



**HAL**  
open science

# État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique du cannabidiol, comment le pharmacien d'officine peut-il le conseiller ?

Mailis Esteben

► **To cite this version:**

Mailis Esteben. État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique du cannabidiol, comment le pharmacien d'officine peut-il le conseiller ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03076699

**HAL Id: dumas-03076699**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03076699>**

Submitted on 16 Dec 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n° 134

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU**

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ESTEBEN Mailis

Née le 21 avril 1996 à Bayonne

Le 3 décembre 2020

**ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE POTENTIEL  
THÉRAPEUTIQUE DU CANNABIDIOL,  
COMMENT LE PHARMACIEN D'OFFICINE PEUT-IL LE  
CONSEILLER ?**

Sous la direction de : Sophie MILLET

Membres du jury :

M. RIVIERE Loïc  
Mme MILLET Sophie  
Mme MEDIONI Estelle

Président  
Assesseur  
Assesseur

## Remerciements

À Monsieur Rivière, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'en profite pour vous remercier d'avoir été un professeur intéressant et sympathique tout au long de ces études.

À ma directrice de thèse Sophie Millet, un grand merci pour votre aide précieuse tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre investissement, votre réactivité, pour vos conseils et pour toute votre sympathie. J'espère que le résultat est à la hauteur de vos attentes.

À Mme Medioni, merci de m'avoir fait confiance et pour tout ce que vous m'avez appris. Un grand merci à vous et à toute l'équipe, Chantal, Eliane, Franck, Laurent, Maite, Marie-Agnès et Stéphanie pour vos conseils, votre patience, et d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Travailler dans cette ambiance avec vous est un vrai plaisir !

À Christian Heroux, pharmacien au CHUL de Québec, merci pour votre gentillesse et de m'avoir permis d'effectuer mon stage hospitalier à Québec. Lors de ce stage j'ai pu découvrir une autre approche du métier de pharmacien, et rencontrer des québécois(es) que je n'oublierai pas. A la revoyure !

À mes parents, merci de m'avoir soutenu et supporté pendant toutes ces années, de m'avoir permis de faire mes propres choix et d'aller jusqu'au bout de tous mes projets. Je sais que ça n'a pas toujours été facile, mais j'ai toujours pu compter sur vous. Milesker ainitz.

À Jujube, pour ta relecture et ton travail de correction qui m'ont beaucoup aidé.

À mes sœurs Joana et Maddi, malgré vos emplois du temps surchargés, je sais que je peux toujours compter sur vous les ttantta gaga. Sans oublier Haika, la 4<sup>ème</sup> sœur, qui a toujours répondu présente pour une sortie décompress' en montagne.

À Amani, un grand merci de m'avoir accueilli pendant les périodes de révision et pour tes petites attentions qui me redonnaient du baume au cœur quand je quittais mes cahiers. Merci pour tout.

À ma famille, mes oncles, tantes, et cousins ; merci pour toutes les attentions à mon égard durant mes études.

À ma belle-famille, pour votre soutien, et pour tout ce que vous avez fait pour nous. Merci aussi à Margaux de m'avoir accueillie dans ton appart quand je n'avais plus d'endroit où crêcher.

Nere betiko lagunei, Naia, Alaine, Mailis, Kattina eta Maritxu ; beti hor izan zitzelako. Gure afari, kafe pausa, gaualdi eta Bardenas asteburu ateraldiek betirako iraun dezatela ! Milesker berezi bat zuri, Maritxu, zure laguntzarentzat Zotero-ren erabiltzeko !

À mes amies d'enfance, Aurore, Shally, Caro et Elo ; merci pour votre soutien et pour cette amitié toujours intacte malgré nos emplois du temps pas toujours compatibles. Diplômées les unes après les autres, ce voyage de fin d'études qu'on s'est promis il y a quelques années approche à grand pas. Un merci plus spécial pour toi Aurore, pour ces trois années de coloc' avec Camille, j'en garde que de bons souvenirs. Merci aussi aux copains d'avoir toujours répondu présent, que ce soit pour la soirée post-BAC, pour la soirée de fin d'études ou pour toutes les autres pendant ces six ans.

À mes ami(e)s pharma, plus particulièrement à Sarah, Illana et Ségo ; nos petits repas crêpes salées/bonbons, nos apéros dinatoires et les soirées vont me manquer... Merci d'avoir rendu ces cinq années plus agréables. On se revoit vite au Barberousse, là où tout a commencé.

À Freddy, merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur en PACES, puis mes cours s'accumulant années après années étalés partout dans l'appartement (je sais que tu adores ça), mes coups de mou du dimanche soir, mes réveils à 5h les lundis matin pour pouvoir arriver à 8h30 à Bordeaux pendant six ans, merci aussi d'avoir raccourci mes périodes de révision parce que la moindre excuse était bonne pour fuir ces cahiers, merci pour m'avoir accompagné pendant ces trois mois au Canada. Merci pour ta patience, ça y est on y est notre nouvelle vie peut commencer. Tu seras un merveilleux aïta j'en suis sûre.

## TABLE DES ABRÉVIATIONS

<b>2-AG</b>	: 2-arachidonyleglycérol
<b>5-HT</b>	: 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>Akt</b>	: protéine kinase B
<b>AEA</b>	: N-arachidonylethanolamide ou Anandamide
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AMPC</b>	: Adénosine monophosphate cyclique
<b>AQR</b>	: Apport quotidien recommandé
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>BPM</b>	: battements par minute
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Calcium
<b>CB1</b>	: Cannabinoid Binding receptor type 1
<b>CB2</b>	: Cannabinoid Binding receptor type 2
<b>CBC</b>	: Cannabichromene
<b>CBD</b>	: Cannabidiol
<b>CBDA</b>	: Cannabidiol sous forme acide
<b>CBE</b>	: Cannabielsoin
<b>CBG</b>	: Cannabigerol
<b>CBL</b>	: Cannabicyclol
<b>CBN</b>	: Cannabinol
<b>CBND</b>	: Cannabinodiol
<b>CBT</b>	: Cannabitriol
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Dioxyde de carbone
<b>COX</b>	: Cyclooxygénase
<b>CSTC</b>	: cortico-striato-thalamo-corticale
<b>CTZ</b>	: Zone gachette chémoréceptrice
<b>CYP</b>	: enzymes du cytochrome
<b>D<sub>2</sub></b>	: récepteur dopaminergique sous-type 2
<b>DSM-5</b>	: Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders
<b>ECS</b>	: Système endocannabinoïde
<b>ENT1</b>	: Transporteur équilibrant de type 1 des nucléosides
<b>ERK</b>	: Extracellular signal-regulated kinase
<b>ERO</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>FAAH</b>	: Fatty acid amide hydrolase
<b>FAK</b>	: Focal adhésion kinase

**GABA** : acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
**GMPc** : Guanosine monophosphate cyclique  
**GPP** : Géranyl-pyrophosphate  
**GPR** : G protein-coupled receptor  
**GSK3 $\beta$**  : Glycogen synthase kinase 3 beta  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IDM** : Infarctus du myocarde  
**IFN** : Interferon  
**IL** : Interleukine  
**JNK** : c-Jun N-terminal kinase  
**K<sup>+</sup>** : Potassium  
**MAI** : Maladie autoimmune  
**MAPk** : Mitogen-activated protein kinase  
**MICI** : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
**mTOR** : Mechanistic target of rapamycin  
**NF-kB** : Nucleor factor-kappa B  
**NK1** : Neurokinine 1  
**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PI3k** : phosphatidylinositol-3-kinase  
**PIO** : Pression intraoculaire  
**PIP3** : phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate  
**PKA** : Protéine kinase A  
**PPAR** : peroxisome proliferator-activated receptor  
**SEP** : Sclérose en plaques  
**SLA** : Sclérose latérale amyotrophique  
**SNC** : Système nerveux central  
**SNP** : Système nerveux périphérique  
**TDAH** : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité  
**TGF $\beta$**  : Transforming Growth Factor-beta  
**THC** :  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol  
**TNF** : Tumor necrosis factor  
**TOC** : Troubles obsessionnels compulsifs  
**TRIB** : Tribbles pseudokinase  
**TRPM** : Transient receptor potential melastatin  
**TRPV** : Transient receptor potential vanilloid  
**TSA** : Troubles du spectre de l'autisme

# TABLE DES MATIÈRES

Table des illustrations .....	12
INTRODUCTION .....	14
I. Le cannabis .....	15
I.1 Histoire du cannabis (1–4).....	15
I.1.1 Néolithique .....	15
I.1.2 Antiquité.....	15
I.1.3 Moyen Âge .....	16
I.1.4 La Renaissance.....	16
I.1.5 Les temps modernes .....	16
I.1.6 Époque contemporaine.....	16
I.1.7 XX <sup>ème</sup> siècle .....	17
I.1.8 XXI <sup>ème</sup> siècle.....	17
I.1.9 Découverte du CBD et du système endocannabinoïde.....	17
I.2 Cannabis : la plante, ses composés actifs et l'effet entourage .....	19
I.2.1 Cannabis sativa L. ....	19
I.2.2 Les phytocannabinoïdes (10,11).....	21
I.2.3 Conditions de culture (4).....	22
I.2.4 L'effet entourage (10,12,13).....	22
I.2.5 Les terpènes (10,14) .....	23
I.3 Pourquoi le cannabis médical a-t-il été interdit si longtemps ? (4) .....	24
II. Qu'est-ce que le CBD ? .....	25
II.1 CBD .....	25
II.1.1 Le cannabidiol.....	25
II.1.2 Mode d'extraction du CBD (31,32).....	26
II.1.3 CBD de synthèse (33,34).....	27
II.2 Posologie CBD (35,36) .....	28
III. Système endocannabinoïde et mécanisme d'action du CBD .....	30
III.1 Le système endocannabinoïde (38).....	30
III.1 Mécanisme d'action du cannabidiol .....	32
III.1.1 Augmente les niveaux d'endocannabinoïdes : inhibiteur de la FAAH (40).....	32
III.1.2 Modulateur allostérique négatif de CB1 .....	32
III.1.3 Agoniste inverse du récepteur CB2 (43).....	33
III.1.4 Antioxydant (44).....	33

III.1.5	Agoniste des récepteurs vanilloïdes TRPV1 de la douleur (45).....	33
III.1.6	Augmente l'activité du GABA (46).....	33
III.1.7	Agoniste des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub> (47) .....	33
III.1.8	Inhibe les récepteurs 5-HT <sub>3A</sub> (48).....	33
III.1.9	Antagoniste du récepteur GPR55 (43).....	33
III.1.10	Agoniste des récepteurs PPAR-gamma (49,50).....	33
III.1.11	Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 (51).....	34
III.1.12	Agoniste inverse des récepteurs GPR3 et GPR6 (52) .....	34
IV.	Sécurité.....	35
IV.1	Interactions.....	35
IV.1.1	Interaction entre THC et CBD .....	35
IV.1.2	Interactions avec d'autres médicaments (9) .....	35
IV.2	Effets indésirables .....	37
V.	Possibilités d'administration (4).....	38
V.1	Inhalation.....	38
V.1.1	Le joint.....	38
V.1.2	La pipe .....	38
V.1.3	Le vaporisateur .....	38
V.1.4	Le dabber .....	39
V.2	Ingestion.....	39
V.2.1	Le beurre de cannabis .....	39
V.2.2	Les gélules.....	39
V.2.3	Le bhang .....	39
V.2.4	La teinture mère.....	39
V.2.5	La tisane.....	39
V.3	Sublingual .....	40
V.3.1	Spray buccal.....	40
V.3.2	Pâtes .....	40
V.3.3	Gomme à mâcher .....	40
V.3.4	Huile au compte-goutte .....	40
V.4	Topique.....	40
V.4.1	Baumes, pommades .....	40
V.4.2	Crème .....	40
V.5	Transdermique .....	41
V.5.1	Patchs .....	41

V.5.2	Compresses ou cataplasmes .....	41
V.6	Rectal – Les suppositoires .....	41
VI.	Indications .....	42
VI.1	Acné.....	42
VI.1.1	Description de la pathologie (67) .....	42
VI.1.2	Action du CBD.....	42
VI.1.3	Conseils d’administration .....	43
VI.2	Addiction .....	44
VI.2.1	Description de la pathologie (71) .....	44
VI.2.2	Action du CBD.....	44
VI.3	Alzheimer.....	45
VI.3.1	Description de la pathologie (71) .....	45
VI.3.2	Action du CBD.....	46
VI.4	Anxiété.....	47
VI.4.1	Description de la pathologie (90) .....	47
VI.4.2	Action du CBD.....	48
VI.5	Arthrite .....	49
VI.5.1	Description de la pathologie (99) .....	49
VI.5.2	Action du CBD.....	49
VI.6	Asthme .....	50
VI.6.1	Description de la pathologie (71) .....	50
VI.6.2	Action du CBD.....	50
VI.7	Autisme.....	51
VI.7.1	Description de la pathologie (71) .....	51
VI.7.2	Action du CBD.....	52
VI.8	Cancer.....	52
VI.8.1	Description de la pathologie (110) .....	52
VI.8.2	Action du CBD.....	52
VI.9	Commotion cérébrale.....	54
VI.9.1	Description de la pathologie (125) .....	54
VI.9.2	Action du CBD.....	54
VI.10	Crise cardiaque et dommages cardiaques .....	54
VI.11	Dépression.....	55
VI.11.1	Description de la pathologie (71) .....	55
VI.11.2	Action du CBD.....	56

VI.12	Diabète .....	57
VI.12.1	Description de la pathologie (71) .....	57
VI.12.2	Action du CBD.....	58
VI.13	Douleur.....	60
VI.13.1	Description de la pathologie (71) .....	60
VI.13.2	Action du CBD.....	61
VI.14	Endométriose .....	62
VI.14.1	Description de la pathologie (71) .....	62
VI.14.2	Action du CBD.....	62
VI.15	Fibromyalgie .....	64
VI.15.1	Description de la pathologie (152) .....	64
VI.15.2	Action du CBD.....	64
VI.16	Glaucome.....	64
VI.16.1	Description de la pathologie (71) .....	64
VI.16.2	Action du CBD.....	65
VI.17	Hépatite et lésions hépatiques.....	65
VI.18	Hypertension artérielle .....	65
VI.18.1	Description de la pathologie (71) .....	65
VI.18.2	Action du CBD.....	65
VI.19	Insomnies .....	66
VI.19.1	Description de la pathologie (71) .....	66
VI.19.2	Action du CBD.....	66
VI.20	MAI .....	67
VI.20.1	Description de la pathologie (71) .....	67
VI.20.2	Action du CBD.....	67
VI.21	MICI .....	68
VI.21.1	Description de la pathologie (71) .....	68
VI.21.2	Action du CBD.....	69
VI.22	Migraine .....	69
VI.22.1	Description de la pathologie (71) .....	69
VI.22.2	Action du CBD.....	70
VI.23	Nausées/Vomissements.....	71
VI.23.1	Description de la pathologie (180) .....	71
VI.23.2	Action du CBD.....	72
VI.24	Obésité .....	72

VI.24.1	Description de la pathologie (71) .....	72
VI.24.2	Lien avec CBD .....	72
VI.25	Ostéoporose .....	73
VI.25.1	Description de la pathologie (71) .....	73
VI.25.2	Action du CBD.....	73
VI.26	Parkinson .....	74
VI.26.1	Description de la pathologie (71) .....	74
VI.26.2	Action du CBD.....	75
VI.27	Psoriasis .....	76
VI.27.1	Description de la pathologie (200) .....	76
VI.27.2	Action du CBD.....	76
VI.28	Schizophrénie .....	76
VI.28.1	Description de la pathologie (71,203) .....	76
VI.28.2	Action du CBD.....	77
VI.29	Sclérose en plaques .....	78
VI.29.1	Description de la pathologie (71) .....	78
VI.29.2	Action du CBD.....	79
VI.30	Sclérose latérale amyotrophique .....	81
VI.30.1	Description de la pathologie (71) .....	81
VI.30.2	Action du CBD.....	82
VI.31	Transplantation .....	83
VI.32	TDAH.....	83
VI.32.1	Description de la pathologie (227) .....	83
VI.32.2	Action du CBD.....	83
VI.33	Troubles épileptiques .....	84
VI.33.1	Description de la pathologie (71) .....	84
VI.33.2	Efficacité du CBD .....	84
VI.33.3	Mécanisme d'action du CBD .....	85
VI.34	Vétérinaire.....	87
VI.34.1	Système endocannabinoïde .....	87
VI.34.2	Indications .....	88
VI.34.3	Mode d'administration et posologie .....	88
VII.	ASPECTS PRATIQUES ET LÉGAUX POUR L'OFFICINE .....	89
VII.1	Législation.....	89
VII.1.1	Législation française .....	89

VII.1.2	Législation européenne et mondiale.....	90
VII.2	Médicaments, compléments alimentaires et place du CBD dans les pharmacies d'officine	91
VII.2.1	Place du CBD chez le pharmacien d'officine .....	91
VII.2.2	Compléments alimentaires .....	91
VII.3	Actualités (262,263).....	92
CONCLUSION	.....	94
BIBLIOGRAPHIE	.....	95

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Origine géographique du cannabis .....	15
Figure 2*: Sous-espèces de Cannabis sativa L.....	19
Figure 3*: Structure chimique du THC.....	21
Figure 4*: Structure chimique du cannabinoïde.....	21
Figure 5*: Structure chimique du cannabidiol.....	21
Figure 6*: Structure chimique du cannabigérol.....	21
Figure 7*: Structure chimique du cannabidiol.....	25
Figure 8*: Décarboxylation du CBDA en CBD.....	25
Figure 9*: Extraction du CBD au CO <sub>2</sub> .....	26
Figure 10*: Extraction du CBD par solvant liquide chimique.....	27
Figure 11*: Synthèse de CBD ou THC.....	28
Figure 12: Où se situent les récepteurs CB1 et CB2(39) .....	30
Figure 13*: Action de l'anandamide par activation du récepteur CB1 .....	31
Figure 14*: Structure des endocannabinoïdes endogènes.....	32
Figure 15*: Mécanisme d'action du CBD .....	34
Figure 16*: Mécanisme d'action général du CBD dans l'acné .....	42
Figure 17*: Mécanisme d'action du CBD dans l'acné via récepteurs TRPV4 et A2a.....	43
Figure 18*: Schéma du circuit de la récompense .....	44
Figure 19*: Mécanisme d'action du CBD dans la maladie d'Alzheimer .....	47
Figure 20*: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	49
Figure 21*: Mécanisme d'action du CBD dans l'asthme .....	51
Figure 22*: Action anticancéreuse du CBD .....	53
Figure 24*: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	56
Figure 25*: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	58
Figure 26*: Stress oxydant chez les diabétiques de type 2 .....	59
Figure 27*: Différence entre adipocytes blancs et bruns et action du CBD .....	60
Figure 28* : Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	62
Figure 29*: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	63
Figure 30*: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation .....	67
Figure 31*: Différences entre maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique.....	68
Figure 32*: Différence entre adipocytes blancs et bruns et action du CBD .....	73
Figure 33*: Action du CBD dans l'ostéoporose.....	74
Figure 34*: Propriétés des endocannabinoïdes bénéfiques dans la maladie de Parkinson(194) .....	75
Figure 35*: Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie .....	77
Figure 36*: Mécanisme d'action hypothétique du CBD dans la schizophrénie.....	78
Figure 37*: Mécanisme d'action du CBD dans la sclérose en plaques .....	80
Figure 38*: Voie PI3k/Akt/mTOR .....	81
Figure 39*: Schéma simplifié de l'atteinte des motoneurones dans la SLA .....	82
Figure 40*: Mécanisme d'action du CBD dans l'épilepsie.....	86
Figure 41*: Schéma simplifié de l'emplacement des récepteurs CB1 et CB2 chez le chien .....	87
Figure 42: Carte mondiale de la législation du cannabis par pays(8) .....	90

\* Ces schémas ont été réalisés par mes soins à l'aide du logiciel Biorender

Tableau 1: Les composants chimiques du cannabis(9) .....	20
Tableau 2: Tableau récapitulatif des quantités de CBD par dosage d'huile de CBD .....	29
Tableau 3: Cytochromes inhibés par le CBD et leurs substrats(59) .....	36
Tableau 4: Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP450 3A4 .....	36
Tableau 5: Voies d'administration du CBD et leurs caractéristiques(10).....	38
Tableau 6: Echelle d'Hamilton.....	55
Tableau 7: Récepteurs et voies afférentes impliquées dans les nausées et vomissements.....	71

## INTRODUCTION

Le chanvre est l'une des plus anciennes plantes cultivées et utilisées par l'Homme. Connue dès l'époque du néolithique pour ses vertus médicinales et la qualité de ses fibres, sa composition moléculaire et son mécanisme d'action sont pourtant restés longtemps méconnus. En effet, les cannabinoïdes, molécules présentes dans la plante, ont été découverts qu'au début du XXème siècle. Les principaux, le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), ont généré depuis beaucoup de recherches et d'études cliniques qui ont permis de dévoiler tous les effets thérapeutiques de ces deux molécules.

