



HAL
open science

Troubles de l'usage du cannabis dans une population de consommateurs de cannabidiol

Marc Moinas

► **To cite this version:**

Marc Moinas. Troubles de l'usage du cannabis dans une population de consommateurs de cannabidiol. Psychiatrie et santé mentale. 2019. dumas-02376194

HAL Id: dumas-02376194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02376194>

Submitted on 22 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS
ANNEE 2019

N° de thèse : 2019 - 106

TROUBLES DE L'USAGE DU CANNABIS DANS UNE POPULATION DE CONSOMMATEURS DE CANNABIDIOL

Thèse présentée et soutenue publiquement le **16/09/2019**

Pour obtenir le diplôme d'État de

Docteur en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Psychiatrie

Par

Monsieur MOINAS Marc

Née le 20/02/1988

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

JUGES

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

Madame le Professeur Claire ANDREAJK

Monsieur le Docteur Olivier BALEDEMENT

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Psychiatrie Adultes

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et soyez assuré de ma plus profonde considération.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Avec gentillesse et disponibilité, vous avez accepté d'estimer ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILÉ

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédopsychiatrie)

Coordonnateur du DES de psychiatrie

Vous m'honorez en évaluant ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et soyez assuré de ma plus profonde considération.

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Avec gentillesse et disponibilité, vous avez accepté d'estimer ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

Monsieur Olivier BALEDENT

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable de l'unité de traitement de l'image

Médecine nucléaire et traitement de l'image

Avec gentillesse et disponibilité, vous avez accepté d'estimer ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

Psychiatrie Adultes

Par ta disponibilité et tes encouragements, tu m'as permis de mener à bien ce travail. Je t'adresse mes plus vifs remerciements et l'expression de mon plus profond respect.

REMERCIEMENTS

Je voulais remercier à nouveau le Professeur DERVAUX pour le temps qu'il m'a accordé et la patience dont il a fait preuve malgré mes tâtonnements divers et ma flagrante inexpérience dans le domaine de la recherche.

Je tenais également à remercier une nouvelle fois mon directeur de thèse, Bernard ANGERVILLE, pour tout ce temps passé à me relire, à m'accompagner et à soigner, sans trop le dire, mes troubles anxieux exacerbés par la rédaction de ce travail.

Je remercie aussi ceux d'entre mes collègues, et pour certains amis, qui m'ont épaulé à grand renfort d'humour et de conseils avisés.

J'aimerais aussi remercier mes parents et ma belle-famille pour leur indéfectible soutien, leur prévenance et leur écoute inconditionnelle.

Par-dessus tout, j'aimerais remercier une actrice de l'ombre, une bienfaitrice silencieuse (mais parfois bavarde) qui me porte et supporte depuis tant d'années. Ma compagne, ma tendre moitié, je te dois ma persévérance et ce que tu m'inspires de courage. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible. Merci.

Table des matières

RÉSUMÉ.....	12
1 INTRODUCTION	14
1.1 Le cannabidiol.....	14
1.1.1 Historique et contexte	14
1.1.2 Potentiel thérapeutique	15
1.1.3 Tolérance et effets indésirables.....	16
1.1.4 Statut légal.....	17
1.1.5 Produits de consommation courante contenant du cannabidiol.....	19
1.2 Le cannabidiol et les troubles de l'usage du cannabis	20
1.2.1 Les troubles de l'usage du cannabis	20
1.2.2 TUC et options thérapeutiques actuelles.....	22
1.2.3 Études évaluant les effets du cannabidiol dans les TUC	23
1.2.4 Mécanismes d'action du cannabidiol dans les troubles de l'usage du cannabis : hypothèses actuelles	25
1.3 Contexte et justification de l'étude	28
1.4 Objectifs de l'étude	28
2 MÉTHODES	29
2.1 Sujets.....	29
2.2 Outil.....	29
2.2.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	29
2.2.2 Caractéristiques des consommations de CBD.....	29
2.2.3 Motifs de consommation de CBD	30
2.2.4 Fréquence et ancienneté des consommations de cannabis	30
2.2.5 Critères DSM-5 du trouble de l'usage du cannabis.....	30
2.2.6 Symptômes de sevrage.....	31
2.3 Procédures	31
2.4 Statistiques	31
2.5 Éthique	32
3 RÉSULTATS	33
3.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	33
3.2 Caractéristiques des consommations de CBD.....	33
3.3 Motifs de consommation de CBD	34
3.4 Prévalence et sévérité des TUC	35

3.4.1	Prévalence et sévérité des TUC dans notre échantillon.....	35
3.4.2	Comparaison avec les données de l'étude NESARC-III.....	36
3.5	Évolution des consommations de cannabis.....	37
3.6	Perception des symptômes de sevrage	38
3.6.1	En fonction de la sévérité du TUC.....	38
3.6.2	En fonction du motif « Diminuer une sensation de manque en cannabis »	38
4	DISCUSSION.....	39
4.1	Principaux résultats de l'étude	39
4.2	Hétérogénéité des produits de consommation courante à base de CBD	41
4.3	Limites de l'étude	42
4.3.1	Effectif de sujets	42
4.3.2	TUC et recherche de comorbidités	42
4.3.3	Représentativité de la population étudiée	42
4.3.4	Recueil par un auto-questionnaire	42
4.4	Perspectives	43
5	CONCLUSIONS	44
	BIBLIOGRAPHIE	45
	Annexe 1 – Critères DSM-5 du trouble de l'usage du cannabis.....	54
	Annexe 2 – Réponse par email de la CNIL	55

RÉSUMÉ

Titre : Troubles de l'usage du cannabis dans une population de consommateurs de cannabidiol

Introduction : Le cannabidiol (CBD) est l'un des deux principaux cannabinoïdes actifs contenus dans le cannabis avec le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). D'après certains auteurs, l'usage de cannabis serait fréquent parmi les consommateurs de CBD. Pourtant, aucune étude n'a recherché la prévalence de troubles de l'usage du cannabis (TUC) dans cette population. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des TUC (critères DSM-5), l'impact et les motifs de consommation de CBD dans un échantillon de consommateurs de CBD et de cannabis.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale descriptive auprès de consommateurs de CBD et de cannabis, dans cinq boutiques spécialisées des Hauts-de-France (Amiens, Lille, Saint-Quentin, Noyon et Abbeville) de janvier à mai 2019. Les variables ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire, comprenant les critères DSM-5 et les motifs de consommation.

Résultats : 36 consommateurs de CBD et de cannabis ont été inclus (âge moyen : $31,25 \pm 7,46$ ans ; sex-ratio : 3,5). 89 % (n=32) des sujets de notre étude ont présenté un TUC (léger (31 %), moyen (34 %) et grave (34 %)). 68% (n=22) des sujets n'ont pas modifié leur consommation de cannabis après consommation de CBD ($p=0,05$). 69 % (n=25) des sujets ont rapporté des motifs de consommation du CBD liés à des problèmes de sommeil, d'anxiétés ou de sensation de manque en cannabis.

Conclusions : Les résultats de notre étude ont suggéré une prévalence élevée de TUC parmi les consommateurs de CBD et de cannabis, ainsi qu'un usage fréquent du CBD à but d'automédication, sans modification notable des consommations de cannabis.

Mots-clés : troubles liés à l'usage du cannabis, cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol, automédication, consommateurs

ABRÉVIATIONS

CBD : Cannabidiol

THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol

TUC : Trouble de l'usage du cannabis

NESARC-III : National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III

NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

CAST : Cannabis Abuse Screening Test

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

HAS : Haute Autorité de santé

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

MILDECA : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

FDA : Food and Drug Administration

CSA : Controlled Substances Act

CJUE : Cour de Justice européenne

ATV : Aire tegmentale ventrale

1 INTRODUCTION

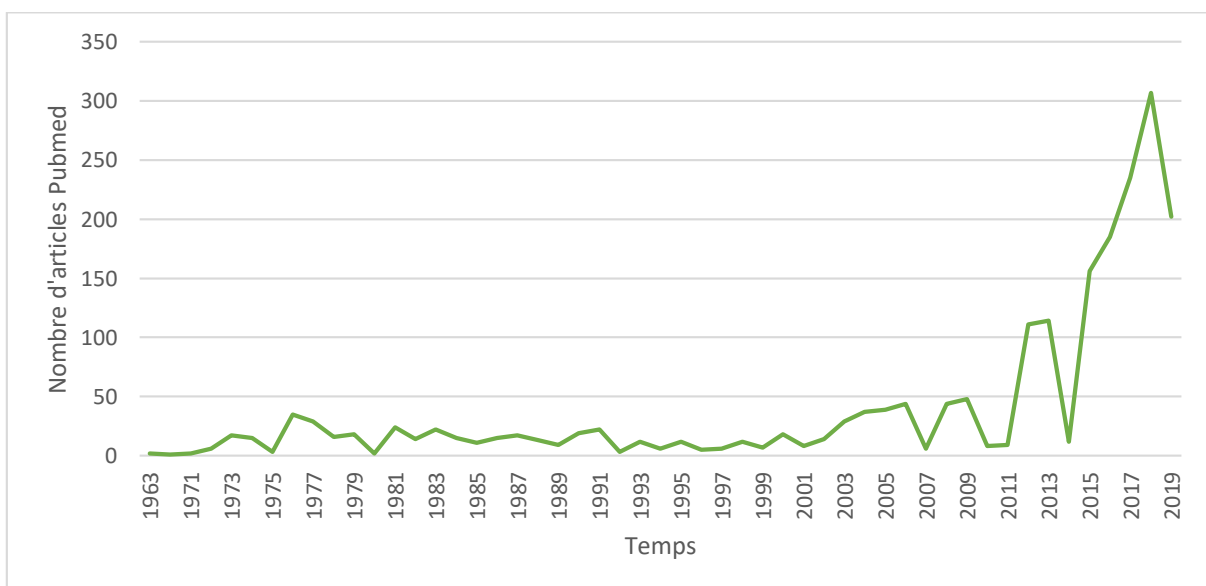
1.1 Le cannabidiol

1.1.1 Historique et contexte

Le cannabidiol (CBD) est l'un des nombreux phytocannabinoides contenus dans la plante *C. sativa*, l'une des espèces de plantes à fleurs du genre *Cannabis*, aussi appelé chanvre cultivé ou textile. Le CBD en est le deuxième principal composant, après le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Contrairement au THC, le CBD est dépourvu d'effet psychotomimétique. Il a été isolé initialement en 1940, avec une première vague d'intérêt scientifique et une caractérisation de sa structure dans les années 1960, avec les travaux de Gaoni et Mechoulam (1–3). Dans les années 1990, la découverte du système endocannabinoïde a relancé la recherche autour du CBD (4).

