

	Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 20.03.2020 Date version actuelle: 09.06.2020	Version 1.2
Rédacteur : M. El Biali		Révisé et approuvé par : B. Broers, C. Samer, J. Desmeules, groupe guidelines COVID	
<h2>Cannabinoïdes et COVID-19 : évaluation pharmacologique</h2>			

A retenir :

- Le système endocannabinoïde possède un effet modulateur sur le système immunitaire mais les personnes prenant des agonistes cannabinoïdes ne sont pas considérées comme immunosupprimées.
- Aucune étude n'est actuellement à disposition concernant l'incidence et l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 (COVID-19) en cas de prise d'agonistes cannabinoïdes.
- Recommandations :
 - Par principe de précaution, il semble prudent de ne pas augmenter une consommation non médicale d'agonistes cannabinoïdes durant la durée de la pandémie à SARS-CoV-2 (COVID-19) et de limiter celle-ci autant que possible, en particulier sous forme inhalée, en raison du risque de complications respiratoires.
 - Le partage d'un joint doit être évité car il constitue un moyen potentiel de transmission du virus.
 - La poursuite ou l'arrêt d'agonistes cannabinoïdes prescrits à des fins thérapeutiques sera discutée au cas par cas avec le médecin prescripteur selon la balance bénéfice-risque individuelle de chaque patient.

Contexte général

Dans le cadre de l'actuelle discussion concernant une éventuelle association entre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) et une aggravation des symptômes lors de virose ou d'infection bactérienne et de la nécessité d'éviter cette classe médicamenteuse dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2 (COVID-19), il a été évoqué, sur la base de données in vitro, qu'un des mécanismes impliqués serait une inhibition de l'hydrolase à sérine (FAAH), responsable de la dégradation de l'anandamine (AEA), un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde, par les AINS. Cette hypothèse est fondée sur la supposition que les endocannabinoïdes pourraient être impliqués dans l'aggravation des infections bactériennes – notamment lors de sepsis (1).

La question se pose donc de savoir si l'anandamine et le reste du système endocannabinoïde joue effectivement un rôle dans la gravité des infections virales ou bactérienne, et si la consommation de cannabis ou de produits dérivés/synthétiques pourrait également accroître ce risque.

Organisation du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est composé d'endocannabinoïdes, d'enzymes de synthèse et de dégradation des endocannabinoïdes, dont la FAAH, et des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 qui sont largement distribués dans l'organisme, notamment au niveau du système immunitaire. Les récepteurs cannabinoïdes sont activés par différents ligands, qui peuvent être soit endogènes, comme les endocannabinoïdes, lipides endogènes dérivés de l'acide arachidonique, soit exogènes comme les phytocannabinoïdes (présents dans le cannabis et produits dérivés) ou les composés de synthèse. Environ 60 phytocannabinoïdes sont synthétisés par la plante cannabis sativa, dont le composant

psychoactif principal est le THC. Les endocannabinoïdes les plus étudiés sont l'anandamine (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). L'arachidonyl-2-chloroethanolamide (ACEA) est un agoniste cannabinoïde de synthèse (2).

Système endocannabinoïde et système immunitaire

La large expression du récepteur CB2 au niveau du système immunitaire et dans une moindre mesure du CB1 laisse supposer que ces récepteurs cannabinoïdes puissent moduler la fonction du système immunitaire. Par ailleurs, l'AEA et la 2-AG peuvent moduler l'inflammation sans liaison forcément à leurs récepteurs mais en raison de leur structure d'acide arachidonique qui en fait des précurseurs de lipides anti-inflammatoires (2).

Selon une série d'études chez l'animal, l'activation du CB1 est importante pour le développement d'une réponse immunitaire innée efficace lors d'infection bactérienne alors que l'activation du CB2 prévient la survenue de dommages supplémentaires liés à l'inflammation durant un sepsis (2), avec notamment une mortalité plus élevée et des concentrations de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) plus importantes en cas de sepsis chez les souris n'exprimant pas le CB2 comparées à celles exprimant ce récepteur (3). Il est ainsi postulé que le système endocannabinoïde pourrait être utilisé comme cible thérapeutique pour le traitement du sepsis (2). En effet, l'activation du CB2 diminue les lésions pulmonaires septiques chez les souris en favorisant l'autophagie par l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires (4). En outre, il a été démontré in vitro que l'activation sélective du CB2 modulait la migration des monocytes (5, 6) et inhibait le TNF- α de manière dose-dépendante (6). Il pourrait jouer un rôle dans les maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (5) ou la sclérose en plaques (6).