Ces dernières années, le potentiel thérapeutique du cannabidiol, principale molécule non psychoactive du cannabis a suscité un intérêt croissant. Ce cannabinoïde a démontré des effets anti-inflammatoires, antalgiques, anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants, antiémétiques et bien d'autres encore. Tout ceci sous-tend une utilisation dans plusieurs pathologies fréquentes : l'anxiété, la dépression, l'insomnie, les maladies auto-immunes, le cancer ou l'épilepsie. Beaucoup de patients pratiquent l'automédication en se fournissant généralement dans des « CBD shop » ; parcours de soin atypique dans lequel les conseils et connaissances d'un professionnel de santé seraient un plus.

Cependant, aujourd'hui, il n'est plus rare pour un pharmacien d'officine qu'un patient en demande ou aborde le sujet au comptoir. Or, dans la majorité des cas, le pharmacien se retrouve démuné face à ce type de demande et n'est même pas sûr d'avoir le droit d'en vendre.

Cette thèse sert de support afin d'éclairer le pharmacien sur ce qu'est le cannabidiol, la législation, la posologie, les précautions d'emploi, les études sur les différentes pathologies où le CBD a prouvé ou non une efficacité, ainsi que les compléments alimentaires à sa disposition pour réaliser son conseil officinal.

# I. LE CANNABIS

## I.1 HISTOIRE DU CANNABIS (1-4)

Le chanvre est l'une des plantes les plus anciennement connues et exploitées par l'Homme. En effet, les premiers indices de la découverte de cette plante remontent au néolithique.



### I.1.1 Néolithique

L'origine géographique du cannabis n'est pas précise. Les premières empreintes remontent à environ -11 000 ans avant J.-C, dans différentes régions de l'Asie : au niveau du lac Baïkal en Russie, dans les contreforts indiens de l'Himalaya ou encore le long du fleuve jaune en Chine.

Le premier témoin matériel date de 8000 ans avant J.-C et a été retrouvé en Chine. Il s'agit de poteries ornées de spirales réalisées à l'aide de fibres de chanvre. L'agriculture apparaît également à cette période-là, grâce à l'adoucissement du climat après la période froide du paléolithique.



Figure 1: Origine géographique du cannabis

### I.1.2 Antiquité

3000 ans avant J.-C, les productions à base de chanvre se diversifient. La solidité de ses fibres (dans les tiges) permet la confection de tissus élaborés, et d'outils tels que des filets de pêche ou de chasse, des cordes, des voiles de bateaux etc. Mais d'autres parties de la plante sont aussi utilisées : la résine (dans les fleurs) est employée pour ses vertus thérapeutiques, la matière grasse des graines pour ses vertus nourrissantes. Le chanvre était également déjà probablement utilisé pour ses effets psychotropes.

L'antiquité est la période de l'Histoire qui succède à la préhistoire, et précède le Moyen-Âge. Les premiers écrits apparaissent à cette époque, et plusieurs traités évoquant le chanvre sont retrouvés : le *Shennong Bencao jing* un traité chinois, un papyrus égyptien... le médecin grec Galien évoque même cette plante au II<sup>ème</sup> siècle.

À cette époque, le cannabis a également été utilisé par des peuples à des fins rituelles lors des cérémonies funéraires scythes. Ces nomades inhalaient les vapeurs obtenues par combustion des graines de cannabis.

Les échanges commerciaux et les migrations de populations caractéristiques de l'Antiquité facilitent la diffusion du cannabis et de ses caractéristiques vers les autres continents. On retrouve donc en Europe de nombreuses cultures de chanvre au cours de l'Antiquité.

### I.1.3 Moyen Âge

Le Moyen-Âge est une période de l'Histoire de l'Europe qui s'étend du V<sup>ème</sup> au XV<sup>ème</sup> siècle. Elle succède au déclin de l'Empire romain, et se termine par la Renaissance. L'empereur Charlemagne encourage fortement la culture du chanvre afin d'utiliser ses fibres stratégiquement en développant davantage les cordages, vêtements et voiles. Les arabes eux perfectionnent la fabrication du papier à partir de chanvre.

### I.1.4 La Renaissance

À la fin du XV<sup>ème</sup> siècle, un courant de pensée venant de l'Italie, désignant un renouveau culturel, arrive en Europe : la Renaissance. L'Église catholique s'attaque aux pratiques apparentées à la sorcellerie. Elle assimile donc le chanvre à une hérésie et son utilisation, la connaissance de ses vertus et de ses effets thérapeutiques sont donc mis en sommeil. En terre d'Islam, la plante est également écartée et sera même interdite à la culture.

### I.1.5 Les temps modernes

L'époque moderne débute au XV<sup>ème</sup> siècle, et s'étend jusqu'à la Révolution (1789) ou jusqu'à la proclamation de la Première République (1792). La découverte de l'Amérique en 1492 amplifie les échanges commerciaux et accélère ainsi la construction de bateaux, et donc la fabrication de voiles, cordes et échelles à base de chanvre.

Au XVI<sup>ème</sup> siècle, face aux enjeux commerciaux et politiques que représentait le chanvre, la reine Elizabeth I impose même une amende à tous les propriétaires de grands terrains (>240 000m<sup>2</sup>) qui ne cultivent pas de cannabis.

Lors de l'écriture de l'Encyclopédie, Diderot et d'Alembert détaillent la culture et l'utilisation du chanvre, et abordent ses propriétés psychotropes : « Les émanations qui se dégagent des chènevières causent des vertiges, des éblouissements, en un mot une sorte d'ivresse ».

### I.1.6 Époque contemporaine

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le chanvre est davantage utilisé pour ses propriétés médicales, et fait partie des médicaments les plus vendus. Il était employé pour soigner toute une série de maux tels que les convulsions, les spasmes, les troubles menstruels, la douleur, le tétanos, la rage, la toux (même celle des tuberculeux), l'insomnie, la migraine etc. À la fin du siècle, avec la découverte d'autres médicaments tels que l'aspirine, son succès tend à décliner.

Au niveau de son exploitation textile, la révolution se tourne vers d'autres fibres comme le coton, au détriment du chanvre.

### I.1.7 XX<sup>ème</sup> siècle

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, le cannabis (« marijuana » en Amérique centrale) traverse la frontière du Mexique vers les États-Unis. La plante envahit le marché, consommée dans un premier temps essentiellement par les esclaves des plantations de coton.

L'accroissement dans tout le monde de la production et du trafic de cannabis préoccupe les gouvernements et à partir de 1910, une première vague de mesures prohibitionnistes s'abat : en 1915 la Californie interdit le cannabis, et la France et la Grande Bretagne lui succèdent en 1916. Afin de lutter contre le trafic de drogue, la plupart des pays du monde signeront même la convention internationale de Genève en 1925. En 1950, le chanvre sera retiré de la Pharmacopée, liste officielle des médicaments, ce qui lui supprime le statut de remède.

Dans les années 1960 lorsque le mouvement hippie apparaît aux États-Unis et se propage dans le monde entier, le cannabis redevient populaire, mais cette fois pour ses propriétés psychoactives. Son intérêt thérapeutique est donc relayé au second plan et est même quasiment oublié.

### I.1.8 XXI<sup>ème</sup> siècle

Depuis la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, l'essor des préoccupations environnementales entraîne à nouveau le développement de la culture du chanvre pour des domaines tels que le textile, l'habitat, l'alimentation ou encore les biocarburants.

De plus, au vu de son potentiel, depuis le début du siècle, de nombreux pays autorisent de nouveau la consommation thérapeutique de cette plante : les États Unis en 1990, puis le Canada et la Belgique en 2001, suivis des Pays Bas, l'Israël, le Chili, l'Allemagne, le Mexique, le Portugal, le Royaume Uni... Une expérimentation de deux ans doit débuter début 2021 en France.

### I.1.9 Découverte du CBD et du système endocannabinoïde

Il faut attendre le XX<sup>ème</sup> siècle pour que les scientifiques découvrent la molécule de cannabidiol. En effet, Roger Adams isole le CBD en 1940 sans savoir exactement ce qu'il avait trouvé. Ce chimiste a passé plusieurs années à étudier la chimie du cannabis. 23 ans plus tard, deux chercheurs hiérosolymitains (habitants de Jérusalem), Raphael Mechoulam et Yuval Shvo, parviennent à décrire sa structure. L'année suivante, en 1964, ils isolent le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC), identifient sa structure, et vont même synthétiser ces deux molécules.

Fin des années 1960, cette même équipe de chercheurs commence à tester les cannabinoïdes qu'ils ont isolés sur des primates. Petit à petit ils identifient ainsi les mécanismes spécifiques des deux cannabinoïdes. En 1980, le Dr Mechoulam et une équipe de chercheurs brésiliens mènent une étude sur 16 personnes souffrant de graves problèmes épileptiques. Il s'agit d'un des premiers essais cliniques du CBD. Tous les sujets ayant pris du CBD ont vu leur état s'améliorer, avec peu ou pas d'effets secondaires. Malgré ces résultats très prometteurs, dans ce contexte de stigmatisation du cannabis, ces études passent quasiment inaperçues.

À la fin des années 1980, les chercheurs découvrent que le THC se lie à des récepteurs à la surface des cellules cérébrales : il s'agit du système endocannabinoïde. En 1992 le Pr Mechoulam découvre « une substance semblable au THC fabriquée par l'organisme lui-même » : l'anandamide.

En 1998, des chercheurs démontrent que l'intensité des effets du cannabidiol varie en fonction de la concentration en terpènes ou flavonoïdes retrouvés dans le chanvre. Cette interaction sera appelée « l'effet entourage ».

En 2003, le ministère américain de la Santé et des services sociaux obtient un brevet sur le CBD pour son utilisation comme thérapie neuroprotectrice. Pour la première fois, le gouvernement reconnaît le CBD comme un médicament efficace.

Le véritable tournant dans l'histoire du CBD est le cas de Charlotte Figi. Cette jeune fille est née avec une forme extrêmement grave et rare d'épilepsie appelée « syndrome de Dravet ». Il s'agit d'une forme d'épilepsie sur laquelle les traitements classiques n'ont pas d'effets. Alors âgée de six ans, Charlotte faisait jusqu'à 300 crises d'épilepsie par semaine, sans espoir de traitement. L'état de la jeune fille régresse rapidement, jusqu'à ne plus pouvoir marcher, manger ou parler. Ses parents entendent un jour parler d'un enfant épileptique traité avec de l'huile de cannabis. Ils décident alors en dernier recours de donner de l'huile de cannabis à forte teneur en CBD à leur fille, et les résultats sont époustouflants. En 2013, un reportage national présente cette jeune fille quasiment guérie par le CBD (elle n'avait plus que 2 ou 3 crises par mois) et rend célèbre son histoire, qui a permis une grande avancée pour le CBD. Charlotte Figi est décédée le 8 avril 2020 suite aux complications du coronavirus.

### I.2 CANNABIS : LA PLANTE, SES COMPOSÉS ACTIFS ET L'EFFET ENTOURAGE

#### I.2.1 Cannabis sativa L.

##### I.2.1.1 Classification

Selon la classification APGIII de 2009, Le cannabis est une plante appartenant aux phanérogames, au sous-embranchement des angiospermes, à la classe des dicotylédones, à l'ordre des rosales, à la famille des cannabacées et au genre cannabis. Le houblon (*Humulus lupulus*) appartient à la même famille des cannabacées.



La classification dans ce genre est encore discutée. Selon la majorité des auteurs, il ne contiendrait qu'une espèce : *Cannabis sativa* L., divisée en plusieurs sous-espèces :

- *Cannabis sativa sativa*. Il s'agit du chanvre cultivé, réputé pour ses fibres très solides, utilisées dans le textile, la construction, la papèterie, etc, mais aussi pour ses effets psychotropes (concentration en THC élevée mais assez faible en CBD). Elle provient des régions équatoriales. Ses feuilles possèdent des lames longues et étroites, et sont plus clairsemées que celles des autres espèces.
- *Cannabis sativa indica* : cette espèce pousse en région himalayenne, davantage utilisé pour ses effets psychotropes.
- *Cannabis sativa ruderalis* : aussi appelé « chanvre sauvage », il est très pauvre en cannabinoïdes. Il est utilisé essentiellement pour son usage industriel (isolant, textile...). (5)

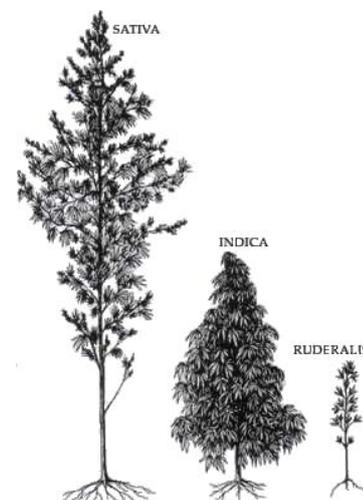


Figure 2: Sous-espèces de *Cannabis sativa* L.

##### I.2.1.2 Description (6–8)

Le chanvre est une plante herbacée annuelle dioïque (pieds mâles et pieds femelles), à odeur caractéristique. La tige cannelée peut atteindre 1 à 4 mètres de haut. Les feuilles stipulées sont opposées, palmatiséquées avec 5 à 7 segments inégaux et dentés. Les fleurs sont vertes et dioïques (on différencie les plants mâles et femelles). Chaque fleur est munie d'une bractée, remplie de trichomes (bulle de résine qui contient les cannabinoïdes).

Elle présente des poils de 3 types : des poils cystolithiques (dépôt de carbonate de calcium), des poils tecteurs (tapissent les épidermes) et des poils sécréteurs de résine. Le fruit est un akène brun et lisse qui contient une graine.

Les pieds mâles sont plus petits, plus grêles et moins feuillus que les pieds femelles. Leurs fleurs en forme de clochettes groupées présentent 5 sépales et 5 étamines, qui libèrent le pollen disséminé par le vent. Les fleurs femelles possèdent un sépale et deux stigmates qui captent le pollen libéré par les pieds mâles. Cette pollinisation entraîne la formation de l'akène. À maturité, les pieds femelles contiennent environ deux fois plus de résine que les pieds mâles.

## I - Le cannabis

Dans la plante de cannabis on retrouve plus de 600 composés actifs : cannabinoïdes, terpènes et les flavonoïdes sont ceux qui attirent le plus l'attention des scientifiques. Tous ces composés sont localisés dans la résine huileuse qui se développe dans les trichomes des plants femelles.

	Classe chimique	Nombre connu
1.	Cannabinoïdes	120
2.	Composés azotés	27
3.	Acides aminés	18
4.	Protéines, glycoprotéines et enzymes	11
5.	Sucres et composés connexes	34
6.	Hydrocarbures	50
7.	Alcools simples	7
8.	Aldéhydes simples	12
9.	Cétones simples	13
10.	Acides simples	21
11.	Acides gras	22
12.	Esters et lactones simples	13
13.	Stéroïdes	11
14.	Terpènes	Plus de 200
15.	Phénols non cannabinoïdes	25
16.	Flavonoïde	21
17.	Vitamines	1
18.	Pigments	2
19.	Éléments	9

Tableau 1: Les composants chimiques du cannabis (9)

### I.2.2 Les phytocannabinoïdes (10,11)

On retrouve plus de 100 cannabinoïdes dans la plante : le  $\Delta^9$ -tétra-hydro-cannabinoïl (THC) qui est le plus connu, le cannabidiol (CBD), le cannabinoïl (CBN), le cannabichromène (CBC), le cannabigérol (CBG), le cannabindiol (CBND), le cannabielsoïn (CBE), le cannabicycloïl (CBL), ou encore le cannabitriloïl (CBT). Nous allons en détailler certains d'entre eux.

#### I.2.2.1 $\Delta^9$ -Tétrahydrocannabinoïl

Il s'agit du phytocannabinoïde le plus abondant du cannabis. Molécule très riche en carbones, ce qui la rend lipophile, et lui permet donc de passer très rapidement la barrière hémato-encéphalique. C'est cette molécule qui est responsable des effets psychotropes de la plante.

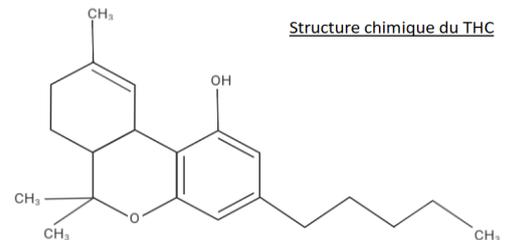


Figure 3: Structure chimique du THC

#### I.2.2.2 Cannabinoïl

##### I.2.2.2 Cannabinoïl

Le cannabinoïl n'est pas présent dans la plante fraîche, il n'est obtenu qu'après chauffage. Il a très peu d'effets psychoactifs. Sa caractéristique principale est son effet sédatif, mais il présente également d'autres propriétés thérapeutiques.

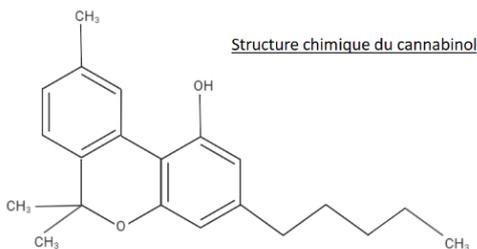


Figure 4: Structure chimique du cannabinoïl

#### I.2.2.3 Cannabidiol

Le CBD est la molécule responsable des effets non-psychootropes du cannabis. Elle présente beaucoup de propriétés thérapeutiques (voir VI. Indications)

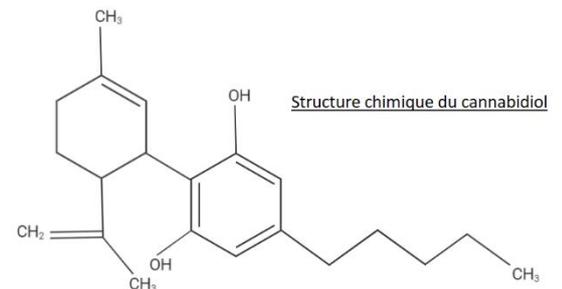


Figure 5: Structure chimique du cannabidiol

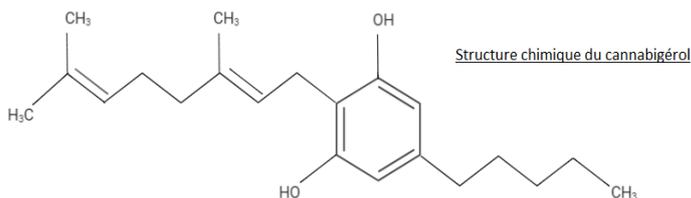


Figure 6: Structure chimique du cannabigérol

#### I.2.2.4 Cannabigérol

Le CBG est un phytocannabinoïde présent en grande quantité, et dénué d'effets psychotropes. Il s'agit du précurseur chimique de plusieurs cannabinoïdes.

### I.2.3 Conditions de culture (4)

Comme abordé précédemment, certaines variétés de *Cannabis sativa* L. sont cultivées pour leur fibre logée dans la tige, très utile pour l'industrie. Dans ces cas-là, on peut cultiver les mâles et femelles côte à côté, les plants étant semés serrés (tous les 5cm) afin d'obtenir une tige fine et droite.

Lorsqu'on cultive du cannabis médical, il faut enlever les plants mâles afin de conserver les femelles non fécondées. Les plants femelles ne produisent pas de graines, mais produisent des bractées et de la résine riche en cannabinoïdes.

Il est facile de cultiver du chanvre en extérieur. Les plantes doivent avoir un certain espace (compter 1m<sup>2</sup>/plante), et recevoir au minimum cinq heures de soleil/jour. Deux centimètres de précipitation par semaine sont également nécessaires et suffisants.

