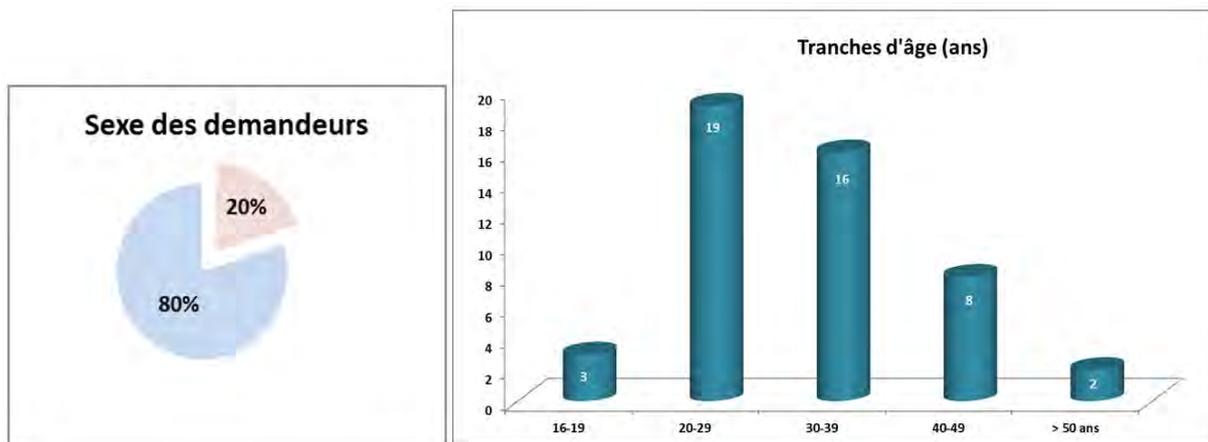


Figure 7: Données sociodémographique des appelants de DIS

On constate que les appels sont majoritairement réalisés par les sujet âgés entre 20 et 29 ans suivis des 30-39 ans.

Une consommation de CBD est déclarée par 34% des appelants. Le CBD déclaré est disponible sous différentes formes, la plus fréquente étant l'E-liquide (cf. figure 8).

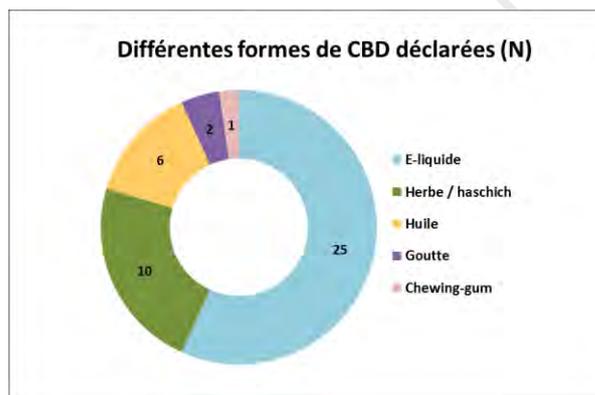


Figure 8: Les formes de cannabidiol dans la base DIS

Nature des demandes :

Les questions sont assez variées et regroupées dans cette étude en 4 catégories : les effets indésirables, la législation en vigueur, le dépistage et l'aide au sevrage.

Ces questions renseignent sur la préoccupation des appelants. L'aide au sevrage, essentiellement cannabique vient en premier lieu avec 41% des cas, suivi du dépistage à 30%. Remplacer un cannabis « stupéfiants » par un cannabis « légal » est une perspective séduisante qui intéresse certains usagers mais le désir d'un véritable sevrage est une réalité à prendre en considération. Un des usagers aurait déclaré « un sevrage de cannabis confortable ».

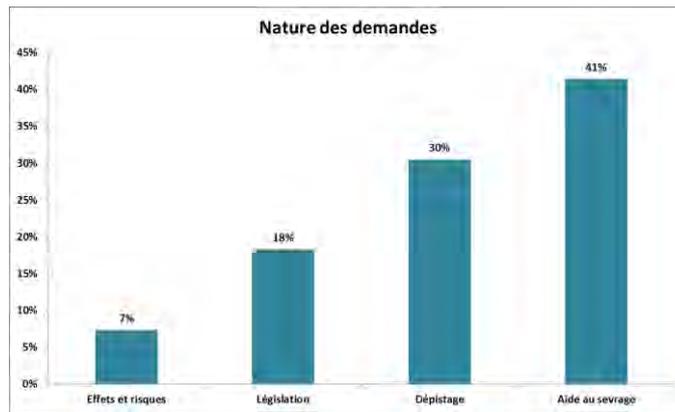


Figure 9: Demandes des appelants de DIS

Les motifs d'usage du CBD et effets ressentis :

Pour 60% (98/164) des cas, l'appelant déclare rechercher un effet thérapeutique (cf. figure 10).

