

## **Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer**

---

Expertise réalisée par un groupe de travail du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO, groupe associé UNICANCER, <https://recherche.unicancer.fr/fr/les-groupes-dexperts/groupes-associes/>) à la demande de l'ANSM (représentée par Nathalie RICHARD).

Date de rendu : 20 décembre 2021

### Composition du groupe de travail :

- Dr Fabienne THOMAS, présidente GPCO, MCU-PH, Pharmacien biologiste, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse
  
- Dr Christine BOBIN-DUBIGEON, MCU-PH, Praticien Biologiste, Institut de Cancérologie de l'Ouest, St Herblain
- Dr Jean-Christophe BOYER, biologiste pharmacologue, CHU Nîmes
- Mme Mina CHOI, étudiante en pharmacie, APHP, Paris
- Pr Xavier DECLEVES, PU-PH, biologiste pharmacologue, APHP, Paris
- Dr Raphaëlle FANCIULLINO, Pharmacien hospitalier, MCU-PH, APHM, Marseille
- Dr Anne HULIN, Pharmacien biologiste Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor
- Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE, MCU-PH, Responsable du CEIP-Addictovigilance de Toulouse
- Dr Dominique LEVEQUE, Pharmacien hospitalier, Hôpital Hautepierre, Strasbourg
- Dr Michaël PHILIPPE, Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
- Dr Keyvan REZAI, biologiste pharmacologue, Institut Curie, Paris.
- Pr Michel TOD, Pharmacien hospitalier, PU-PH, Université Claude Bernard, Lyon

## Objet de la sollicitation :

Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer :

- l'hormonothérapie indiquée dans le cancer du sein
- l'hormonothérapie indiquée dans le cancer de la prostate
- les immunothérapies en général

Vous rendrez un avis sur la possibilité de pouvoir utiliser ou non ces traitements d'une façon concomitante avec le cannabis à usage médical.

THC : tetrahydrocannabinol

CBD : cannabidiol

## Champ de l'expertise

Lors des discussions préalables entre l'ANSM et le GPCO, il a été mis en avant le souhait de l'ANSM de faire évoluer le critère d'exclusion actuel de l'expérimentation du cannabis médical concernant les patients en cours de traitements anticancéreux, critère d'exclusion justifié par le risque potentiel d'interactions aboutissant à une perte de bénéfice du traitement anticancéreux. Aussi, compte tenu du temps imparti, le groupe de travail s'est focalisé sur les interactions potentiellement perpétrées par le cannabis sur les médicaments anticancéreux et non l'inverse.

De plus, les différents documents fournis par l'ANSM indiquent que, dans le cadre de l'expérimentation, les doses de CBD et THC sont les suivantes :

### **CBD**

	Ratios « CBD Dominant » (quantité de CBD en mg)					
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	5,0 mg	-	-	5,0 mg	5,0 mg
Jours 4-5-6	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	-	5,0 mg	7,5 mg
Jours 7-8-9	7,5 mg	7,5 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	10 mg
Jours 10-11-12	10 mg	10 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	12,5 mg
Jours 13-14-15	12,5 mg	12,5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	15,0 mg
Jours 16-17-18	15,0 mg	15,0 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	17,5 mg
Jours 19 à ...	...	...	...	...	...	...

**Avec une dose maximale de CBD de 120 mg/jour**

### **THC**

	Ratios « THC Dominant » (quantité de THC en mg)					
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	1,25 mg	-	-	1,25 mg	1,25 mg
Jours 4-5-6	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	-	1,25 mg	2,5 mg
Jours 7-8-9	2,5 mg	2,5 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	3,75 mg
Jours 10-11-12	3,75 mg	3,75 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg
Jours 13-14-15	5,0 mg	5,0 mg	3,75 mg	3,75 mg	3,75 mg	6,25 mg
Jours 16-17-18	6,25 mg	6,25 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	7,5 mg
Jours 19 à ...	Sans dépasser 40 mg/jour de THC					

**Avec une dose maximale de THC de 40 mg/jour**

Ainsi, les interactions médicamenteuses décrites ci-après ont été considérées pour ces doses-là et ne sont pas extrapolables à d'autres usages de THC et CBD.

## I. Evaluation générale du risque d'interactions lié à l'inhibition/induction des CYP450 et UGT.

### ✓ Niveaux de concentrations attendues pour les doses utilisées dans l'expérimentation.

Données disponibles :

Concentrations plasmatiques max de THC à partir d'une dose orale de 40 mg = 65nM ou 20 µg/L (1)

Le Cmax de CBD après une dose orale de 400 mg est de 181 µg/L (0,76 µM) (2).

Si l'on se réfère aux données PK du Sativex, dont les doses semblent se rapprocher le plus des doses qui sont utilisés dans l'expérimentation, il semble que les concentrations circulantes totales du CBD et THC soient comprises entre 1 et 10 ng/ml soit 3nM et 30nM.

Face à l'absence ou le très faible nombre d'études cliniques ayant évalué, chez des patients, le risque d'interactions entre le THC ou le CBD et les médicaments anticancéreux d'intérêt, nous nous sommes appuyés dans un 1er temps sur les études *in vitro* pour prédire le risque d'interactions liés au métabolisme.

### ✓ Extrapolation *in vitro-in vivo* pour la prédiction des interactions liées aux CYP450 avec les médicaments à base de CBD et/ou de THC.

L'article le plus pertinent est celui de Nasrin 2021 (1) parce qu'il prend en compte i) l'effet des métabolites sur l'inhibition métabolique, ii) la liaison non spécifique, iii) il fournit une estimation du rapport d'AUC *in vivo* selon une méthode bien documentée.

Une partie du tableau 4 de cette publication est reproduite ci-dessous :

enzyme	THC			CBD		
	oral	inhaled		oral	inhaled	
	AUCR <sub>hep</sub>	AUCR <sub>sys</sub>	AUCR <sub>sys</sub>	AUCR <sub>hep</sub>	AUCR <sub>sys</sub>	AUCR <sub>sys</sub>
CYP1A2	1.25	1.02	1.08	7.38	1.20	1.09
CYP3A4		NA		9.24	1.26	1.11
CYP2B6	1.09	1.01	1.03	12.26	1.35	1.15
CYP2C9	1.31	1.03	1.10	9.24	1.26	1.11
CYP2C19	1.40	1.03	1.13	16.32	1.48	1.21
CYP2D6	1.20	1.02	1.07	11.94	1.34	1.15
CYP2E1		NA		37.47	2.14	1.49

AUCR<sub>hep</sub> est le rapport d'AUC calculé à partir d'une estimation du pic de la concentration libre intrahépatocytaire.

AUCR<sub>sys</sub> est le rapport d'AUC calculé à partir d'une estimation du pic de la concentration libre plasmatique, en supposant que le médicament victime de l'interaction s'élimine entièrement par le cytochrome inhibé.

Les doses considérées sont de 40 mg (THC voie orale), 54 mg (THC inhalé), 800 mg (CBD voie orale) et 20 mg (CBD inhalé).

Il apparaît que, à ces doses, seul le CBD donné par voie orale est susceptible de provoquer des interactions *in vivo*, sur les différents cytochromes étudiés puisqu'on estime qu'une interaction est cliniquement pertinente quand le rapport d'AUC est supérieur à 2 (inhibition modérée) ou 5 (inhibition forte), rapport mesuré chez patients dans le cadre d'études cliniques d'interactions.

Toutefois, la valeur de AUCR<sub>hép</sub> surestime la valeur du rapport d'AUC qui sera réellement observée *in vivo*, pour deux raisons :

- La plupart des médicaments victimes sont éliminés par plusieurs voies, donc la contribution du cytochrome inhibé est inférieure à 100%.
- L'inhibition est calculée pour la concentration au pic. Sur la totalité de l'intervalle posologique, la concentration moyenne étant inférieure à cette concentration, l'inhibition est moins forte.

Par ailleurs, l'inhibition est fonction de la concentration de l'inhibiteur, donc de sa dose : à une dose de CBD inférieure à 800 mg, l'inhibition sera moins importante et donc le rapport d'AUC plus faible.

Enfin, selon l'Assessment report du CBD (Epidyolex) page 46, la biodisponibilité du CBD passe de 6.5% à jeun à 14-25% en présence d'un repas. Les variations d'absorption sont donc susceptibles de jouer un rôle majeur sur la magnitude des interactions entre le CBD et les médicaments victimes.

Dans l'expérimentation de l'ANSM, les doses maximales sont 40 mg/j pour le THC, de 120 mg/j pour le CBD. Les valeurs de AUCR<sub>hép</sub> pour le CBD à 120 mg/j sont recalculées ci-dessous :

CYP	AUCR <sub>hép</sub> 800 mg/j	I/Ki 800mg/j	I/Ki 120 mg/j	AUCR <sub>hép</sub> 120 mg/j
1A2	7.38	6.38	0.957	1.96
3A4	9.24	8.24	1.236	2.24
2B6	12.26	11.26	1.689	2.69
2C9	9.24	8.24	1.236	2.24
2C19	16.32	15.32	2.298	3.30
2D6	11.94	10.94	1.641	2.64
2E1	37.47	36.47	5.4705	6.47

Remarque : le CYP3A4 est multisite. Les substrats typiques pour les différents sites sont le midazolam, la nifédipine, la testostérone et la simvastatine (3). Le substrat utilisé dans cette étude est le midazolam.