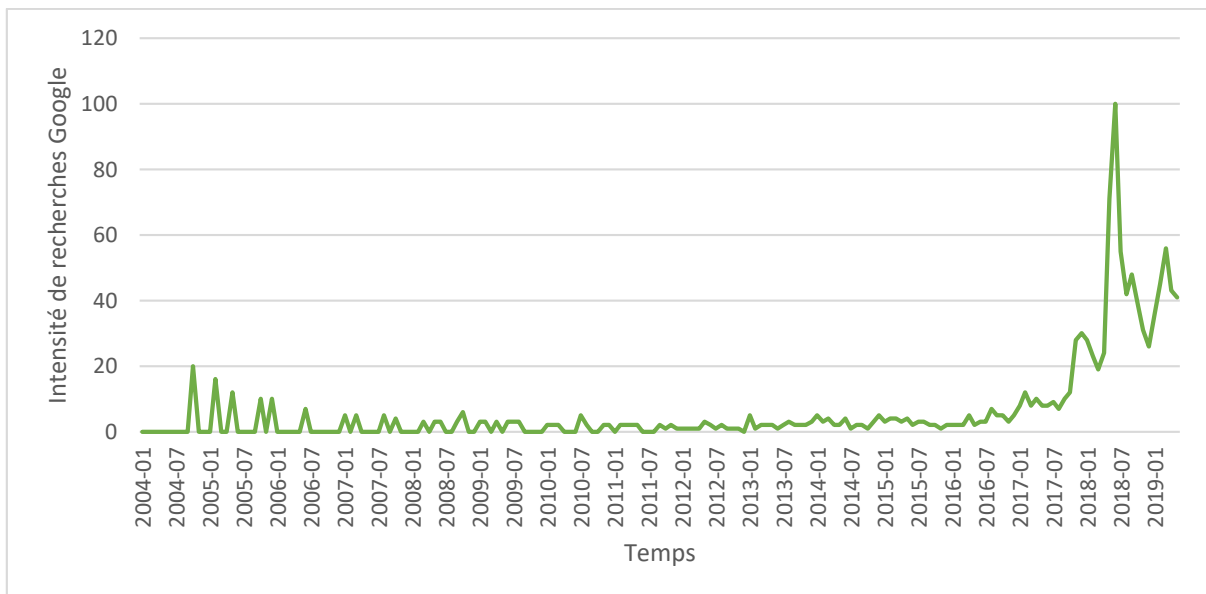
Depuis les années 2000, l'intérêt de la communauté scientifique pour le CBD n'a cessé d'augmenter, comme le souligne l'évolution du nombre d'articles référencés dans la base de données Pubmed (Figure 1).

Figure 1. Évolution du nombre d'articles Pubmed contenant le mot clé cannabidiol.



Pour la population générale, l'intérêt pour les produits de consommation courante contenant du CBD a également gagné en ampleur. Certains auteurs estiment qu'aux USA, leur vente pourrait atteindre un montant de 1,9 milliard de dollars en 2020 (1). Ces produits à base de CBD existent en divers conditionnements, dont parmi d'autres, sous forme d'huile, d'e-liquide, de complément alimentaire, de fleur, de miel, de comprimé ou encore de pommade (6–8). L'intensité des recherches effectuées sur le site Google au sujet du CBD a explosé depuis 2017 (Figure 2).

Figure 2. Évolution de l'intensité de recherches Google Trends contenant le mot clé cannabidiol en France.



1.1.2 Potentiel thérapeutique

Les études précliniques et cliniques ont suggéré de nombreuses propriétés thérapeutiques au CBD, dont des effets anxiolytiques, antipsychotiques et anticonvulsivants (1,9–11).

Concernant l'anxiété, les dernières avancées chez l'animal concernant le CBD ont permis de souligner des actions diverses anxiolytiques, panicolytiques, anti-compulsives et sur la réduction de l'expression d'une peur conditionnée (1). Chez l'homme, le CBD a notamment montré une diminution de l'anxiété dans un contexte de simulation de prise de parole en public, mais son potentiel anxiolytique est encore discuté (12,13).

Concernant les psychoses, plusieurs études utilisant des modèles animaux de schizophrénie ont suggéré un potentiel antipsychotique, avec notamment une amélioration de la cognition et des symptômes négatifs (11,14). D'autres études réalisées chez l'homme ont également souligné le potentiel antipsychotique du CBD (15,16). Une revue de 2019 a confirmé les données prometteuses concernant le CBD, mais a aussi rappelé la nécessité de davantage d'études quant à son utilisation dans la schizophrénie (12).

Concernant l'épilepsie, le CBD a montré une activité antiépileptique dans plusieurs modèles animaux, avec une réduction de la sévérité des crises (10,11). L'efficacité du CBD dans les crises d'épilepsie réfractaires a été confirmée chez l'homme (12).

1.1.3 Tolérance et effets indésirables

Plusieurs études se sont intéressées aux potentiels effets secondaires du CBD chez l'homme. Il n'a été retrouvé aucune modification de l'apport alimentaire, pas d'induction de catalepsie, pas d'impact sur les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, tension artérielle et température corporelle) ni sur le transit gastro-intestinal et pas d'altération des fonctions psychomotrices ou psychologiques.

Au contraire, d'autres études rapportaient une inhibition du métabolisme hépatique des médicaments et la diminution de certains transporteurs de médicaments (8,11,17).

Des données plus récentes ont confirmé le profil d'innocuité favorable du CBD. Il a été rapporté des modifications de l'appétit, une asthénie et des diarrhées comme principaux effets indésirables. Un meilleur profil d'effets secondaires du CBD a été souligné, en comparaison à la plupart des autres médicaments. Il a été décrit une bonne tolérance même à des doses pouvant atteindre 1500 mg/jour (18).

L'usage du CBD a donné lieu à des recommandations de prudence, notamment dans le cas d'une co-administration avec d'autres traitements. La qualité du produit contenant le CBD a été aussi discutée, car pouvant être variable selon sa provenance et le respect ou non de réglementations (19).

1.1.4 Statut légal

1.1.4.1 En Europe et aux USA

En juin 2018, l’OMS a rendu un rapport recommandant que les préparations à base de CBD pures ne soient pas placées sous contrôle international. L’OMS a justifié sa décision par l’absence de propriétés psychoactives du CBD et par le fait qu’aucun cas d’abus ou de dépendance ne soit rapporté concernant cette substance. Ces recommandations devaient être soumises en mars 2019 au vote de la Commission des stupéfiants des Nations Unies, mais le vote a été pour l’instant reporté (20–22).

Le rapport de 2019 de l’Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) a rappelé que la politique agricole commune de l’Union européenne (UE) subventionne la culture de certaines variétés de chanvre à des fins industrielles à condition que la teneur en THC ne dépasse pas 0,2 %. Au niveau national, les limites peuvent être comprises entre 0 % et 0,3 %. D’après l’OEDT, les différences de cadre législatif autour du CBD dans les pays de l’UE soulèvent de nombreuses questions de réglementation, tant au niveau de l’UE qu’au niveau national. Certains pays de l’UE considèrent les produits à faible teneur en THC comme pouvant donner lieu à des sanctions pénales. D’autres pays y voient un médicament ne pouvant être vendu sans autorisation et quelques-uns classent ces produits dans une catégorie ne nécessitant pas d’autorisation pour être commercialisée. Au total, 18 des 28 pays de l’UE ont autorisé des médicaments contenant des dérivés phytocannabinoïdes, sans par ailleurs autoriser officiellement le cannabis à visée thérapeutique (23–25).

Concernant les USA, la réglementation sanitaire est régie par la Food and Drug Administration (FDA) par le biais d’une loi fédérale, le Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Le statut juridique d’une substance est également conditionné par la loi sur les substances contrôlées, le Controlled Substances Act (CSA). L’évolution du statut du cannabidiol s’est accélérée depuis 2018, avec notamment l’approbation par la FDA de l’Epidiolex. En décembre 2018, la loi agricole Farm Bill a supprimé le chanvre industriel (*Cannabis Sativa L.*) de la liste du CSA, le rendant ainsi légal dans l’ensemble des USA, sous réserve d’un taux de THC inférieur à 0.3%. L’amendement Rohrabacher-Farr, en vigueur depuis 2014, permet aux différents États de mettre en œuvre leurs propres lois sur l’utilisation de cannabis à des fins médicales. Dans chaque État, l’utilisation des constituants de *Cannabis sativa* à des fins thérapeutiques est donc permise sans intervention fédérale, tant que les États possèdent leurs propres lois et que les produits sont cultivés dans cet État sans être acheminés d’un pays à l’autre. En mai 2019, la FDA a tenu une

audition publique afin de recueillir des avis sur la sécurité des produits dérivés du cannabis et sur les nouvelles stratégies de réglementation à adopter. Le cadre législatif aux USA est donc amené à encore évoluer dans les mois à venir (5,12,26).

Actuellement, le statut juridique des produits non approuvés par la FDA fluctue selon l'origine du CBD et l'État de consommation. Il faut ajouter à cela qu'il est difficile de vérifier si la teneur en THC d'un produit est bien inférieure à 0.3% (12).

La plupart des discussions d'un point de vue législatif mêlent des données à la fois sur les produits de consommation courante contenant du CBD, le cannabis à visée thérapeutique et certains médicaments contenant des cannabinoïdes. Au total, 33 États des USA sur 51 ont autorisé le cannabis à visée thérapeutique ou certains médicaments contenant des cannabinoïdes (dont le CBD) (23,24).

1.1.4.2 En France

En janvier 2018, le réseau français de prévention des addictions RESPADD (association à but non lucratif engagée dans la prévention et la prise en charge des addictions) a tenu une première concertation sur la vaporisation du CBD. L'avis définissait les produits contenant du CBD (dépourvus de THC et hors médicament) comme « produits de consommation courante » et ne pouvant bénéficier d'allégations thérapeutiques. Concernant l'e-liquide au CBD, des recommandations étaient formulées sur les caractéristiques du produit (dont une concentration de CBD de 2 à 100 mg/ml et une absence de THC et de nicotine) sur le conditionnement en flacon (dont un bouchon de sécurité enfant et l'inscription de la concentration en CBD sur l'étiquette) et sur les modalités de vente (dont une vente déconseillée aux mineurs, aux femmes enceintes et aux non-fumeurs en bonne santé) (27).

En juin 2018 et devant l'apparition sur le marché français de nombreux produits dérivés du CBD, la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a piloté un groupe de travail pour clarifier la réglementation. Les auteurs de ce travail ont rappelé la dérogation existant pour l'usage de chanvre à des fins industrielles et commerciales dans divers domaines (textile, papeterie, cosmétique, alimentation humaine, etc.). Dans ce cadre, l'utilisation de certaines variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes est autorisée sous 3 conditions cumulatives. Premièrement, la variété de chanvre doit figurer dans la liste citée par l'arrêté modifié du 22 août 1990 du code de la santé publique. Deuxièmement,

seules les graines et les fibres peuvent être utilisées. L'utilisation des fleurs est interdite. Troisièmement, la teneur en THC de la plante doit être inférieure à 0.2%. Il est à noter que dans le produit fini, la présence de THC est interdite, quel qu'en soit le taux. Les auteurs réaffirmaient qu'aucune vertu thérapeutique ne pouvait être revendiquée par les vendeurs de produits contenant du CBD (6,28,29).