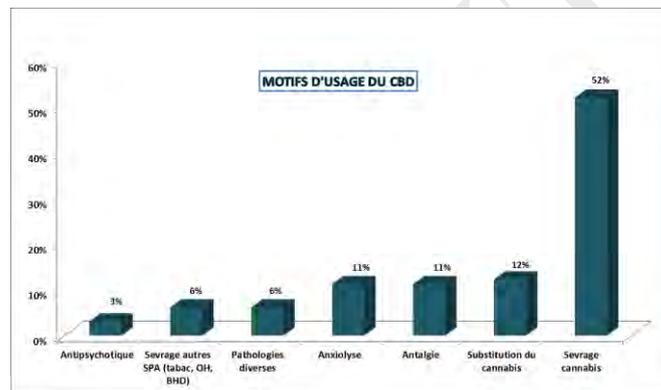


Figure 10: motifs d'usage rapportés par Drogues Info Service

Les pathologies diverses regroupent essentiellement la maladie de Parkinson, le fibromyalgie et la sclérose en plaques.

Concernant les effets ressentis, 18% des appelants signalent un effet en rapport avec la consommation de CBD (cf. figure 11).

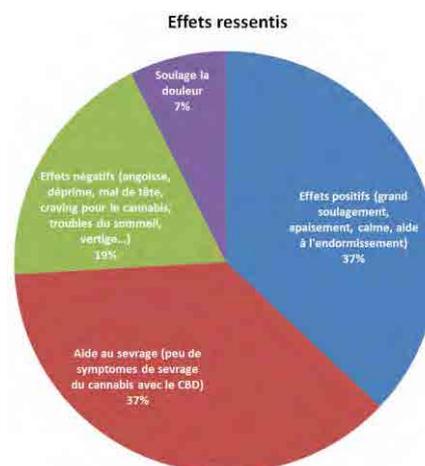


Figure 11 : Les effets rapportés par les usagers de CBD

Points importants :

- 5 appelants rapportent un **dépistage positif au THC** alors qu'ils **ne consomment que du CBD et un acheteur avait été averti par le vendeur** du risque de positivité aux contrôles.
- Prix du CBD : 3 considèrent que le prix du CBD est élevé.
- le CBD est conseillé par un professionnel de santé dans 4 cas (3 médecins et 1 infirmier) et par le vendeur d'un vaposhop dans un cas.
- 4 usagers déclarent avoir acheté leur CBD dans un magasin d'e-cigarettes.
- « une détente sans défonce tout en restant dans la légalité » déclaré par un usager.
- 4 appelants souhaitant ouvrir une boutique de vente du CBD.
- une maman doute de la consommation de CBD annoncée par son fils car elle le trouve défoncé.

3 / DONNEES INTERNATIONALES DE VIGILYZE CONCERNANT LE CBD

Vigilyze est une base de données internationale de pharmacovigilance centralisée et gérée par l'OMS. La base est consultée le 10 septembre 2018.

Entre 2009 et 2018, 110 dossiers ont été enregistrés avec une proportion plus élevée en 2017 et 2018. Les cas proviennent majoritairement d'Amérique alors que l'Europe ne représente qu'un peu plus de 20% (cf. 12).

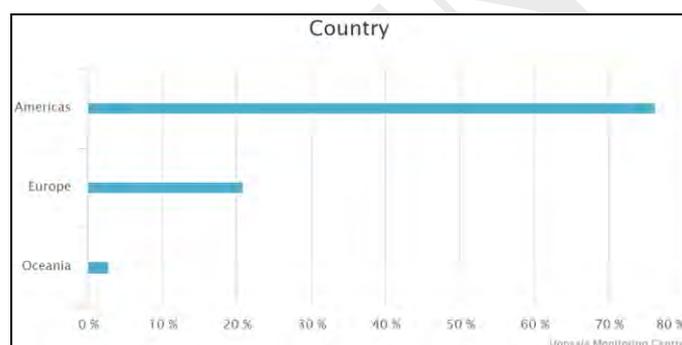


Figure 12 : origine géographique des déclarations (Vigilyze)

La moitié des cas (53/48,2%) n'est pas renseignée sur le sexe ni l'âge. Il y a autant de sujets féminins (29 /26,4%) que masculins (28 /25,5%) répartis dans les différents groupes d'âges (cf. figure 13).