Avec ces limites en mémoire, la puissance inhibitrice du CBD *in vivo*, selon cette étude, serait dans l'ordre : CYP2E1 > 2C19 > 2B6, 2D6 > 3A4, 2C9 > 1A2.

Ces prédictions sont corroborées par les études d'interaction *in vivo* (études cliniques ou case reports), ou les observations fragmentaires dont nous disposons, sauf pour le CYP3A4 (voir ci-dessous).

Par ailleurs, nous avons calculé la puissance inhibitrice (IR) du CBD sur différents cytochromes, à partir des études cliniques disponibles (4). La valeur de IR va de 0 (absence d'inhibition) à -1 (100% d'inhibition).

- Pour l'inhibition du **CYP2C19** *in vivo* (5): d'après l'interaction avec le norclobazam,  $IR_{2C19} = -0.77$  pour le CBD 750 mg 2x/j, ce qui correspond à un rapport d'AUC d'environ 4 pour un substrat métabolisé à 100% par le CYP2C19. Ainsi l'inhibition attendue pour la dose de 120 mg/j (dans l'expérimentation) serait environ 10 fois moins importante donc négligeable.

- Pour l'inhibition du **CYP2C9** : pas de données *in vivo*.
- Pour l'inhibition du **CYP2D6** *in vivo* : à partir d'un case report avec du tamoxifène (6) à la dose de CBD 40 mg/j (proche de celle prévue dans l'expérimentation) :  $IR_{2D6} = -0.21$  donc le pouvoir inhibiteur du CYP2D6 à cette dose n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. A noter qu'il pourrait l'être à des doses de 750 mg x 2/j.
- Pour l'inhibition du **CYP3A4** *in vivo*, il existe une discordance majeure entre la simulation de l'interaction CBD-midazolam basée sur un modèle PBPK (Assessment report du CBD (Epidyolex) page 66) qui prédit un rapport d'AUC d'environ 9 , et l'étude clinique d'interaction entre le midazolam et le CBD, citée par Patsalos (5), où le rapport d'AUC est proche de 1. Par ailleurs, l'AUC du clobazam, substrat du CYP3A4, est peu ou pas augmentée par le CBD (5). Ces deux études cliniques sont en faveur d'une absence d'interaction *in vivo* avec les substrats du CYP3A4 qui passent par le site des benzodiazépines.  
Mais les cas cliniques (case reports) d'interaction avec des substrats sensibles du CYP3A4 sont en faveur d'une interaction forte : rapport des C<sub>min</sub> de 3 pour le tacrolimus (ref 6 : CBD 2000mg/j) et de 2.5 pour l'évérolimus (ref (8) ; dose CBD entre 200mg/j et 500mg/j). [A noter que d'une manière générale, le rapport des C<sub>min</sub> est corrélé mais non concordant avec le rapport d'AUC.] Selon Oda (9), le Ki des inhibiteurs du CYP3A4 pour le tacrolimus, est similaire aux Ki mesurés avec le midazolam et la testostérone. La discordance entre ces données ne peut donc être imputée au caractère multisite du CYP3A4, et l'origine de ces discordances reste inexpliquée. Le pouvoir inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 *in vivo* est donc incertain à dose élevée mais est prédit pour être limité aux doses de CBD utilisées dans l'expérimentation.
- Pour l'inhibition du **CYP1A2** : d'après l'interaction avec la caféine (Rapport AUC = 1.95 ; ref (10)) :  $IR_{1A2} = -0.58$  pour le cannabidiol 750 mg bid, ce qui correspond à un rapport d'AUC d'environ 2 pour un substrat métabolisé à 100% par le CYP1A2. Ainsi l'inhibition attendue pour la dose de 120mg/j (dans l'expérimentation) serait environ 10 fois moins importante donc négligeable.

**En conclusion, d'après ces données *in vitro* et *in vivo*, les rapports d'AUC attendus pour les interactions entre le CBD et les CYP sont très faibles aux doses utilisées dans l'expérimentation de l'ANSM, sauf peut-être pour le CYP2E1.**

**Pas d'interaction attendue avec le THC (qui sera à préférer en cas de doute).**

- ✓ Extrapolation *in vitro-in vivo* pour la prédiction des interactions liées aux UGT avec les médicaments à base de CBD et/ou de THC.

L'article le plus pertinent est une étude récente de Nasrin 2021 (11) parce qu'il prend en compte l'effet des métabolites sur l'inhibition métabolique et la liaison non spécifique, selon une méthodologie proche de celle utilisée dans l'étude précédente sur les CYP450, en utilisant des microsomes de cellules recombinantes surexprimant les UGTs ou des microsomes humains. Une inhibition a été observée par le CBD contre l'activité de glucuronidation de UGT 1A9, 2B4, 1A6 et 2B7, avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> corrigées comprises entre 0.1 et 3 µM. Ces valeurs d'IC<sub>50</sub> se rapprochent des C<sub>max</sub> observés chez des patients traités par des fortes doses de CBD (400 – 800mg) mais sont 10 fois plus élevées que les concentrations attendues lors de l'expérimentation donc des interactions liées aux UGTs sont peu probables.

✓ **Induction enzymatique**

Concernant la possibilité de mécanismes d'induction des CYPs (qui conduirait à une augmentation du métabolisme de médicaments substrats et donc une perte d'efficacité), il est indiqué dans le EPAR Public Assessment report de l'Epidiolox (EMA/458106/2019) page 29, qu'aucune augmentation marquée de l'activité CYP1A2, 2C9 ou 3A4 n'a été détectée sur des microsomes traités à des concentrations de CBD allant jusqu'à 1 M (314 ng/mL). De plus, le potentiel du CBD pour l'induction du CYP2C19 a été étudié dans des hépatocytes humains de 3 donneurs en utilisant l'expression de l'ARNm comme critère d'évaluation. À 20 µM, 2 donneurs sur 3 présentent une induction à un niveau similaire à celui de la rifampicine (le contrôle positif). Les augmentations des niveaux d'expression de l'ARNm du CYP2C19 dans les hépatocytes humains ont été observées à 20 µM de CBD. Ceci est plus de 50 fois supérieur à l'exposition clinique et, par conséquent, cela n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Pas de données cliniques pour l'étude de l'induction enzymatique.

⇒ **Cette étude préalable nous a permis d'éclairer le risque d'interactions avec les médicaments anti-cancéreux à l'étude, détaillés ci-après.**

## **II. Hormonothérapie indiquée dans le cancer du sein**

### **1) Tamoxifène**

#### **A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques**

<b>Dose AMM</b>	<b>Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme</b>	<b>Transporteurs majeurs impliqués</b>	<b>Valeur de fraction libre (fu)</b>	<b>[C] observées chez patients (range ou IC95% ou CV%)</b>
20mg/j	CYP2D6-CYP3A4 → formation d'endoxifène et de 4-OH tamoxifène (métabolites actifs)	ABCB1, ABCC1, ABCC2		TAM: 117,2 ng/ml [13 - 221] ENDO: 14,8 ng/ml [0-33]

#### **❖ Etudes d'interactions in vitro:**

D'après l'étude d'interactions sur le CYP2D6 présenté au paragraphe I, il n'est pas attendu d'impact cliniquement pertinent sur le CYP2D6 ou le CYP3A4, impliqués dans le métabolisme du tamoxifène.

#### **❖ Etudes d'interactions in vivo:**

L'étude de Parihar 2020 (6) a évalué le risque d'interaction entre le CBD à 40 mg/j (correspondant à la dose moyenne utilisée dans l'expérimentation) et le tamoxifène. Il s'agit d'un case report sur une seule patiente sous tamoxifène depuis 6 ans.

Les concentrations plasmatiques d'endoxifène (métabolite actif) varient de 16 ng/ml à 19 ng/ml après arrêt du CBD, soit une augmentation de 19 % chez une patiente avec un statut métaboliseur ultrarapide. Aucune donnée n'est disponible pour le THC.

#### **⇒ Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données in vitro et in vivo**

Les études d'interaction *in vitro* suggèrent l'absence d'impact cliniquement pertinent du CBD à la dose prévue dans l'expérimentation sur les cytochromes du métabolisme du TAM (CYP3A4 et CYP2D6). Les données cliniques sont limitées à un case report et décrivent un impact limité du CBD sur les

concentrations du métabolite actif, endoxifène. L'impact des différents phénotypes CYP2D6, bien que ne faisant aujourd'hui l'objet d'aucune recommandation, faute de consensus, s'avère bien plus important sur le métabolisme du tamoxifène.