En cas d'infection virale, notamment par HIV ou virus de Theiler (un virus murin de la famille des picornavirus), les études in vitro et in vivo indiquent une suppression de la production des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires en lien avec l'AEA et le 2-AG (2). En cas d'infection à RSV, le CB2 permettrait de réduire les signes d'infection en modulant le système immunitaire dans un modèle murin (7). Par ailleurs, un polymorphisme génétique du CB2 (CBQ63R) a été associé avec une augmentation du risque d'hospitalisation chez les enfants infectés par le RSV (7).

Chez la souris, l'administration d'un agoniste du CB1 diminue les complications pulmonaires en cas d'infection à RSV, alors que l'administration d'un antagoniste du CB1 conduit à une accumulation de cellules immunitaires dans les espaces péribronchiques et périvasculaires par rapport au groupe contrôle et exacerbe l'atteinte pulmonaire (8).

Chez l'humain, peu d'études ont examiné les associations possibles entre le système endocannabinoïde et la réponse immunitaire. Par exemple, un polymorphisme génétique du CB2 (CBQ63R), qui réduit la réponse maximale aux endocannabinoïdes pour le CB2 (9), a été associé à un risque accru d'hospitalisation chez les jeunes enfants infectés par le RSV (n = 83), avec un risque deux fois plus important de développer une infection aiguë sévère des voies respiratoires chez les enfants porteurs de l'allèle Q (OR = 2,148 ; IC à 95 % : 1,09-4,22) et un risque accru, multiplié par trois, chez les porteurs du génotype QQ (OR = 3,28 ; IC à 95 % : 1,22-8,71) (7).

Cannabis, dérivés du cannabis et système immunitaire

L'administration de phytocannabinoïdes dans les modèles expérimentaux révèle des résultats contradictoires. Ainsi, des études datant des années 70 chez la souris ont montré une plus grande létalité lorsque des endotoxines bactériennes étaient administrées conjointement à du THC comparé à une administration seule (10). Des études in vitro et animales plus récentes suggèrent au contraire que des extraits de *Cannabis sativa* auraient une activité bactéricide sur des bactéries gram positives et gram négatives ainsi que sur certains champignons (2, 11).

Le cannabidiol (CBD), un phytocannabinoïde, inhibe la migration des macrophages murins in vitro et in vivo en activant le CB2 de manière dose-dépendante (12). Des nombreuses études in vitro et in vivo, conduites exclusivement sur des rongeurs, suggèrent que le CBD possède des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires dues soit à une inhibition directe de certaines cellules, notamment microgliales, innées, et cellules T, soit par induction de l'apoptose de cellules régulatrices, telles que les cellules T régulatrices ou les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (13).

Une consommation quotidienne de cannabis à long terme a été associée avec une progression de la fibrose en cas d'hépatite C (2). L'ACEA, qui est un agoniste relativement sélectif pour le CB1, conduit à une facilitation de la réplication virale de l'hépatite C in vitro sur des cultures d'hépatocytes en lien avec une surexpression de CB1 et des taux de 2-AG plus élevés (14).

Concernant le THC, il a été associé à la présence d'une plus grande quantité de virus HSV extracellulaires in vitro et, in vivo, à une mortalité augmentée chez les souris et cochons souffrant d'infection HSV vaginale (2). Le THC a également été associé à une augmentation de la réplication virale HIV et de la charge virale à influenza dans des modèles animaux (2).

Chez l'humain, l'usage de cannabis n'a pas conduit une réduction du nombre de CD4 périphérique ni à une perte du contrôle virologique HIV selon des études transversales (15). Une étude pilote chez des volontaires sains (N=10) a montré qu'une dose unique de 30 mg de CBD, que ce soit sous forme hydro- ou liposoluble, a conduit à une diminution significative du TNF dans des monocytes du sang périphérique stimulés avec un lipopolysaccharide bactérien 90 minutes après l'administration, ce qui n'était pas le cas dans les cellules non stimulées ou pour la production d'IL-10 (16). Dans un essai en double aveugle contrôlé par placebo, testant l'efficacité d'une solution orale de CBD 20 mg/kg/jour contre placebo pendant 14 semaines pour traiter les crises pharmacorésistantes du syndrome de Dravet chez 120 enfants et jeunes adultes, le groupe CBD a montré une augmentation non significative du nombre d'infections des voies respiratoires supérieures et d'épisodes de fièvre par rapport au groupe placebo (11 % contre 8 % et 15 % contre 8 % respectivement) (9).