Ces éléments ont été récemment illustrés par plusieurs affaires, dont le procès en 2018 des dirigeants de la société KANAVAPE pour exercice illégal de la médecine et de la pharmacie. L'affaire a été portée devant la Cour de Justice européenne (CJUE), dans l'attente d'une éventuelle jurisprudence (30).

1.1.5 Produits de consommation courante contenant du cannabidiol

Les produits de consommation courante contenant du CBD sont à distinguer des médicaments contenant des cannabinoïdes. Deux médicaments comportant du CBD dans leur composition existent actuellement sur le marché. Le nabiximol (Sativex®), avec un ratio THC/CBD à 1,08, possède une AMM en France depuis 2014 pour les symptômes liés à la spasticité dans la sclérose en plaques, mais reste inaccessible en pharmacie du fait de difficultés d'entente sur son prix. L'Epidyolex®, contenant du CBD, possède une AMM aux USA depuis 2018 et une ATU dans plusieurs pays européens, dont la France, pour le traitement des épilepsies réfractaires chez l'enfant. D'autres médicaments comme l'Arvisol® font actuellement l'objet d'essais cliniques (23,31–33).

Les produits de consommation courante contenant du CBD ne sont pas non plus à confondre avec les préparations à usage médical à base de cannabis. Ces préparations sont effectuées à partir de *C. sativa*, contenant un ratio THC/CBD variable et délivrées sur ordonnance médicale. La législation concernant les préparations à usage médical à base de cannabis varie selon les pays. Un projet d'expérimentation en France est en cours de discussion. Certains pays importent ces produits, tandis que d'autres les produisent localement (22,34,35)

Le tableau ci-dessous récapitule les nuances entre ces différents produits. Notre étude ne s'est intéressée qu'aux produits de consommation courante contenant du CBD (Tableau 1).

Tableau 1. Médicaments à base de cannabinoïdes, préparation à usage médical à base de cannabis et produits de consommation courante contenant du CBD.

Source : ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), HAS (Haute Autorité de santé)

	Dénomination	Statut en France
Médicament contenant du CBD	Cannabidiol (Epidyolex®)	ATU nominative
Médicament contenant du CBD et du THC	Nabiximol (Sativex®) Ratio THC/CBD = 1,08	AMM mais non commercialisé
Médicaments contenant du THC synthétique	Dronabinol (Marinol®)	ATU nominative
	Nabilone (Cesamet®)	Pas d'AMM
Préparation à usage médical à base de cannabis C. sativa	Préparation magistrale ou standardisée à base de cannabis brut Ratio THC/CBD variable	Projet d'expérimentation en cours de discussion
Produits de consommation courante contenant du CBD	Marques diverses et conditionnements divers (huile, e-liquide, herbe, pommades...)	Autorisation pour les plantes avec taux de THC inférieur à 0,2% (et 0% dans le produit fini)

1.2 Le cannabidiol et les troubles de l'usage du cannabis

1.2.1 Les troubles de l'usage du cannabis

1.2.1.1 Définition selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)

Le trouble de l'usage du cannabis (TUC) est défini comme un mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins 2 des 11 critères décrits dans le DSM-5, durant une période de 12 mois. Le niveau de sévérité est apprécié selon le nombre de symptômes

présents, léger (présence de 2 à 3 symptômes), moyen (présence de 4 à 5 symptômes) ou grave (présence de 6 symptômes ou plus) (36).

1.2.1.2 Prévalence des troubles de l'usage du cannabis

Aux USA, le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) a réalisé plusieurs grandes études épidémiologiques, dont la plus récente en 2012-2013. Cette étude, la National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III), a porté sur l'alcool et les affections apparentées, dont le TUC. L'étude a sondé 36309 personnes de 18 ans et plus, à l'aide du programme d'entretien AUDADIS-5 basé sur les critères diagnostiques du DSM-5 (37). La prévalence de consommateurs de cannabis dans les 12 derniers mois était de 9,5 % (38). La prévalence de TUC (selon les critères DSM-5) dans les 12 derniers mois était de 2,54 % (avec 1,38 % légers, 0,59 % moyens et 0,57 % graves) (39).

En France, l'usage du cannabis n'a cessé de progresser ces dernières années. En 2017 et à l'occasion du Baromètre santé, 44,8 % des sujets français de 18 à 64 ans (contre 33 % en 2010) ont déclaré avoir expérimenté le cannabis au cours de leur vie, avec une nette prédominance masculine (53 % d'hommes pour 37 % de femmes). Les usagers réguliers (au moins dix consommations au cours des 30 derniers jours) ont également augmenté de 1,9 % en 2000 à 3,6 % en 2017. Les sujets de 18-25 ans ont été les plus concernés avec 8,4 % d'usagers réguliers (40).

L'usage quotidien de cannabis était en hausse en 2017 par rapport au précédent Baromètre santé. De même, la part des usagers dans les 12 derniers mois ayant un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance (examiné à l'aide du questionnaire Cannabis Abuse Screening Test (CAST)) a augmenté à 25 %. Ces usagers à risque ont représenté 3 % des sujets de 18 à 64 ans (40).

À notre connaissance, aucune étude épidémiologique en France comparable à l'étude américaine NESARC n'a évalué la prévalence effective des TUC (selon les critères DSM-5).

1.2.2 TUC et options thérapeutiques actuelles

Plusieurs pistes ont été étudiées pour la prise en charge des TUC. Concernant les psychothérapies, une combinaison d'approches (notamment la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie de renforcement de la motivation et la gestion des imprévus) semblerait être une solution plus efficace pour réduire la fréquence et la quantité d'utilisation de cannabis. En revanche, les effets sur le maintien de l'abstinence au cannabis sont apparus pour l'instant plus limités (41–44).

Concernant les pharmacothérapies, il n'existerait actuellement pas de traitement réellement efficace pour le TUC (45–47). Pourtant, de nombreuses options pharmacologiques ont été étudiées :

- Plusieurs traitements existant pour d'autres indications ont été étudiés pour la prise en charge des troubles de l'usage du cannabis. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs à action mixte, la buspirone et le bupropion auraient peu d'intérêt pour le traitement de la dépendance au cannabis. Concernant la gabapentine et la N-acétylcystéine, d'autres études seraient nécessaires (46).
- Le dronabinol (Marinol®), une forme synthétique du THC, est commercialisé dans plusieurs pays dont la France pour le traitement des formes résistantes de douleurs neuropathiques. Le dronabinol a pu diminuer les symptômes de sevrage du cannabis, mais n'a pas réduit le taux de rechute (48–51).
- Le nabilone (Cesamet®), un analogue synthétique du THC, est commercialisé dans plusieurs pays pour le traitement des nausées induites par les chimiothérapies. Malgré des résultats encourageants, notamment sur les symptômes de sevrage du cannabis, l'efficacité du nabilone sur le taux de rechute resterait encore à étudier (52–55).
- Le nabiximol (Sativex®), un traitement incluant du CBD et du THC (pour un ratio THC/CBD à 1,08) est commercialisé pour les symptômes liés à la spasticité dans la sclérose en plaques. Même si une réduction des symptômes de sevrage du cannabis a été retrouvée, les données actuelles concernant le maintien d'une réduction de consommation à long terme sont restées non significatives (56–58).
- Le rimonabant, un agoniste inverse du récepteur CB1, a été étudié pour son action sur les comportements de consommation de substances (notamment pour le cannabis,

l'alcool et la nicotine) et sur la rechute dans des modèles animaux et humains (59–61). Le rimonabant a également fait l'objet de recherches sur ses propriétés anorexigènes dans le cadre du traitement de l'obésité, mais devant un risque d'effets indésirables psychiatriques (dépression, anxiété, risque accru de suicide), il s'est avéré ne pas être un traitement viable (62).

Dans ce contexte, de nombreuses études se sont intéressées aux effets potentiels du CBD dans l'addiction au cannabis.

1.2.3 Études évaluant les effets du cannabidiol dans les TUC

1.2.3.1 Chez l'animal

Les premières études effectuées dans les années 1970 sur des lapins, des souris et des rats, ont rapporté un blocage de certains effets du THC (dont la catatonie et l'agressivité) par l'administration de CBD (2,63). Chez le rat, l'interaction entre THC et CBD a également été recherchée au niveau des taux sériques de corticostérogène, sans retrouver de différence significative (64).

Dans les années 1980, d'autres études se sont intéressées aux propriétés anxiolytiques et sédatives du CBD en comparaison au THC (65,66). Certains auteurs ont notamment utilisé un labyrinthe en croix surélevé pour étudier l'anxiété chez la souris, en mesurant le temps passé par le rongeur dans la partie cachée du labyrinthe. Il s'agit d'un test couramment employé pour étudier les comportements anxieux en préclinique, en s'appuyant sur l'aversion naturelle des rongeurs pour les espaces ouverts. Dans le cas d'une administration de CBD, le temps passé par la souris dans le bras ouvert était plus important qu'avec le THC et similaire à celui avec le diazépam, considéré alors comme agent anxiolytique de référence (67).

Le CBD administré avec du THC, a pu également moduler certains effets du THC, notamment la dysphorie (68,69). À contrario, d'autres auteurs ont retrouvé chez le rat une potentialisation des effets psychoactifs du THC par le CBD (70).

1.2.3.2 Chez l'homme

Les premières études sur l'action du CBD par rapport au THC ont suggéré une atténuation de l'anxiété et des effets psychotomimétiques induits par le THC grâce à l'adjonction de CBD (71,72). Un traitement par CBD a pu également réduire les symptômes paranoïaques et les troubles cognitifs (notamment impliquant la mémoire épisodique) provoqués par le THC (73,74). Une autre étude a retrouvé une atténuation des effets néfastes du THC sur la mémoire lors de la consommation d'un cannabis à forte teneur en CBD (75). La consommation d'un cannabis à forte teneur en CBD pourrait également réduire les propriétés de renforcement positif du THC, mais les données sont contradictoires selon les études (76,77). Par ailleurs, des études de cas ont retrouvé une réduction des consommations de cannabis et des symptômes de sevrage après l'adjonction de CBD (78,79).

Des données obtenues par IRM cérébrale ont également retrouvé des effets opposés entre CBD et THC au niveau des fonctions cérébrales (80).

Les preuves chez l'homme de l'impact bénéfique du CBD dans l'intoxication, le sevrage, la prévention de la rechute et la dépendance au cannabis sont encore au stade préliminaire (81). Les études portant sur l'usage du CBD pur sont peu nombreuses et les preuves de son efficacité sont limitées. Des investigations supplémentaires par des essais précliniques et cliniques sont nécessaires (45).