Pour une culture à l'intérieur d'une habitation, il suffit d'aménager un jardin intérieur avec une lampe à décharge à haute intensité pour remplacer la lumière du soleil. Il faut prévoir une pièce d'au moins 1,80 mètre de hauteur sous plafond afin de laisser aux plantes de l'espace pour grandir. Une alimentation en air frais et une bonne ventilation sont impératives, avec au moins une évacuation.

Michael Starks définit à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle quatre principaux chémotypes du cannabis, dépendant des conditions de cultures. En effet, il met en évidence que les variétés originaires des climats tempérés du Nord de la planète sont plus riches en CBD, alors que les variétés cultivées sous les climats plus chauds du Sud sont généralement plus riches en THC. Il n'y a pas d'explication scientifique précise à ces différences, mais certaines théories suggèrent que la quantité élevée de rayons UV et la température de culture élevée favoriseraient la production de THC ; alors qu'un faible écart de température jour/nuit, une exposition modérée aux rayons UV et une durée de jour plus courte favoriseraient davantage la production de CBD. (11)

### I.2.4 L'effet entourage (10,12,13)

Les composés actifs du cannabis semblent fonctionner ensemble de manière très synergique. D'après plusieurs études, les cannabinoïdes fonctionnent mieux en synergie avec les autres composés présents dans la plante (terpènes, flavonoïdes, polyphénols, acides gras, esters et lactones), que seuls. Les flavonoïdes, polyphénols assimilés à des pigments colorés, sont réputés pour leurs vertus antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes.

Pour prendre l'exemple du Marinol, médicament basé sur du THC de synthèse pur (absence totale de CBD), il a été commercialisé en 1985 pour diminuer les effets secondaires des chimiothérapies. Mais les patients et chercheurs se sont rapidement aperçus que l'efficacité était très amoindrie par rapport aux effets de la plante de cannabis dans son intégralité.

### I.2.5 Les terpènes (10,14)

Les terpènes sont les huiles naturelles qui donnent au cannabis (comme à beaucoup d'autres plantes ou fruits) leur arôme, leur couleur et leur saveur. Ce sont des molécules produites dans la résine du chanvre. Ils permettent également de protéger la plante des insectes, des animaux prédateurs et ont une action antifongique. Ils vont également favoriser l'absorption des cannabinoïdes, ou encore modifier la sécrétion ou la destruction de la dopamine ou de la sérotonine : le myrcène par exemple augmente la perméabilité cellulaire. Mais ils ont aussi des propriétés thérapeutiques intrinsèques. On retrouve plus de 100 terpènes dans le chanvre.

Voici les terpènes les plus communément présents dans le cannabis :

- **Myrcène** : terpène le plus abondant. Il présente des propriétés antiseptiques, antibactériennes, antifongiques, sédatives, myorelaxantes et antalgiques. D'après certaines études, il faciliterait aussi le passage de la BHE par le THC ou le CBD. (15)
- **$\beta$ -Caryophyllène** : terpène retrouvé dans le poivre noir, il présente des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antispasmodiques. Une étude publiée en 2014 a montré que son utilisation était bénéfique dans les douleurs chroniques, et une autre étude publiée la même année soulève des propriétés anxiolytiques et antidépressives. (16,17)
- **Linalool** : terpène sédatif, antiseptique, antalgique et ayant la capacité de booster le système immunitaire. Une étude publiée en 2016 démontre des effets anti-inflammatoires et une capacité à corriger certains troubles neurologiques chez les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer. (18)
- **$\alpha$ -Pinène** : connu pour ses effets bronchodilatateurs et anti-inflammatoires. Il passe la barrière hémato-encéphalique, et freine la destruction des molécules facilitant la mémoire et la vigilance. Une étude chinoise de 2015 démontre même des effets anti-cancéreux avec une réduction de 40 % des mélanomes sur des rats. Une autre étude publiée la même année montre également des effets anti-tumoraux sur des cellules d'hépatome humain. (12,19)
- **Limonène** : terpène connu pour soulager les symptômes de la dépression et de l'anxiété, il aide également l'absorption des autres terpènes à travers la peau et les tissus corporels. Il présente aussi des propriétés antifongiques, et diminue le reflux gastro-œsophagien. (20,21)
- **Terpinéol** : grâce à son effet relaxant, il réduit la douleur et l'inflammation et protège l'estomac des ulcères. Son action principale est son activité antiproliférative sur les tumeurs cancéreuses.
- **Humulène** : également retrouvé dans le houblon, le humulène diminue l'appétit, et exerce une action antalgique et anti-inflammatoire (22,23). C'est aussi un très bon agent antibactérien. (24)
- **1,8-cinéol** : plus connu sous le nom d'eucalyptol, ce terpène pourrait contribuer d'après certaines études à une cognition améliorée chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (25). De plus, il a été démontré que le cinéol réduisait l'inflammation provoquée par les plaques bêta-amyloïdes (26). Des recherches ont également démontré ses effets

antibactériens (27), antioxydants (28), antiasthmatiques (29) et anticancéreux (30)

### I.3 POURQUOI LE CANNABIS MÉDICAL A-T-IL ÉTÉ INTERDIT SI LONGTEMPS ? (4)

Le cannabis est une des plus anciennes plantes médicinales connues. Il contient des substances que l'on retrouve dans d'autres végétaux : les acides aminés, les protéines, les alcools, les acides gras, les sucres ou encore des flavonoïdes. Mais il contient également soixante-six substances qui lui sont spécifiques telles que les cannabinoïdes, et une abondance de flavonoïdes et de terpènes.

Contrairement aux autres plantes à drogues telles que le pavot (opiacés) ou la feuille de coca (cocaïne), le cannabis ne contient pas d'alcaloïde. Ce sont ces alcaloïdes qui sont responsables de la mort lors d'une overdose. La surdose de marijuana entraîne dans le pire des cas une forte crise d'angoisse et un profond sommeil durant quelques heures. Sa toxicité est donc moindre.

Ce n'est qu'au XX<sup>ème</sup> siècle que les premières mesures prohibitionnistes apparaissent. Malgré sa consommation récréative connue dès 1850 dans les clubs Hashischins (écrivains et artistes bohèmes) en France, ce n'est que lorsque les musiciens noirs de jazz s'intéressent à la marijuana que cette consommation est perçue comme une menace. Ils associent alors cette plante aux descendants des esclaves noirs et aux travailleurs saisonniers mexicains, ce qui lui vaut très rapidement une mauvaise image, dans une société de plus en plus divisée par la ségrégation raciale.

Dans les années 1960, le mouvement hippie prend le cannabis pour emblème et élargit sa consommation à la jeune bourgeoisie française et mondiale. Ce phénomène entraîne avec lui une succession de lois prohibitives : *Marihuana Tax Act* en 1937 aux États-Unis, *La convention unique sur les stupéfiants* par l'ONU en 1961, l'ajout du THC à la liste des produits stupéfiants en 1971 dans la *Convention sur les substances psychotropes* etc.

De plus, c'est à cette même période que la seringue hypodermique se généralise. Or, dû à sa faible solubilité dans l'eau, le chanvre n'est pas injectable, contrairement à la morphine, qui le remplacera donc dans le traitement de la douleur. Dans ce contexte, le chanvre est retiré de la Pharmacopée en 1950.

Durant ces années où le cannabis est associé aux joints fumés par la jeunesse du mouvement hippie, son pouvoir médical est marginalisé et même presque totalement oublié. Ses vertus thérapeutiques seront alors redécouvertes fortuitement lors d'un usage récréatif. James Burton évoque une vision améliorée alors qu'il était atteint de glaucome héréditaire, un professeur d'Harvard décrit la façon dont les nausées de la chimiothérapie sont remplacées grâce à quelques bouffées par un solide appétit, d'autres encore atteints de sclérose en plaques voient leurs spasmes diminuer fortement, jusqu'à même retrouver la capacité de marcher.

Suite à cette vague de témoignages, les recherches sur le cannabis se multiplient au début des années 1970, et les résultats sont rapidement très prometteurs. Cependant, les gouvernements décident de ne pas reconnaître cette vertu de la plante, afin de rester sur une politique de prohibition du cannabis. Le gouvernement des États-Unis interdit même toute recherche sur le cannabis dès 1976.

## II. QU'EST-CE QUE LE CBD ?

### II.1 CBD

#### II.1.1 Le cannabidiol

Le CBD est un des nombreux cannabinoïdes présents dans la plante *Cannabis sativa* L. Moins connu que le THC, le cannabidiol est l'un des cannabinoïdes les plus étudiés jusqu'à maintenant, surtout ces dernières années. Il ne possède pas d'effet psychoactif, mais présente toutefois beaucoup d'effets thérapeutiques.

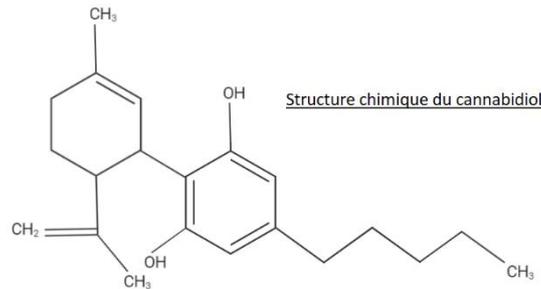


Figure 7: Structure chimique du cannabidiol

Le cannabidiol est présent dans la plante sous forme d'acide carboxylique : CBDA. Or tous les effets pharmacologiques de cette molécule dépendent de sa forme phénolique. Il faut donc décarboxyler le CBDA pour obtenir sa forme active. Lorsqu'il est fumé, la décarboxylation se fait au moment de la consommation. Pour une prise par voie orale, elle doit être effectuée au préalable.

La décarboxylation est une réaction chimique réalisée par la chaleur, durant laquelle le composé perd une molécule de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). On chauffe donc un plan de chanvre entre 160°C et 180°C pendant 20 à 30 minutes. (9)

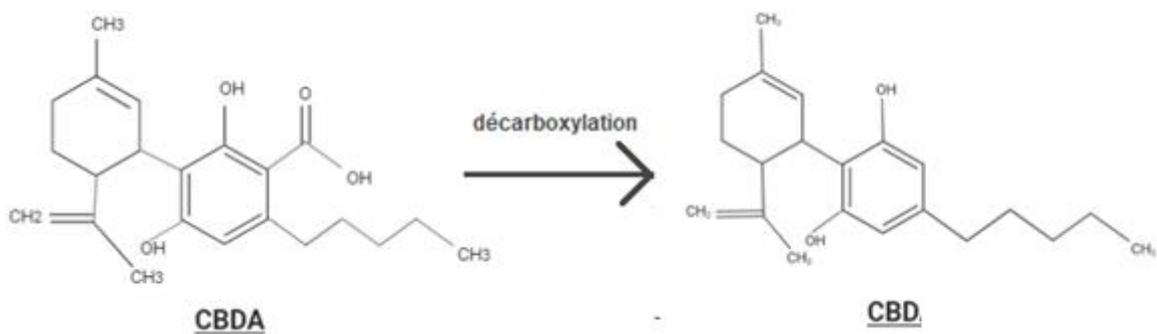


Figure 8: Décarboxylation du CBDA en CBD

## II - Qu'est-ce que le CBD ?

### II.1.2 Mode d'extraction du CBD (31,32)

Afin de fabriquer des produits à base de CBD, la molécule doit d'abord être extraite des matières végétales. Il existe de nombreuses façons d'extraire le CBD du chanvre. Chaque procédé présente des avantages et des inconvénients.

#### II.1.2.1 L'extraction au CO<sub>2</sub>

L'extraction au CO<sub>2</sub> se base sur le principe de l'extraction par fluide supercritique. Lorsque le CO<sub>2</sub> est soumis à une pression et une température supérieures à celles de son point critique (32°C et 74 bars), il entre en phase « supercritique ». Il présente alors l'avantage d'être un solvant neutre, non toxique et non polluant. On insère la matière végétale du chanvre dans un contenant fermé, puis on y introduit du CO<sub>2</sub> supercritique à de multiples températures afin de dissoudre et d'isoler les terpènes et cannabinoïdes à leurs différentes solubilités.

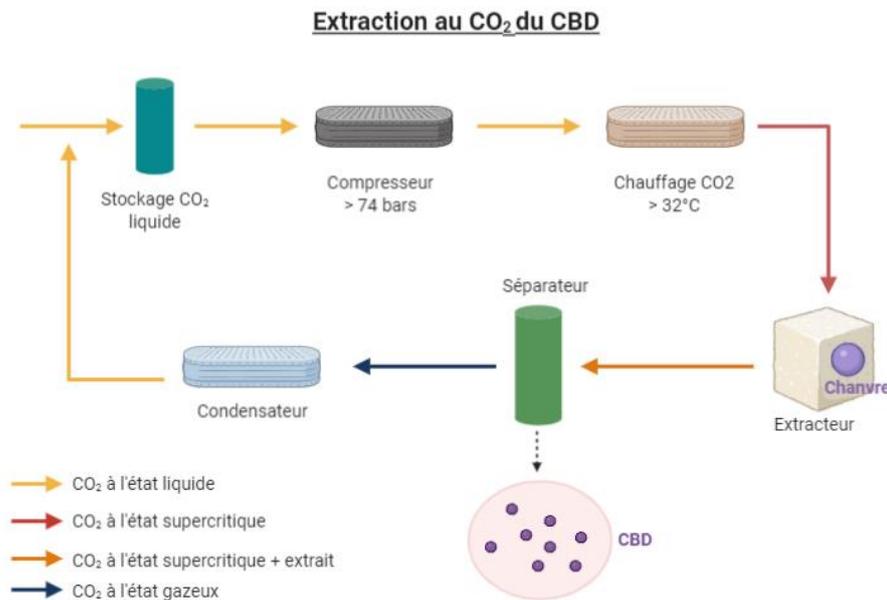


Figure 9: Extraction du CBD au CO<sub>2</sub>

Ce processus possède le meilleur rendement, et permet une extraction propre (sans additif) et sûre, mais il est également très onéreux puisqu'un équipement complexe à différentes chambres est nécessaire.

#### II.1.2.2 L'extraction à l'huile

L'extraction à l'huile (d'olive par exemple) est assez facile à réaliser et ne nécessite pas beaucoup de matériel. Il faut dans un premier temps décarboxyler la matière végétale. C'est le processus d'activation des composés du chanvre par la chaleur.

Ensuite, la matière végétale est chauffée dans l'huile pendant plusieurs heures. Le cannabidiol, lipophile, ainsi que les autres cannabinoïdes se lient aux graisses de l'huile. On obtient après filtration une huile infusée au CBD.

Cette méthode d'extraction est à la portée de tous, ne laisse aucun résidu et est sans danger (sauf brûlure à l'huile chaude). Cependant, le rendement en CBD reste faible par rapport à

## II - Qu'est-ce que le CBD ?

l'extraction au CO<sub>2</sub>, et les cannabinoïdes peuvent être altérés par la chaleur et donc leurs effets diminués.

### II.1.2.3 L'extraction par solvant chimique liquide

L'extraction par solvant consiste à prendre de la matière végétale et à y ajouter un solvant liquide pour transporter les cannabinoïdes et terpènes du chanvre. Cependant, la matière végétale doit être décarboxylée au préalable.

Les solvants les plus utilisés sont le butane, l'éthanol, l'hexane ou le propane. On trempe le chanvre décarboxylé dans le solvant. On chauffe ensuite le liquide pour l'évaporer, il restera donc uniquement les cannabinoïdes.

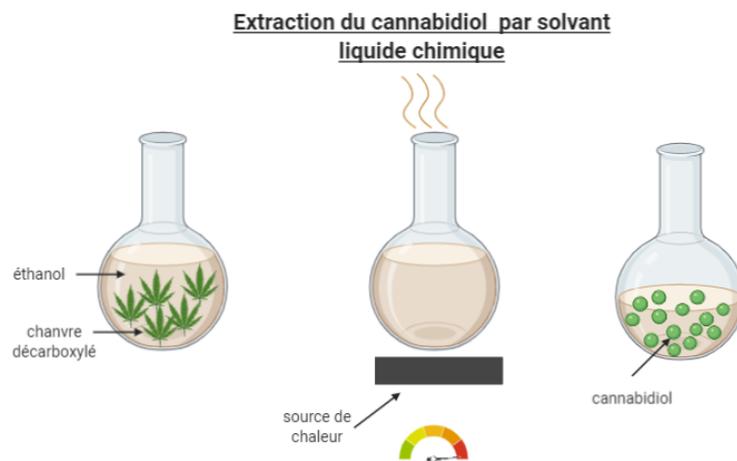


Figure 10: Extraction du CBD par solvant liquide chimique

Ce procédé a l'avantage d'être peu coûteux, mais il s'agit du seul avantage. Les solvants utilisés sont très inflammables, il y a donc un risque d'explosion. De plus, l'huile obtenue contient des résidus chimiques nocifs, elle n'est pas pure. Au vu de sa dangerosité, l'extraction par solvant ne doit donc pas être réalisée, sauf si elle est effectuée par un professionnel dans un laboratoire adapté. De plus, comme pour l'extraction à l'huile, les cannabinoïdes peuvent être détériorés par la chaleur lors de cette pratique.

### II.1.3 CBD de synthèse (33,34)

On distingue trois groupes de cannabinoïdes : les cannabinoïdes naturels présents dans le cannabis, les endocannabinoïdes produits par le corps humain, et les cannabinoïdes de synthèse créés en laboratoire. Ce sont des analogues et se lient eux aussi aux récepteurs du système endocannabinoïde.

En utilisant la biologie synthétique, les chercheurs ont génétiquement modifié la levure afin de fabriquer un précurseur du cannabidiol. La biologie synthétique désigne le moyen de modifier l'ADN d'une levure ou d'un E. coli, afin qu'il produise une molécule voulue.

## II - Qu'est-ce que le CBD ?

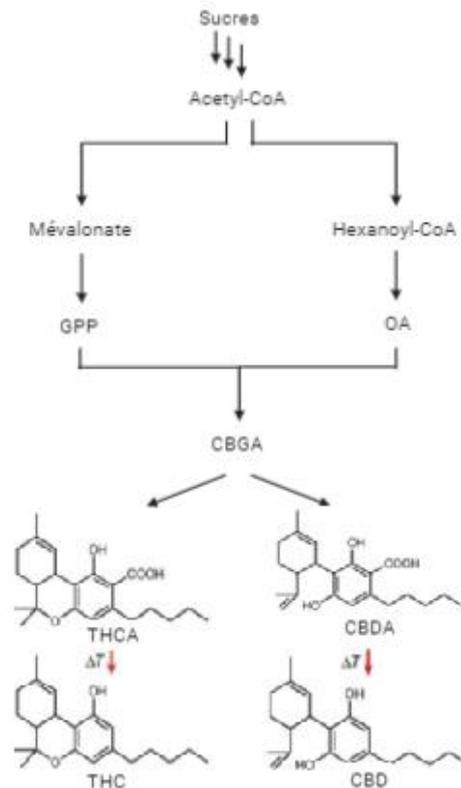


Figure 11: Synthèse de CBD ou THC

Les avantages du cannabidiol synthétique sont un coût inférieur à la culture du chanvre, et un meilleur respect de l'environnement. De plus, pour le développement de compléments alimentaires à base de cannabidiol, l'arrêté du 22 août 1990 préconise que le CBD utilisé doit provenir d'une variété de chanvre contenant moins de 0,2% de THC, chose difficile à garantir avec du CBD d'extraction. Le CBD de synthèse est donc une bonne alternative dans ces cas-là. Cependant, les avantages des terpènes et de l'effet entourage sont absents lorsqu'on utilise du CBD de synthèse.

### II.2 POSOLOGIE CBD (35,36)

Contrairement à d'autres compléments alimentaires, il n'existe pas d'apport quotidien recommandé (AQR) défini, donc le CBD n'a pas de référence de dosage officiel. De plus, les récepteurs du système endocannabinoïde évoluent tout au long de la vie, il n'y a donc pas de dose universelle de CBD. La bonne posologie dépend de la concentration de l'huile de CBD, du poids du patient, de sa chimie corporelle, et de l'indication.