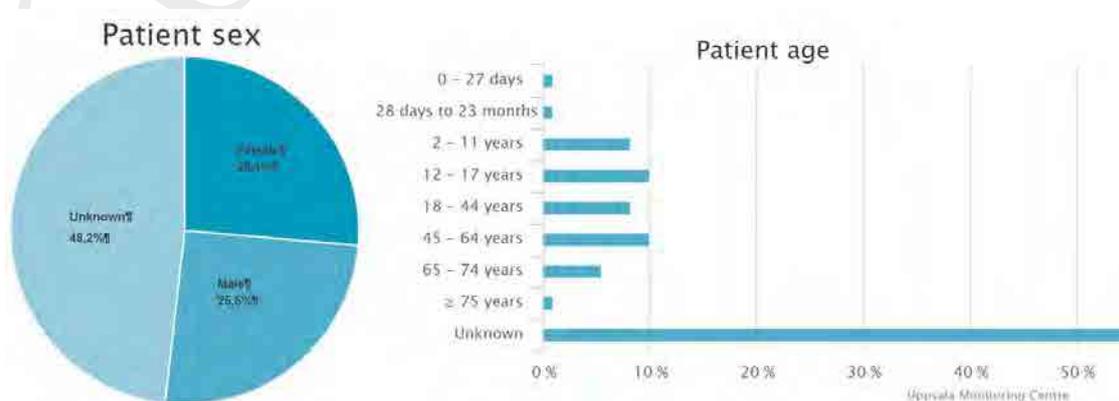


Figure 13 : Données sociodémographiques des cas déclarés (Vigilyze)

Substances et événement indésirables

Il est important de préciser que divers médicaments notamment des antiépileptiques sont associés au CBD (en médicament ou autres formes du CBD) et qu'ils peuvent être imputables dans les événements indésirables déclarés. Des interactions sont particulièrement fréquentes (cf. figure 14).

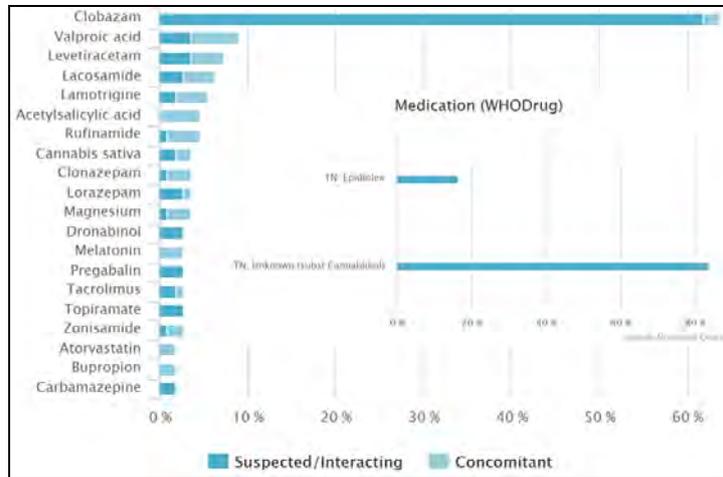


Figure 14 : Interactions médicamenteuses possibles (Vigilyze)

Les événements indésirables enregistrés appartiennent majoritairement au système nerveux central suivis du groupe de troubles généraux (cf. figure 15).

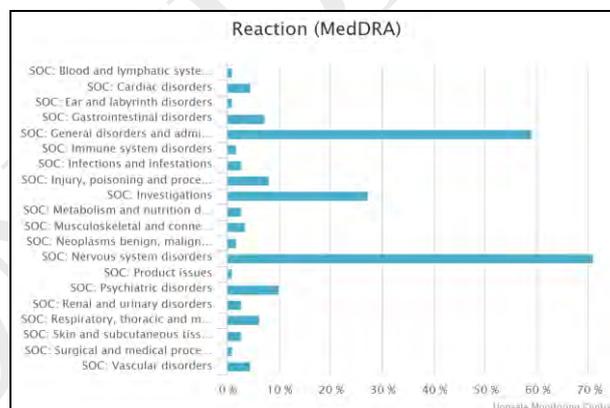


Figure 15 : Effets indésirables SOC (Vigilyze)

La sédation et la somnolence réalisent également les principaux événements confirmant les données relevés dans les différentes études. Les cas de syndrome de sevrage concernent les médicaments de base arrêtés à l'occasion de la prise de CBD (cf. figure 16).

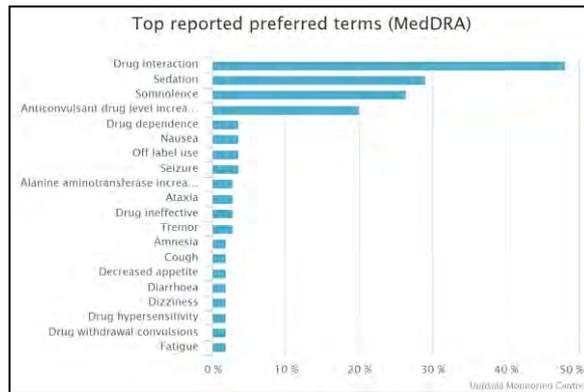


Figure 16: effets indésirables rapportés (PT)

4 / ACTUALITES MISES EN LIEN PAR « GOOGLE TRENDS » :

Cette application permet de recenser les requêtes faites sur divers sujets.