Cinq essais cliniques étudiant les propriétés du CBD dans le cadre des TUC sont actuellement référencés sur le site Clinicaltrials :

- Un essai de phase I (NCT03102918) dont le recrutement est terminé, par Hill et al. et l'hôpital McLean, pour évaluer l'efficacité de l'Epidyolex par voie orale pour réduire la consommation de cannabis, dans un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. Les résultats ont été publiés le 25/01/2019. L'étude a inclus 10 patients (5 sous 800 mg Epidyolex et 5 avec placebo) durant 6 semaines. Le groupe Epidyolex a présenté une moyenne d'inhalations de cannabis autodéclarées de $26,72 \pm 26,96$ contre $5,256 \pm 4,34$ dans le groupe placebo. Les auteurs ont conclu qu'en raison de la faible taille de l'échantillon, il faudrait inclure davantage de sujets pour pouvoir tirer de cette étude des conclusions définitives (82).

- Un essai de phase II (NCT02044809) dont le recrutement est terminé, par l'University College de Londres, pour évaluer pendant 4 semaines la dose la plus efficace de CBD par voie orale (200, 400 ou 800 mg) et son efficacité pour la réduction de la consommation de cannabis, dans un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. Les résultats sont en attente de publication (83).
- Un essai de phase II (NCT02083874) dont l'avancée du recrutement est inconnue, par Weltman et al. et l'université de New South Wales, pour évaluer l'efficacité du CBD par voie orale dans la gestion du sevrage du cannabis, dans un essai clinique avec un groupe unique et sans randomisation. Les résultats sont en attente de publication (84).
- Un essai de phase inconnue (NCT02777502) dont le recrutement est terminé, par Lundahl et al. et l'université de Wayne State, pour évaluer l'efficacité du CBD fumé dans la réduction de la recherche de cannabis chez des volontaires non demandeurs de traitement, dans une étude observationnelle avec un groupe unique de cas et sans randomisation. Les résultats sont en attente de publication (85).
- Un essai de phase II (NCT03883360) dont le recrutement n'a pas encore débuté, par Hahn et al. et l'université du Maryland, pour évaluer si le CBD peut réduire les symptômes psychiatriques, les déficits cognitifs et la consommation de cannabis chez des patients atteints d'une psychose d'apparition récente et consommateurs réguliers de cannabis. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. Les résultats ne sont pas encore publiés (86).

1.2.4 Mécanismes d'action du cannabidiol dans les troubles de l'usage du cannabis : hypothèses actuelles

De nombreux mécanismes d'action ont pu être observés avec le CBD, notamment des effets sur les récepteurs CB1 et CB2, le blocage de l'absorption d'anandamide et de son hydrolyse enzymatique, ainsi que des effets sur les récepteurs sérotoninergiques et sur le récepteur vanilloïde (87,88). Concernant le potentiel du CBD dans les troubles de l'usage de substances, beaucoup d'études se sont intéressées à ses interactions au sein du système endocannabinoïde.

1.2.4.1 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde comprend des récepteurs aux cannabinoïdes (notamment CB1 et CB2), des endocannabinoïdes et des enzymes pour leur biosynthèse et dégradation. L'anandamide est l'un des principaux endocannabinoïdes, dont le CBD augmenterait la concentration, en inhibant son hydrolyse et sa recapture (2,45,89).

Les récepteurs CB1 sont localisés dans le cerveau (notamment le néocortex, le striatum et l'hippocampe) et dans les tissus périphériques tels que l'intestin, le foie, les tissus adipeux et les cellules immunitaires. Les effets psychoactifs du THC impliquent principalement les récepteurs CB1 (90,91). Les récepteurs CB2 sont répartis sur la rate, les amygdales, les cellules immunitaires, ainsi que dans certaines cellules gliales et neuronales (2,9).

1.2.4.2 Le système endocannabinoïde et le circuit de la récompense

Au niveau cérébral, le circuit de la récompense (ou circuit mésocorticolimbique) est impliqué dans les processus de motivation et d'apprentissage. Il est principalement médié par la dopamine et comprend notamment l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau accumbens (faisant partie du striatum ventral). Ce système est mis en jeu dans le développement des addictions (92).

Les endocannabinoïdes permettraient de moduler la libération de certains neurotransmetteurs, dont la dopamine qui serait impliquée dans le circuit de récompense et développement des addictions (91,93,94).

Plusieurs études précliniques chez l'animal (rats et souris) ont mis en évidence la participation des récepteurs CB1 (notamment ceux présents dans l'ATV) dans les phénomènes de renforcement positif et de préférence de place conditionnée (CPP) (95,96). La CPP est une méthode permettant de tester chez l'animal les propriétés renforçantes d'un produit en le conditionnant par association d'un stimulus à un environnement. On teste ensuite si l'animal montre une préférence pour l'environnement associé à l'administration du produit (97).

Le système endocannabinoïde serait impliqué dans le renforcement de la prise d'une substance, mais également dans la persistance d'une dépendance au produit (incluant la compulsion à consommer malgré les effets indésirables, ainsi que le phénomène de tolérance). Certaines

études ont évoqué comme explication des modifications plastiques durables dans les circuits corticostriataux, induits par des perturbations répétées de l'activité dopaminergique et impliquant les récepteurs CB1 (45,98–100). Le système limbique (notamment l'amygdale et l'hippocampe) serait aussi impliqué dans le développement d'une addiction en facilitant un apprentissage émotionnel lié à la substance. Le CBD et le THC auraient sur ces structures des effets opposés (80,101).

1.2.4.3 Interactions entre le CBD et le système endocannabinoïde

Le CBD agit sur le système endocannabinoïde et sur les récepteurs CB1 et CB2. Le CBD aurait une affinité beaucoup plus faible que le THC pour les récepteurs CB1 et CB2. Le CBD est un agoniste inverse des récepteurs CB2 (102,103).

Le CBD serait également un antagoniste non compétitif des récepteurs CB1 en agissant comme modulateur allostérique négatif par un effet sur ses ligands primaires (notamment les deux principaux endocannabinoïdes : l'anandamide et le 2-arachidonylglycérol). En tant que modulateur allostérique négatif, le CBD pourrait donc diminuer l'activité du récepteur CB1, tout en évitant les effets indésirables associés à un antagonisme direct (45,104).

Plusieurs études ont évoqué des effets à la fois antagonistes et de potentialisation du CBD par rapport au THC. Ces différents effets pourraient dépendre des dosages en CBD et THC, ainsi que du délai d'administration entre les deux cannabinoïdes (87,105). De plus et contrairement au THC, des études ont montré que le CBD n'induisait pas d'effets de récompense, ce qui réduisait son potentiel addictif (69,93,106,107). L'implication d'autres mécanismes pharmacologiques possibles reste à étudier.

1.3 Contexte et justification de l'étude

D'après certains auteurs, l'usage de cannabis serait fréquent parmi les consommateurs de CBD (108). Pourtant, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué la prévalence de TUC dans cette population.

La littérature scientifique a suggéré un effet potentiel du CBD dans les TUC (45,81). Deux études de cas ont notamment souligné une réduction des consommations de cannabis et des symptômes de sevrage après l'adjonction de CBD (78,79). Ces données soulèvent la question du risque d'emploi du CBD comme automédication chez des sujets présentant un TUC, sachant que l'automédication est une problématique fréquente chez les usagers de drogues (109–112).

Nous nous sommes donc interrogés sur la prévalence de TUC, le risque d'automédication associé et l'impact du CBD sur les consommations de cannabis, chez les consommateurs conjoints de CBD et de cannabis.

1.4 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer la prévalence et la sévérité des TUC dans un échantillon de consommateurs conjoints de CBD et de cannabis.

Les objectifs secondaires ont été :

- Comparer la prévalence et la sévérité de TUC de notre échantillon aux données épidémiologiques en population générale de l'étude NESARC-III.
- Rechercher les motifs de consommation du CBD au sein de notre échantillon.
- Évaluer l'évolution des consommations de cannabis.
- Évaluer la perception des symptômes de sevrage en fonction de la sévérité du TUC et du motif de consommation du CBD « Diminuer une sensation de manque en cannabis ».

2 MÉTHODES

2.1 Sujets

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive auprès de sujets consommant conjointement du CBD et du cannabis. Le recueil de données a été réalisé de janvier à mai 2019, auprès des clients de cinq boutiques de la région Hauts-de-France spécialisées dans la vente de produits de consommation courante contenant du CBD. Les boutiques participantes étaient : les deux boutiques FOXSEEDS à Amiens et à Lille, les deux boutiques JWELL à Saint-Quentin et à Noyon et la boutique GREENHOUSE à Abbeville.

Les critères d'inclusion :

- Être consommateur de CBD
- Être consommateur de cannabis depuis au moins 12 mois
- Donner un consentement oral et écrit
- Savoir parler et lire le français

2.2 Outil

2.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Les données sociodémographiques récoltées ont été l'âge et le sexe des sujets.

2.2.2 Caractéristiques des consommations du CBD

Nous avons recherché quelle était l'ancienneté des consommations de CBD, ainsi que la forme consommée, parmi les produits les plus fréquemment proposés dans les boutiques spécialisées participant à l'étude. Les formes possibles ont inclus « Herbe », « Huile », « Cristaux », « E-liquide pour vapoteuse », « Infusion » et « Autre ».

2.2.3 Motifs de consommation du CBD

Dans un précédent travail de recherche auprès de l'ensemble des consommateurs de CBD, nous avons pu identifier que les principaux motifs de consommation de CBD incluaient le plaisir (notamment le goût du CBD), la diminution de l'anxiété et l'aide au sevrage du cannabis.

Concernant les consommateurs conjoints de CBD et de cannabis, nous avons donc recherché dans notre questionnaire si ces sujets consommaient du CBD pour « Avoir le goût du cannabis », « Diminuer des angoisses », « Diminuer une sensation de manque en cannabis », « Améliorer le sommeil » ou « Autre ».

2.2.4 Fréquence et ancienneté des consommations de cannabis

Nous avons cherché à évaluer la fréquence des consommations de cannabis au jour du remplissage du questionnaire et rétrospectivement à 1 an. Les différentes fréquences de consommation proposées en réponse (jamais, occasionnellement, plus de 10 fois par mois, tous les jours) ont été inspirées des principaux indicateurs utilisés par l'OFDT pour caractériser les usages de produits (113).

Pour évaluer les modifications de consommation de cannabis sur cette période, nous avons comparé la proportion de sujets n'ayant pas diminué leur consommation de cannabis, par rapport à ceux ayant diminué leur consommation de cannabis.

2.2.5 Critères DSM-5 du trouble de l'usage du cannabis

Nous avons cherché à estimer la prévalence et la sévérité des TUC dans notre population à l'aide des critères du DSM-5. Nous avons donc intégré dans notre questionnaire 11 questions portant sur les 11 critères qui définissaient le TUC dans DSM-5. Nous avons stratifié le nombre de critères en trois niveaux de sévérité, correspondant aux gradations du DSM-5. La présence de 2-3 symptômes correspondait à un trouble léger, 4-5 symptômes à un trouble moyen et 6 ou plus symptômes à un trouble grave (36).

La prévalence de TUC dans notre échantillon a été comparée aux données de l'étude NESARC-III réalisée en population générale. À notre connaissance, l'étude NESARC-III est la seule à

utiliser des critères DSM-5 pour rechercher ce type de troubles dans un aussi vaste échantillon de population générale.