Voici quelques étapes afin de choisir le bon dosage de CBD :

- Estimer la posologie en fonction du poids corporel : une des règles de base est de commencer par 0,2 à 1,2 mg/jour/kg corporel en fonction des besoins. Par exemple, une personne de 70 kg commencera avec 35 mg de CBD par jour (0,5 mg/kg), soit 12 mg/prise 3 fois par jour.
- Évaluer le dosage de CBD en fonction de la pathologie. D'après Leonardo Leinow et Juliana Birnbaum (37), on différencie trois classes de dosage en fonction des symptômes :

## II - Qu'est-ce que le CBD ?

- Une micro dose (0,5 à 20 mg par jour) pour des céphalées, troubles du sommeil, stress etc.
  - Une dose standard (10 à 100 mg par jour) pour des inflammations, anxiété, dépression, fibromyalgie, autisme, sclérose en plaque etc.
  - Une macro dose (20 à 800 mg par jour) pour l'épilepsie ou le cancer.
- Commencer par de faibles doses et augmenter graduellement. À partir de la dose initiale que l'on vient de déterminer, il faut évaluer la réaction du corps du patient, puis ajuster la dose petit à petit jusqu'à la dose optimale. Il est conseillé d'augmenter de 0,25mg/kg/jour chez un adulte lambda.

Un autre paramètre est important à prendre en compte : la tolérance. Un consommateur de cannabis régulier présente une tolérance accrue et des récepteurs cannabinoïdes saturés. Il faudra alors augmenter le dosage par rapport à une personne standard. Dans l'idéal, il faut également prendre le CBD à distance d'autres prises médicamenteuses afin d'éviter les interactions (prise espacée de 2 heures environ).

Le dosage du CBD doit être fait encore plus prudemment chez les personnes ayant une tension faible car le CBD présente un effet hypotenseur. Dans ce cas, il est conseillé de démarrer le traitement à une dose inférieure (divisée par 2) à celle calculée, et d'augmenter par paliers de 5 mg tous les jours (10 mg/jour chez une personne standard).

Généralement, les doses journalières de CBD par voie orale chez les adultes sont entre 40 à 800mg, et entre 2 et 25 mg/kg pour les enfants. Cette dose quotidienne est souvent divisée en deux ou trois prises : matin, midi et soir.

Afin de faciliter le dosage précis des différentes huiles de CBD trouvées sur le marché, voici un tableau récapitulatif :

Désignation	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	8 %	10 %	15 %	20 %	25 %	30 %
Contenu en CBD (mg) pour 10 mL	200	300	400	500	600	700	800	1000	1500	2000	2500	3000
Contenu d'une goutte (mg)	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	7,5	10	12,5	15

Tableau 2: Tableau récapitulatif des quantités de CBD par dosage d'huile de CBD

On retrouve donc par exemple 5 mg de CBD dans une goutte d'huile de CBD 10 %, ou dans 2 gouttes de CBD 5 %.

### III. SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE ET MÉCANISME D'ACTION DU CBD

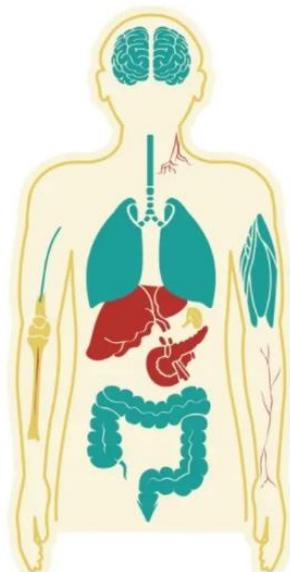
#### III.1 LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE (38)

Le système endocannabinoïde endogène est un vaste réseau de neurones, récepteurs, cellules, molécules et enzymes qui permettent le maintien de l'homéostasie, la prévention de maladies et du vieillissement. Ce système est essentiel aux processus de base de la vie. Il est responsable de fonctions majeures : moduler le plaisir, l'énergie et le bien-être tout en rétablissant l'équilibre corporel face aux facteurs de stress externes. Certains scientifiques vont même jusqu'à dire que tous les processus physiologiques de notre corps impliquent son intervention.

Deux types de récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés : CB1 et CB2. CB1 est majoritairement exprimé dans le système nerveux central et périphérique (cellules nerveuses et gliales), ainsi que dans le testicule, l'utérus, le système cardiovasculaire, le tube digestif, le foie, le pancréas le système immunitaire, la vessie, les cellules rétinienne et endothéliales, mais en bien moindre quantité. Ce récepteur est donc impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes.

CB2 en revanche, est retrouvé essentiellement dans les cellules du système immunitaire (au niveau de la rate, du thymus et de la moelle osseuse), il est donc impliqué dans les effets immunomodulateurs. On retrouve également le récepteur CB2 dans le cerveau, l'intestin, la rate, le foie, les reins, les glandes endocrines, et les organes reproducteurs. Donc, beaucoup de tissus contiennent les deux récepteurs, où ils sont responsables d'une action différente.

#### Où se situent les récepteurs à endocannabinoïdes CB1 et CB2 ?



##### Les récepteurs CB1 sont présents

###### au niveau :

- du système nerveux central
- des poumons
- du système vasculaire
- des muscles
- du tractus gastro-intestinal
- des organes reproductifs

##### Les récepteurs CB2 sont présents

###### au niveau :

- de la rate
- des os
- de la peau

##### Les récepteurs CB1 + CB2 sont présents

###### au niveau :

- du système immunitaire
- du foie
- de la moelle osseuse
- du pancréas

laNutrition

Figure 12: Où se situent les récepteurs CB1 et CB2(39)

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G : on a le récepteur à 7 domaines transmembranaires qui une fois activé, active une protéine Gi/Go qui permet l'activation d'un effecteur (activation de la phosphodiesterase du GMPc ou inhibition de l'adénylate cyclase). Ce sont des récepteurs sensibles à la toxine pertussique (synthétisée par des bactéries, responsable de la coqueluche), qui bloque les protéines G sous forme inactive.

### III - Système endocannabinoïde et mécanisme d'action du CBD

Le récepteur CB1 se couple à Gi et Go, alors que CB2 se couple préférentiellement à Go. L'activation de ces récepteurs agit sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires :

- **L'adénylate cyclase.** C'est l'enzyme responsable de la production d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), principal second messager intracellulaire. Les protéines Gi/Go entraînent une inhibition réversible de l'AMPc, qui entraîne une inhibition de la PKA (protéine kinase A), puis l'augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine comme la protéine kinase FAK par un mécanisme encore inconnu ; certainement par activation d'une tyrosine kinase ou par l'inhibition d'une tyrosine phosphatase.
- **La voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes MAP-kinases.** Ces dernières jouent un rôle majeur dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie ERK1/2, impliquée dans l'expression des gènes et dans la synthèse des protéines. La liaison des cannabinoïdes à leurs récepteurs entraîne l'activation d'autres voies de signalisation telles que JNK (Jun kinase) et p38kinase (impliqués dans l'apoptose), Akt (impliquée dans la survie cellulaire) et le NFkB (impliqué dans l'inflammation).  
Par ailleurs, CB1 et CB2 activent l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, qui joue un rôle dans la protection des cellules nerveuses vis-à-vis des variations du pH intracellulaire.
- Certains **canaux ioniques** (seulement CB1). Les protéines Gi/Go peuvent également coupler les récepteurs aux canaux ioniques. Le récepteur CB1 module l'activité des canaux calciques sensibles au voltage de type L, N et P/Q, localisés au niveau présynaptique et impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs. L'activation du récepteur CB1 entraîne donc une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs. D'autre part, l'activation des récepteurs CB1 module la sensibilité au voltage des canaux potassiques sensibles à inactivation rapide de type A, et tend ainsi à réduire la durée du potentiel d'action.

#### Activation du récepteur CB1 et de ses voies de signalisation intracellulaires

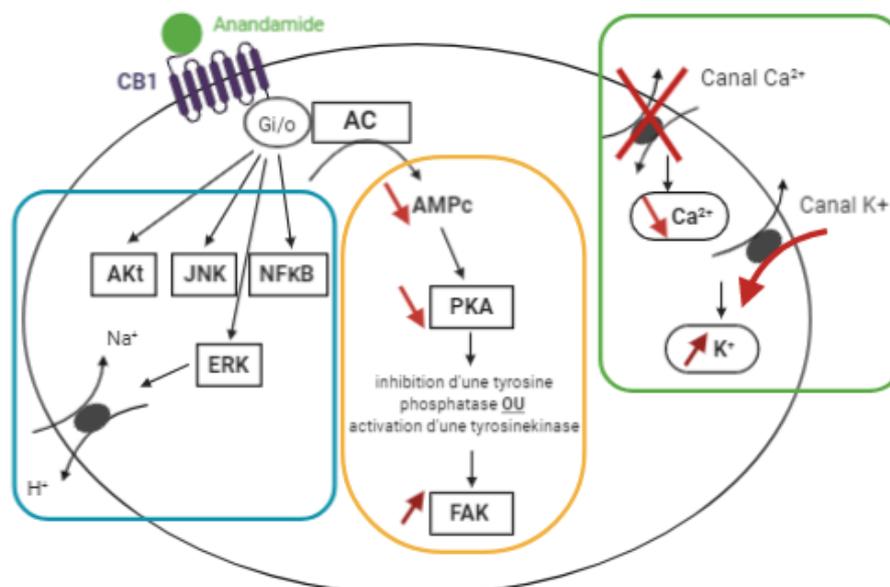


Figure 13: Action de l'anandamide par activation du récepteur CB1

### III - Système endocannabinoïde et mécanisme d'action du CBD

On retrouve l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux ioniques préférentiellement au niveau des cellules du système nerveux central, alors que l'activation des cascades MAPK prédomine au niveau des cellules immunitaires et tumorales.

On distingue deux principaux cannabinoïdes endogènes : l'anandamide (arachidonoyléthanolamide) et le 2-AG (2-arachidonoylglycérol). Ce sont des composés lipidiques qui ne peuvent pas être stockés dans des vésicules synaptiques, ce qui les différencie des neurotransmetteurs classiques. L'anandamide et le 2-AG sont produits par hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires, suite à une stimulation de différents récepteurs. Ils sont donc libérés par la cellule immédiatement après leur production. L'anandamide se lie préférentiellement au récepteur CB1 (affinité 4fois supérieure), et est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes. Ses niveaux d'expression dans le cerveau sont comparables à ceux de la dopamine ou de la sérotonine. Le 2-AG lui se lie aussi bien au récepteur CB1 qu'au CB2, même s'il présente une légère préférence pour le CB2.

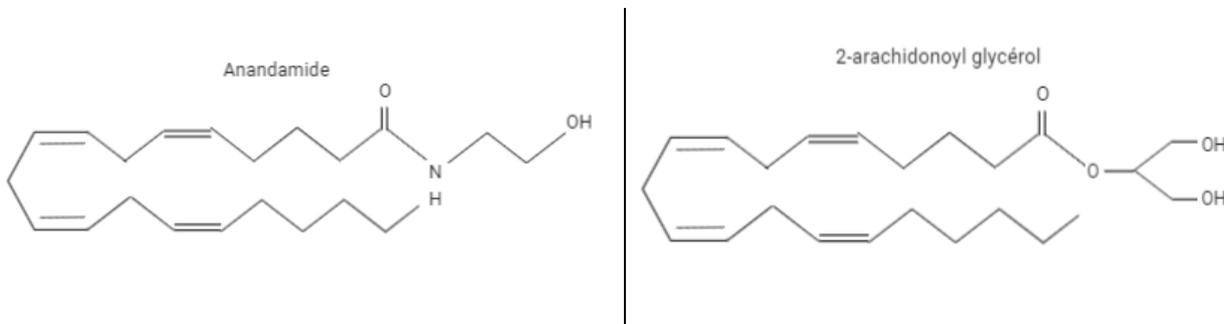


Figure 14: Structure des endocannabinoïdes endogènes

Ces deux cannabinoïdes endogènes reproduisent globalement tous les effets du THC, mais l'action du 2-AG est moins puissante que celle de l'anandamide. Cette dernière possède également ses effets propres : inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires au niveau des astrocytes et provoque la vidange des stocks calciques intracellulaires.

#### III.2 MÉCANISME D'ACTION DU CANNABIDIOL

Les nombreux mécanismes d'action du CBD ne sont pas encore entièrement élucidés. Il semble agir via plusieurs récepteurs et pas seulement ceux du système endocannabinoïde.

##### III.2.1 Augmente les niveaux d'endocannabinoïdes : inhibiteur de la FAAH (40)

Le CBD est un inhibiteur de la recapture et de l'hydrolyse des endocannabinoïdes. En effet, il inhibe l'enzyme FAAH qui dégrade l'anandamide, ce qui a pour conséquence une augmentation de la concentration d'anandamide dans le cerveau.

##### III.2.2 Modulateur allostérique négatif de CB1

Contrairement au THC, le cannabidiol a une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes. Il se lie à ces récepteurs uniquement à des concentrations micromolaires, agissant comme un agoniste de faible puissance, agoniste inverse, antagoniste, ou même comme modulateur allostérique du récepteur CB1. En effet, certains effets du CBD sont antagonisés par les agonistes inverses des

récepteurs CB1, ce qui suggère que cette molécule peut exercer un agonisme indirect sur les récepteurs CB1. (41)

Il a été démontré que le CBD agit comme un modulateur allostérique négatif non compétitif du récepteur CB1, ce qui entraîne une inhibition de la liaison de l'anandamide à ses récepteurs. (42)

#### III.2.3 Agoniste inverse du récepteur CB2 (43)

D'après certaines études le CBD agirait comme agoniste inverse des récepteurs CB2. Ceci pourrait expliquer en partie, son effet anti-inflammatoire car une telle action sur les récepteurs CB2 est responsable d'une inhibition de la migration des cellules immunitaires et d'une réduction des signes d'inflammation.

#### III.2.4 Antioxydant (44)

Le CBD capte les radicaux libres et empêche les dommages cellulaires. En effet, il a été démontré que le cannabidiol prévient les dommages oxydatifs induits par le peroxyde d'hydrogène aussi bien que l'acide ascorbique (vitamine C) ou la vitamine E (tocophérol). Concernant la neurotoxicité du glutamate, le cannabidiol a été plus protecteur que ces deux vitamines antioxydantes. Le CBD est donc un puissant antioxydant neuroprotecteur.

#### III.2.5 Agoniste des récepteurs vanilloïdes TRPV1 de la douleur (45)

Le récepteur TRPV1 a un impact sur la perception de la douleur, l'inflammation et la température corporelle. L'anandamide stimule aussi ce récepteur TRPV1. Le CBD active directement les récepteurs vanilloïdes, réduisant ainsi l'intensité des signaux de douleur envoyés au cerveau.

#### III.2.6 Augmente l'activité du GABA (46)

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux. Le CBD est un modulateur allostérique du GABA (facilite la liaison du GABA aux récepteurs), mais il aurait également une action au niveau des récepteurs GABA<sub>A</sub>.

#### III.2.7 Agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (47)

En stimulant directement les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, le CBD a une action sur l'anxiété, l'appétit, le sommeil, la perception de la douleur, l'humeur, les nausées et vomissements, le comportement sexuel, et d'autres encore.

#### III.2.8 Inhibe les récepteurs 5-HT<sub>3A</sub> (48)

L'inhibition allostérique des récepteurs 5-HT<sub>3A</sub> contribue à ses rôles physiologiques dans la modulation de la nociception et des vomissements principalement.

#### III.2.9 Antagoniste du récepteur GPR55 (43)

Il existe des preuves que le récepteur GPR55 joue un rôle important dans la régulation du métabolisme osseux, dans le contrôle de la douleur, ainsi que dans la prolifération des cellules tumorales. Le CBD en bloquant ce récepteur GRP55 peut aider à la prévention de l'ostéoporose, et limiter la prolifération des cellules cancéreuses.

#### III.2.10 Agoniste des récepteurs PPAR-gamma (49,50)

Le CBD peut avoir un effet antiprolifératif, qui peut limiter la croissance de la tumeur dans le cancer du poumon par exemple. L'activation de ce récepteur peut également aider à dégrader les

### III - Système endocannabinoïde et mécanisme d'action du CBD

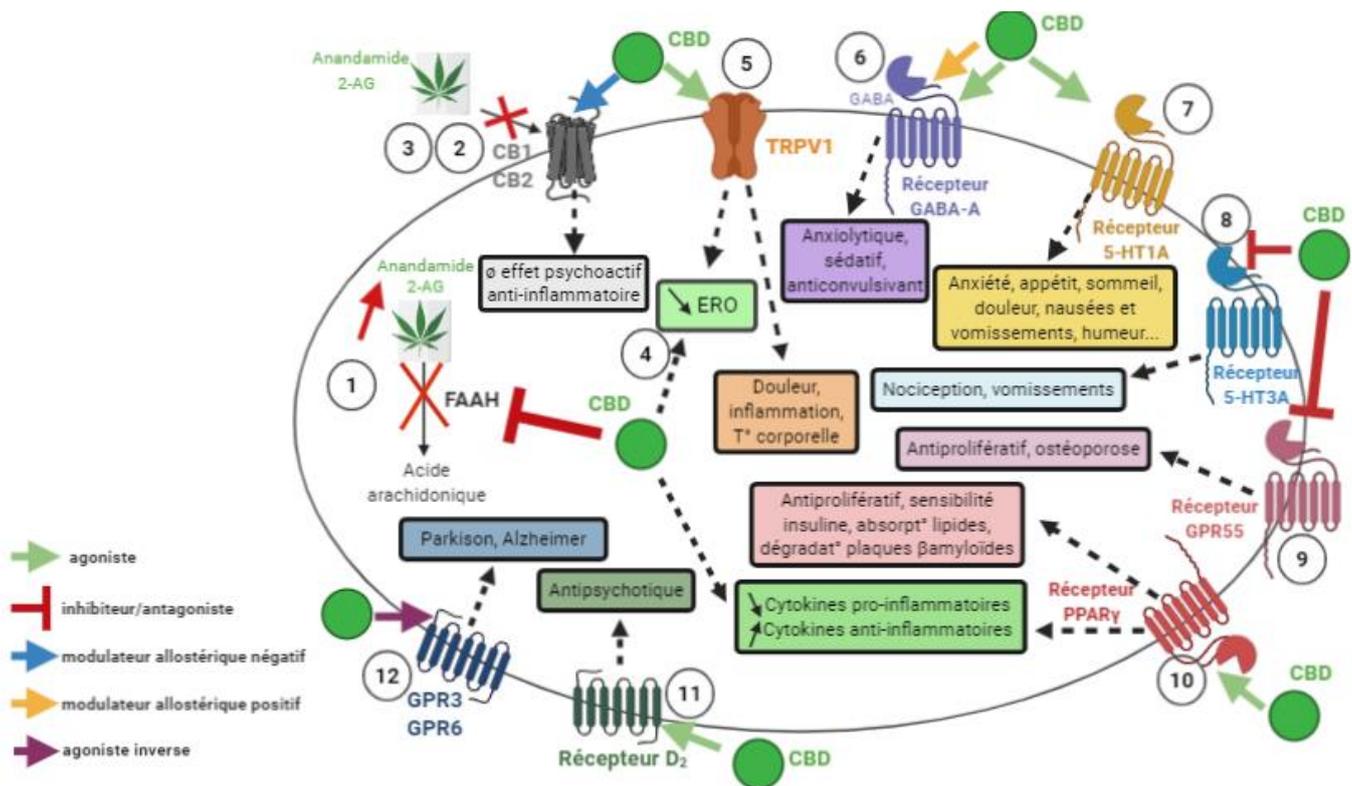
plaques bêta-amyloïdes associées à la maladie d'Alzheimer. Ce récepteur régule également des fonctions métaboliques telles que l'absorption des lipides ou la sensibilité à l'insuline.

#### III.2.11 Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 (51)

Une étude publiée en 2016 a démontré que le cannabidiol, comme tous les antipsychotiques actuels, se lie aux récepteurs dopaminergiques D2. Il exerce une action antagoniste partielle.

#### III.2.12 Agoniste inverse des récepteurs GPR3 et GPR6 (52)

De récentes études ont montré que le cannabidiol agissait comme agoniste inverse des récepteurs GPR3 et GPR6, ces derniers étant respectivement des cibles thérapeutiques potentielles pour la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.