L'interrogation de Google trends en France sur la période 2004-2015 ne montre pas de données particulières. L'intérêt pour le THC est de la loin la plus importante (cf. figure 17).

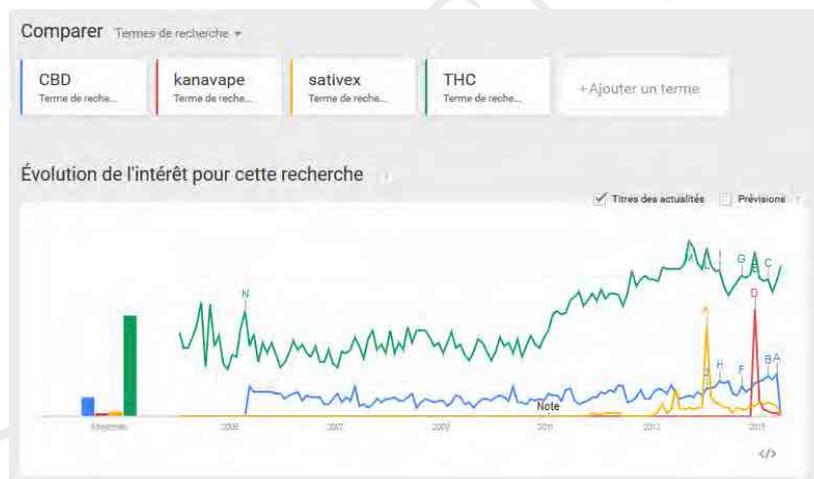


Figure 17 : Google Trend 2004-2015

Dans cette mise à jour, l'outil Google trends a été interrogé une nouvelle fois sur les données de la période 2016- septembre 2018 en France. On observe un pic très important le 10 juin 2018. Les recherches sur le CBD dépassent largement celles du THC (cf. figure 18).

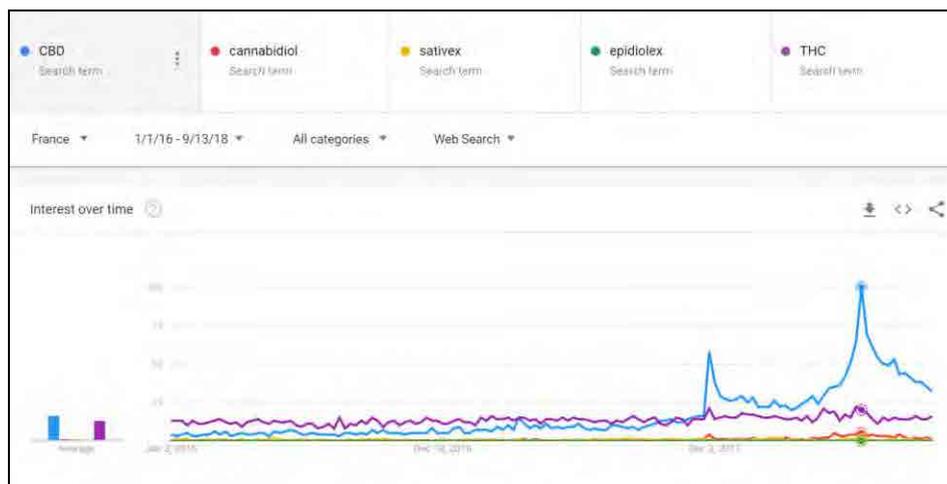


Figure 18 : Google Trend 2016-2018

VII - DONNEES ANALYTIQUES, COMPOSITION DES PRODUITS

1 / Données analytiques :

- la structure du CBD, proche de celle du THC, pourrait croiser avec le THC dans les tests immunochimiques. Le laboratoire (Securetec), qui commercialise les tests salivaires pour le dépistage utilisé par la police et la gendarmerie nationales, déclare que son test utilise une technologie immunochimique particulière qui permet une meilleure spécificité et assure formellement que le CBD ne croise pas avec le THC (cf. figure 20). Ce qui revient à dire que tous les tests salivaires positifs au THC, pratiqués à l'occasion d'interpellation des usagers de CBD, traduisent l'usage de THC (soit en concentration élevée dans le CBD vendu ou en enrichissement du CBD avec des proportions plus ou moins importante de THC). Cette dernière éventualité ne doit pas être exclue.

 DrugWipe® 5 S cross-reactivities <small>70146-EN-v02-2018-08-07</small>		
<p>Substances and agents that have a very similar chemical structure to the target substances (= the drugs to be detected) may produce a positive result with DrugWipe®. This type of reaction is referred to as cross-reactivity or cross-sensitivity.</p> <p>If a substance is not detectable up to the maximum concentration that can be expected in saliva, this indicates there is no cross-reactivity with DrugWipe. Alternatively, cross-reactivity is considered to be excluded in the case of non-detection up to a concentration of 10,000 ng/ml.</p>		
Cannabis and related substances:		
Substance/agent	Description, alternative names, brand names	Result with DrugWipe
Cannabidiol (CBD)	Naturally occurring cannabinoid	-

Figure 19 : test immunochimique et croisement CBD/THC

Concernant les autres tests de dépistage urinaire, l'information n'est connue.