2.2.6 Symptômes de sevrage

Nous avons recherché les principaux symptômes du syndrome de sevrage du cannabis ressentis par les sujets, parmi ceux listés dans le DSM-5, à savoir : « Anxiété », « Insomnie », « Agressivité », « Dépression », « Tremblements, sueurs ou maux de tête ». Dans un second temps, nous avons recherché les effets subjectifs d'apaisement de ces symptômes ressentis par les sujets.

2.3 Procédures

Nous avons effectué un premier contact téléphonique auprès des gérants des cinq boutiques spécialisées. Nous les avons ensuite rencontrés pour expliquer le but de l'étude et présenter l'outil utilisé.

Les différents gérants ont proposé le questionnaire aux clients de leurs boutiques consommant du CBD et du cannabis. Pour les sujets acceptant de participer à l'étude, un emplacement à l'écart du comptoir leur était réservé dans la plupart des boutiques pour qu'ils puissent remplir leur questionnaire, à distance des autres clients.

2.4 Statistiques

Les valeurs quantitatives ont été décrites à l'aide de leur nombre, de leur moyenne, de leur écart type. Ils ont été comparés en utilisant le test t de Student ou le test de Wilcoxon non paramétrique au besoin. Les valeurs qualitatives ont été décrites en utilisant leur nombre, leurs fréquences et ont été comparées en utilisant le test du khi-deux ou le test exact de Fisher, le cas échéant. Une analyse de variance (ANoVA) a été réalisée afin de comparer le nombre de symptômes de sevrage en fonction de la sévérité des troubles d'usage du cannabis dans notre échantillon.

Le risque alpha était fixé à 5% pour l'ensemble des analyses. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Xlstat 2019 1.3 pour analyser les résultats (114).

2.5 Éthique

Nous avons contacté la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) afin de connaître les démarches à effectuer avant la réalisation de notre étude. Dans l'attente d'une réponse écrite, nous avons entamé une déclaration de conformité à une méthodologie de référence MR4, intitulée Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la Santé.

Dans un second temps, la CNIL a répondu à notre demande par courriel en expliquant que si les données collectées étaient anonymes (à savoir qu'elles ne permettaient pas d'identifier directement ou indirectement une personne physique), il ne s'agissait pas de données à caractère personnel. Aucune formalité n'était donc à effectuer.

3 RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques sociodémographiques

37 sujets ont accepté de remplir le questionnaire. Parmi eux, 1 sujet a été exclu car il ne consommait pas de cannabis.

L'âge moyen du groupe a été de $31,25 \pm 7,46$ ans. Le sex-ratio a été de 3,5 (H=26 ; F=8).

3.2 Caractéristiques des consommations de CBD

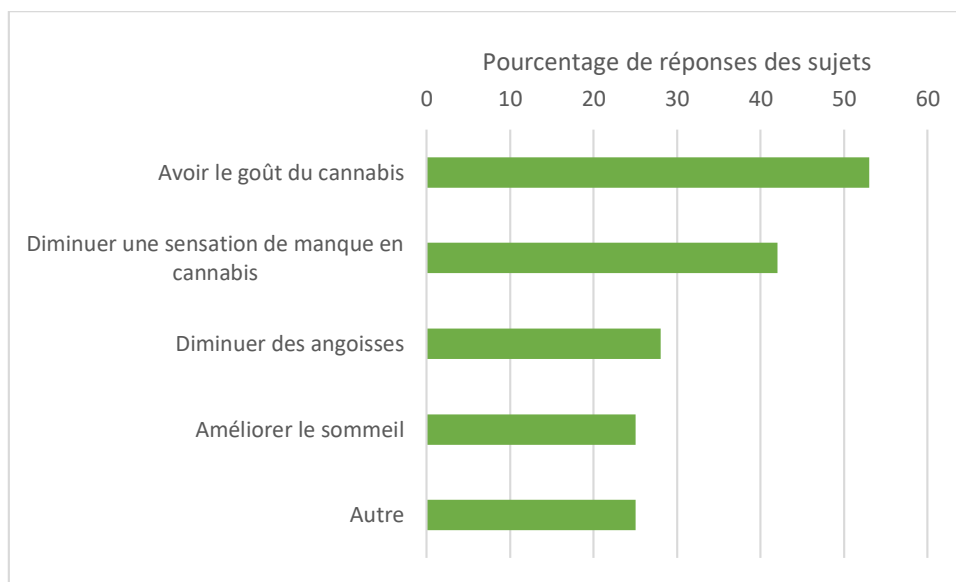
- Concernant l'ancienneté des consommations de CBD, 31 % des sujets (n=11) consommaient depuis moins d'1 semaine, 22 % (n=8) consommaient depuis moins d'1 mois, 39 % (n=14) consommaient depuis moins d'1 an et 8 % (n=3) consommaient depuis plus d'1 an.
- Concernant les formes de consommation du CBD, 58 % des sujets (n=21) consommaient sous forme d'herbe, 17 % (n=6) sous forme d'huile, 6 % (n=2) sous forme de cristaux, 58% (n=21) sous forme e-liquide, 31 % (n=11) sous forme d'infusion et 17 % (n=6) sous une forme autre.

52 % des consommateurs d'herbe de CBD consommaient également sous forme d'e-liquide, ce qui a souligné une association fréquente des deux formes de consommation.

3.3 Motifs de consommation du CBD

Les sujets ont pu cocher plusieurs motifs de consommations à la fois. 53 % (n=19) ont coché « Avoir le goût du cannabis », 28 % (n=10) ont coché « Diminuer des angoisses », 42 % (n=15) ont coché « Diminuer une sensation de manque en cannabis », 25 % (n=9) ont coché « Améliorer le sommeil » et 25 % (n=9) ont coché « Autre » (Figure 3).

Figure 3. Pourcentage de réponses des sujets en fonction des motifs de consommation du CBD.



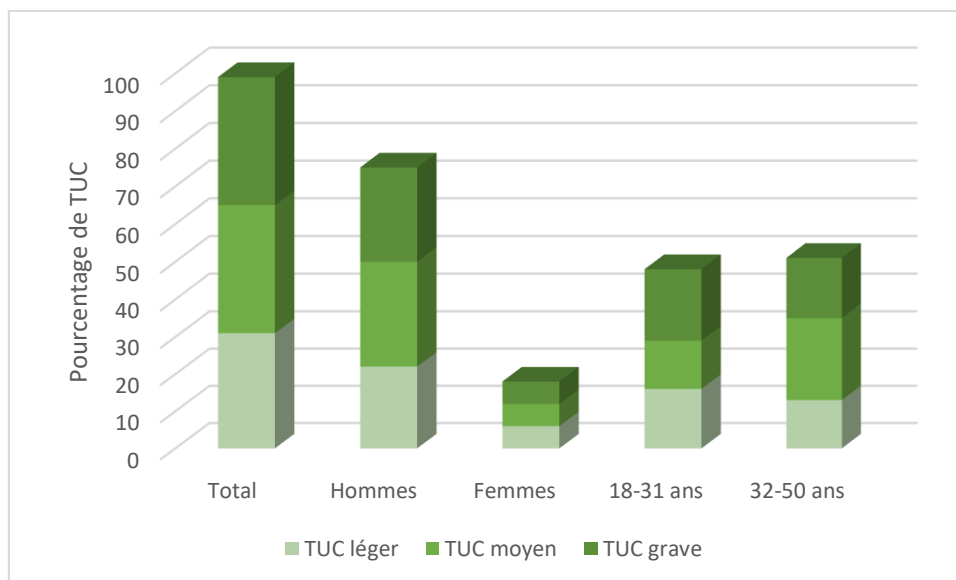
69 % (n=25) des sujets ont coché au moins un motif suggérant une automédication (parmi les motifs « Diminuer des angoisses », « Diminuer une sensation de manque en cannabis » et « Améliorer le sommeil »).

3.4 Prévalence et sévérité des TUC

3.4.1 Prévalence et sévérité des TUC dans notre échantillon

89 % (n=32) des sujets de notre étude ont présenté au moins 2 critères parmi les 11 décrits dans le DSM-5 pour le TUC. Parmi eux, 31 % (n=10) ont présenté un trouble léger, 34 % (n=11) un trouble moyen et 34 % (n=11) un trouble grave (Figure 4).

Figure 4. Répartition des niveaux de gravité de TUC en fonction des caractéristiques sociodémographiques.

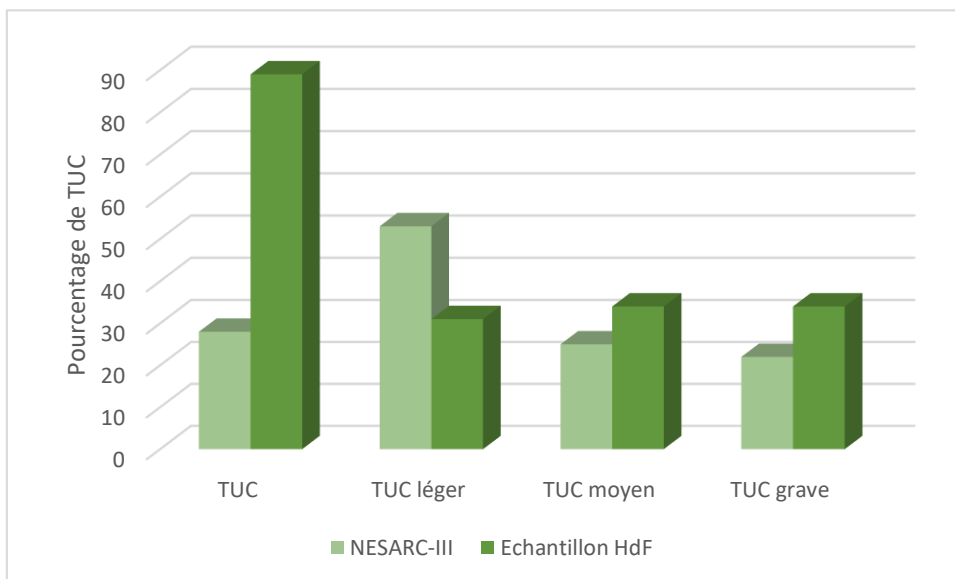


3.4.2 Comparaison avec les données de l'étude NESARC-III

L'étude NESARC-III effectuée auprès de 36309 sujets en population générale a retrouvé 9,5 % (n=3449) de sujets consommateurs de cannabis au cours des 12 derniers mois. Parmi eux, 28 % (n=972) présentaient un TUC selon les critères DSM-5. Les TUC retrouvés se répartissaient en 53 % (n=516) de légers, 25 % (n=242) de moyens et 22 % (n=214) de graves (38,39).

La comparaison entre notre échantillon des Hauts-de-France et l'échantillon de l'étude NESARC-III a retrouvé une différence statistiquement significative de prévalence de TUC (89 % vs 28 %) ($p < 0,0001$) (Figure 5).