Le cannabidiol a donc démontré via ces différentes actions, des effets :

- Anti-inflammatoires, antalgiques (53)
- Anxiolytiques, sédatifs
- Anticonvulsivants
- Antiémétiques
- Antiprolifératifs, anti-apoptotiques, neuroprotecteurs

# IV. SÉCURITÉ

## IV.1 INTERACTIONS

### IV.1.1 Interaction entre THC et CBD

Le cannabidiol est un modulateur allostérique négatif du récepteur CB1, il inhibe donc certains effets du THC sur ce récepteur. Il diminue ainsi les effets intoxicants et l'augmentation de l'appétit causés par le THC. (54)

Dans cette étude réalisée en 1982, ZUARDI et al. ont comparé l'effet d'une dose élevée de THC (25 à 40 mg) et l'effet de cette même dose associée à une double dose de CBD. Ils ont constaté que le CBD bloquait l'anxiété produite par le THC. Une autre étude démontre une plus faible augmentation de la fréquence cardiaque causée par le THC lorsqu'il est coadministré avec du CBD : augmentation de 135 bpm en prise seule, contre 106 bpm lorsque le THC et le CBD sont pris simultanément. (55)

Un blocage des effets du THC a également été observé dans cette étude plus récente (2016) réalisée sur des singes. Toutefois, une dose de CBD trois fois supérieure à celle du THC (rapport de 1 :3) était nécessaire pour constater un affaiblissement des effets du THC. (56)

Cependant, les effets du CBD sur l'action du THC ne semblent pas uniformes et semblent dépendre fortement du moment de prise (simultanément ou l'un après l'autre). En effet, une étude de 2011 conclut qu'un prétraitement au CBD accroît les effets psychoactifs du THC chez le rat en ralentissant sa dégradation (57). Une autre étude de 2015 réalisée sur des volontaires sains conclut qu'une prise de CBD par voie orale 90 minutes avant de fumer du cannabis ne réduit pas ses effets psychologiques et inotropes positifs. (58)

### IV.1.2 Interactions avec d'autres médicaments (9)

Le cannabidiol est un inhibiteur enzymatique des cytochromes 3A4, 2C19 et 2D6. Les médicaments métabolisés par ces enzymes le seront moins rapidement, il faut donc faire attention aux surdosages et à l'augmentation des effets indésirables de ces médicaments. Toutefois, l'augmentation de ces taux sanguins lors d'une association médicamenteuse CBD/antiépileptique par exemple pourrait permettre la diminution de posologie contrôlée de l'antiépileptique classique et donc la diminution de ces effets indésirables.

CYP450	Substrats
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifène</li> <li>- Métoprolol</li> <li>- Flecaïnide</li> <li>- Propafénone</li> </ul>
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban, Apixaban</li> <li>- Inhibiteurs Tyrosine Kinase</li> <li>- Pimozide</li> <li>- Immunosuppresseurs (Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus...)</li> <li>- Inhibiteurs PDE5 (Sildenafil, Tadalafil)</li> <li>- Ergotamine, Dihydroergotamine</li> <li>- Amiodarone, Lidocaïne</li> <li>- Amlodipine, Nifédipine</li> <li>- Midazolam, Alprazolam</li> <li>- Zolpidem, Zopiclone</li> <li>- Simvastatine, Atorvastatine</li> <li>- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</li> </ul>
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénytoïne</li> <li>- Diazépam</li> </ul>

Tableau 3: Cytochromes inhibés par le CBD et leurs substrats(59)

Le cannabidiol lui est métabolisé par le cytochrome P450 au niveau du foie. Il faut donc être vigilant lors de la prise concomitante de CBD avec des inducteurs enzymatiques du CYP450 tels que le millepertuis, les anticonvulsivants ou les anti-infectieux cités ci-dessous, car l'effet du CBD sera diminué. Il est donc conseillé dans ces cas-là de prendre de fortes doses de CBD pour maintenir son effet. (60)

Dans le cas inverse, la prise concomitante de CBD et d'inhibiteurs enzymatiques tels que les macrolides, les inhibiteurs de protéase ou les antifongiques azolés risque d'augmenter la concentration de cannabidiol chez le patient.

CYP450	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir...</li> <li>- Cobicistat</li> <li>- Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole</li> <li>- Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine</li> <li>- Amiodarone</li> <li>- Diltiazem, Vérapamil</li> <li>- Pamplémousse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Millepertuis</li> <li>- Carbamazépine, Phénytoïne, Oxcarbazépine...</li> <li>- Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz...</li> </ul>

Tableau 4: Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP450 3A4

Dans une étude réalisée en 2015, les chercheurs ont traité par CBD et Clobazam 13 enfants atteints d'épilepsie réfractaire, et ont constaté des taux sanguins augmentés en Clobazam. Après quatre semaines de traitement, l'augmentation moyenne était de 60 %. (61)

Dans une autre étude publiée en 2017 au contraire, le traitement de l'épilepsie de 81 patients par CBD a abaissé les niveaux de Clobazam. Cependant, ils ont retrouvé des taux sanguins élevés de Topiramate, Zonisamide, Rufinamide et N-méthylclobacam. (62)

Excepté les interactions avec les médicaments substrats des cytochromes P450 3A4, 2C19 et 2D6, l'augmentation de taux sanguins d'autres molécules n'est pas uniforme et expliquée à ce jour.

### IV.2 EFFETS INDÉSIRABLES

Une enquête complète a été réalisée en 2011 par Bergamaschi et son équipe, sur la sécurité et les effets indésirables du cannabidiol. Ils ont isolé plusieurs études qui suggèrent que le CBD est non toxique dans les cellules non transformées, n'induit pas de modification de l'apport alimentaire, et n'affecte pas les paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou encore la température corporelle. Le CBD n'affecte pas non plus le transit gastro-intestinal et n'altère pas les fonctions psychologiques et psychomotrices. Une prise chronique de doses élevées (jusqu'à 1500 mg/jour) de CBD sont bien tolérées chez l'homme.

A l'inverse, certaines études ont rapporté une inhibition du métabolisme hépatique à l'origine d'interactions médicamenteuses, une diminution de la capacité de fécondation et une diminution des activités de la p-glycoprotéine. Bergamaschi et son équipe concluent que le CBD contrôlé est sans danger chez l'homme et l'animal ; cependant ils soulignent que d'autres études sont nécessaires pour clarifier ces effets secondaires. (63)

Certains effets indésirables sont fréquemment rapportés par les utilisateurs du CBD, mais les scientifiques ne savent pas toujours les expliquer : la bouche sèche, une pression artérielle légèrement diminuée (voir VI.18), une somnolence et des étourdissements.

Une étude plus récente publiée en 2017 vise à étendre cette enquête en effectuant principalement une mise à jour de la littérature. Les chercheurs soulignent là aussi le profil de sécurité favorable du CBD, mais décrivent les effets secondaires les plus fréquemment rapportés : la fatigue, la diarrhée et un changement d'appétit. Cette revue montre également que d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'effet du CBD sur les hormones, son effet sur un plus grand nombre de patients, et sur une administration chronique. (64)

Par ailleurs, une étude de 2013 conclut que l'utilisation de CBD pendant la grossesse peut réduire les fonctions de protection placentaire et modifier leurs caractéristiques morphologiques et physiologiques. En effet, le CBD modifie le fonctionnement de certaines protéines impliquées dans la fonction normale du placenta. (65)

En 2018, ECDD, le comité d'experts sur la pharmacovigilance de l'OMS conclut que le cannabidiol n'a pas de propriétés psychoactives et ne présente aucun potentiel d'abus ou de dépendance. (66)

### V. POSSIBILITÉS D'ADMINISTRATION (4)

L'efficacité du CBD peut varier en fonction du patient, de la dose, de la source, du mode d'administration ou même encore des conditions d'administration. Il existe différentes voies d'administration en thérapie : l'inhalation, l'ingestion, l'absorption sublinguale, topique, rectale ou encore l'absorption transdermique. Chaque voie d'administration a ses avantages et ses inconvénients.

	Pic (minutes)	Durée d'action (heures)	Biodisponibilité
Inhalation	2 à 15	2 à 4	17 à 44 %
Ingestion	30 à 90	6 à 8	6 à 15 %
Sublingual	15 à 30	2 à 4	6 à 20 %
Topique/Cutané	15 à 30	2 à 4	?
Transdermique	15 à 30	4h : gels 8h et + : patchs	90 %
Suppositoires	20 à 30	2 à 4	52 à 61 %

Tableau 5: Voies d'administration du CBD et leurs caractéristiques(10)

#### V.1 INHALATION

La façon la plus répandue de consommer du cannabis est de le fumer. Au Mexique, la coutume est de le fumer pur, tandis qu'au Maghreb, le populaire kif est un mélange de cannabis et de tabac qui se répandit très largement en Europe.

##### V.1.1 Le joint

On émiette un fragment de fleur de cannabis nettoyé et pré-séché qu'on roule dans une cigarette. Ce moyen de consommation est davantage associé à l'aspect récréatif de la plante.

##### V.1.2 La pipe

On émiette un fragment de fleur de cannabis nettoyé et pré-séché qu'on place dans une pipe à petit foyer. Les pipes à eau telles que la chicha ou le bong, présentent l'avantage d'exclure de la fumée ses substances nocives pour les poumons.

##### V.1.3 Le vaporisateur

Afin d'éviter les composés toxiques de la fumée, le vaporisateur est une bonne alternative. Après avoir broyé la plante, on la chauffe à 178 °C (à une température supérieure à 130 °C et inférieure à 225 °C, il n'y a pas de combustion, donc pas de dégagement de goudrons toxiques). Les principes actifs sont donc « vaporisés » : transformés en un aérosol inhalable.

Le vaporisateur a l'avantage de conserver la durée d'action rapide, quasiment instantanée de l'inhalation, sans les dangers de la fumée.

### V.1.4 Le dabber

Le dabber permet d'inhaler l'huile de cannabis, à l'aide d'une aiguille en titane chauffée par un briquet à flamme bleue. Le dab sera vaporisé dès lorsqu'il entre en contact avec cette aiguille. Si l'extraction utilise du butane, des résidus toxiques peuvent persister. Cependant, l'extraction peut aussi être réalisée à l'aide de CO2 ou d'alcool, et l'avantage par rapport à la fumée, est l'absence de goudron.

## V.2 INGESTION

Absorbés par voie orale, les effets du cannabis sont lents à se manifester, mais se poursuivent pendant plusieurs heures. Les cannabinoïdes ne sont pas solubles dans l'eau, mais ils se dissolvent dans les corps gras et dans l'alcool. On prépare donc un extrait gras à partir de beurre et d'huile de coco, qui se figent à froid, ce qui facilite ensuite l'extraction.

### V.2.1 Le beurre de cannabis

On place les feuilles de cannabis et 250g de beurre dans une marmite qu'on recouvre d'eau. Laisser chauffer pendant une heure à petit feu puis ôter la matière végétale en passant la préparation au tamis. Placer le liquide au réfrigérateur. L'extrait gras qui flotte à la surface durcit sous l'action du froid, ce qui permet de l'extraire plus facilement. Cet extrait sert de base à la confection de confiseries telles que le majoun (pâtisserie orientale) ou le brownie.

Attention, lorsqu'ils sont ingérés, les cannabinoïdes mettent quarante-cinq minutes avant de produire leur effet. La première fois, ne prenez que la moitié de la dose que vous pensez être la bonne, puis attendez un heure avant de vous resservir. Ensuite, ne reprenez que la moitié de la dose initiale.

### V.2.2 Les gélules

Les gélules sont faciles et discrètes d'utilisation. On sèche préalablement des têtes de cannabis (qui contiennent les principes actifs) dans un four très doux pendant une quinzaine de minutes, afin d'accélérer le processus de décarboxylation. On les broie ensuite, et on verse la poudre dans des gélules vides.

### V.2.3 Le bhang

Le bhang est une boisson traditionnelle qui est la plus ancienne façon d'absorber les cannabinoïdes. On mélange une fraction de tête de chanvre avec quelques graines de cardamome, on écrase le tout, puis on y ajoute du lait.

### V.2.4 La teinture mère

Une teinture mère est une solution hydro alcoolique obtenue à partir de plante sèche. On isole 200 grammes de plante sèche, auxquels on ajoute 1 litre d'alcool, puis de l'eau. On laisse ensuite macérer la préparation pendant 3 semaines, sans oublier de la remuer quotidiennement. Enfin, il suffit de filtrer l'ensemble, pour ne récupérer que le liquide.

### V.2.5 La tisane

Très peu de cannabinoïdes sont solubles dans l'eau, donc la concentration en principes actifs de la tisane de cannabis est particulière. On fait bouillir 1 g de cannabis séché dans 500 mL d'eau

pendant 20 minutes. La décoction doit ensuite être consommée rapidement afin d'optimiser la quantité de principes actifs présente.

### V.3 SUBLINGUAL

L'avantage de ce mode d'administration est que le CBD contourne l'absorption digestive et la métabolisation hépatique. Les principes actifs atteignent donc la circulation sanguine plus rapidement que par la voie orale classique.

#### V.3.1 Spray buccal

Les sprays sont faciles d'utilisation, mais peuvent contenir des agents de stabilisation et de l'éthanol qui entraînent parfois des irritations chez les utilisateurs.

#### V.3.2 Pâtes

Les pâtes doivent être frottées contre les gencives pendant 30 à 90 secondes afin de permettre l'absorption des principes actifs par les muqueuses.

#### V.3.3 Gomme à mâcher

Les gommes à mâcher sont discrètes et faciles d'utilisation

#### V.3.4 Huile au compte-goutte

Les gouttes d'huile de cannabis sont placées sous la langue pendant 30 à 90 secondes, afin que les principes actifs soient absorbés par les muqueuses.

### V.4 TOPIQUE

Les topiques sont des crèmes, baumes ou huiles à base de CBD absorbés par la peau, afin de soulager des symptômes locaux tels que des courbatures, des irritations, des inflammations ou des douleurs. Appliqué à la surface de la peau, le CBD n'atteint pas le système sanguin.

#### V.4.1 Baumes, pommades

Les baumes et les pommades sont réalisés à partir d'une phase huileuse : des beurres, des huiles ou des cires par exemple. Appliqués localement, les cannabinoïdes et les lipides sont transportés à travers les membranes cellulaires, où ils peuvent directement affecter les cellules et les tissus. Massez la pommade et laissez-la être absorbée par la peau pendant quelques minutes. On utilise généralement les pommades pour traiter des blessures, douleurs articulaires ou musculaires.

#### V.4.2 Crème

La crème est élaborée à partir d'une émulsion, mélange entre eau et huile, deux substances non miscibles. La crème pénètre plus facilement que la pommade ou le baume. La crème sera utilisée pour des pathologies telles que l'acné, l'eczéma ou le psoriasis.

### V.5 TRANSDERMIQUE

#### V.5.1 Patchs

Les patchs ont été commercialisés récemment. Ils permettent une libération progressive et de façon contrôlée. Le CBD pénètre lentement dans la circulation sanguine et soulage la zone concernée via le système endocannabinoïde. Les patchs présentent de nombreux avantages dans le traitement de la fibromyalgie et de la douleur neuropathique.

#### V.5.2 Compresses ou cataplasmes

Des feuilles fraîches sont écrasées, et sont ensuite appliquées sur l'articulation douloureuse en une couche de quelques millimètres d'épaisseur. On recouvre l'ensemble d'un morceau de tissu, qu'on maintient en place avec une bande.

### V.6 RECTAL – LES SUPPOSITOIRES

Les suppositoires en général, ne sont pas très utilisés en France. L'action est systémique et assez rapidement obtenue. Cette voie est généralement utilisée lorsque la voie orale n'est pas disponible. Elle est en revanche inutilisable en cas d'ulcération de la muqueuse ou présence d'hémorroïdes.

## VI. INDICATIONS

Le CBD a déjà démontré via plusieurs expérimentations animales et quelques études cliniques humaines, ses actions antalgiques, anti-inflammatoires, neuroprotectrices en capturant les radicaux libres sous forme de vitamine C, antiémétiques, anticancéreuses, anticonvulsivantes, et bien d'autres encore. Son efficacité a donc ensuite été étudiée dans plusieurs indications comme nous allons le voir dans cette partie VI, mais les données actuelles ne représentent certainement pas la totalité du potentiel de cette molécule.

### VI.1 ACNÉ

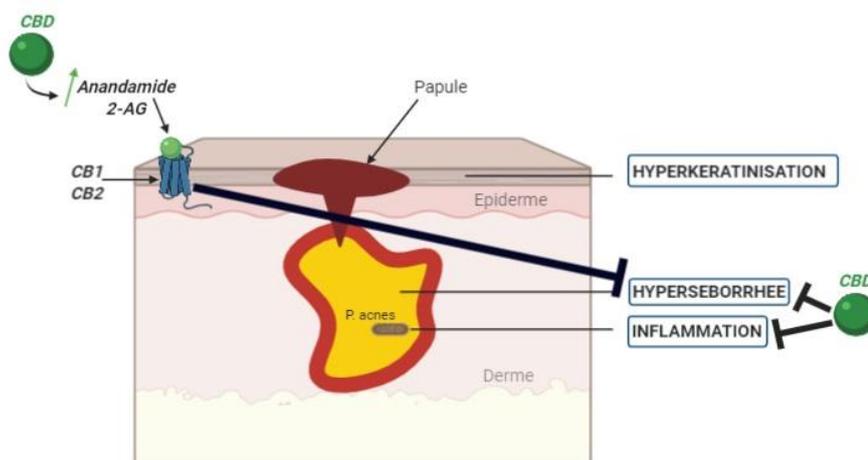
#### VI.1.1 Description de la pathologie (67)

L'acné est une dermatose chronique très fréquente évoluant par poussées, préférentiellement chez les adolescents. Il s'agit d'une pathologie du follicule pilosébacé à 3 propriétés principales : hypersécrétion sébacée, hyperkératinisation à l'origine d'une rétention de sébum, et une infection par *Propionibacterium acnes*.

On retrouve donc la formation de lésions rétentionnelles (comédon ouvert et fermé) dues à l'hyperkératinisation, et la formation de lésions inflammatoires (papules, pustules, nodules).

#### VI.1.2 Action du CBD

La peau contient de nombreux récepteurs CB1 et CB2. De plus, les endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG) sont produits en grande quantité au niveau cutané : en même quantité qu'au niveau cérébral. Le système endocannabinoïde régule les follicules pileux, la sécrétion des glandes sébacées et des glandes sudoripares. Certaines études ont montré que le CBD augmente la quantité d'anandamide disponible, qui à son tour réduit l'activité des glandes sébacées.



#### Mécanisme d'action du CBD dans l'acné

Figure 16: Mécanisme d'action général du CBD dans l'acné

Mais d'après une étude d'Olah et al. publiée en 2014, le CBD agit également directement en inhibant la prolifération des sébocytes (par l'activation de TRPV4, qui interfère avec la voie prolifogénique ERK1/MAPK2), et par son action anti-inflammatoire sur les glandes sébacées et les pores obstrués (via l'augmentation de TRIB3 et l'inhibition de la signalisation NF-KB).

## VI - Indications

En effet, ils ont administré du CBD aux sébocytes et ont observé une inhibition de la lipogenèse, ainsi qu'une suppression de la prolifération de ces cellules. Le CBD agirait donc sur la cause principale de l'acné, grâce à ses actions sébostatique et anti-inflammatoire. (68,69)

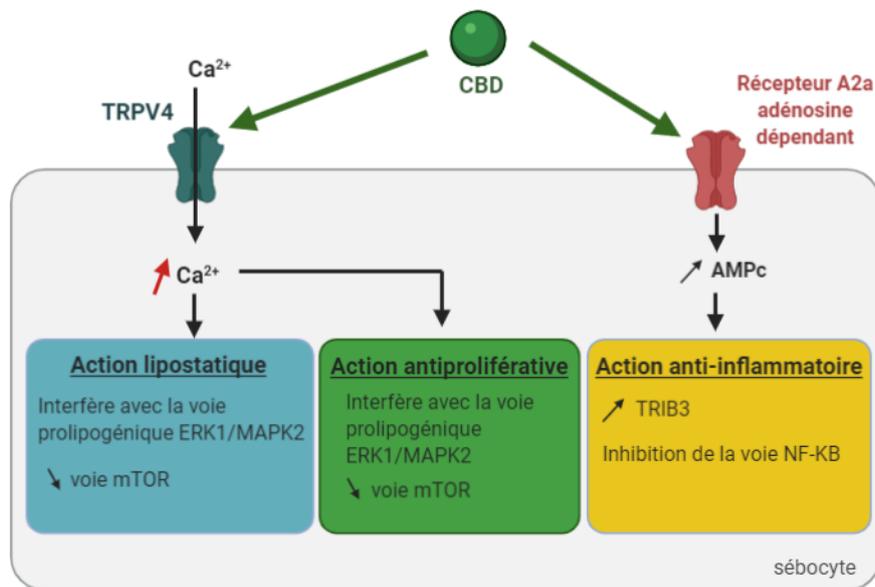


Figure 17: Mécanisme d'action du CBD dans l'acné via récepteurs TRPV4 et A2a

L'huile de graine de chanvre, présente elle aussi d'excellentes propriétés car elle contient des nutriments essentiels et bénéfiques :

- Vitamines C et E : antioxydant qui protègent la peau des agressions extérieures (soleil, fumée), et ralentissent le vieillissement de la peau en préservant le collagène et l'élastine qu'elle contient.
- Vitamines B : protègent et renforcent la peau. (70)
- Acides gras oméga-3 et oméga-6 : aident à régénérer la couche externe de la peau.