2 / Composition des produits commercialisés

Le CBD commercialisé, sur le marché des compléments alimentaire ou dans les coffee-shops et apparentés, pose un problème de pureté du produit. Cela est démontré par l'étude de Bonn-Miller et al. (2017) qui ont analysé 84 échantillons de CBD achetés sur Internet et comparé les résultats avec les informations notées sur la notice des différents produits.

La composition des produits n'est pas toujours conforme et des variations de concentrations dans un sens ou dans l'autre, sont relevées dans les différentes formes de CBD. Une concentration supérieure à celle annoncée est retrouvée dans 26% des échantillons analysés alors que 43% d'autres échantillons en contiendraient moins. Seuls 45% du contenu des formes huileuses seraient conformes à ce qui est noté dans la notice (formes qui présentent pourtant l'étiquetage le plus précis et qui sont, par ailleurs, les plus concentrées). (Cf. tableau 7)

Tableau 7: concentrations en CBD dans les différentes formes commercialisées (Bonn-Miller et al. 2017)

Table 1. Label Accuracy by Cannabidiol Extract Type				
	Cannabidiol Extract Products			Total (N = 84)
	Oil (n = 40)	Tincture (n = 20)	Vaporization Liquid (n = 24)	
Label accuracy, No. of products (%) [95% CI]				
Accurate ^a	18 (45.00) [30.71-60.17]	5 (25.00) [11.19-46.87]	3 (12.50) [4.34-31.00]	26 (30.95) [22.08-41.49]
Under ^b	10 (25.00) [14.19-40.19]	8 (40.00) [21.88-61.34]	18 (75.00) [55.10-88.00]	36 (42.85) [32.82-53.53]
Over ^c	12 (30.00) [18.07-45.43]	7 (35.00) [18.12-56.71]	3 (12.50) [4.34-31.00]	22 (26.19) [17.98-36.48]
Labeled concentration, mg/mL				
Mean (95% CI)	56.15 (14.23-98.07)	11.14 (5.60-16.60)	26.15 (12.50-39.74)	36.86 (16.21-57.51)
Median (range)	22.26 (2.50-800.00)	8.33 (1.33-50.00)	18.33 (2.00-160.00)	15.00 (1.33-800.00)
Deviation of labeled content from tested value, mg/mL				
Mean (95% CI) [% of deviation]	10.34 (4.95-15.74) [29.01]	3.94 (2.74-5.14) [220.62]	11.52 (8.10-14.94) [1098.70]	9.16 (4.96-13.36) [380.26]
Median (range) [% of deviation]	2.76 (0.13-144.73) [12.11]	1.48 (0.01-22.30) [19.12]	4.62 (0.14-66.07) [67.34]	3.17 (0.10-144.73) [20.42]

^a Cannabidiol content tested within 10% of labeled value.
^b Cannabidiol content exceeded labeled value by more than 10%.
^c Cannabidiol content tested more than 10% below labeled value.

De plus, d'autres cannabinoïdes sont détectés avec notamment du THC retrouvé dans 21% des échantillons (18/84) avec des concentrations variables allant jusqu'à 643 mg/mL concentrations susceptibles d'induire des troubles cliniques notamment chez l'enfant (Cf. tableau 8).

Tableau 8 : Présence de THC dans les produits vendus comme CBD (Bonn-Miller et al. 2017)

Table 2. Observed Cannabinoid Concentration of 84 Tested Extract Products Sold Online		
Cannabinoid	Average Observed Concentration Across Tests, mg/mL	
	Mean (SD)	Median (Range)
Cannabidiol ^a	30.96 (80.86)	9.45 (0.10-655.27)
Cannabidiolic acid	1.35 (6.74)	0 (0-55.73)
Cannabigerol	0.08 (0.55)	0 (0-4.67)
Cannabinol	0	0
Δ-9-Tetrahydrocannabinol	0.45 (1.18)	0 (0-6.43)
Δ-9-Tetrahydrocannabibolic acid	0	0

^a The mean labeled concentration for cannabidiol was 36.86 mg/mL (SD, 96.56) and the median was 15.00 mg/mL (range, 1.33-800.0).

Cette étude montre que les échantillons de CBD ne respectent pas les mises en garde de la FDA concernant l'étiquetage des produits en vente (Freedman et Patel, 2018). Les risques sont le déséquilibre thérapeutique associé aux interactions possibles avec les thérapies auxquelles sont déjà soumis les patients d'une part et, le développement de troubles liés à l'intoxication au THC d'autre part en particulier chez les enfants. En effet, on constate que certains parents, ignorant ce risque, pourraient administrer ces préparations à leurs enfants malades, à leur initiative avec ou sans avis médical (cf. données d'Addictovigilance).