En effet, d'après l'étude de Puzkiel et al. 2019 (12), les concentrations d'endoxifène varient de 17.9 ng/ml [CI95% : 16-8 – 19] (métaboliseur rapide ou NM) à 3,5 ng/mL [CI95% : 0.1 – 6.9] (métaboliseur lent ou PM) soit une variation d'un facteur 5 (comparé au facteur 1.2 dans l'étude de Parihar), selon le phénotype 2D6 qui n'est aujourd'hui pas pris en compte chez les patientes traitées par tamoxifène.

Dans cette même étude (12), les inhibiteurs modérés du CYP2D6 entraînaient une diminution de 20% des taux d'endoxifène, cette diminution est semblable à celle observée dans l'étude de Parihar. Néanmoins, les inhibiteurs modérés du CYP2D6 ne font pas l'objet de contre-indication avec le tamoxifène à ce jour donc il n'y a pas de raison d'être plus restrictifs avec le CBD à dose faible.

## **B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques**

### ❖ **Etudes d'interactions *in vitro*:**

Les données expérimentales *in vitro* du cannabis (13) suggèrent un effet synergique antiprolifératif du THC et d'un mélange d'extraits de cannabinoïdes avec le tamoxifène, sur des lignées cellulaires de cancer mammaires RH+ (MCF-7 et T47D).

Par ailleurs, le TAM et ses métabolites 4OHTAM et endoxifène semblent moduler *in vitro* les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2, avec un rôle d'agoniste inverse (14,15). Cet effet pourrait potentiellement diminuer l'effet des cannabinoïdes.

### ❖ **Etudes d'interactions *in vivo*:**

Aucune donnée n'est confirmée *in vivo*.

#### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PD en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo***

Compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'interactions pharmacodynamiques des cannabinoïdes sur le tamoxifène.

## **C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et tamoxifène**

- ⇒ CBD : Interaction possible dans le sens d'une légère diminution des concentrations des molécules anticancéreuses actives : impact négligeable sur le bénéfice clinique au regard des fortes variations de concentrations observées dans la population générale donc **association possible avec +/- dosage** si disponible.
- ⇒ THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

## 2) Anti-aromatases : anastrozole, letrozole et exemestane

### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Inhibiteur de l'aromatase	Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	[C] observées chez patients (range ou IC95% ou CV%)
Anastrozole	1 mg/j	N-déalkylation (majoritaire) CYP3A4 / CYP2C8 UGT1A4 et UGT2B7	SLC38A7	34,2 ng/ml [0 -132,1] (16)
Letrozole	2.5 mg/j	CYP2A6(++) et CYP3A4		85,6 ng/ml [0 -349] (16)
Exemestane	25 mg/j	CYP4A11/CYP1A → 17-hydroxy-exemestane = métabolite actif mais concentration + activité négligeables (17) Puis CYP3A4 et UGT2B17 → formation métabolites inactifs	OATP1B1	4,1ng/ml [1.3 - 38.1] (16)

#### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

D'après l'étude d'interactions sur le CYP3A4, UGT2B7 présentée au paragraphe I, il n'est pas attendu d'impact sur le métabolisme des inhibiteurs de l'aromatase.

L'étude de Nasrin 2021 n'a pas inclus le CYP2A6 qui métabolise le létrozole.

Dans le document « MODULE 5 CLINICAL ASSESSMENT - Assessment Report de SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY » transmis par l'ANSM, il est noté page 12 : " In a published in-vitro human microsome study, (...) Inhibition of 33 - 36% was observed for CYP1A2, CYP2C8 and **CYP2A6**. The information on drug concentrations producing these levels of inhibition was not available."

Nous n'avons pas trouvé cette publication donc le potentiel inhibiteur du CBD sur le CYP2A6 et donc sur le métabolisme du létrozole reste inconnu.

#### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

Il n'existe à ce jour aucune étude clinique d'interactions entre THC et/ou CBD en association avec un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, letrozole ou exemestane). Il existe simplement un essai clinique en cours aux Etats-Unis étudiant l'effet antalgique du CBD sur les douleurs associées aux anti-aromatases (18).

Les effets de la consommation de marijuana sur la pharmacocinétique de la nicotine (substrat CYP2A6) a été évaluée chez 68 volontaires afro-américains, qui étaient tous de génotype CYP2A6\*1/\*1 (19). Il n'y avait aucun effet de la consommation de marijuana sur l'activité du CYP2A6 ou pharmacocinétique de la nicotinamide.

#### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo* :**

D'un point pharmacocinétique, pour le létrozole pour lequel le CYP2A6 est majoritaire, les données ne sont pas suffisantes pour écarter un effet inhibiteur du CBD sur le CYP2A6 donc il n'est pas impossible d'observer une augmentation des concentrations circulantes de létrozole, pour lesquelles il existe néanmoins déjà une forte variabilité inter-individuelle.

Les inhibiteurs de l'aromatase anastrozole et exemestane sont métabolisés par des plusieurs isoformes du CYP450 et/ou UGT qui ne seront pas ou peu impactés par la prise concomitante de THC et/ou CBD dans le cadre de l'expérimentation.

### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

#### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

Des données *in vitro* très préliminaires laissent entrevoir un effet « anti-aromatase » des phytocannabinoïdes en général et du CBD en particulier(19)(20). Après action du CBD, Almada (20)

observe une inhibition significative de l'augmentation de l'expression d'aromatase produite après stimulation et une diminution significative des concentrations en estradiol (20). Ces effets seraient en faveur d'une hypothétique synergie entre le CBD et les anti-aromatases. Par ailleurs, dans cette étude, les auteurs montrent que le CBD à 2 µM est capable d'inhiber 80% de l'activité aromatase ce qui suggère une activité anti-aromatase forte, très légèrement inférieure à celle de l'exemestane à 2µM (100%), un anti-aromatase utilisé en clinique (le THC à 2 µM inhibe quant à lui 25% de l'activité aromatase).

Pour mieux comprendre le mécanisme par lequel le CBD pourrait inhiber l'aromatase, Almada compare la simulation bio-informatique de la liaison du CBD à l'aromatase à celle de l'exemestane : l'affinité de liaison CBD/aromatase prédite informatiquement est forte et comparable à celle de l'exemestane/aromatase ( $\Delta G_{bind}$  identiques = -10,7 kcal/mol).

Selon l'auteur, le site de liaison du CBD à l'aromatase mettrait en jeu un acide aminé clé (Asp309), qui a déjà été décrit par l'équipe de DiNardo (21) comme important lors de la réaction d'aromatation de l'androstènedione en estrone ou de la testostérone en estradiol et pour la liaison de l'exemestane. Néanmoins l'interaction entre cet acide aminé et l'anastrozole, un autre anti-aromatase utilisé en clinique, ne serait pas nécessaire pour la liaison à l'aromatase.

❖ **Etudes d'interactions *in vivo***: l'effet du CBD sur l'efficacité des anti-aromatases n'a pas été étudié en clinique.

⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PD en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo* :**

- Les phytocannabinoïdes présenteraient une action anti-aromatase, plus marquée avec le CBD, qui irait dans le sens d'une synergie entre CBD et anti-aromatases.
- Le CBD diminuerait l'expression de l'aromatase et les concentrations en estradiol ce qui renforcerait l'effet bénéfique des anti-aromatases.
- Le CBD pourrait entrer en compétition avec l'exemestane au niveau du site de liaison à l'aromatase mais aucune donnée *in vitro* de binding ou *in silico* ne permettent de caractériser formellement la puissance de cette hypothétique interaction. L'absence de données de  $K_i$  du CBD sur l'aromatase ne permet pas d'écarter une éventuelle compétition entre l'exemestane et le CBD, qui dans ce cas pourrait aboutir à une diminution de l'activité anti-aromatase.
- Cette interaction serait moins forte vis-à-vis des anti-aromatases type anastrozole car il semble qu'ils ne se fixent pas sur le même acide aminé que le CBD sur l'aromatase.

D'un point de vue pharmacodynamique, le CBD pourrait i) soit augmenter l'effet anti-aromatase par ses propriétés, ii) soit diminuer la liaison entre l'anti-aromatase (exemestane principalement) et sa cible par compétition selon des données *in vitro*.

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et anti-aromatases

- ⇒ THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**
- ⇒ CBD: Interaction pharmacodynamique suspectée (données cliniques absentes ou limitées) dans le sens d'une diminution potentielle de l'effet du traitement anti K : **association à la discrétion de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique** (adjuvant/palliatif/...)
- ⇒ CBD/Létrozole : Interaction possible dans le sens d'une augmentation des concentrations de létrozole: pas de risque de perte de bénéfice clinique donc **association possible avec surveillance des effets indésirables** +/- dosage si disponible.