Figure 5. Pourcentages de TUC et de gravité de TUC dans l'étude NESARC-III et dans notre échantillon des Hauts-de-France.

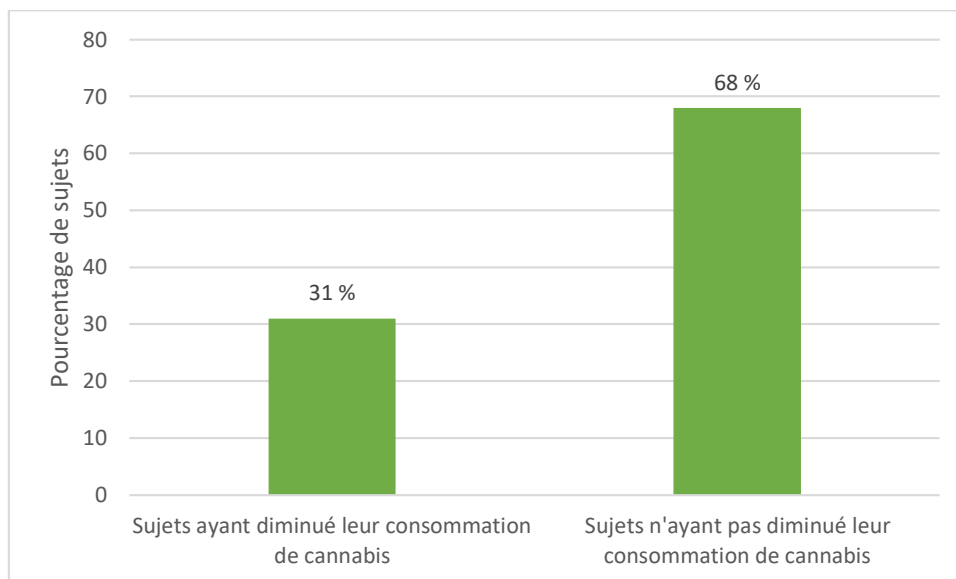


3.5 Évolution des consommations de cannabis

31 % (n=10) des sujets présentant un TUC ont rapporté avoir diminué leur consommation de cannabis depuis les 12 derniers mois, tandis que 68% (n=22) ont rapporté ne pas l'avoir diminué (incluant 59 % (n=19) de consommations stables et 9 % (n=3) de consommations augmentées).

La proportion de sujets n'ayant pas modifié leur consommation était statistiquement plus forte que celle de ceux ayant modifié leur consommation ($p=0.05$) (Figure 6).

Figure 6. Pourcentage de sujets présentant un TUC ayant ou non diminué leur consommation de cannabis.

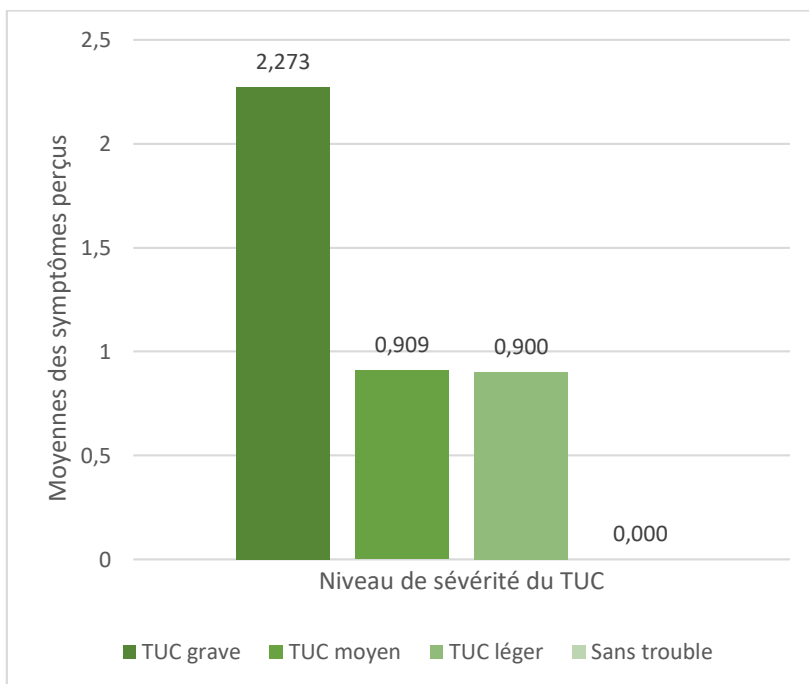


3.6 Perception des symptômes de sevrage

3.6.1 En fonction de la sévérité du TUC

Ces données ont montré que les sujets avec un TUC grave percevaient significativement plus de symptômes de sevrage que les sujets sans TUC ($F[1,34]=11,2$; $p=0,002$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de perception de symptômes de sevrage entre les autres niveaux de sévérité du TUC (Figure 7).

Figure 7. Moyennes du nombre de symptômes de sevrage perçus par rapport à la sévérité du TUC (selon les critères DSM-5).



3.6.2 En fonction du motif « Diminuer une sensation de manque en cannabis »

Les sujets ayant coché « Diminuer une sensation de manque en cannabis » à la question des motifs de consommation du CBD ont perçu significativement plus de symptômes de sevrage ($2,07 \pm 1,6$) que ceux n'ayant pas coché cette proposition ($0,62 \pm 0,7$) ($p=0,003$).

4 DISCUSSION

4.1 Principaux résultats de l'étude

À notre connaissance, notre étude a été la première à évaluer la prévalence de TUC chez des consommateurs conjoints de CBD et de cannabis dans les Hauts-de-France.

- Dans notre échantillon, nous avons mis en évidence que 89 % des consommateurs conjoints de CBD et de cannabis présenteraient un TUC (selon les critères du DSM-5), par rapport à 28 % en population générale dans l'étude NESARC-III. Ces résultats suggèrent une forte prévalence et sévérité de TUC chez les consommateurs conjoints de CBD et de cannabis, notamment par rapport aux consommateurs simples de cannabis.

Selon l'OFDT, l'usage du cannabis est en France une problématique fréquente. En effet, en 2017, 25 % des usagers dans les 12 derniers mois avaient un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance (examiné à l'aide du questionnaire CAST) (40).

Néanmoins, nos résultats sont à nuancer pour plusieurs raisons :

- Nous avons comparé nos données à un échantillon constitué aux USA avec des caractéristiques sociodémographiques différentes. Il n'existe pas à notre connaissance de données en population française générale évaluant ces prévalences. En effet, le Baromètre santé détermine un risque de présenter un usage problématique du cannabis (grâce au questionnaire CAST), mais ne précise pas la présence d'un TUC au sens du DSM-5.
 - Notre échantillon a comporté un effectif de faible taille. Par ailleurs, nous n'avons pas pu préciser les modalités de consommation du CBD (dosage et fréquence), ni les consommations d'autres produits ou les comorbidités psychiatriques associées.
- Concernant l'évolution des consommations de cannabis, la plupart des sujets (68%) n'ont pas diminué leur consommation de cannabis malgré leur consommation de cannabidiol. Cette donnée s'est opposée à certaines études suggérant une efficacité du cannabidiol dans la réduction des consommations de cannabis (78,81).

Néanmoins, nos résultats sont à nuancer car les sujets inclus n'étaient pas forcément volontaires ni motivés pour un arrêt du cannabis. En effet, le niveau motivationnel d'un patient en addictologie participerait à l'efficacité de sa prise en charge (115,116).

- Concernant la perception des symptômes de sevrage du cannabis, les sujets consommant pour diminuer une sensation de manque en cannabis ont perçu significativement plus de symptômes de sevrage que ceux consommant pour d'autres motifs. Cette donnée a suggéré un lien entre l'emploi du CBD pour le manque en cannabis et la perception des symptômes de sevrage du cannabis. Ces résultats pourraient être mis en lien avec une étude de cas mettant en évidence l'efficacité du CBD dans l'apaisement des symptômes de sevrage (79).
- Concernant les motifs de consommations du CBD, 69 % des consommateurs conjoints du CBD et de cannabis ont rapporté des motifs d'ordre médical, suggérant une automédication. Une précédente étude portant sur l'ensemble des consommateurs de CBD avait retrouvé que 62% d'entre eux utilisaient le CBD pour traiter un état pathologique (108). Néanmoins, dans notre étude, nous n'avons pas pu savoir si ces plaintes répondaient à des troubles d'origine primaire ou secondaire, ni si elles étaient rattachables à la consommation de cannabis. En outre, 25% de notre échantillon ont répondu un motif « Autre » pouvant inclure d'autres plaintes médicales non listées dans notre étude. Il n'en reste pas moins que ces différentes données ont reposé la question de l'utilisation du CBD en automédication.

Selon un groupe de travail de l'OMS, l'automédication serait le choix et l'utilisation de médicaments par des individus pour traiter des maladies ou des symptômes reconnus par eux-mêmes. Dans cette définition, les médicaments comprenaient les produits à base de plante et les produits traditionnels (117). Pour sa part, le Conseil National de l'Ordre des Médecins a défini l'automédication comme l'utilisation, hors prescription médicale, de médicaments ayant reçu l'AMM (118).

Il est à noter que l'usage de substances psychotropes, notamment l'alcool et les drogues, a été suggéré dans plusieurs études comme une pratique d'automédication fréquente (109–112). Étant donné les motifs de consommation rapportés par les sujets de notre étude, le risque d'usage en automédication du CBD par des sujets souffrant d'un TUC

semblerait donc à prendre en compte. Pourtant, l'homogénéité des produits de consommation courante à base de CBD a été remise en question par plusieurs études.

4.2 Hétérogénéité des produits de consommation courante à base de CBD

En 2017, une étude a rapporté une contamination de produits à base de CBD par des cannabinoïdes de synthèse (119). D'autres auteurs ont cité des risques de contamination par des pesticides ou des métaux lourds (12,120).

Bonn-Miller et al. ont étudié des produits à base de CBD achetés sur internet et ont retrouvé du THC dans de nombreux échantillons (7). En 2019, une étude française a analysé des échantillons de produits contenant du CBD, issus d'une boutique spécialisée. La quasi-totalité des produits contenaient du THC à des concentrations très variables (6).

En dehors des produits approuvés par les autorités sanitaires, la concentration précise en CBD et en THC est donc compliquée à garantir au sein d'un produit fini. Un taux indétectable de THC dans un produit fini semble difficile à obtenir. La variation des dosages en THC des produits de consommation courante contenant du CBD pourrait exposer à un risque de positivité lors de dépistage par les autorités (12).

Par ailleurs, ces produits se sont également montrés hétérogènes par leur concentration en CBD. En 2017, Bonn-Miller et al. ont souligné que sur des produits à base de CBD achetés sur internet, une majorité affichait sur leur étiquette un dosage de CBD inexact. Les auteurs ont rapporté que 26% des produits testés contenaient moins de CBD qu'inscrit sur l'étiquette, sous-dosage qui pouvait inhiber une potentielle réponse clinique (7,12).