CONCLUSION :

Cette étude a permis de mettre en évidence des éléments importants à prendre en considération :

1 / Le **risque de présence de THC** lors de l'achat sur Internet : la pureté rigoureuse du CBD ne peut être obtenue lors de l'extraction de façon sûre ni même être reproduite dans ces mêmes conditions. La présence du THC dans les produits de vente ne peut être exclue et cela est confirmé par la positivité des tests salivaires réalisés chez des sujets contrôlés. En effet, le **CBD ne croise pas avec le THC dans les tests salivaires**.

2 / Il est formellement démontré la **conversion du CBD en THC en faible proportion** chez l'animal et chez l'homme après prise orale et en sous cutané du CBD. Dans cette situation, on peut raisonnablement conclure que le **CBD est précurseur du THC**.

3 / Le risque d'abus et de dépendance n'est pas démontré mais il est potentiel et ne doit donc pas être exclu.

Le rapport d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance (et non pas du risque général) du CBD publié par l'OMS en 2018 montre un profil de sécurité, en terme d'abus et de dépendance, très favorable. Toutefois, certaines études et publications faisant suspecter un potentiel de dépendance n'ont pas été utilisées dans cette évaluation. Parmi ces études, non prises en compte, on cite celles qui démontrent, chez l'animal, une **augmentation de la concentration de dopamine dans le noyau accumbens induite par la microdialyse de CBD d'une part et, une augmentation des concentrations du THC et de la cocaïne et nor-cocaïne dans le sang et le cerveau**. Ces données sont très importantes à considérer et méritent d'être confirmées par d'autres études.

4 / Les effets indésirables : les plus fréquemment retrouvés sont la **somnolence, la sédation** et la diarrhée. Plus rarement, une **augmentation des enzymes hépatiques** sont observées.

Cependant, l'étude de sécurité du CBD révèle un **risque avéré et dangereux d'interaction du CBD avec de nombreuses molécules** utilisées dans les indications pour lesquelles le CBD est déjà autorisé à l'étranger. Les conséquences cliniques, qui en résultent, nécessitent une surveillance étroite mais également un ajustement des posologies voire l'arrêt de ces molécules. Toutefois et plus rarement, ces troubles ont été observés indépendamment de situation d'interaction comme c'est noté plus haut.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables observés sont de sévérité variable, résolutifs à la diminution de la dose de CBD ou des thérapeutiques associées. Les troubles neurologiques (somnolence, léthargie, ataxie, convulsions), psychiatriques (risque suicidaire, troubles du comportement), atteinte hépatique et troubles divers (diarrhée, pyrexie, diminution de l'appétit sont les plus fréquents). Ces mêmes événements sont enregistrés dans la base de données de l'OMS (Vigilyze).

5 / Autre risque à envisager est celui en rapport avec son effet sédatif et relaxant. Le CBD, qui s'avère bien être une substance psychoactive induisant une sédation, pourrait faire l'objet d'un usage criminel ou délictuel.

Références

REFERENCES

- Anonyme. Food and Drug Administration (FDA). Etude GWEP1431. Risk assessment and risk mitigation review(s) on Epidiolex. Evaluation of Need for a REMS. Center for Drug Evaluation and Research. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000RiskR.pdf
- Anonyme. Micromedex Database : (electronic version), IBM Watson Health information, URL address (<https://www.micromedexsolutions.com/>) accessed on September 24, 2018.
- Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. JAMA. 2017 Nov 7;318(17):1708-1709. doi: 10.1001/jama.2017.11909. PubMed PMID: 29114823; PubMed Central PMCID: PMC5818782.
- Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. Cannabis Cannabinoid Res. 2018 Jul 1;3(1):152-161. doi: 10.1089/can.2018.0006. eCollection 2018. PubMed PMID: 30014038; PubMed Central PMCID: PMC6043845.
- Devinsky O, Marsh E*, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. The Lancet Neurology. Dec. 2015. [www.thelancet.com/neurology. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology. 2018^A Apr3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254. Epub 2018^A Mar 14. PubMed PMID: 29540584; PubMed Central PMCID: PMC5890607.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018^B May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. PubMed PMID: 29768152.
- Fournier G. Les chimiotypes du chanvre (Cannabis sativa L.) Intérêt pour un programme de sélection. Agronomie, EDP Sciences, 1981, 1 (8), pp.679-688.
- Freedman DA, Patel AD. Inadequate Regulation Contributes to Mislabeled Online Cannabidiol Products. Pediatr Neurol Briefs. 2018 Jun 18;32:3. doi: 10.15844/pedneurbriefs-32-3. PubMed PMID: 30008541; PubMed Central PMCID: PMC6024459.
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia. 2017 Sep;58(9):1586-1592.
- Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia. 2015 Aug;56(8):1246-51.
- Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP; UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. Epilepsy Behav Case Rep. 2017 Oct 12;9:10-11. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.10.001. eCollection 2018. PubMed PMID:29387536.
- Grotenhermen F, Russo E, Zuardi AW. Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. Cannabis and Cannabinoid Research 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. Cannabis Cannabinoid Res. 2017 Jan 1;2(1):1-4. doi: 10.1089/can.2016.0036. eCollection 2017. PubMed PMID: 28861499; PubMed Central PMCID: PMC5531368.
- Harvey DJ, Mechoulam R. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. Xenobiotica. 1990 Mar;20(3):303-20.
- Hložek T, Uttl L, Kadeřábek L, Balíková M, Lhotková E, Horsley RR, Nováková P, Šíchová K, Štefková K, Tylš F, Kuchař M, Páleníček T. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and

confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Dec;27(12):1223-1237. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.10.037. Epub 2017 Nov 10. PubMed PMID: 29129557.

- 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 Aug 1;89(5-6):165-70.

- 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.

- Jones G, Pertwee RG. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and 1-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*. 1972 Jun;45(2):375-7.

- Klein C, Karanges E, Spiro A, Wong A, Spencer J, Huynh T, Gunasekaran N, Karl T, Long LE, Huang XF, Liu K, Arnold JC, McGregor IS. Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Nov;218(2):443-57.

- Lucas CJ, Galettis P, Schneider J The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jul 12.

- Leino A, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks A, Alloway R. Evidence of a Clinically Significant Drug-Drug Interaction between Cannabidiol and Tacrolimus: A Case Report [abstract]. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/evidence-of-a-clinically-significant-drug-drug-interaction-between-cannabidiol-and-tacrolimus-a-case-report/>. Accessed September 23, 2018.

- Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 4966-4979.

- Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D. Cannabidiol as potential anticancer drug. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Feb;75(2):303-12. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x.

- Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, Winkel G, Sinha R, Jutras-Aswad D, Huestis MA, Hurd YL. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med*. 2015 May-Jun;9(3):204-10.

- Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963 Dec;19(12):2073-8. PubMed PMID: 5879214.

- MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives). Cannabidiol (CBD) : le point sur la législation. <http://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>

- Murillo-Rodríguez E, Palomero-Rivero M, Millán-Aldaco D, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life Sci*. 2011 Mar 14;88(11-12):504-11.

- Nadulski T, Pragst F, Weinberg G, Roser P, Schnelle M, Fronk EM, Stadelmann AM. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC versus standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit*. 2005 Dec;27(6):799-810.

- Nahler G, Grotenhermen F, Zuardi AW, Crippa JAS. A Conversion of Oral Cannabidiol to Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017 May 1;2(1):81-86. doi: 10.1089/can.2017.0009. eCollection 2017. PubMed PMID: 28861507; PubMed Central PMCID: PMC5510776.

- Ostrovsky DA, Ehrlich A. Addition of Cannabidiol to Current Antiepileptic Therapy Reduces Drop Seizures in Children and Adults With Treatment-Resistant Lennox-Gastaut Syndrome. *Explore (NY)*. 2018 Jul - Aug;14(4):311-313. doi: 10.1016/j.explore.2018.04.005. Epub 2018 May 1. PubMed PMID: 29887290.

- Reid MJ, Bornheim LM. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem Pharmacol*. 2001 Jun 1;61(11):1357-67.

- Rosenkrantz H, Esber HJ. Cannabinoid-induced hormone changes in monkeys and rats. *J Toxicol Environ Health*. 1980 Mar;6(2):297-313.
- Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981 Mar 30;58(1):118-31.
- Solowij N, Broyd SJ, Beale C, Prick JA, Greenwood LM, van Hell H, Suo C, Galettis P, Pai N, Fu S, Croft RJ, Martin JH, Yücel M. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018 Mar 1;3(1):21-34. doi: 10.1089/can.2017.0043. eCollection 2018. PubMed PMID: 29607408; PubMed Central PMCID: PMC5870061.
- Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, Beal JC, Laux LC, De Boer LM, Wong MH, Lopez M, Devinsky O, Lyons PD, Zentil PP, Wechsler R; CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1540-1548. doi: 10.1111/epi.14477.
- Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Yoshikai K, Shoyama Y, Morimoto S. Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS Lett*. 2007 Jun 26;581(16):2929-34. Epub 2007 May 25.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26. PubMed PMID: 29395273.
- Watanabe K, Itokawa Y, Yamaori S, et al. Conversion of cannabidiol to D9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. *Forensic Toxicol*. 2007;25:16–21
- Wray L, Stott C, Jones N, Wright S. Cannabidiol Does Not Convert to $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol in an In Vivo Animal Model. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017 Dec 1;2(1):282-287. doi: 10.1089/can.2017.0032. eCollection 2017. PubMed PMID: 29285522; PubMed Central PMCID: PMC5744690.
- Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos*. 2011 Nov;39(11):2049-56.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-50.