### III. Hormonothérapie indiquée dans le cancer de la prostate

#### 1) Abiratéronne

##### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Valeur de fraction libre (fu)	[C] observées chez patients (moyenne ± écart type)
1000 mg/j en une seule prise	CYP3A4, SULT2A1 UGT1A4, 3	L'Acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne ne sont pas substrats de Pgp.	>99% lié aux protéines plasmatiques (albumine et alpha 1 glyco -protéine) => fu <1%	SS Cmax: 226 ± 178 ng/ml (0,64µM)

##### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

D'après l'étude d'interactions sur les CYP présentée au paragraphe I, le pouvoir inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 *in vivo* semble incertain mais probablement limité aux doses utilisées dans l'expérimentation.

##### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

Aucune étude *in vivo* n'a évalué le risque d'interaction entre le CBD et Abiratéronne.

D'après l'étude clinique citée par Patsalos 2020, l'effet inhibiteur du CBD sur les substrats du CYP3A4, le midazolam et le clobazam, reste limité.

Par ailleurs, l'étude clinique « Impact on Abiraterone Pharmacokinetics and Safety: Open-Label Drug-Drug Interaction Studies with Ketoconazole and Rifampicin » (22) montre une augmentation de 9% de la Cmax et de 15% de l'AUC d'Abiratéronne (1000 mg/j) en présence de 400 mg de Ketoconazole.

De plus, Abiratéronne est métabolisé par plusieurs voies enzymatiques ce qui diminue l'impact de l'inhibition des CYP3A4 par le CBD sur sa PK.

Enfin, le RCP d'Abiratéronne (EMA), indique que les inhibiteurs forts des CYP3A4 n'ont pas d'effet cliniquement notable sur la PK d'Abiratéronne.

##### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo***

Risque faible d'interaction PK entre le CBD et Abiratéronne.

##### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interactions PD entre le CBD et Abiratéronne.

##### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et Abiratéronne

- ⇒ CBD : Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations d'Abiratéronne : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc **association possible avec surveillance des effets indésirables** +/- dosage si disponible.
- ⇒ THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

**En cas de doute de DDI avec Abiratéronne, le dosage plasmatique de ce dernier est disponible à l'hôpital Cochin et à l'Institut Curie.**

## 2) Enzalutamide

### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Valeur de fraction libre (fu)	[C] observées chez patients (moyenne ± écart type)
160 mg/j en une seule prise	métabolisation en métabolite actif et élimination par CYP2C8, CYP3A4	Enzalutamide n'est pas substrat de BCRP, P-gp, OATP1B1, B3.	97-98% lié à albumine <b>fu=1,7-2,8%</b>	SS Cmax Enzalutamide: 16,6 µg/ml / 11,3µM (cv = 23%) SS Cmax N-d-Enzalutamide: 12,7 µg/ml / 28,2 µM

#### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

Pas d'études DDI *in vitro* entre les cannabinoïdes et Enzalutamide.

Les simulations via un modèle PBPK (Assessment report du CBD (Epidyolex) page 66) et l'étude de Nasrin (1), le CBD n'inhibe pas l'activité catalytique des CYP2C8.

D'après l'étude d'interactions sur les CYP présentée au paragraphe I, le pouvoir inhibiteur du CBD sur le CYP3A4 *in vivo* semble incertain mais probablement limité aux doses utilisées dans l'expérimentation.

#### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

L'association d'Enzalutamide avec itraconazole (inhibiteur fort des CYP3A4), chez les volontaires sains, montre une augmentation de l'AUC d'Enzalutamide de 41% et pas de changement de Cmax.

Pas d'ajustement de dose préconisé avec les inhibiteurs forts des CYP3A4 (RCP).

#### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo***

Pas de risque d'interaction PK entre les cannabinoïdes et Enzalutamide.

### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interactions PD entre les cannabinoïdes et Enzalutamide.

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et Enzalutamide

⇒ CBD et THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

**En cas de doute de DDI avec Enzalutamide, le dosage plasmatique de ce dernier est disponible à l'hôpital Cochin.**

### 3) Apalutamide

#### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Valeur de fraction libre (fu)	[C] observées chez patients (moyenne ± écart type)
240 mg/j	métabolisation en métabolite actif par CYP2C8, CYP3A4	apalutamide et son métabolite actif N-desmethyl apalutamide sont substrats de P-gp ; non substrats de eBCRP, OATP1B1, 3	apalutamide 4,2% Métabolite actif 5,2%	Cmax Apalutamide: 6 µg/ml / 12,6µM (cv = 23%) Cmax N-d-Apalutamide: 5,9 µg/ml / 12,7 µM (cv = 18%)

##### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

Pas d'étude DDI *in vitro* entre les cannabinoïdes et Apalutamide.

Les simulations via un modèle PBPK (23), montre qu'il n'y a pas de changement majeur dans la PK d'Apalutamide et de son métabolite actif en présence des inhibiteurs forts des CYP3A4 et CYP2C8.

Pas de modification de la biodisponibilité de l'apalutamide par les inhibiteurs de P-gp.

P-gp ne limite pas l'absorption de l'apalutamide.

##### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

Les données d'une étude clinique chez les volontaires sains (23), montrent une augmentation de 68% de l'AUC d'Apalutamide en présence de gemfibrozil (inhibiteur de CYP2C8) et pas de changement d'exposition en présence d'itraconazole (inhibiteur fort CYP3A4).

##### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo***

Pas de risque d'interaction PK entre les cannabinoïdes et Apalutamide.

#### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interactions PD entre les cannabinoïdes et Apalutamide.

L'étude clinique chez les volontaires sains (PMID : 32338345) de la co-administration d'Apalutamide et des substrats des CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, P-gp, BCRP or OATP1B1, montre un risque de perte d'activité de ces médicaments.

#### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et Apalutamide

⇒ CBD et THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

## 4) Darolutamide

### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Valeur de fraction libre (fu)	[C] observées chez patients (moyenne ± écart type)
1200 mg/j	darolutamide majoritairement métabolisé par CYP3A4, glucuroconjugaison par UGT1A1	substrat de P-gp, BCRP	92% lié Fu = 8%	C <sub>max</sub> = 4,79 mg/L / 12 µM (cv = 30,9%)

#### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

Pas d'étude DDI *in vitro* entre cannabinoïdes et Darolutamide.

L'étude *in vitro* (24) montre que Darolutamide peut être administré avec les inhibiteurs du CYP3A4, P-gp, BCRP, sans un risque significatif d'interactions médicamenteuses.

#### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

Pas d'étude DDI *in vivo* entre cannabinoïdes et Darolutamide.

Les données d'une étude clinique de DDI de phase I chez les volontaires sains (24), montrent une augmentation de l'AUC du Darolutamide de 1,7 en présence d'itraconazole et une augmentation de la C<sub>max</sub> de 1,4.

Pas de risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatif.

#### ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo***

Risque très faible d'interaction PK entre les cannabinoïdes et Darolutamide.

### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interactions PD entre les cannabinoïdes et Darolutamide.

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et Darolutamide

- ⇒ CBD : Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations de darolutamide : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc **association possible avec surveillance des effets indésirables** +/- dosage si disponible.
- ⇒ THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

## 5) Analogues Gn-RH et Dégarelix

Les analogues de la Gn-Rh (gosérelina, triptoréline, leuproréline) ainsi que le dégarélix sont dégradées *in vivo* par des endopeptidases et n'ont pas d'interactions connues avec les déterminants cinétiques moléculaires d'intérêt pharmacologique (enzymes, transporteurs), à titre de substrats, inducteurs et inhibiteurs (25).

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et analogues Gn-RH et Dégarelix

- ⇒ THC et CBD : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

## 6) Cyprotérone

### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Dose AMM	Enzymes majeures impliquées dans le métabolisme	Transporteurs majeurs impliqués	Valeur de fraction libre (fu)	[C] observées chez patients (range ou IC95% ou CV%)
20mg à 300 mg/j	Hydroxylation, conjugaison Principalement CYP3A4		liaison 99% albumine	100 mg Concentration $239,2 \pm 114,2$ ng/ ml à $2,8 \pm 1,1$ heures Clairance $3,8 \pm 2,2$ ml/ min/ kg.

#### ❖ Etudes d'interactions *in vitro*:

D'après l'étude d'interactions sur le CYP3A4 présenté au paragraphe I, il n'est pas attendu d'impact cliniquement significatif sur le métabolisme du cyprotérone.

#### ❖ Etudes d'interactions *in vivo*:

Pas d'études *in vivo* sur l'interaction THC, CBD /cyprotérone

- ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PK en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo* :**  
Risque limité aux doses de CBD et THC utilisées dans l'expérimentation.

### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Aucune étude sur le risque d'interactions PD

- ⇒ **Conclusion sur le risque d'interactions PD en tenant compte des données *in vitro* et *in vivo* :**  
Pas de données

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et Cyprotérone

- ⇒ Risque faible d'interaction dans le sens d'une augmentation des concentrations de cyprotérone : pas de risque de perte de bénéfice clinique et marge thérapeutique élevée donc **association possible avec surveillance des effets indésirables** +/- dosage si disponible.
- ⇒ THC : Aucune interaction attendue aux concentrations utilisées dans l'expérimentation : **association possible**

## IV. Les immunothérapies (inhibiteurs de checkpoints)

### A. Evaluation du risque d'interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue entre le CBD ou le THC et les anticorps monoclonaux inhibiteurs de *check point* (CTLA-4, PD-1, PD-L1).