Infection à SARS-CoV-2

A ce jour, aucune étude scientifique n'a évalué le rôle des endocannabinoïdes, du cannabis ou de produits dérivés dans l'aggravation d'une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). Il n'existe pas non plus de données épidémiologiques disponibles concernant l'incidence du COVID-19 chez les personnes consommant des cannabinoïdes à des fins médicales ou non. Il a été évoqué, notamment dans les recommandations du gouvernement français concernant le COVID-19 et la prise d'alcool, de tabac et de drogues, que la consommation de produits inhalés, tels que le cannabis ou le tabac, peuvent favoriser l'apparition de toux et ainsi augmenter de transmission du virus, notamment en cas d'infection asymptomatique, de même qu'intensifier les symptômes respiratoires du COVID-19. Par ailleurs, le cannabis pouvant entraîner une baisse de la vigilance, sa consommation est à même d'aggraver les symptômes centraux du COVID-19, comme fatigue et confusion (17). Enfin, le partage d'un joint peut constituer un vecteur de contamination et favoriser la transmission du virus, et devrait être évité.

Un impact possiblement positif de la nicotine (prise parfois en combinaison avec du cannabis) sur le décours du COVID-19 a été récemment suggéré et, bien que cette hypothèse soit sujette à débat et nécessite ne plus amples investigations dans des études cliniques de qualité, ceci pourrait constituer un facteur de confusion potentiel dans l'évaluation du lien entre consommation de cannabis et COVID-19 (18).

Références :

1. RAPPORT D'EXPERTISE: INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. Marseille: CRPV Tours – CRPV Marseille 2019 26/3/2019.
2. Hernandez-Cervantes R, Mendez-Diaz M, Prospero-Garcia O, Morales-Montor J. Immunoregulatory Role of Cannabinoids during Infectious Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24(4-5):183-99.
3. Gui H, Sun Y, Luo ZM, Su DF, Dai SM, Liu X. Cannabinoid receptor 2 protects against acute experimental sepsis in mice. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:741303.
4. Liu AP, Yuan QH, Zhang B, Yang L, He QW, Chen K, et al. Cannabinoid receptor 2 activation alleviates septic lung injury by promoting autophagy via inhibition of inflammatory mediator release. *Cell Signal*. 2020 May;69:109556.

5. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Mar;294(3):H1145-55.
6. Malfitano AM, Laezza C, Bertini S, Marasco D, Tuccinardi T, Bifulco M, et al. Immunomodulatory properties of 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxamide derivative VL15. *Biochimie*. 2017 Apr;135:173-80.
7. Tahamtan A, Samieipoor Y, Nayeri FS, Rahbarimanesh AA, Izadi A, Rashidi-Nezhad A, et al. Effects of cannabinoid receptor type 2 in respiratory syncytial virus infection in human subjects and mice. *Virulence*. 2018 Jan 1;9(1):217-30.
8. Tahamtan A, Tavakoli-Yaraki M, Shadab A, Rezaei F, Marashi SM, Shokri F, et al. The Role of Cannabinoid Receptor 1 in the Immunopathology of Respiratory Syncytial Virus. *Viral Immunol*. 2018 May;31(4):292-8.
9. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-20.
10. Bradley SG, Munson AE, Dewey WL, Harris LS. Enhanced susceptibility of mice to combinations of delta 9-tetrahydrocannabinol and live or killed gram-negative bacteria. *Infect Immun*. 1977 Aug;17(2):325-9.
11. Farha MA, El-Halfawy OM, Gale RT, MacNair CR, Carfrae LA, Zhang X, et al. Uncovering the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis. *ACS Infect Dis*. 2020 Mar 13;6(3):338-46.
12. Sacerdote P, Martucci C, Vaccani A, Bariselli F, Panerai AE, Colombo A, et al. The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol*. 2005 Feb;159(1-2):97-105.
13. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020 Mar 1;5(1):12-31.
14. Lu T, Newton C, Perkins I, Friedman H, Klein TW. Role of cannabinoid receptors in Delta-9-tetrahydrocannabinol suppression of IL-12p40 in mouse bone marrow-derived dendritic cells infected with *Legionella pneumophila*. *Eur J Pharmacol*. 2006 Feb 17;532(1-2):170-7.
15. Costiniuk CT, Jenabian MA. Cannabinoids and inflammation: implications for people living with HIV. *AIDS*. 2019 Dec 1;33(15):2273-88.
16. Hobbs JM, Vazquez AR, Remijan ND, Trotter RE, McMillan TV, Freedman KE, et al. Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults. *Phytother Res*. 2020 Mar 8.
17. Javelot H, Llorca PM, Drapier D, Fakra E, Hingray C, Meyer G, et al. [Informations on psychotropics and their adaptations for patients suffering from mental disorders in France during the SARS-CoV-2 epidemic]. *Encephale*. 2020 May 3.
18. Propper RE. Does Cigarette Smoking Protect Against SARS-CoV-2 Infection? *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 30.