Annexe 1: Article autorisant la culture du chanvre en France

Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité

Arrêté du 22/08/90 portant application de l'article R.5181 pour le Cannabis

J.O. du 04/10/90 page 12041

modifié par l'arrêté du 27 mai 1997 - J.O. du 31/05/97

modifié par l'arrêté du 2 juillet 1999 - J.O. du 08/07/99

Le Ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale, le Ministre de l'Agriculture et de la Forêt, le Ministre de l'Industrie et de l'Aménagement du Territoire ;
vu le code de la Santé Publique, notamment les articles L.627 et R.5181 ;
vu le règlement CE n°1172/2000 de la Commission ;

arrêtent :

Article 1

Sont autorisées au sens de l'article R.5181 du code susvisé, la culture, l'importation, l'exportation, l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa répondant aux critères suivants :

- ▶ le poids de THC (tétrahydrocannabinol) de ces variétés, par rapport au poids d'un échantillon porté à poids constant, n'est pas supérieur à 0,20 % ;
- ▶ la détermination du taux de tétrahydrocannabinol et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode unique prévue en annexe 1.

Article 2

Les variétés autorisées sont les suivantes :

Carmagnola	CS	Delta-Llosa	Delta-405
Fedora 17	Fédrina 74	Félina 32	Férimon
Fédora 19	Fibrimon 24	Félina 34	Futura
Fibranova	Santhica 23	Fibrimon 56	Futura 75
Epsilon 68	Dioïca 88		

Article 3

Le Directeur de la Pharmacie et du Médicament au Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale, le Directeur Général de l'Alimentation au Ministère de l'Agriculture et de la Forêt et le Directeur Général de l'Industrie au Ministère de l'Industrie et de l'Aménagement du Territoire sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République Française.

Pour tous renseignements et précisions complémentaires, s'adresser au :
Comité Economique Agricole de la Production du Chanvre
20 rue Paul Ligneul - 72000 Le Mans
Tél. 02 43 51 15 00 - Fax 02 43 51 15 09

Annexe 2 Données agronomiques de toutes les variétés existantes. Meijer, E.P.M. de 1995. Fibre hemp cultivars: A survey of origin, ancestry, availability and brief agronomic characteristics Journal of the International Hemp Association 2(2): 66-73.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des données d'addictovigilance chez l'adulte

Référence	Sexe	Age	ATCD de TUS	CBD (forme)	Voie	Quantité / jour	Durée	SPA associées	Effets	Motif d'usage / commentaire
	M		Tabac (14 ans)	Cannabis sans THC	Inhalation	NR	2 mois	Tabac	NR	Fumeur de 20 PA est passé de 20 cigarettes à 3 cig/jour depuis qu'il fume du CBD ? (cannabis sans THC)
	M		NR	E-CBD	Vapotage	NR	1 nuit	Alcool	Somnolence ?	Aurait abusé d'alcool durant toute une nuit en vapotant du CBD. Etat d'ébriété avec 4 g/l d'alcoolémie.
	M		NR	e-liquide	Vapotage	NR	NR	NR	Sensation de bien-être marquée	En raison de douleurs chroniques post-traumatiques, se procure le CBD sur Internet. Il prépare un mélange « CBD 1000 » : 10 ml + 15 ml de base 50/50 et 46 gtte d'arôme.
	F		NR	Cibdol Solution buvable	PO	3 gtte/j	2 jour	Tramadol LP	Fatigue et syndrome dépressif ? Sd de sevrage tramadol	CBD conseillé par son MT pour douleurs de l'épaule. Cibdol (extrait de chanvre + huile d'olive. Elle a arrêté le Tramadol pour prendre le CBD et présente un Sd de sevrage à J2.
	F		NR	CANNAPHYT OL	PO	NR	5 jours	NR	Vertige avec trouble de l'équilibre	Evolution favorable à l'arrêt du Cannaphytol qu'elle a pris pour traiter son arthrose. Complément alimentaire présenté comme contenant du <i>Cannabis sativa</i> , à visée antalgique. La composition indiquée par le laboratoire pour une capsule est : Huile de chanvre cultivé (<i>Cannabis sativa</i>) (200 mg), Fruit de <i>Tribulus terrestris</i> (30 mg), - D- α tocophérol dont 10 mg de vitamine E.
	M		NR	CANNALIZ	NR	NR	NR	NR	Trouble du comportement	Epouse qui s'interroge sur un éventuel lien entre le produit et l'évènement.