### VI.1.3 Conseils d'administration

Le CBD peut être appliqué directement sur les zones de peau concernées, sous forme de baume ou d'huile. Il existe déjà des dispositifs médicaux sous forme de crème, à base de CBD dans le traitement de l'acné. Le cannabidiol est souvent associé à des liposomes afin d'améliorer son absorption, et à d'autres principes actifs utilisés dans l'acné tels que des vitamines ou d'autres composés anti-inflammatoires.

Afin d'optimiser l'efficacité, l'idéal est de combiner une application topique alliant huile de CBD, huile de graine de chanvre et huile essentielle antibactérienne (de l'arbre à thé par exemple), avec une prise orale de cannabidiol.

### VI.2 ADDICTION

#### VI.2.1 Description de la pathologie (71)

L'addiction est une pathologie cérébrale chronique difficilement curable, définie par une dépendance à une substance ou une activité. Il s'agit d'un comportement compulsif de recherche et de prises de drogues qui dominent toutes les autres activités de la vie. Le diagnostic repose sur des critères définis dans le DSM-5. La dopamine joue un rôle fondamental dans cette pathologie.

L'installation d'une addiction implique 3 mécanismes :

- Recherche de plaisir
- Recherche d'un soulagement
- Perte de contrôle de la consommation

Le circuit de la récompense, via les neurones dopaminergiques, occupe un rôle central dans la physiopathologie de l'addiction. Les drogues usurpent le rôle des récompenses naturelles, et font libérer de la dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale ; ce qui provoque un besoin incessant de plaisir. (72)

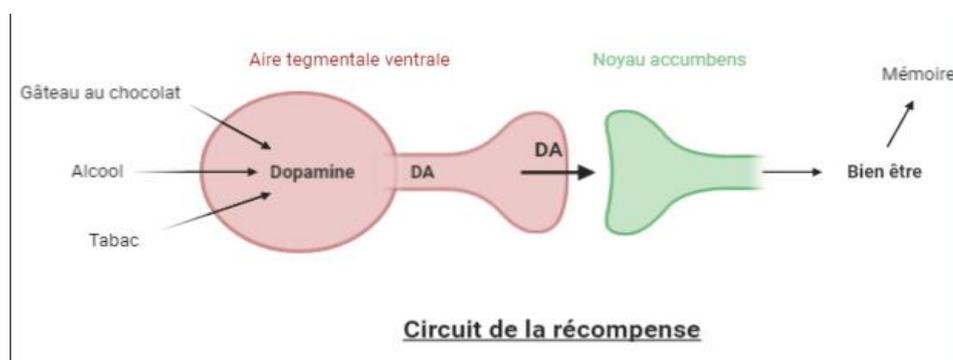


Figure 18: Schéma du circuit de la récompense

#### VI.2.2 Action du CBD

Le CBD a pour propriété de maintenir l'homéostasie en améliorant la communication inter-neuronale. Lorsqu'une personne est dépendante d'une drogue, elle développe des dysfonctionnements dans le centre de récompense du cerveau et dans d'autres circuits de récepteurs plus spécifiques.

L'une des principales caractéristiques de la dépendance est une diminution des niveaux de dopamine. Le système endocannabinoïde joue un rôle dans l'addiction, car il module les niveaux de dopamine. En effet, le CBD limite la libération de dopamine par les noyaux gris centraux où elle est produite, lorsque les niveaux de dopamine sont trop élevés. (73,74)

Les benzodiazépines se lient au récepteur GABA afin d'amplifier les effets du GABA. Lors d'une addiction aux benzodiazépines, les récepteurs sont partiellement désactivés et le patient est donc incapable d'activer efficacement le GABA. Le CBD est utile pour traiter cette addiction aux benzodiazépines car il inhibe la recapture et la destruction du GABA. (73)

Les opioïdes sont utilisés comme antalgiques. Ils activent les récepteurs  $\mu$  du cerveau et de la moelle épinière, qui atténuent la transmission de la douleur. En cas d'addiction, les récepteurs sont

désensibilisés, donc l'influx nerveux de la douleur sera transmis ; le patient est de nouveau souffrant. Cette étude montre que le cannabidiol est un modulateur allostérique des récepteurs opioïdes mu et delta. Il peut donc être utilisé pour diminuer les symptômes de sevrage aux opiacés. (75)

De plus, l'utilisation du CBD permettrait de diminuer l'utilisation et l'addiction aux opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques. En effet, le CBD permettrait de diminuer les sensations de craving ainsi que les symptômes de sevrage aux opioïdes. Lors d'une étude de 984 patients traités par opioïdes, 97 % ont répondu être tout à fait d'accord/d'accord sur le fait que la consommation de cannabis leur avait permis de diminuer la quantité d'opioïdes consommés ; et 81 % étaient tout à fait d'accord/d'accord sur le fait que la consommation de cannabis seul était plus efficace pour traiter la douleur que du cannabis + opioïdes. (76)

De plus, le CBD protège les cellules nerveuses de la neurodégénérescence induite par un alcoolisme chronique. Il a également été démontré dans des études animales que les dommages hépatiques induits par l'alcool peuvent être diminués par le CBD. Il permettrait également d'après une autre étude animale de diminuer les comportements liés à l'addiction tels que l'anxiété ou l'impulsivité. (77,78)

Une étude clinique britannique randomisée publiée en 2013 a montré que le CBD est très efficace dans le sevrage tabagique, avec une diminution de 40 % du nombre total de cigarettes fumées chez les patients qui ont inhalé du CBD pendant les craving. Le sevrage à la nicotine entraîne irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, maux de tête... Le tabac est une substance dont la consommation addictive est une des plus fréquentes.

Cette nouvelle piste thérapeutique pourrait largement être exploitée en pharmacie, où le pharmacien d'officine a un rôle central dans le sevrage tabagique. Toutefois, des études complémentaires avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires. L'avantage du CBD est qu'il peut être vapoté, ce qui permet de conserver le geste qui est souvent difficile à oublier pour un fumeur. (79)

Une étude publiée en 2019 a évalué l'effet anti-addictif du CBD sur plusieurs substances (THC, nicotine, opiacés et alcool) et les chercheurs ont montré que le CBD prévenait les rechutes par ses multiples actions (anxiolytique, anti compulsive, antidépressive etc.). De plus, ces effets protecteurs agiraient dans la durée. (80)

### VI.3 ALZHEIMER

#### VI.3.1 Description de la pathologie (71)

Il s'agit d'une maladie chronique neurodégénérative qui touche 15 % des plus de 80 ans. C'est la combinaison d'un syndrome démentiel avec une détérioration progressive des fonctions cognitives, des fonctions exécutives, de la conscience de soi et de son environnement, associé à une atrophie cérébrale due à une perte neuronale. Le trouble de la mémoire est le plus fréquent des symptômes. Alzheimer est une maladie évolutive dont les symptômes de démence s'aggravent progressivement au fil des ans, jusqu'à la perte de l'autonomie du patient.

Dans le cerveau des patients on trouve des dépôts du peptide  $\beta$ -amyloïde qui induisent une toxicité pour les cellules nerveuses, à l'origine d'une phosphorylation de la protéine Tau, et donc d'une dégénérescence neurofibrillaire. On constate également dans cette pathologie des défauts

mitochondriaux fonctionnels, une augmentation des espèces réactives à l'oxygène ou encore une défaillance des enzymes impliquées dans la production d'énergie.

La prise en charge est multidimensionnelle ; elle doit combiner hygiène de vie, activités, traitements médicamenteux et dispositions médico-sociales. C'est une maladie incurable à ce jour, mais des traitements symptomatiques sont disponibles, et la prise en charge doit être personnalisée.

### VI.3.2 Action du CBD

Le CBD a démontré in vitro des propriétés neuroprotectrices, anti-inflammatoires, anti-excitotoxicité et antioxydantes, ce qui en fait une cible intéressante pour traiter les patients atteints d'Alzheimer. D'après une étude de 2017, le CBD a également montré sa capacité in vivo, sur des modèles animaux, à réduire la gliose réactive, la réponse neuroinflammatoire, le stress oxydatif et à promouvoir la neurogenèse. (81)

Une étude a démontré que l'administration du cannabidiol atténuait la perte de mémoire chez les modèles-souris de la maladie d'Alzheimer. En effet, suite à un traitement d'une semaine avec du CBD, leur capacité d'apprentissage a été augmentée. (82)

Plusieurs autres études ont démontré l'efficacité du CBD à réduire les dommages au niveau du système nerveux central, et à freiner la réponse neuroinflammatoire retrouvée dans cette pathologie. (83,84)

La maladie d'Alzheimer est généralement considérée comme associée au stress oxydatif, dû à l'action des agrégats de peptides bêta-amyloïdes. En effet, des chercheurs ont observé une réduction de la survie cellulaire après exposition des cellules au peptide bêta-amyloïde. Dans cette étude, ils ont traité les cellules au CBD avant l'exposition au stress oxydatif, et ont observé une diminution de la production d'espèces réactives de l'oxygène, de la peroxydation lipidique, des niveaux de caspase 3, une inhibition de la formation de plaques amyloïdes, et donc en général une augmentation de la survie cellulaire. On conclut donc que le CBD a des effets neuroprotecteurs, antioxydants et anti-apoptotiques contre la toxicité des peptides bêta-amyloïdes. (85)

Une autre étude de 2014 a évalué si un prétraitement au cannabidiol modulait le profil transcriptionnel des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la gencive. Ils ont ainsi démontré que le CBD conduit à la régulation négative des gènes codant pour les kinases responsables de la phosphorylation des protéines tau et pour les sécrétases impliquées dans la génération d'amyloïdes  $\beta$ . En effet, le récepteur TRPV1 est capable de médier l'effet modulateur du CBD sur l'axe PI3k/Akt/GSK3 $\beta$  (acteur central de la pathogenèse). La diminution de la phosphorylation des protéines Tau réduit la destruction des squelettes neuronaux, et la diminution des plaques amyloïdes permet une amélioration de la circulation des neurotransmetteurs au niveau des synapses. (86)

Le CBD stimule également la production de nouvelles cellules dans une région du cerveau impliquée dans la mémoire : l'hippocampe. (87)

D'après cette étude de 2018, les niveaux de récepteurs CB2 augmentent dans la microglie autour des plaques séniles, et leur stimulation entraîne l'élimination des amyloïdes  $\beta$  par les macrophages. (88)

## VI - Indications

Récemment, une nouvelle cible a été découverte : le récepteur GPR3. En effet, des chercheurs ont établi qu'une perte de GPR3 réduisait la charge de la plaque  $\beta$ -amyloïde et améliorait ainsi la mémoire des modèles murins atteints de la maladie Alzheimer. Par la suite, une autre équipe de chercheurs a mis en avant l'effet agoniste inverse du CBD sur ce récepteur. L'idée d'un potentiel effet thérapeutique du CBD dans la maladie d'Alzheimer ne cesse de se renforcer. (52,89)

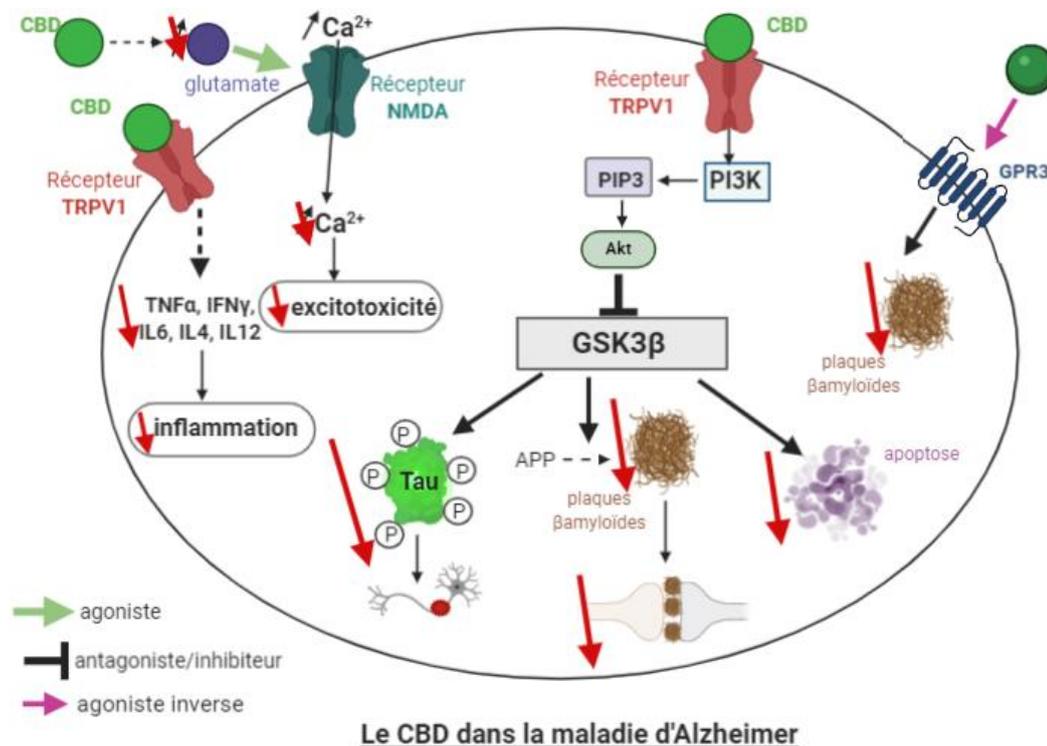


Figure 19: Mécanisme d'action du CBD dans la maladie d'Alzheimer

### VI.4 ANXIÉTÉ

#### VI.4.1 Description de la pathologie (90)

L'anxiété passagère est normale. Elle devient pathologique lorsqu'elle impacte sur la vie. On distingue 5 types de troubles :

- Troubles paniques : c'est une préoccupation persistante liée à la survenue récurrente d'attaques de panique inattendues. Une attaque de panique est une montée soudaine de peur durant laquelle 4 symptômes persistent : des palpitations, transpiration, tremblement, étouffement, douleur, gêne thoracique ou abdominal, nausée, vertige, peur de mourir...
- Troubles anxieux généralisés : anxiété excessive durant au moins 6 mois, contrôle de la situation difficile. L'anxiété est caractérisée par au moins 3 de ces symptômes : agitation, fatigabilité, difficulté de conservation de mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbation du sommeil...
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) : l'obsession est caractérisée par une pulsion récurrente et persistante considérée comme indésirable. Le patient tente d'ignorer cette pensée en ayant une compulsion (comportement ou acte mental répétitif qu'un individu se sent poussé à effectuer en réponse à une obsession).

- Troubles de stress post-traumatique (ESPTD) : caractérisé par un niveau élevé d'anxiété, une peur intense, et une réaction intense, qui apparaissent suite à un évènement traumatisant. Les patients décrivent des flashbacks du traumatisme, des troubles du sommeil et des difficultés à se concentrer.
- Phobie sociale

Les troubles anxieux concernent deux structures cérébrales : les amygdales gèrent la peur et la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) gère l'inquiétude. La sérotonine et le GABA sont les deux principaux neurotransmetteurs impliqués dans les états anxieux. La sérotonine est impliquée dans de nombreux rôles physiologiques : rythmes veille-sommeil, impulsivité, appétit, douleur, comportement sexuel et anxiété. (91)

### VI.4.2 Action du CBD

#### VI.4.2.1 Effet anxiolytique

Les premières études en 1970 étudiant l'effet anxiolytique chez l'animal ont affirmé que le CBD a un effet anxiolytique à faible dose (2,5 à 10 mg/kg) qui disparaît à des doses plus élevées. Cette courbe dose-réponse a été confirmée chez l'homme depuis peu. (92,93)

L'effet anxiolytique du CBD a d'abord été étudié chez des volontaires sains. Les chercheurs ont invité les sujets à donner un discours devant une caméra vidéo ; situation anxiogène pour tous les sujets. Ils ont ainsi comparé l'effet du CBD (300 mg) à ceux produits par deux anxiolytiques : l'ipsapirone (5 mg) et le diazépam (10 mg). Les résultats suggèrent que l'ipsapirone et le CBD présentent des propriétés anxiolytiques, sans provoquer de sédation chez les sujets sains soumis à une situation stressante. (94)

Une étude espagnole publiée en 2016 conclut que le CBD améliore la signalisation corticale sérotoninergique et glutamatergique par le biais d'un mécanisme dépendant des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Il s'agirait donc d'une nouvelle piste dans le traitement de l'anxiété et de la dépression. (95)

Une autre étude publiée en 2012 a mis en évidence chez des souris que la vue d'un prédateur (situation anxiogène) augmente la durée d'expression du gène du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans l'hippocampe et le cortex frontal. L'administration répétée de CBD empêche les effets anxiogènes prolongés probablement en facilitant la neurotransmission des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. (96)

#### VI.4.2.2 Action sur le stress post-traumatique

Lors d'une étude réalisée en 2016 sur une fillette de 10 ans souffrant de stress post-traumatique, le CBD a réduit l'anxiété et amélioré son sommeil. (97)

Un an plus tard, le potentiel thérapeutique du CBD est confirmé : dans cette étude, chez les rongeurs comme chez l'homme, le CBD a facilité l'extinction de souvenirs aversifs et a favorisé des améliorations significatives de la symptomatologie du stress post-traumatique. (98)

Cette action sur le stress post-traumatique pourrait être entièrement exploitée en pharmacie d'officine, où le pharmacien se retrouve parfois démuni face à des patients en échec thérapeutique avec de lourds effets indésirables.

### VI.5 ARTHRITE

#### VI.5.1 Description de la pathologie (99)

L'arthrite désigne une inflammation d'une articulation, et regroupe donc de nombreuses maladies d'origine inflammatoire. C'est une affection courante généralement liée au vieillissement, qu'il faut différencier de l'arthrose : l'arthrite est une inflammation, la douleur apparaît plutôt au repos, alors que l'arthrose est provoquée par l'usure du cartilage, et sera donc à l'origine d'une douleur lors du mouvement.

On différencie plusieurs types d'arthrite : le lupus, la goutte, la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthropathie, la goutte ou encore l'arthrite psoriasique.