### B. Evaluation du risque d'interactions pharmacodynamiques

Il semble que les cannabinoïdes puissent jouer un rôle immunomodulateur en affectant la réponse immunitaire innée et acquise (26). Ils jouent sur la réponse innée en diminuant l'activité des cellules NK, des cellules dendritiques, la migration des neutrophiles et des macrophages et les actions de présentation de l'antigène et de phagocytose. Ils inhibent aussi activement l'inflammation (mécanisme majeur des réponses immunitaires innées). Cependant, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* montrent des effets contradictoires sur l'inflammation sûrement **spécifiques du tissu étudié et de la dose de cannabinoïde**.

Au niveau de la réponse acquise, ils influencent l'immunité humorale et cellulaire : ils peuvent jouer sur la prolifération et le nombre de cellules T, en polarisant la réponse cytokinique soit vers Th1 soit Th2. A forte dose, le THC est immunosuppresseur sur les cellules T et B et à faible dose, est observé un effet immunostimulant. Le CBD serait immunosuppresseur sur les Th2 et immunostimulant sur Th1.

Deux études cliniques ont été menées sur l'association Immunothérapie et cannabinoïdes contenant peu d'informations disponibles sur la nature des cannabinoïdes administrés.

La première étude rétrospective (27) montre chez 140 patients traités pour mélanome, cancer poumons non à petites cellules et carcinome rénal à cellules claires (89 nivolumab seul et 51 nivolumab+cannabis) :

- **Une réduction du taux de réponse** lors de l'association des deux 15.9% nivolumab-cannabis vs 37.5% nivolumab seul, ( $p=0.016$ , odds ratio 3.13)
- **pas de différence significative de PFS ou OS**

La seconde étude prospective (28) rapporte chez 102 patients consécutifs traités pour mélanome, cancer poumons non à petites cellules et carcinome rénal à cellules claires (68 immunothérapie et 34 immunothérapie +cannabis ; antiPD1 en monothérapie en bithérapie ou antiPDL1) :

- **Une diminution significative du délai de progression tumorale** (3.4 mois vs 13.1 mois,  $p=0.025$ ) **et de la survie globale** (6.4 mois vs 28.5 mois,  $p=0.00094$ ) sous cannabis
- **Une diminution des effets secondaires immunologiques** sous cannabis

Néanmoins, ces études monocentriques de petite taille sont méthodologiquement critiquables et notamment l'aspect confondant de l'utilisation de cannabinoïdes chez des patients symptomatiques et à pronostic plus sombre et l'absence de randomisation. Selon les auteurs, elles constituent néanmoins un avertissement. Pour mémoire, un article récent (29) a montré l'effet délétère des corticoïdes à forte dose utilisés en situation palliative, sur l'efficacité des inhibiteurs de check-points.

A ce jour, aucune interaction (chapitre 7 absent des *Prescription Information* ou PI) n'est mentionnée dans les mentions légales aux USA des 6 immunothérapies commercialisées (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab, durvalumab, avelumab).

### C. Recommandations du groupe de travail sur l'association cannabis médical et inhibiteurs de checkpoints

⇒ THC et CBD : Interaction pharmacodynamique suspectée (données cliniques absentes ou limitées) dans le sens d'une diminution potentielle de l'effet du traitement anti K : **association à la discrétion de l'oncologue en fonction de l'objectif thérapeutique** (adjuvant/palliatif/...)

### V. Evaluation du potentiel d'interaction médicamenteuse entre THC et CBD et médicaments utilisés en oncologie à partir des données de VIGIBASE®, la base de données de pharmacovigilance internationale de l'OMS (<https://who-umc.org/vigibase/>)

Pour compléter les données issues de la littérature en termes d'analyse spécifique des interactions médicamenteuses possibles, nous avons interrogé Vigibase® pour identifier les Individual Case Safety Reports (ICSR) pour lesquels le notificateur avait considéré l'évènement indésirable comme une interaction médicamenteuse (IAM). Le rapport complet est présenté en annexe 1.

Synthèse :

Parmi l'ensemble des ICSR rapportés comme « drug interaction » entre cannabinoïdes divers et autres substances, la majorité des effets concernent une majoration des effets neuropsychiques des cannabinoïdes, notamment avec d'autres substances sédatives.

Parmi les 2 cas (4 ICSR au total) impliquant l'évérolimus, un seul suggère une interaction pharmacocinétique avec fluctuation ces concentrations plasmatiques, mais avec des doses de cannabidiol très élevées (de 300 à 500 mg, soit 20 mg/kg/jour).

Un seul cas est rapporté avec le nivolumab (dans le cadre d'une étude observationnelle en cours), mais l'imputabilité disponible dans le rapport de cas exclut l'implication des substances pour l'effet « interaction ».

Enfin, dans les autres cas rapportant un terme d'interaction et d'inefficacité, seule l'interaction avec la warfarine (diminution de l'INR et nécessité d'augmenter la dose hebdomadaire), mais sans aucune information concernant la composition du Cannabis Sativa.

En conclusion, l'étude de Pharmacovigilance n'a pas permis d'identifier des cas cliniques répertoriés d'interaction associés à une baisse d'efficacité des traitements anti-cancéreux.

#### Conclusion générale :

Cette évaluation a pour but d'éclairer les médecins sur le risque d'interactions entre cannabis médical et médicaments anti-cancéreux mais s'appuie sur des données parcellaires, principalement *in vitro*, et parfois contradictoires. Il manque des données cliniques obtenues chez des patients pour corroborer ces prédictions. Dans la mesure du possible, nous encourageons l'ANSM et les centres participant à l'expérimentation à réaliser des dosages des médicaments anticancéreux (avant/ après traitement par cannabis), pour obtenir des données d'interactions en vie réelle.

Une information importante est qu'en cas de doute sur une association, il sera préférable d'utiliser le THC qui est peu impliqué dans les interactions impliquant le métabolisme.

## REFERENCES

1. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* déc 2021;49(12):1070-80.
2. Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, et al. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans. *J Addict Med.* 2015;9(3):204-10.
3. Foti RS, Rock DA, Wienkers LC, Wahlstrom JL. Selection of alternative CYP3A4 probe substrates for clinical drug interaction studies using in vitro data and in vivo simulation. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juin 2010;38(6):981-7.
4. Tod M, Nkoud-Mongo C, Gueyffier F. Impact of Genetic Polymorphism on Drug-Drug Interactions Mediated by Cytochromes: A General Approach. *AAPS J.* 1 oct 2013;15(4):1242-52.
5. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia.* 2020;61(9):1854-68.
6. Parihar V, Rogers A, Blain AM, Zacharias SRK, Patterson LL, Siyam MA-M. Reduction in Tamoxifen Metabolites Endoxifen and N-desmethyltamoxifen With Chronic Administration of Low Dose Cannabidiol: A CYP3A4 and CYP2D6 Drug Interaction. *J Pharm Pract.* 15 nov 2020;897190020972208.
7. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus - Leino - 2019 - American Journal of Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.15398>
8. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol Interacts Significantly with Everolimus—Report of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex. *Neuropediatrics.* déc 2019;50(6):400-3.
9. Oda K, Yamano K, Otsuka Y. In vitro–in vivo extrapolations to evaluate the effect of concomitant drugs on tacrolimus (FK506) exposure. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36(5):265-74.
10. Thai C, Tayo B, Critchley D. A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Pharmacokinetic Drug Interaction Trial to Investigate the Effect of Cannabidiol on the CYP1A2 Probe Caffeine in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(11):1279-89.
11. Nasrin S, Watson CJW, Bardhi K, Fort G, Chen G, Lazarus P. Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. *Drug Metab Dispos.* 1 déc 2021;49(12):1081-9.
12. Puszkiel A, Arellano C, Vachoux C, Evrard A, Le Morvan V, Boyer J-C, et al. Factors Affecting Tamoxifen Metabolism in Patients With Breast Cancer: Preliminary Results of the French PHACS Study. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2019;106(3):585-95.

13. Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E, et al. Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharmacol*. 1 nov 2018;157:285-93.
14. Prather PL, FrancisDevaraj F, Dates CR, Greer AK, Bratton SM, Ford BM, et al. CB1 and CB2 receptors are novel molecular targets for Tamoxifen and 4OH-Tamoxifen. *Biochem Biophys Res Commun*. 15 nov 2013;441(2):339-43.
15. Dobovišek L, Krstanović F, Borštnar S, Debeljak N. Cannabinoids and Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Treatment. *Cancers*. mars 2020;12(3):525.
16. Groenland SL, van Nuland M, Verheijen RB, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anti-Hormonal Drugs in Oncology. *Clin Pharmacokinet*. mars 2019;58(3):299-308.
17. fda. fda-exemestane.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/020753s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020753s020lbl.pdf)
18. University of Michigan Rogel Cancer Center. Phase 2 Trial of Cannabidiol (CBD) for Treatment of Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 mai [cité 15 déc 2021]. Report No.: NCT04754399. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754399>
19. Amaral C, Trouille FM, Almeida CF, Correia-da-Silva G, Teixeira N. Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER+ breast cancer cells: Impact on aromatase and steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juin 2021;210:105876.
20. Almada M, Amaral C, Oliveira A, Fernandes PA, Ramos MJ, Fonseca BM, et al. Cannabidiol (CBD) but not tetrahydrocannabinol (THC) dysregulate in vitro decidualization of human endometrial stromal cells by disruption of estrogen signaling. *Reprod Toxicol Elmsford N*. avr 2020;93:75-82.
21. Di Nardo G, Breitner M, Bandino A, Ghosh D, Jennings GK, Hackett JC, et al. Evidence for an Elevated Aspartate pKa in the Active Site of Human Aromatase\*. *J Biol Chem*. 9 janv 2015;290(2):1186-96.
22. Bernard A, Vaccaro N, Acharya M, Jiao J, Monbaliu J, De Vries R, et al. Impact on abiraterone pharmacokinetics and safety: Open-label drug–drug interaction studies with ketoconazole and rifampicin. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(1):63-73.
23. Van den Bergh A, Snoeys J, De Zwart L, Ward P, Lopez-Gitlitz A, Ouellet D, et al. Pharmacokinetic Drug–Drug Interaction of Apalutamide, Part 2: Investigating Interaction Potential Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2020;59(9):1149-60.
24. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, et al. Drug–Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1 déc 2019;44(6):747-59.
25. Sonesson A, Rasmussen BB. In Vitro and In Vivo Human Metabolism of Degarelix, a Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Blocker. *Drug Metab Dispos*. 1 juill 2013;41(7):1339-46.

26. Zaiachuk M, Pryimak N, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Cannabinoids, Medical Cannabis, and Colorectal Cancer Immunotherapy. *Front Med.* 2021;8:713153.
27. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *The Oncologist.* avr 2019;24(4):549-54.
28. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, Lewitus GM, Oz-Ari L, Jehassi A, et al. Cannabis Consumption Used by Cancer Patients during Immunotherapy Correlates with Poor Clinical Outcome. *Cancers.* sept 2020;12(9):2447.
29. Skribek M, Rounis K, Afshar S, Grundberg O, Friesland S, Tsakonas G, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mars 2021;145:245-54.

## ANNEXE 1

### EVALUATION DU POTENTIEL D'INTERACTION MEDICAMENTEUSE ENTRE THC ET CBD ET MEDICAMENTS UTILISES EN ONCOLOGIE A PARTIR DES DONNEES DE VIGIBASE®, LA BASE DE DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE DE L'OMS ([HTTPS://WHO-UMC.ORG/VIGIBASE/](https://who-umc.org/vigibase/) )

Pour compléter les données issues de la littérature en termes d'analyse spécifique des interactions médicamenteuses possibles, nous avons interrogé Vigibase® pour identifier les Individual Case Safety Reports (ICSR) pour lesquels le notificateur avait considéré l'évènement indésirable comme une interaction médicamenteuse (IAM).

VigiBase® est la base de données mondiale unique de l'OMS sur les effets secondaires potentiels signalés des médicaments. C'est la plus grande base de données de ce type au monde, avec plus de 28 millions de déclarations d'effets indésirables présumés de médicaments, soumises, depuis 1968, par les pays membres du Programme de Surveillance du Médicament de l'OMS. Elle est continuellement mise à jour avec les rapports entrants.

Outre ses outils de gestion des données et d'assurance qualité, le système VigiBase est relié à des classifications médicales et de médicaments telles que WHODrug, MedDRA, CIM-10 et WHO-ART. Ces classifications permettent une saisie, une récupération et une analyse structurées des données à différents niveaux de précision et d'agrégation, qui sont essentiels pour permettre une analyse efficace et précise.

Requête :

Vigibase® a été interrogée le 8 décembre 2021, en utilisant la classification MedDRA, avec le terme préférentiel (Preferred Term, PT) « Drug Interaction », et pour les substances suivantes identifiables dans la base (active ingredient, AI), recouvrant les synonymes des noms de fantaisie : « 8-Tetrahydrocannabinol (Active ingredient variant), Cannabidiol (Active ingredient variant), Cannabinol (Active ingredient variant), Cannabis sativa (Active ingredient variant), Delta(9)-tetrahydrocannabinolic acid (Active ingredient variant), Dronabinol (Active ingredient variant), Nabilone (Active ingredient variant), Maril (Trade name) ».

Nous n'avons pas établi de limite temporelle pour la date de début de requête, et pour assurer une informativité minimum des ICSR, nous avons retreint la requête aux ICSR pour lesquels l'âge et le sexe du patient concerné était renseigné.

La requête appliquée est présentée dans la table ci-dessous et a permis d'identifier 197 ICSR (les doublons étant normalement identifiés et supprimés dans les requêtes Vigibase).

**Table 1 : Critères de recherche dans VigiBase avec l'outil Vigilyze et nombre de cas identifiés au 8 décembre 2021**

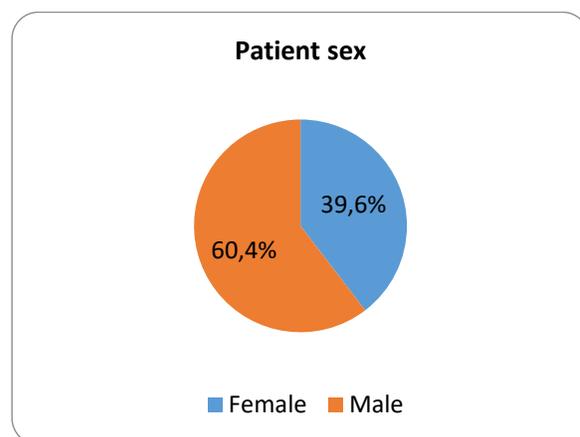
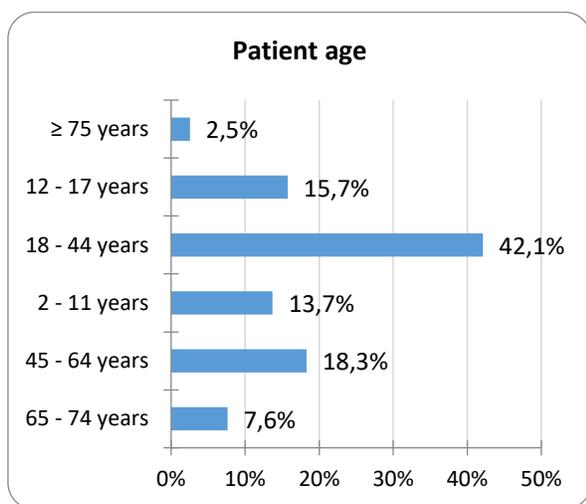
<b>Line listing export from VigiLyze</b>	
Dataset date	08/12/2021
MedDRA 24.1 (English)	
Global view	
<b>Search criteria</b>	

Drug:	8-Tetrahydrocannabinol (Active ingredient variant), Cannabidiol (Active ingredient variant), Cannabinol (Active ingredient variant), Cannabis sativa (Active ingredient variant), Delta(9)-tetrahydrocannabinolic acid (Active ingredient variant), Dronabinol (Active ingredient variant), Nabilone (Active ingredient variant), Maril (Trade name)
Reaction:	Drug interaction (PT)
Patient age:	0 - 27 days, 28 days to 23 months, 2 - 11 years, 12 - 17 years, 18 - 44 years, 45 - 64 years, 65 - 74 years, ≥ 75 years
Patient sex:	Female, Male
Ordered by:	VigiBase initial date descending
197 de-duplicated cases match your search	
197 cases exported	