Au vu de ces données, une automédication par des produits de consommation courante à base de CBD pourrait donc exposer à des effets variables et difficiles à anticiper en pratique clinique.

4.3 Limites de l'étude

4.3.1 Effectif de sujets

Le recrutement de consommateurs conjoints de CBD et de cannabis s'est révélé difficile. Beaucoup de consommateurs se sont montrés réticents à répondre à des questions sur leurs consommations de cannabis. Un effectif de sujets plus important aurait permis de gagner en puissance statistique et de rechercher davantage de corrélations, notamment concernant les variables qualitatives de notre questionnaire.

4.3.2 TUC et recherche de comorbidités

Notre étude n'a pas recherché les comorbidités éventuellement associées aux TUC. Il aurait pu être intéressant de repérer des consommations d'autres substances psychotropes, ainsi que la présence de troubles psychiatriques associés. En effet, dans l'étude NESARC-III, les TUC étaient fréquemment associés à des comorbidités psychiatriques et addictives (39).

4.3.3 Représentativité de la population étudiée

Un effectif de sujets plus important aurait permis une meilleure représentativité de la population des consommateurs conjoints de CBD et de cannabis, pour ainsi diminuer le risque de biais de sélection. Le recrutement limité à la région Hauts-de-France a exposé à des différences sociodémographiques par rapport aux sujets du reste de la France. Par ailleurs, le sex-ratio de notre échantillon a souligné une forte proportion d'hommes.

4.3.4 Recueil par un auto-questionnaire

Notre étude s'est basée sur un auto-questionnaire. Le recueil de données par ce mode a exposé à un risque de biais de classement par surestimation ou sous-estimation des symptômes dépistés. À cela, s'est ajouté le risque de réserve des sujets concernant les déclarations autour de leurs consommations de stupéfiants et de la crainte d'éventuelles conséquences.

4.4 Perspectives

Afin de mettre en relief les résultats préliminaires de cette étude, il serait intéressant de poursuivre ce travail pour obtenir un effectif d'échantillon plus important et plus représentatif de la population étudiée. Une prochaine étude pourrait notamment utiliser un mode de recueil informatisé via internet.

Il semblerait également nécessaire d'évaluer les autres consommations de substances psychotropes, ainsi que les comorbidités psychiatriques associées dans cette population. En outre, il serait intéressant de prendre en compte les taux exacts de CBD et de THC dans les produits à base de CBD consommés par cette population.

5 CONCLUSIONS

Notre étude a suggéré une forte prévalence et sévérité de TUC chez les consommateurs conjoints de CBD et de cannabis, notamment par rapport aux consommateurs de cannabis en population générale.

La plupart des sujets de notre étude n'ont pas diminué leur consommation de cannabis malgré leur consommation de cannabidiol.

D'autre part, certains motifs de consommation de CBD fréquemment rapportés suggèrent une automédication. Ces données impliqueraient que les consommateurs conjoints de CBD et de cannabis sont exposés à un risque important de TUC et d'automédication.

En outre, les risques d'interactions pharmacologiques entre le CBD, le THC et d'éventuels médicaments sont à prendre en compte. De même, l'hétérogénéité des produits de consommation courante contenant du CBD (en termes de concentration de CBD et en termes de contamination par d'autres substances, dont le THC) nécessite une vigilance particulière.

Au vu de ces données, une attention devrait être portée au dépistage des TUC chez les consommateurs de CBD. D'éventuelles mesures préventives de santé publique pourraient permettre de mieux prendre en charge cette population spécifique, pour ainsi réduire le risque d'automédication.

BIBLIOGRAPHIE

Éditée par Zotero 5.0.60

1. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):825-36.
2. Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders: CBD regulation of fear and drug reward processing. *British Journal of Pharmacology*. oct 2017;174(19):3242-56.
3. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*. avr 1964;86(8):1646-7.
4. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 5 déc 2012;367(1607):3364-78.
5. Corroon J, Kight R. Regulatory Status of Cannabidiol in the United States: A Perspective. *Cannabis and Cannabinoid Research*. sept 2018;3(1):190-4.
6. Jagailoux Y, Lelong J, Mura P, Brunet B. Aspects légaux et analyse de produits à base de cannabidiol. *Toxicologie Analytique et Clinique*. mai 2019;31(2):S48-9.
7. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 7 nov 2017;318(17):1708.
8. Angerville B, Dervaux A. Le cannabidiol : état des lieux. *La Lettre du RESPADD [Internet]*. janv 2018;(31). Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/01/La-lettre-du-Respadd-31.pdf>
9. Premoli M, Aria F, Bonini SA, Maccarinelli G, Gianoncelli A, Pina SD, et al. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci*. 1 mai 2019;224:120-7.
10. Rong C, Lee Y, Carmona NE, Cha DS, Raguett R-M, Rosenblat JD, et al. Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities. *Pharmacological Research*. juill 2017;121:213-8.
11. Angerville B, Dervaux A. Cannabidiol : où en est-on ? *Le Courrier des Addictions [Internet]*. sept 2017;(3). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-addictions/cannabidiol-ou-est-on>
12. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *The Journal of Clinical Pharmacology [Internet]*. 7 févr 2019 [cité 14 févr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.1387>
13. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. mai 2011;36(6):1219-26.

14. Gomes FV, Llorente R, Del Bel EA, Viveros M-P, López-Gallardo M, Guimarães FS. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophrenia Research*. mai 2015;164(1-3):155-63.
15. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. mars 2012;2(3):e94-e94.
16. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *AJP*. mars 2018;175(3):225-31.
17. Machado Bergamaschi M, Helena Costa Queiroz R, Waldo Zuardi A, Alexandre S. Crippa J. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*. 1 sept 2011;6(4):237-49.
18. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*. janv 2017;2(1):139-54.
19. Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatric Neurology*. mars 2019;S0887899418311688.
20. WHO | Controlled substances [Internet]. WHO. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/en/>
21. WHO recommends rescheduling of cannabis | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en) [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en
22. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes: questions et réponses à l'intention des décideurs politiques. Luxembourg: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies; 2019. (Office des publications de l'Union européenne).
23. Lecjzak S. Cannabis et cannabidiol : éléments de compréhension. *La Lettre du RESPADD* [Internet]. avr 2019;(35). Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2019/04/LalettreduRespaddn%C2%B035.pdf>
24. Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, et al. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines (Basel)*. 23 févr 2019;6(1).
25. Rapport européen sur les drogues 2019 : Tendances et évolutions. Luxembourg: Observatoire européen des drogues et des toxicomanies; 2019. (Office des publications de l'Union européenne).
26. Commissioner O of the. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Questions and Answers. FDA [Internet]. 4 mars 2019 [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: [/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers](https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers)

27. Avis issu de la première concertation organisée par le RESPADD sur la vaporisation du CBD – RESPADD [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/avis-issu-de-la-premiere-concertation-organisee-par-le-respadd-sur-la-vaporisation-du-cbd/>
28. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
29. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis.
30. Vapoteuse au chanvre: la cour d'appel saisit la CJUE [Internet]. FIGARO. 2018 [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2018/10/23/97001-20181023FILWWW00178-vapoteuse-au-chanvre-la-cour-d-appel-saisit-la-cjue.php>
31. Authier N, Bonnet M, De Haro L, Delile J-M, Grégoire M, LAPEYRE-MESTRE M, et al. Commission des stupéfiants et psychotropes. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2018 oct. Report No.: 11.
32. Commission de la transparence : SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale : [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2014 oct. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
33. Cannabis à visée thérapeutique en France : le comité d'experts poursuit son programme de travail - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-le-comite-d-experts-poursuit-son-programme-de-travail-Point-d-Information>
34. Bettiol A, Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Gallo E, Mugelli A, et al. Galenic Preparations of Therapeutic Cannabis sativa Differ in Cannabinoids Concentration: A Quantitative Analysis of Variability and Possible Clinical Implications. *Front Pharmacol.* 2018;9:1543.
35. Authier N, Brousse G, Copel L, Edan G, Jarraya B, Krakowski I, et al. Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2018 oct.
36. Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5[®]: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.
37. Hasin DS, Greenstein E, Aivadyan C, Stohl M, Aharonovich E, Saha T, et al. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-5 (AUDADIS-5): procedural validity of substance use disorders modules through clinical re-appraisal in a general population sample. *Drug Alcohol Depend.* 1 mars 2015;148:40-6.
38. Grucza RA, Agrawal A, Krauss MJ, Cavazos-Rehg PA, Bierut LJ. Recent Trends in the Prevalence of Marijuana Use and Associated Disorders in the United States. *JAMA Psychiatry.* mars 2016;73(3):300-1.
39. Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Am J Psychiatry.* 01 2016;173(6):588-99.

40. Spilka S, Richard J-B, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*; 2018 nov. (Tendances).
41. Carroll KM, Nich C, Lapaglia DM, Peters EN, Easton CJ, Petry NM. Combining cognitive behavioral therapy and contingency management to enhance their effects in treating cannabis dependence: less can be more, more or less. *Addiction*. sept 2012;107(9):1650-9.
42. Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol*. avr 2006;74(2):307-16.
43. Budney AJ, Vandrey RG, Stanger C. [Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders]. *Braz J Psychiatry*. mai 2010;32 Suppl 1:S46-55.
44. Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of Cannabis Use Disorder: Current Science and Future Outlook. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):511-35.
45. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:63.
46. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 2019;1:CD008940.
47. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 4 oct 2000;284(13):1689-95.
48. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 2008;197(1):157-68.
49. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2011;116(1-3):142-50.
50. Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, Huestis MA, Murray JA, Lee D. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2013;128(1-2):64-70.
51. MARINOL 2,5 mg, capsule molle - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle-nbsp>
52. Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology*. juill 2013;38(8):1557-65.
53. Panlilio LV, Justinova Z, Trigo JM, Le Foll B. Screening Medications for the Treatment of Cannabis Use Disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2016;126:87-120.

54. Herrmann ES, Cooper ZD, Bedi G, Ramesh D, Reed SC, Comer SD, et al. Effects of zolpidem alone and in combination with nabilone on cannabis withdrawal and a laboratory model of relapse in cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(13):2469-78.
55. Authier N, Becchio M, Bonnet M, Magnin C, Mallaret M, MEGARBANE B, et al. Commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2013 juin. Report No.: 3. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d6fec5ffad7d97b6043deba56adcf33c.pdf
56. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. mars 2014;71(3):281-91.
57. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, Rehm J, Selby P, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190768.
58. Batalla A, Janssen H, Gangadin SS, Bossong MG. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *JCM*. 19 juill 2019;8(7):1058.
59. Maccioni P, Colombo G, Carai MAM. Blockade of the cannabinoid CB1 receptor and alcohol dependence: preclinical evidence and preliminary clinical data. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. mars 2010;9(1):55-9.
60. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology*. janv 2005;30(1):145-55.
61. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, et al. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2007;194(4):505-15.
62. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 17 nov 2007;370(9600):1706-13.
63. Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973;33(1):53-70.
64. Zuardi AW, Teixeira NA, Karniol IC. Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. mai 1984;269(1):12-9.
65. Pickens JT. Sedative activity of cannabis in relation to its delta'-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol content. *Br J Pharmacol*. avr 1981;72(4):649-56.
66. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(S1):11S-19S.
67. Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther*. juin 1990;253(3):1002-9.