#### VI.5.2 Action du CBD

L'effet anti-inflammatoire du CBD est reconnu. En effet, il agit à plusieurs niveaux :

- Il active les récepteurs vanilloïdes (TRPV1) responsables de la régulation de plusieurs agents inflammatoires tels que le TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , l'IL6, l'IL4 ou encore l'IL12. (100)
- Il inhibe l'activité enzymatique de la COX1 et COX2, à l'origine de la production de prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Or la prostaglandine est un médiateur de l'inflammation. (101)
- Il active le récepteur PPAR $\gamma$ , responsable de la régulation de protéines pro-inflammatoires. (102)
- Il agit comme antagoniste du récepteur GPR55 et diminue donc la production d'IL12, pro-inflammatoire. (53)

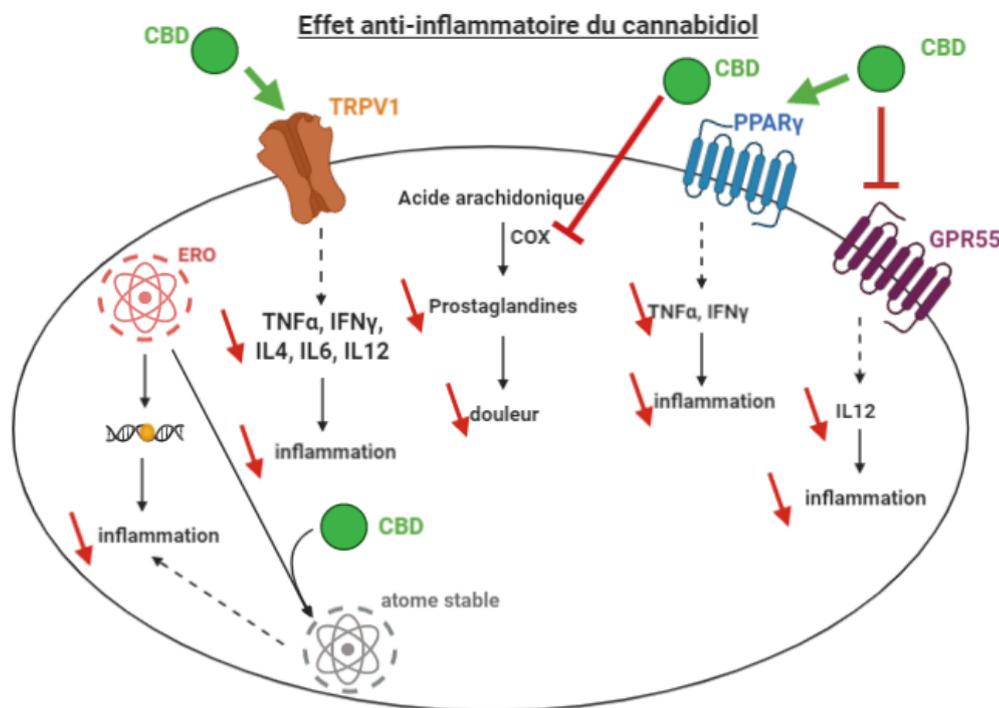


Figure 20: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

Des chercheurs ont étudié l'effet de l'application locale d'un gel de CBD sur des rats souffrant d'arthrite. Ce traitement a permis de réduire l'enflure articulaire, la douleur et l'infiltration de cellules immunitaires et de facteurs pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  par exemple). (103)

### VI.6 ASTHME

#### VI.6.1 Description de la pathologie (71)

L'asthme est une maladie chronique fréquente, qui se manifeste par des épisodes de crises sous forme de gêne respiratoire sifflante (dyspnée). Cette pathologie est caractérisée par une inflammation chronique des bronches qui entraîne une hyperréactivité à certaines substances, et ainsi une contraction des muscles lisses bronchiques (bronchoconstriction) associée au gonflement des parois et à une hypersécrétion de mucus. Il en résulte une réduction du diamètre des bronches.

L'asthme ne se guérit pas : il persiste toute la vie même si des phases de rémission peuvent durer plusieurs années. Le contrôle de la maladie repose sur un traitement de fond quotidien et un traitement de crise, uniquement en cas de symptômes. Il faut également impérativement éliminer les facteurs déclenchants de son environnement, pour limiter les crises.

#### VI.6.2 Action du CBD

Le cannabidiol est connu pour exercer des effets immunomodulateurs. D'après une récente étude réalisée sur des souris rendues asthmatiques, le traitement au CBD, quelle que soit la dose, a diminué l'hyperréactivité des voies respiratoires. Par contre, une dose élevée a été nécessaire pour diminuer l'élastance pulmonaire statique.

Des chercheurs ont également remarqué une diminution de la teneur en fibres de collagène dans les cloisons des voies aériennes et alvéolaires, ainsi qu'une diminution de l'expression de marqueurs inflammatoires dans le liquide de lavage broncho alvéolaire. Ils ont ainsi mis en évidence une corrélation significative et inverse entre les niveaux de CB1 et la fonction pulmonaire chez les patients asthmatiques. Le traitement au CBD a donc diminué les processus inflammatoires et le remodelage bronchique. (104)

Une étude a comparé les niveaux des marqueurs de l'inflammation (IL4, IL5, IL6, IL13, IL10 et TNFalpha) chez des souris asthmatiques traitées par CBD avec ceux des souris non traitées. Ils ont mis en évidence une diminution des taux sériques de toutes les cytokines analysées, à l'exception de l'IL10. En conclusion, le CBD semble être un nouveau médicament potentiel pour moduler la réponse inflammatoire dans l'asthme. (105)

Selon des études menées en 2010, le CBD diminue les réactions d'hypersensibilité de type retardée en supprimant l'infiltration et l'activité des lymphocytes T et des macrophages, ainsi que l'expression de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$  sur le site inflammatoire.(106)

### Action du CBD dans l'asthme

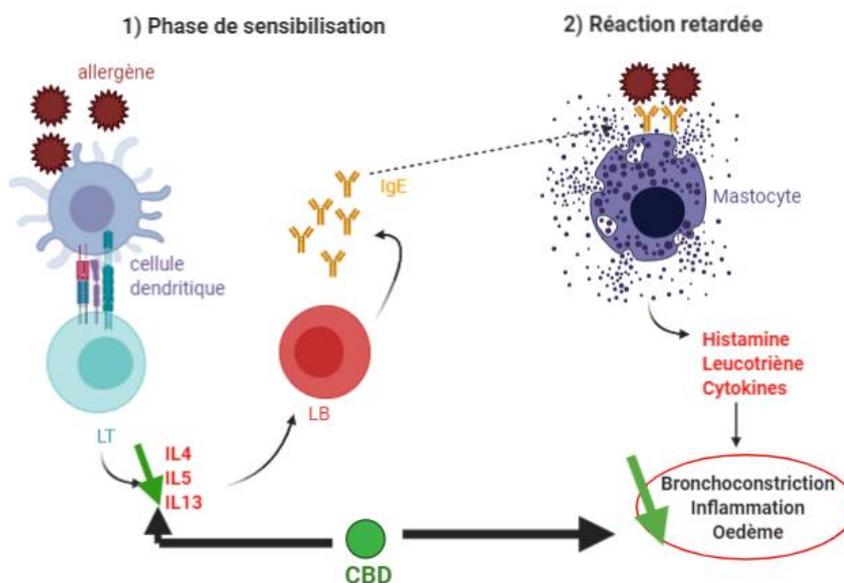


Figure 21: Mécanisme d'action du CBD dans l'asthme

Outre son effet anti-inflammatoire bénéfique dans le traitement de l'asthme, cette étude évoque un effet bronchodilatateur. En effet, dans cette étude, le CBD a inhibé la réponse contractile des bronches induite par l'ovalbumine. Il a même réduit l'obstruction des voies respiratoires induite par l'ovalbumine. (107)

Le CBD agit donc sur les deux principaux symptômes de l'asthme : l'inflammation et la bronchoconstriction.

## VI.7 AUTISME

### VI.7.1 Description de la pathologie (71)

L'autisme est une maladie neurologique caractérisée par sa diversité de situations. On parle de troubles du spectre de l'autisme (TSA) où l'on retrouve :

- Une altération des interactions sociales
- Retard et troubles du langage (y compris la communication non verbale)
- Des troubles du comportement (répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif)
- Sensibilité accrue à la lumière ou aux sons

Tous ces symptômes sont à l'origine de difficultés d'apprentissage et d'insertion sociale. C'est une pathologie qui se manifeste généralement durant la petite enfance (avant 3 ans). Les TSA s'accompagnent souvent de troubles du sommeil, de problèmes psychiatriques (dépression, anxiété), de troubles du développement (troubles de l'apprentissage, TDAH) ou d'épilepsie (un autiste sur 5 en souffre).

L'autisme ne se soigne pas mais une prise en charge adaptée à l'enfant améliore ses capacités à interagir avec le monde qui l'entoure et à s'y adapter. La prise en charge doit être individualisée et

pluridisciplinaire. Les causes de l'autisme restent inconnues à ce jour, mais l'hypothèse d'une origine génétique associée à des facteurs environnementaux est avancée.

### VI.7.2 Action du CBD

Des études précliniques ont identifié des différences notables en comparant des images cérébrales de personnes autistes avec des personnes non autistes. Ils ont au niveau des synapses, un "dérèglement" des neurotransmetteurs, régulant notamment la sérotonine (108). C'est une molécule impliquée dans le contrôle de l'humeur, la mémoire et d'autres processus cognitifs ; or le cannabidiol (CBD) a une action sur les niveaux sérotoninergiques via les récepteurs 5-HT1A qui pourrait être bénéfique chez ces patients.

Une étude récente (2018) a montré que les personnes atteintes d'autisme présentent des concentrations en endocannabinoïdes plus faibles que la normale. Bien que préliminaires, ces données suggèrent qu'une signalisation d'anandamide altérée peut être impliquée dans la physiopathologie des TSA. Comme nous l'avons mentionné, le CBD augmente les niveaux d'anandamide en inhibant sa dégradation. Le CBD pourrait donc avoir un rôle à jouer dans cette pathologie. (109)

Pour conclure, l'utilisation du CBD dans le traitement de l'autisme est assez récente. Cependant, le cannabidiol (CBD) a déjà fait ses preuves sur des symptômes souvent associés aux TSA tels que l'anxiété, l'addiction aux jeux vidéo, le déficit d'attention et les crises d'épilepsie. Les études réalisées à ce jour sont très encourageantes mais pas assez nombreuses pour prouver l'efficacité du CBD dans le traitement des TSA. En revanche, plusieurs études de grande ampleur sont actuellement en cours, et les premiers résultats très positifs permettent d'espérer des avancées significatives.

## VI.8 CANCER

### VI.8.1 Description de la pathologie (110)

Le cancer est une maladie fréquente caractérisée par une prolifération excessive et anarchique de cellules anormales. Une première cellule initiatrice va muter et acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse : une prolifération illimitée, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, une perte de l'inhibition de contact et une capacité à éviter l'apoptose. On retrouve également une angiogenèse et une dissémination par voie hématogène ou lymphatique, à l'origine des métastases.

Le cancer peut toucher de nombreux organes (sein, prostate, colon, foie...) mais aussi les cellules sanguines (leucémie, myélome...). La prise en charge combine chirurgie, radiothérapie, chimiothérapies (cytotoxiques ou thérapies ciblées).

### VI.8.2 Action du CBD

Certaines études ont démontré que le cannabidiol accroît l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. (111)

Le CBD a montré des effets inhibiteurs sur les cellules du cancer du sein, du cancer de la prostate, du cancer pulmonaire (112), du glioblastome, du myélome (113), et même au niveau du cancer du col de l'utérus (114).

## VI - Indications

Le CBD aurait également une action anticancéreuse qui lui est propre, mais le mécanisme n'est pas bien connu. Certains chercheurs ont montré que le CBD provoquait l'apoptose des cellules cancéreuses notamment dans le cancer colorectal ou dans les mélanomes malins. (115,116)

D'autres études évoquent un deuxième mécanisme d'action : le CBD inhibe l'angiogénèse. Or, la formation de nouveaux vaisseaux est nécessaire pour la nutrition et la croissance de la tumeur. Le CBD par cette action empêche le développement de la tumeur. (117)

Le CBD bloque la protéine Id-1. Cette protéine joue un rôle important dans la biologie des cellules tumorales. Elle serait en partie responsable de l'agressivité des cellules cancéreuses du sein (118). D'après des chercheurs, le « CBD est la première substance exogène non toxique capable de réduire significativement l'expression Id-1 dans les cellules cancéreuses du sein métastatiques ».

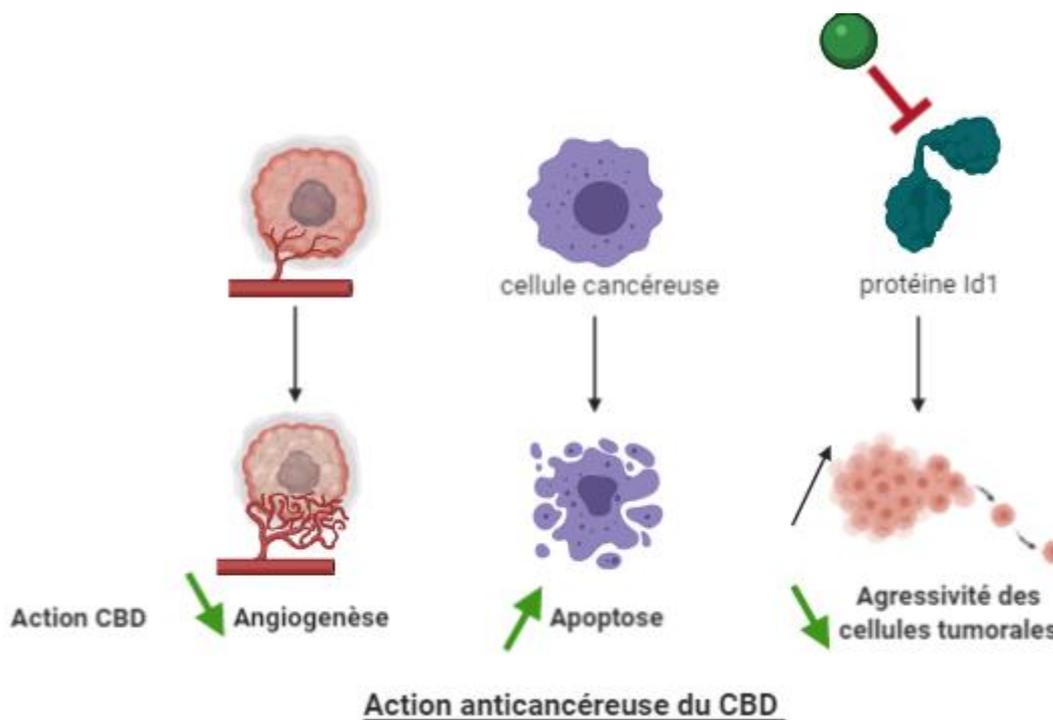


Figure 22: Action anticancéreuse du CBD

De plus, il a entraîné une réduction des effets secondaires de la Doxorubicine, médicament efficace dans le traitement du cancer du sein, mais qui peut entraîner des dommages cardiaques rares. L'hypothèse la plus probable de ces troubles cardiaques est l'induction d'un stress oxydant par la Doxorubicine ; les ERO vont alors s'attaquer aux membranes des cardiomyocytes. Or, d'après certaines études, le CBD est un puissant antioxydant (119).

Les différents cannabinoïdes ont une activité distincte pour chaque type de cancer. Par exemple, avec les cellules de neuroblastome, le CBD a été plus efficace que le THC (120). D'autres chercheurs ont étudié l'effet de cinq cannabinoïdes sur le cancer du sein ; et là encore, le cannabidiol était la substance la plus efficace pour inhiber la prolifération des cellules malignes (121).

En plus de cette action anti-tumorale, le CBD va également agir sur des symptômes retrouvés fréquemment chez les patients sous chimiothérapie :

- Les nausées et vomissements (→VI.22)
- La dépression et l'anxiété (→VI.11 et VI.4)

- L'insomnie (→VI.19)
- Réduction de la douleur (→VI.13)
- Stimulation de l'appétit : en effet, des études ont souligné l'efficacité des cannabinoïdes dans la cachexie cancéreuse. (122–124)

### VI.9 COMMOTION CÉRÉBRALE

#### VI.9.1 Description de la pathologie (125)

Une commotion cérébrale, aussi appelée traumatisme crânien léger, résulte d'un impact important, créant une collision entre le cerveau et la boîte crânienne. Elle peut être responsable de graves complications. Les symptômes varient mais on remarque généralement des maux de tête, des troubles de la vision, des nausées, une photophobie, des étourdissements ou même une confusion. Ces symptômes-là apparaissent généralement dans les 24h qui suivent le choc, mais la victime peut également perdre connaissance et présenter une amnésie immédiatement après le choc.

#### VI.9.2 Action du CBD

Le cannabidiol a induit des effets neuroprotecteurs dans plusieurs modèles expérimentaux de lésions cérébrales. Dans une étude réalisée en 2012, les chercheurs ont cherché à déterminer si le CBD pouvait également améliorer la récupération locomotrice de rats soumis à une lésion de la moelle épinière (suite à une laminectomie dans le segment vertébral T10 suivie ou non d'une application d'azote liquide pendant 5 secondes au même endroit), ce qui a entraîné un déficit moteur important. Les animaux ont ensuite reçu des injections de CBD pendant les 6 jours suivants la chirurgie. Les rats traités au CBD ont présenté une amélioration de la récupération fonctionnelle locomotrice, ainsi qu'une réduction significative de l'étendue des lésions tissulaires dans la corne ventrale de la moelle épinière. (126)

Le CBD a également montré qu'il pouvait être efficace dans les lésions cérébrales périnatales, caractérisées par une excitotoxicité au glutamate, une neuroinflammation et du stress oxydatif, dont la combinaison peut entraîner la mort cellulaire apoptotique-nécrotique et donc des lésions cérébrales et une altération fonctionnelle durable. L'excitotoxicité survient lorsque l'activation des récepteurs glutamatergiques est trop forte ou trop prolongée. Elle est à l'origine d'une entrée de calcium dans le neurone post-synaptique qui est responsable de la dégénérescence neuronale. Une étude a décrit le système endocannabinoïde comme un système neuroprotecteur endogène qui peut empêcher l'excitotoxicité du glutamate, l'accumulation intracellulaire du calcium, l'activation des voies de mort cellulaire, l'activation de la microglie, la réactivité neurovasculaire et l'infiltration des leucocytes circulant dans le sang. La modulation du système endocannabinoïde serait donc une stratégie neuroprotectrice efficace pour prévenir et réduire ces lésions cérébrales néonatales. (127)

### VI.10 CRISE CARDIAQUE ET DOMMAGES CARDIAQUES

L'infarctus du myocarde est dû à une oblitération d'une artère coronaire (vaisseau qui alimente le cœur en sang). Des chercheurs belges ont étudié l'effet du CBD sur des modèles de crises cardiaques induits chez des lapins. Des injections intraveineuses de 0,1 mg/kg de CBD ont permis une réduction de la taille de l'infarctus et ont facilité la restauration de la fonction ventriculaire gauche. (128)

## VI - Indications

La myocardite est une cause majeure de mort subite cardiaque chez les jeunes adultes. Sur des modèles murins de myocardite auto-immune expérimentale, on retrouve une inflammation, la mort de cardiomyocytes et une fibrose. Un traitement par CBD a atténué la réponse inflammatoire, la fibrose et le dysfonctionnement cardiaque ; ce qui en fait un traitement prometteur. (129)

Lors de recherches américaines, le CBD a atténué le dysfonctionnement myocardique, la fibrose cardiaque, le stress oxydatif, l'inflammation et la mort cellulaire dans des modèles murins de cardiomyopathies diabétiques. De plus, le CBD a atténué la génération d'espèces réactives de l'oxygène, l'activation du NF-kB et la mort cellulaire des cardiomyocytes humains exposés à un glucose élevé. (130)

Les chercheurs concluent que « ces résultats, associés à l'excellent profil d'innocuité et de tolérabilité du cannabidiol chez l'homme, suggèrent fortement qu'il pourrait avoir un grand potentiel thérapeutique dans le traitement de troubles cardiovasculaires ».

### VI.11 DÉPRESSION

#### VI.11.1 Description de la pathologie (71)

La dépression est une pathologie neurologique caractérisée par la présence d'une anhédonie (perte d'intérêt), une humeur dépressive, des troubles du sommeil, une perte d'énergie, des idées suicidaires... sur une période d'au moins 2 semaines. Tous ces symptômes ont un retentissement sur la vie sociale qui peut parfois avoir des conséquences lourdes.

L'échelle de Hamilton (131) est le test le plus utilisé pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs, valable pour toutes les personnes, y compris les personnes âgées. Il existe deux versions comprenant 17 ou 21 items. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- De 10 à 13 : symptômes dépressifs légers
- De 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés
- Plus de 18 : symptômes dépressifs modérés à sévères

1- L'humeur dépressive	8- Le ralentissement psychomoteur	15- L'hypochondrie
2- Les sentiments de culpabilité	9- L'agitation	16- La perte de poids
3- Les idées suicidaires	10- L'anxiété psychique	17- La prise de conscience
4- L'insomnie d'endormissement	11- L'anxiété somatique	18- Variation nycthémérale
5- L'insomnie du milieu de nuit	12- Les symptômes gastro-intestinaux	19- La dépersonnalisation
6- L'insomnie du matin	13- Les symptômes somatiques généraux	20- Symptômes délirants
7- Le travail et les activités	14- Les symptômes génitaux	21 - TOC

Tableau 6: Échelle d'Hamilton

Les causes sont multiples, mais l'hypothèse la plus probable suppose qu'un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, dopamine, noradrénaline) est à l'origine d'une hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques, et donc de la dépression.