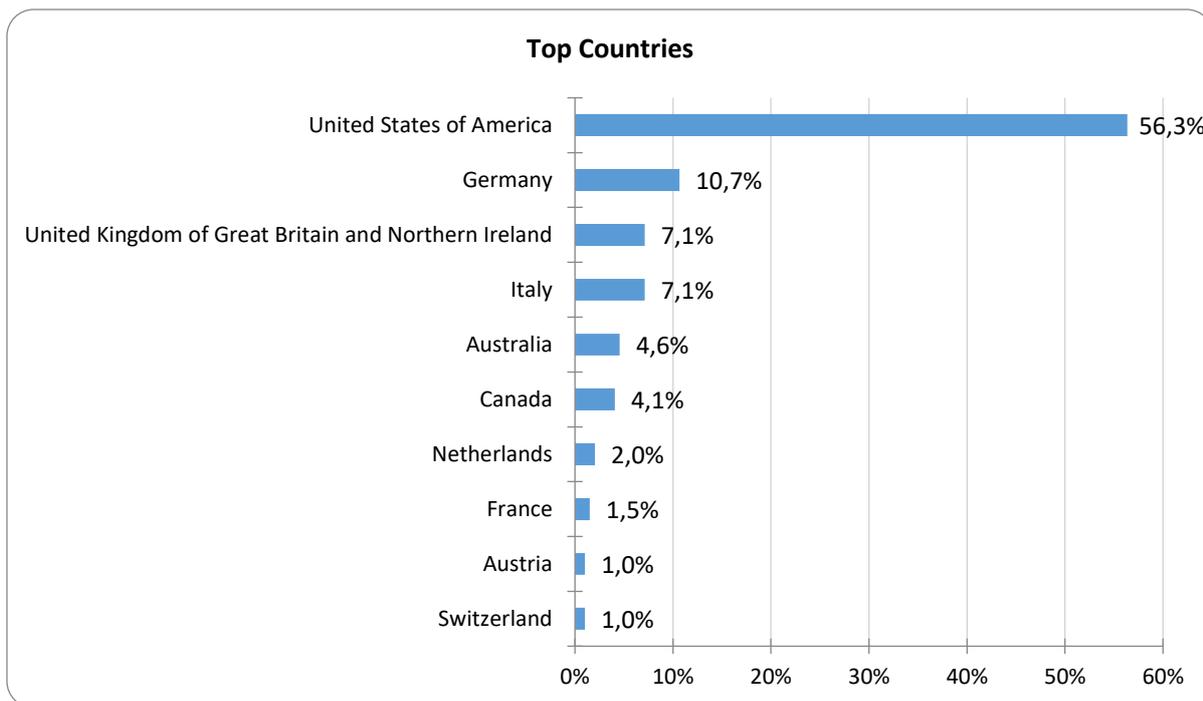
Après extraction des ICSR, les substances codées dans chaque ICSR ont été triées afin d'identifier les cas impliquant un médicament utilisé en oncologie, avec une attention particulière au tamoxifène, anti-androgéniques, antiaromatases, everolimus, immunothérapie. Les ICSR ont été relevés, que le médicament associé soit codé comme responsable ou concomitant dans l'interaction.

#### Résultats :

Au total, 197 ICSR ont été identifiés et extraits, correspondant à une majorité d'hommes (60%), la tranche d'âge des 18-44 ans étant la plus représentée.



Plus de la moitié des ICRS provenaient des USA, les premiers ICSR ayant été rapportés en 2004, et respectivement 19,3%, 21,3% et 11,7% des cas ayant été enregistrés dans Vigibase en 2019, 2020 et 2021. Au total, 65,5% (n=129) des cas étaient qualifiés de « grave », et 17,8% (n=35) mentionnaient un décès.



En termes de substances impliquées, était majoritairement mentionnée « Cannabis sativa » (table 2), et les principaux médicaments co-impliqués (considérés comme suspects-interagissant (S-I) ou concomitants (C) c'est-à-dire non impliqués dans l'effet rapporté) étaient principalement des benzodiazépines (clobazam, clonazepam, alprazolam), des antiépileptiques (lamotrigine, lacosamide, acide valproïque, levetiracetam) ; ou des opioïdes (methadone, morphine) (table 3).

**Table 2 : liste des cannabinoïdes (substances selon la classification WHODrug) identifiées comme impliquées dans les ICSR « drug interaction »**

Drug (WHODrug)	Count	Percentage
AI variant: 8-Tetrahydrocannabinol	10	5,1%
AI variant: Cannabidiol	78	39,6%
AI variant: Cannabis sativa	92	46,7%
AI variant: Dronabinol	17	8,6%
AI variant: Nabilone	2	1,0%

**Table 3 : liste des autres substances (selon la classification WHODrug) identifiées comme impliquées dans les ICSR « drug interaction » avec les cannabinoïdes (au moins rapportées 4 fois)**

<b>Top Co-reported active ingredients (WHODrug)</b>	<b>S/I</b>	<b>C</b>	<b>Total</b>	<b>S/I percentage</b>	<b>C percentage</b>
Al: Clobazam	37	10	47	18,8%	5,1%
Al: Lamotrigine	7	16	23	3,6%	8,1%
Al: Lacosamide	11	10	21	5,6%	5,1%
Al: Valproic acid	9	12	21	4,6%	6,1%
Al: Clonazepam	10	6	16	5,1%	3,0%
Al: Methadone	15		15	7,6%	0,0%
Al: Ethanol	12	2	14	6,1%	1,0%
Al: Morphine	13		13	6,6%	0,0%
Al: Warfarin	10	3	13	5,1%	1,5%
Al: Levetiracetam	3	10	13	1,5%	5,1%
Al: Alprazolam	10	2	12	5,1%	1,0%
Al: Quetiapine	4	8	12	2,0%	4,1%
Al: Cocaine	11		11	5,6%	0,0%
Al: Oxycodone	9	1	10	4,6%	0,5%
Al: Diazepam	8	2	10	4,1%	1,0%
Al: Pregabalin	8	2	10	4,1%	1,0%
Al: Omeprazole	3	7	10	1,5%	3,6%
Al: Topiramate	3	7	10	1,5%	3,6%
Al: Rufinamide	3	6	9	1,5%	3,0%
Al: Fentanyl	7	1	8	3,6%	0,5%
Al: Ibuprofen	5	3	8	2,5%	1,5%
Al: Olanzapine	5	3	8	2,5%	1,5%
Al: Paracetamol	4	4	8	2,0%	2,0%
Al: Risperidone	4	4	8	2,0%	2,0%
Al: Zonisamide	1	7	8	0,5%	3,6%
Al: Tacrolimus	6	1	7	3,0%	0,5%
Al: Duloxetine	6	1	7	3,0%	0,5%
Al: Sertraline	5	2	7	2,5%	1,0%
Al: Lorazepam	4	3	7	2,0%	1,5%
Al: Gabapentin	4	3	7	2,0%	1,5%
Al: Tramadol	3	4	7	1,5%	2,0%
Al: Zolpidem	2	5	7	1,0%	2,5%
Al: Acetylsalicylic acid		6	6	0,0%	3,0%
Al: Atorvastatin		6	6	0,0%	3,0%
Al: Codeine	6		6	3,0%	0,0%
Al: Brivaracetam	5	1	6	2,5%	0,5%
Al: Phenytoin	4	2	6	2,0%	1,0%
Al: Lithium	4	2	6	2,0%	1,0%
Al: Fluoxetine	4	2	6	2,0%	1,0%
Al: Trazodone	3	3	6	1,5%	1,5%

AI: Phenobarbital	2	4	6	1,0%	2,0%
AI: Furosemide	1	5	6	0,5%	2,5%
AI: Oxazepam	5		5	2,5%	0,0%
AI: Buprenorphine	5		5	2,5%	0,0%
AI: Escitalopram	4	1	5	2,0%	0,5%
AI: Carbamazepine	3	2	5	1,5%	1,0%
AI: Hydromorphone	3	2	5	1,5%	1,0%
AI: Perampanel	3	2	5	1,5%	1,0%
AI: Potassium		4	4	0,0%	2,0%
AI: Levothyroxine		4	4	0,0%	2,0%

Parmi les autres PT rapportés dans ces ICRS, on retrouvait majoritairement des termes relatifs à un effet toxique synergique, et principalement des termes relatifs à un effet sédatif (table 4).

Table 4 : principaux termes préférentiels rapportés (PT) en plus du PT « drug interaction ».

Top Co-reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Toxicity to various agents	34	17,3%
PT: Somnolence	33	16,8%
PT: Pulmonary oedema	17	8,6%
PT: Drug abuse	15	7,6%
PT: Seizure	13	6,6%
PT: Fatigue	10	5,1%
PT: Overdose	10	5,1%
PT: Pulmonary congestion	9	4,6%
PT: Drug ineffective	8	4,1%
PT: International normalised ratio increased	8	4,1%

Nous avons recherché parmi l'ensemble des 197 ICRS ceux qui incluaient, soit comme suspects, soit comme concomitants les différents médicaments retenus pour l'analyse. Nous n'avons identifié aucun cas mentionnant du tamoxifène, des antiaromatases ou des antiandrogéniques. Des cas ont été identifiés avec l'évérolimus, et de l'immunothérapie. Nous avons complété cette approche par une analyse des ICSR rapportant un PT « drug ineffective », pour vérifier si les conditions décrites pouvaient être compatibles avec une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

#### ICSR incluant l'évérolimus

Au total, 4 ICSR ont été identifiés, mais ils correspondent en réalité à deux cas uniques individuels traités par Epidiolex.

Le 1<sup>er</sup> cas everolimus (septembre 2020, Allemagne) concerne un garçon de 3 ans traité pour une sclérose tubéreuse complexe, avec comme association cannabidiol (Epidiolex, 120mg/j), lamotrogine, oxcarbazepine, les effets rapportés en lien avec l'interaction correspondant à l'apparition de convulsions et une diminution de la concentration des anticonvulsivants (amélioration des convulsions avec diminution de tous les médicaments sauf cannabidiol dont la dose n'est pas modifiée). L'évérolimus a été considéré comme concomitant, et aucune indication supplémentaire n'est donnée sur l'évolution du traitement (adaptation ?).