68. Hiltunen AJ, Järbe TU. Cannabidiol attenuates delta 9-tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects of cannabinol. *Eur J Pharmacol.* 17 juin 1986;125(2):301-4.
69. Vann RE, Gamage TF, Warner JA, Marshall EM, Taylor NL, Martin BR, et al. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence.* avr 2008;94(1-3):191-8.
70. Klein C, Karanges E, Spiro A, Wong A, Spencer J, Huynh T, et al. Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2011;218(2):443-57.
71. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. *European Journal of Pharmacology.* sept 1974;28(1):172-7.
72. 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.
73. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol (Oxford).* janv 2013;27(1):19-27.
74. Solowij N, Broyd SJ, Beale C, Prick J-A, Greenwood L-M, van Hell H, et al. 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;3(1):21-34.
75. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry.* oct 2010;197(4):285-90.
76. Morgan CJA, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology.* août 2010;35(9):1879-85.
77. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, Nuzzo PA, Cooper ZD, Bedi G, et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(8):1974-82.
78. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med (Encinitas).* déc 2015;14(6):31-5.
79. Crippa J a. S, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RHC, Bergamaschi M, Chagas MHN, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther.* avr 2013;38(2):162-4.
80. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* févr 2010;35(3):764-74.
81. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse.* 2015;9:33-8.

82. Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102918>
83. Cannabidiol: a Novel Intervention for Cannabis Use Problems? - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044809>
84. Cannabidiol (CBD) for the Management of Cannabis Withdrawal: A Phase II Proof of Concept Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02083874>
85. Effects of Cannabidiol on Marijuana-seeking in Humans - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777502>
86. Effects of Cannabidiol on Psychiatric Symptoms, Cognition, and Cannabis Consumption in Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03883360>
87. Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JAS. Interaction between cannabidiol (CBD) and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2012;219(1):247-9.
88. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry*. sept 2008;30(3):271-80.
89. Svízenská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures--a short review. *Pharmacol Biochem Behav*. oct 2008;90(4):501-11.
90. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. mars 1990;87(5):1932-6.
91. Gardner EL. Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology. *Chem Phys Lipids*. 31 déc 2002;121(1-2):267-90.
92. Reynaud M. *Traité d'addictologie*. 2016.
93. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*. 10 févr 1997;8(3):649-52.
94. Solinas M, Goldberg SR, Piomelli D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*. mai 2008;154(2):369-83.
95. Houchi H, Babovic D, Pierrefiche O, Ledent C, Daoust M, Naassila M. CB1 receptor knockout mice display reduced ethanol-induced conditioned place preference and increased striatal dopamine D2 receptors. *Neuropsychopharmacology*. févr 2005;30(2):339-49.
96. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Gomez R, Melis S, Vacca G, et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2002;159(2):181-7.

97. Lynch WJ, Nicholson KL, Dance ME, Morgan RW, Foley PL. Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comp Med.* juin 2010;60(3):177-88.
98. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci.* oct 2001;2(10):695-703.
99. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* avr 2003;26(4):184-92.
100. Robbe D, Kopf M, Remaury A, Bockaert J, Manzoni OJ. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 11 juin 2002;99(12):8384-8.
101. Stern CAJ, de Carvalho CR, Bertoglio LJ, Takahashi RN. Effects of Cannabinoid Drugs on Aversive or Rewarding Drug-Associated Memory Extinction and Reconsolidation. *Neuroscience.* 01 2018;370:62-80.
102. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* mars 2007;150(5):613-23.
103. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):129-80.
104. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* oct 2015;172(20):4790-805.
105. Zuardi AW, Karniol IG. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Braz J Med Biol Res.* juill 1983;16(2):141-6.
106. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, et al. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug and Alcohol Dependence.* mars 2017;172:9-13.
107. Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe nucleus: Cannabidiol and brain reward. *Addiction Biology.* mars 2013;18(2):286-96.
108. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):152-61.
109. Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depress Anxiety.* 2018;35(9):851-60.
110. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Disord.* juin 2009;115(3):367-75.
111. Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton J. Self-medication of anxiety disorders with alcohol and drugs: Results from a nationally representative sample. *J Anxiety Disord.* janv 2009;23(1):38-45.

112. Mané A, Fernández-Expósito M, Bergé D, Gómez-Pérez L, Sabaté A, Toll A, et al. Relationship between cannabis and psychosis: Reasons for use and associated clinical variables. *Psychiatry Res.* 30 sept 2015;229(1-2):70-4.
113. Spilka S, Le Nézet O, Line Tovar M. Estimations 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*; 2011 nov.
114. XLSTAT version 2019.2 [Internet]. Xlstat, Your data analysis solution. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.xlstat.com/en/news/xlstat-version-2019-2>
115. Satre DD, Leibowitz A, Sterling SA, Lu Y, Travis A, Weisner C. A randomized clinical trial of Motivational Interviewing to reduce alcohol and drug use among patients with depression. *J Consult Clin Psychol.* juill 2016;84(7):571-9.
116. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 mai 2016;(5):CD005336.
117. Bell J, Chang S., Die-Kacou H, Grégoire J., Hutangkabodee S, Lakhali M, et al. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet]. Pays-Bas: Organisation mondiale de la santé; 1998. Report No.: 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65860?show=full>
118. Automédication : les bonnes pratiques [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/patient/sante/automedication-bonnes-pratiques>
119. Horth RZ, Crouch B, Horowitz BZ, Prebish A, Slawson M, McNair J, et al. *Notes from the Field: Acute Poisonings from a Synthetic Cannabinoid Sold as Cannabidiol — Utah, 2017–2018.* *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 25 mai 2018;67(20):587-8.
120. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids.* 12 juin 2018;1(1):65-72.

Annexe 1 – Critères DSM-5 du trouble de l’usage du cannabis

Mode d’usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d’au moins deux des manifestations suivantes, durant une période de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l’usage du cannabis.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le cannabis, à utiliser le cannabis ou à récupérer des effets du cannabis.
4. Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer du cannabis.
5. Usage répété de cannabis conduisant à l’incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l’école ou à la maison.
6. Usage de cannabis qui continue malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l’usage du cannabis.
8. Usage répété du cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L’usage du cannabis est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d’avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
10. Tolérance, définie par l’un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du cannabis pour obtenir une intoxication ou l’effet désiré.
 - b. Effet notablement diminué en cas d’usage continu d’une même quantité de cannabis.
11. Sevrage, caractérisé par l’une ou l’autre des manifestations suivantes :
 - a. Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis.
 - b. Le cannabis (ou une substance très proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Trouble de l’usage du cannabis léger : présence de 2-3 symptômes.

Trouble de l’usage du cannabis moyen : présence de 4-5 symptômes.

Trouble de l’usage du cannabis grave : présence de 6 symptômes ou plus.

Annexe 2 – Réponse par email de la CNIL

Bonjour Monsieur Marc MOINAS,

Nous vous remercions de nous avoir contactés.

Dans le cadre de la réalisation de votre thèse en tant qu'interne en DES de psychiatrie, vous souhaitez savoir si vous avez des formalités à effectuer auprès de notre Commission.

Je vous indique que si les données que vous collectez sont anonymes, c'est-à-dire qu'elles ne vous permettent pas d'identifier directement ou indirectement une personne physique, dans ce cas il ne s'agit pas de données à caractère personnel. Vous n'avez donc pas de formalité à effectuer.

Je vous invite néanmoins à consulter notre article "[Recherche médicale : comment procéder pour une thèse ou un mémoire ?](#)"

Cordialement,
Fanny Theodore
Votre conseiller

Abstract

Title: Cannabis use disorders in a cannabidiol users population

Introduction: cannabidiol (CBD) is one of the two main active cannabinoids in cannabis with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). According to some authors, cannabis use is common among CBD users. Yet, no study has investigated the prevalence of cannabis use disorder (CUD) in this population. The objective of this study was to evaluate the prevalence of CUD (DSM-5 criteria), the impact and reasons for CBD consumption in a sample of CBD and cannabis users.

Methods: We carried out a descriptive cross-sectional study with CBD and cannabis users in five Hauts-de-France specialty stores (Amiens, Lille, Saint-Quentin, Noyon and Abbeville) from January to May 2019. The variables were collected using a self-questionnaire, including DSM-5 criteria and consumption reasons.

Results: 36 CBD and cannabis users were included (mean age 31.25 ± 7.46 years, sex ratio 3.5). 89% (n = 32) of the subjects in our study had CUD (mild (31%), moderate (34%), and severe (34%)). 68% (n = 22) of subjects did not change their cannabis use after CBD consumption ($p = 0.05$). 69% (n = 25) of subjects reported reasons of CBD consumption related to sleep problems, anxiety or feeling of lack of cannabis.

Conclusions: The results of our study suggested a high prevalence of CUD among CBD and cannabis users, as well as frequent use of CBD for self-medication, with no significant change in cannabis use.

Keywords: cannabis use disorders, cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol, self-medication, consumers

Résumé

Titre : Troubles de l'usage du cannabis dans une population de consommateurs de cannabidiol

Introduction : Le cannabidiol (CBD) est l'un des deux principaux cannabinoïdes actifs contenus dans le cannabis avec le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). D'après certains auteurs, l'usage de cannabis serait fréquent parmi les consommateurs de CBD. Pourtant, aucune étude n'a recherché la prévalence de troubles de l'usage du cannabis (TUC) dans cette population. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence des TUC (critères DSM-5), l'impact et les motifs de consommation de CBD dans un échantillon de consommateurs de CBD et de cannabis.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale descriptive auprès de consommateurs de CBD et de cannabis, dans cinq boutiques spécialisées des Hauts-de-France (Amiens, Lille, Saint-Quentin, Noyon et Abbeville) de janvier à mai 2019. Les variables ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire, comprenant les critères DSM-5 et les motifs de consommation.

Résultats : 36 consommateurs de CBD et de cannabis ont été inclus (âge moyen : $31,25 \pm 7,46$ ans ; sex-ratio : 3,5). 89 % (n=32) des sujets de notre étude ont présenté un TUC (léger (31 %), moyen (34 %) et grave (34 %)). 68% (n=22) des sujets n'ont pas modifié leur consommation de cannabis après consommation de CBD ($p=0,05$). 69 % (n=25) des sujets ont rapporté des motifs de consommation du CBD liés à des problèmes de sommeil, d'anxiétés ou de sensation de manque en cannabis.

Conclusions : Les résultats de notre étude ont suggéré une prévalence élevée de TUC parmi les consommateurs de CBD et de cannabis, ainsi qu'un usage fréquent du CBD à but d'automédication, sans modification notable des consommations de cannabis.

Mots-clés : Troubles liés à l'usage du cannabis, cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol, automédication, consommateurs