Le 2<sup>ème</sup> cas everolimus (janvier 2020, Allemagne) concerne une fillette de 6 ans, traitée par cannabidiol (Epidiolex, 200 mg/j) pour épilepsie focale et everolimus (indication inconnue) (considérés comme suspects dans l'interaction), avec lamotrigine, clobazam et lacosamide concomitants. Pour les deux médicaments en interaction, est rapporté le PT « ineffective for unapproved indication ». Ce cas est lié à une publication (*Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol Interacts Significantly with Everolimus- Report of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex. Neuropediatrics. 2019 JUL 16*), dont le résumé du cas est reproduit ci-dessous. Il s'agit comme pour le 1<sup>er</sup> cas de l'utilisation d'éverolimus pour sclérose tubéreuse complexe, avec traitement antiépileptique. Le résumé accessible (recopié ci-dessous, article non accessible) suggère que l'introduction de cannabidiol a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique d'éverolimus.

A 6.5-year-old female patient with a TSC2 mutation had been given everolimus (EVE) for 3 years for pharmaco-resistant focal epilepsy and for life-threatening, severe ventricular dysrhythmia. EVE had been started with daily dose of 0.15 mg/kg/day and was increased up to 0.6 mg/kg/day. Target blood trough levels of around 9 µg/L had been documented. Although EVE therapy revealed no effect on seizure activity, cardiac rhythm normalized completely. Thus, EVE was reduced to a dose of 0.3 mg/kg/day leading to stable blood trough levels of 4 to 5 µg/L. Due to refractory tonic seizures with a frequency of 1 to 4 per day, we initiated cannabidiol (CBD) treatment, raising it to a daily dose of 200 mg. After 6 weeks, the EVE blood trough levels rose to 12.0 µg/L. Although we halved the EVE dose, her EVE blood trough level continued increasing up to 16.0 µg/L.

The CBD dose was increased to 500 mg/day (20.4 g/kg/day), but EEG parameters and seizures failed to respond. Serum concentrations of EVE were unstable under the co-medication with CBD. Depending on the CBD dose, they varied between 1.7 and 12.3 µg/L, while EVE was always administered at the same dose.

Although never before reported, CBD and EVE appear to interact, due to the metabolic pathway through CYP 450 3A4. Although we detected no side effects in our patient, we strongly recommend drug monitoring using the combination of CBD with EVE to prevent harmful overdosing.

Le 3<sup>ème</sup> cas (décembre 2019, Allemagne) est en fait un doublon du 2<sup>ème</sup> cas, signalé par un autre laboratoire pharmaceutique, et fait référence à la même publication. Par rapport à la description du 2<sup>ème</sup> cas, l'éverolimus est précisé comme indiqué dans la sclérose tubéreuse complexe, et la description du traitement anticonvulsivant est plus détaillée.

Le 4<sup>ème</sup> cas (octobre 2019, Allemagne) est un autre doublon du cas précédent (selon l'année de déclaration l'enfant est âgée de 6 ou 7 ans). Dans cette version, la dose journalière de cannabidiol est indiquée à 500mg jour (médicaments concomitants : lamotrigine, propranolol, clobazam, lasocamide). Le détail du résumé de la publication indique clairement que la dose administrée de cannabidiol est passée de 200 à 500 mg/j, conduisant à une augmentation de la concentration en everolimus.

### **ICSR incluant le nivolumab**

Un seul cas a été identifié (1<sup>ère</sup> notification Mars 2021, Allemagne), et est associé à une étude clinique prospective (A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) With or Without Ipilimumab (BMS-734016) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Real Life Setting, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03455452).

Il s'agit d'un homme de 38 ans, traité par nivolumab (324 mg du 14/01 au 18/03 ; puis 480mg du 05/05 au 28/07) et ipilimumab (108 mg depuis le 14/01) et cannabidiol (3 gouttes/j depuis octobre 2020). Le salbutamol et du métamizole sont rapportés comme concomitants. Les effets rapportés en plus du

terme d'interaction sont fatigue, stéatose hépatique, gastrite et dysthyroïdie (hyper et hypo). L'information relative au terme « drug interaction » est codée « not related » dans la rubrique « causality assessment ». Enfin, le système d'identification des doublons dans Vigibase indique que 9 autres cas ultérieurs enregistrés sont liés à cet ICSR. Sans autre précision disponible, il n'apparaît pas pertinent de considérer ce cas comme une situation d'interaction.

#### **ICSR incluant un PT « drug ineffective »**

Au total, 9 ICRS ont été identifiés avec ce descripteur, dont les 3 doublons correspondant à la description de l'interaction observée chez la fillette de 6-7 ans traitée par everolimus et cannabidiol à forte dose (200 à 500 mg/j) avec une fluctuation de la concentration d'évérolimus.

Les 6 autres cas (tous USA, et transmis par des laboratoires pharmaceutiques) sont brièvement décrits ci-dessous :

Le 1<sup>er</sup> ICSR, enregistré dans Vigibase en 2011, mais initialement rapporté en 2004, concerne un homme de 57 ans, traité par warfarine (pour FA depuis 2003) et cannabis sativa (forme ?) avec une diminution de l'INR (PT) depuis l'introduction du cannabis. Aucune autre information n'est disponible, à part l'augmentation nécessaire de la dose hebdomadaire de warfarine.

Le 2<sup>ème</sup> cas, notifié en 2011 mais survenu en 2009, concerne un homme de 55 ans traité par esomeprazole (80 mg/j depuis 5 ans) pour ulcère gastrique et dronabinol (3 toutes les 6 heures) pour fibromyalgie, avec effets rapportés : drug interaction, drug ineffective, et colon cancer. Le délai d'apparition est indiqué de 2 mois après le début du dronabinol, et de un jour après l'augmentation de la dose de dronabinol à 5mg toutes les 6 heures. Les deux médicaments ont été arrêtés sans autre information sur la nature clinique de l'interaction rapportée, mais les informations disponibles suggèrent l'inefficacité du dronabinol.

Le 3<sup>ème</sup> cas, notifié en 2014 concerne un homme de 26 ans, présentant des troubles pénien et testiculaires lors de l'utilisation de cannabis sativa (récréatif ?) avec de l'ibuprofène (substances codées en interaction et « drug ineffective »), du sildénafil (suspect pour les troubles pénien et testiculaires et « drug ineffective »), et de l'olanzapine concomittant. En l'absence d'information complémentaire, il n'est pas pertinent de retenir ce cas comme une interaction.

Le 4<sup>ème</sup> cas, notifié en 2015 concerne un homme de 66 ans, avec une interaction rapportée entre ledipasvir-sofosbuvir et cannabis sativa et ribavirine, avec de effets « drug abuse » et « drug ineffective, sans précision sur les modalités, ni l'évolution, à l'exception de la notion d'arrêt et de reprise de ribavirine. En l'absence d'information complémentaire, il n'est pas pertinent de retenir ce cas comme une interaction.

Le 5<sup>ème</sup> cas, notifié en 2020 par un homme de 70 ans, concerne une interaction entre prégabaline (pour névralgie) et cannabis sativa (douleur chronique), avec finastéride, zolpidem, et tamsulozine en concomitants, rapportant comme effet attaque de panique, anxiété, convulsions et perte d'autonomie. Malgré l'arrêt de la prégabaline, les effets ont persisté, évoquant principalement les effets indésirables de la prégabaline, potentiellement majoré par la prise de cannabis sativa (pas de précision sur l'arrêt ou non).

Le 6<sup>ème</sup> cas, notifié en 2020, concerne une femme de 62 ans, avec une interaction rapportée entre fluoxétine (dépression), cannabis sativa (douleur), tramadol (lombalgie) et cocaïne (douleur), plus de l'ibuprofène (lombalgie) rapporté en concomittant. Les effets rapportés sont attribués à toutes les substances, avec agitation, vertiges, inefficacité, toxicité, et insuffisance rénale, ces effets étant plus ou moins tous liés aux substances associées.

Synthèse :

Parmi l'ensemble des ICSR rapportés comme « drug interaction » entre cannabinoïdes divers et autres substances, la majorité des effets concernent une majoration des effets neuropsychiques des cannabinoïdes, notamment avec d'autres substances sédatives.

Parmi les 2 cas (4 ICSR au total) impliquant l'évérolimus, un seul suggère une interaction pharmacocinétique avec fluctuation ces concentrations plasmatiques, mais avec des doses de cannabidiol très élevées (de 300 à 500 MG, soit 20 mg/kg/jour).

Un seul cas est rapporté avec le nivolumab (dans le cadre d'une étude observationnelle en cours), mais l'imputabilité disponible dans le rapport de cas exclut l'implication des substances pour l'effet « interaction ».

Enfin, dans les autres cas rapportant un terme d'interaction et d'inefficacité, seule l'interaction avec la warfarine (diminution de l'INR et nécessité d'augmenter la dose hebdomadaire), mais sans aucune information concernant la composition du Cannabis Sativa.