Pourtant, de plus en plus de recherches suggèrent que la dépression est due à une neuroinflammation. Cette inflammation du cerveau serait liée à une baisse des taux de sérotonine et à une augmentation des dommages du stress oxydatif (132). Le stress oxydatif correspond à l'agression des cellules par des radicaux libres, instables et toxiques.

### VI.11.2 Action du CBD

#### VI.11.2.1 Action anti-inflammatoire

Comme nous l'avons vu précédemment, le CBD présente une action anti-inflammatoire efficace en agissant par plusieurs voies (53,100–102). De plus, le CBD aurait d'après certaines études une action antioxydante et neuroprotectrice : il permettrait donc de diminuer le stress oxydatif que l'on retrouve dans plusieurs pathologies dont la dépression. (44,133)

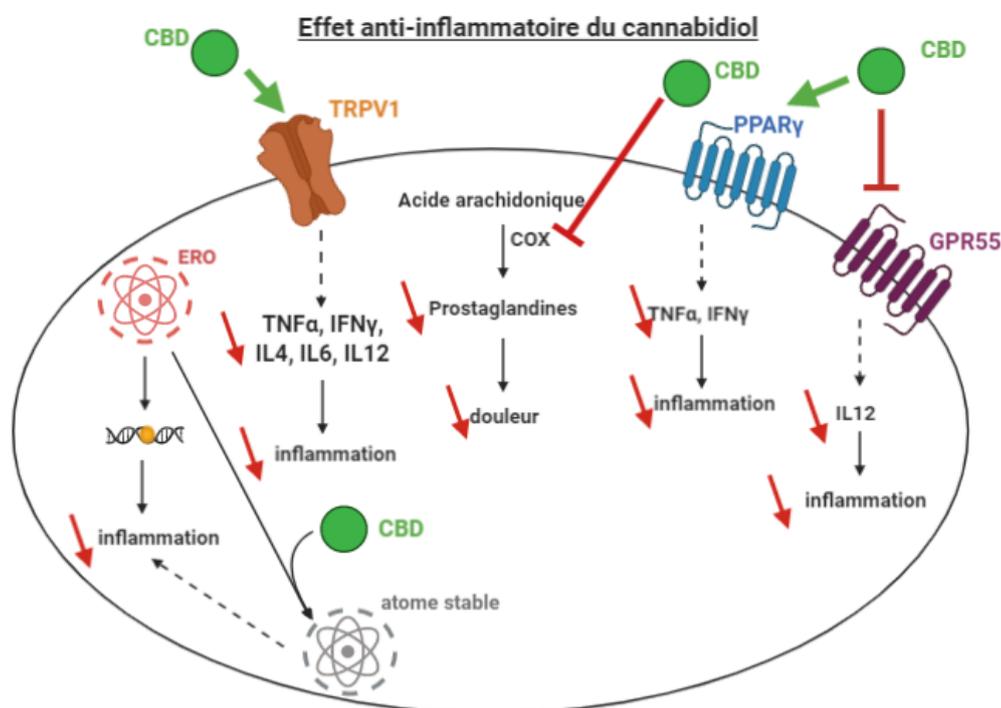


Figure 23: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

#### VI.11.2.2 Action sur la neurotransmission de la sérotonine

Des chercheurs de l'Université de Cantabrie ont découvert dans deux études animales que le CBD pouvait être un antidépresseur rapide, par action sur le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>. Ils ont montré que l'administration de CBD augmentait les niveaux de sérotonine et de glutamate dans le cortex cérébral. L'administration d'un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> ayant empêché ses effets, les chercheurs en ont déduit que ces récepteurs sérotoninergiques étaient impliqués dans cette action antidépressive du CBD. (95)

Une autre étude a évalué l'effet antidépresseur du CBD via l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et conclut de la même manière : « le CBD induit des effets antidépresseurs comparables à ceux de l'imipramine. Ces effets ont probablement été médiés par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. »(134)

Le CBD a également démontré son effet antidépresseur dans plusieurs autres récentes études, sans que les chercheurs ne puissent conclure précisément sur son mécanisme d'action. (135,136)

### VI.12 DIABÈTE

#### VI.12.1 Description de la pathologie (71)

Le diabète est une maladie fréquente dans laquelle on retrouve un excès chronique de glucose dans le sang, à l'origine de complications. On distingue 2 types de diabètes.

##### VI.12.1.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle les lymphocytes T attaquent les cellules bêta du pancréas, qui produisent l'insuline. L'insuline est l'hormone qui permet au glucose d'entrer dans les cellules, elle est hypoglycémisante. Dans le diabète de type 1, le pancréas du patient ne sécrète plus d'insuline, donc le glucose ne peut pas être utilisé comme substance énergétique ; il reste au niveau sanguin.

Le traitement du diabète de type 1 repose sur des injections sous-cutanées d'insuline d'action lente (active pendant 24h, assure le niveau basal d'insulinémie) et d'action rapide et courte (injection après chaque repas).

##### VI.12.1.2 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique qui représente 90 % des cas de diabète. Contrairement au diabète de type 1, au début de la maladie les cellules pancréatiques produisent de l'insuline. La cause de cette pathologie est une baisse de sensibilité des cellules hépatiques, musculaires et adipeuses, à l'insuline. Les cellules pancréatiques vont alors produire davantage d'insuline, et ce jusqu'à épuisement. On retrouve alors une hypo-insulinémie à l'origine d'une hyperglycémie.

Le principal facteur de risque de ce diabète est l'obésité. L'hygiène de vie est donc très importante dans la prise en charge de ces patients: une perte de poids, une alimentation équilibrée et une activité physique régulière sont recommandées. Si ces règles hygiéno-diététiques ne suffisent plus, un traitement médicamenteux sera mis en place. Dans les stades les plus avancés, lorsque les îlots de Langerhans ne sont plus fonctionnels, une insulinothérapie est instaurée.

Le diabète est à l'origine de nombreuses complications : augmentation du risque d'athérosclérose, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance rénale ou encore de cécité.

### VI.12.2 Action du CBD

Plusieurs études ont démontré l'effet du CBD sur le diabète. En effet, une étude de 2006 a rapporté que des injections quotidiennes de 5 mg de cannabidiol réduisaient significativement l'incidence du diabète chez les souris. 30 % seulement des souris traitées ont développé du diabète, contre 86 % des souris non traitées. (137)

#### VI.12.2.1 Action anti-inflammatoire

L'effet d'une molécule anti-inflammatoire est bénéfique chez les patients atteints de diabète de type 1 afin de limiter l'action des lymphocytes T qui s'attaquent aux cellules pancréatiques ; mais également chez ceux atteints de diabète de type 2 car une inflammation chronique (provoquée par l'obésité par exemple) joue un rôle clé dans la résistance à l'insuline.

Selon plusieurs experts, le CBD diminue la réponse auto-immune caractéristique du diabète de type 1. En effet, dans cette étude, l'administration de CBD a réduit significativement les marqueurs de l'inflammation et l'activation des leucocytes dans le pancréas. (138)

Comme nous l'avons déjà évoqué dans d'autres indications, le CBD a déjà prouvé son effet anti-inflammatoire par son action sur différentes voies de l'inflammation (53,100–102).

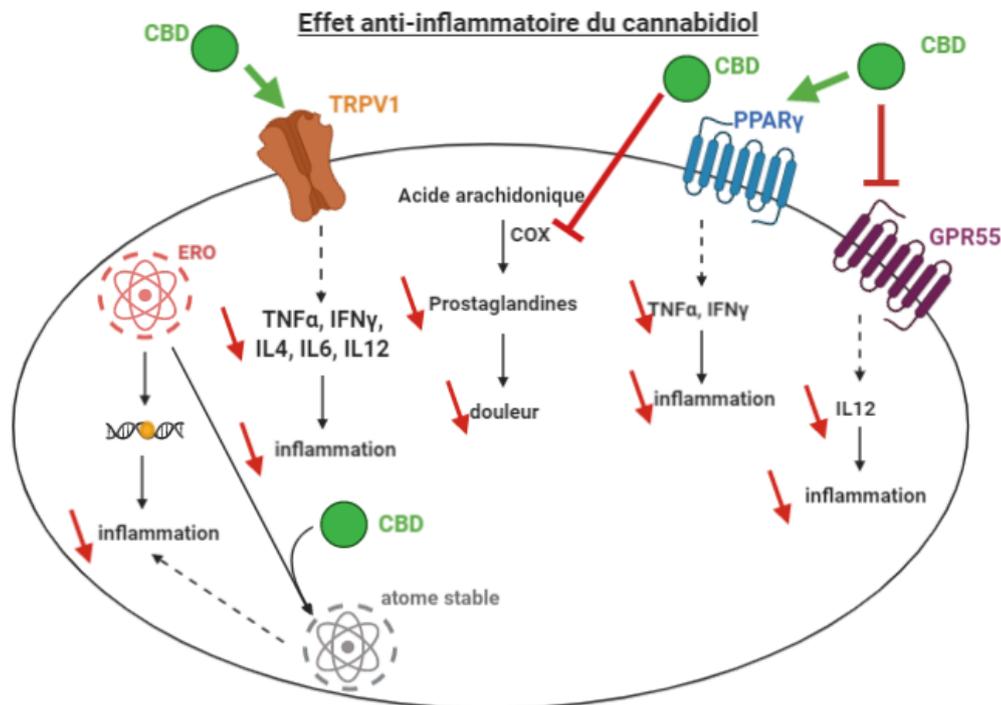


Figure 24: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

### VI.12.2.2 Action antioxydante

L'hyperglycémie chronique est également responsable d'une hyperproduction de radicaux libres (par oxydation du glucose, glycation des protéines, perturbations mitochondriales etc) et donc d'un état de stress oxydant permanent. (139)

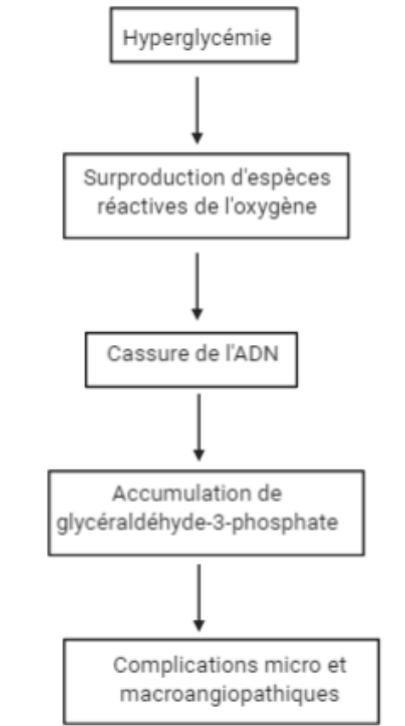


Figure 25: Stress oxydant chez les diabétiques de type 2

### VI.12.2.3 Protège le foie contre la stéatose hépatique

Face à une hyperglycémie, le foie va utiliser la glycogénogenèse (stockage de glucose sous forme de glycogène), puis la lipogenèse (convertit le sucre en graisse) afin de limiter les dégâts causés par cette hyperglycémie. Cependant, à long terme, ce processus abîme les cellules hépatiques car des dépôts de graisse vont s'y former. On appelle ce phénomène la stéatose hépatique.

L'obésité et la stéatose hépatique entraînent une augmentation de l'activité des récepteurs CB1 et CB2, ainsi qu'une augmentation de la synthèse des deux endocannabinoïdes principaux, afin de maintenir l'homéostasie. Mais, cette activation des récepteurs cannabinoïdes entraîne une régulation à la hausse de facteurs responsables d'une synthèse accrue d'acides gras, l'oxydation des acides gras, et aggrave la stéatose hépatique. (140)

Le CBD agit comme modulateur allostérique négatif au niveau des récepteurs CB1 et CB2 et régule donc l'hyperactivité du système endocannabinoïde retrouvée dans cette pathologie.

### VI.12.2.4 Favorise le brunissement des adipocytes (141)

Un autre mécanisme d'action est abordé par ces chercheurs en 2016: le CBD entraîne un brunissement des adipocytes blancs et pourrait ainsi limiter l'appétit des sujets, et favoriser la lipolyse. En effet, les cellules adipeuses brunes ont la capacité de convertir l'énergie des graisses en chaleur, et brûlent ainsi les calories excédentaires. Plusieurs études ont mentionné cet effet thérapeutique potentiel des adipocytes bruns dans l'obésité et le diabète lié à l'obésité.

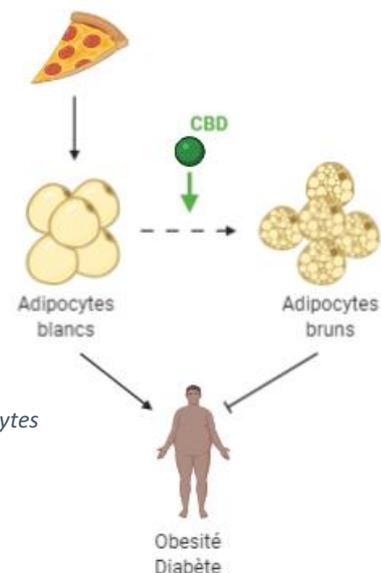


Figure 26: Différence entre adipocytes blancs et bruns et action du CBD

### VI.12.2.5 Agit sur les symptômes liés au diabète

Le CBD va également soulager certains symptômes que l'on retrouve chez les patients diabétiques :

- Favorise la perte de poids : les patients atteints de diabète de type 2 doivent généralement modifier leur mode de vie afin d'agir sur leur surpoids. (→ Voir VI.24)
- Diminue la douleur (→ VI.13)
- Réduit l'anxiété (→ VI.4)
- Améliore le sommeil (VI.19)

## VI.13 DOULEUR

### VI.13.1 Description de la pathologie (71)

Selon la définition de l'IASP (Association internationale pour l'étude de la douleur) la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». La douleur est subjective : elle repose avant tout sur le ressenti du patient, ce qui la rend difficile à quantifier et à qualifier.

On distingue 2 types de douleur : la douleur nociceptive (brûlure ou inflammation par exemple), d'origine mécanique ou inflammatoire et la douleur neuropathique (associée à une atteinte du SNC et SNP).

Si on décrit une douleur aiguë (une brûlure par exemple), la brûlure va stimuler les terminaisons nerveuses (nocicepteurs) de la peau. L'information se propage alors le long des nerfs nocicepteurs, et sera ensuite transmise à la moelle épinière puis au cerveau. C'est à ce moment-là que le signal est identifié comme une douleur. Au niveau de la moelle épinière, se situe un arc réflexe (afin de retirer la main de la source de chaleur par exemple) ainsi que les premiers systèmes de modulation de la douleur impliquant le neurotransmetteur GABA ou les endorphines. Une douleur aiguë est intense et souvent brève. Une douleur est chronique lorsqu'elle est récurrente durant plus de 3 mois.

Une douleur neuropathique résulte d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur consécutive à un dysfonctionnement des voies de la sensibilité du système nerveux central ou périphérique. On retrouve plusieurs étiologies : le syndrome canalaire, le diabète, le zona, le VIH ou la tumeur par exemple. (142)

### VI.13.2 Action du CBD

#### VI.13.2.1 Action antalgique

Le CBD a prouvé qu'il était efficace pour traiter les douleurs chroniques mais également les douleurs aiguës. Plusieurs études démontrent que le système endocannabinoïde est impliqué de manière centrale et périphérique dans le traitement des signaux de douleur. Les chercheurs ont prouvé que les endocannabinoïdes inhibent, par le biais d'un mécanisme rétrograde via les récepteurs CB1, la libération de neurotransmetteurs contrôlant les entrées nociceptives, et que les niveaux de ces neurotransmetteurs étaient élevés dans ces régions, connues pour être impliquées dans la transmission ou la modulation de la douleur : terminaisons sensorielles, peau, ganglions de la racine dorsale. (143)

Le CBD ne stimule pas directement les récepteurs CB1 impliqués dans la perception de la douleur (contrairement au THC) mais il a une activité anti-inflammatoire puissante. Une revue publiée en 2008 a évalué l'efficacité du CBD pour soulager la douleur chronique. Ils ont inclus dans leur recherche toutes les études publiées entre 1980 et 2007 et ont conclu que le CBD était efficace dans la gestion globale de la douleur, sans présenter d'effet secondaire indésirable. (144)

Le CBD est un agoniste des récepteurs TRPV1 impliqués dans la douleur, et va rapidement entraîner leur désensibilisation. La capsaïcine, traitement réputé dans les douleurs neuropathiques exerce par le même mécanisme d'action. (145,146)

#### VI.13.2.2 Action anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire du CBD est reconnu. En effet, il agit à plusieurs niveaux :

- Il active les récepteurs vanilloïdes (TRPV1) responsables de la régulation de plusieurs agents inflammatoires tels que le TNFalpha, IFNgamma, l'IL6, l'IL4 ou encore l'IL12. (100)
- Il inhibe l'activité enzymatique de la COX1 et COX2, à l'origine de la production de prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Or, la prostaglandine est un médiateur de l'inflammation. (101)
- Il active le récepteur PPAR $\gamma$ , responsable de la régulation de protéines pro-inflammatoires. (102)
- Il agit comme antagoniste du récepteur GPR55 et diminue donc la production d'IL12, pro-inflammatoire. (53)

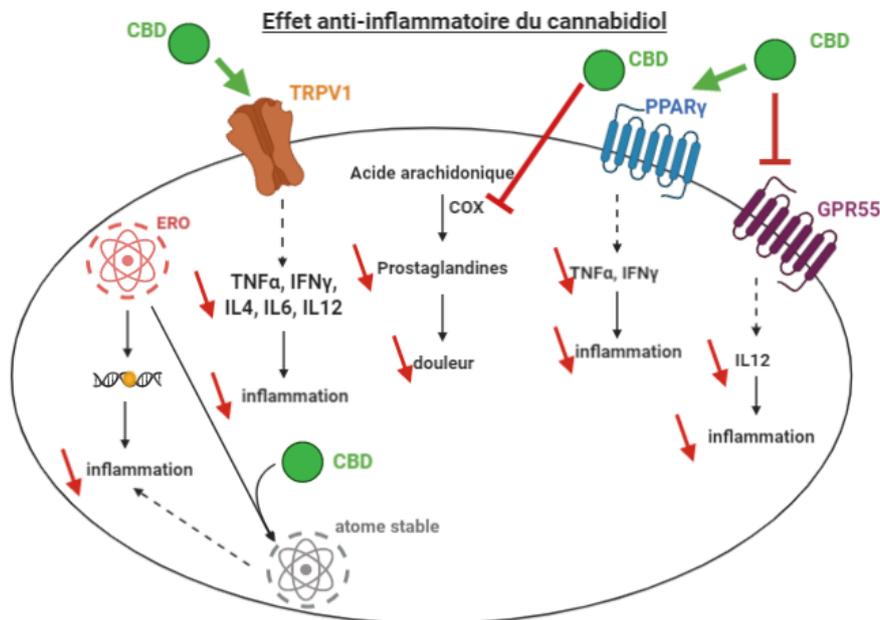


Figure 27 : Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

### VI.13.2.3 Diminue la prise d'opioïde et le syndrome de sevrage

Plusieurs études ont montré que l'administration de CBD diminuait fortement la dose d'opioïdes prescrits pour traiter la douleur, ce qui peut être intéressant lorsqu'on considère le nombre de patients se plaignant d'effets indésirables des opioïdes. D'après une étude publiée en 2016, la consommation de cannabis à des fins médicales (donc pas spécifiquement du CBD) est associée à une diminution de 64 % de la consommation d'opioïdes, et une amélioration de la qualité de vie (45 %). (147)

De plus, le CBD peut atténuer les symptômes de sevrage des opioïdes. (148–150)

## VI.14 ENDOMÉTRIOSE

### VI.14.1 Description de la pathologie (71)

L'endométriose est une maladie gynécologique fréquente, qui touche environ 10 % des femmes. Elle est caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. En effet, au cours du cycle menstruel, lorsque l'endomètre se détache au moment des règles, au lieu de s'évacuer, certaines cellules vont migrer, et s'installer dans les ovaires, le vagin ou encore la vessie ou les poumons. Ces cellules restent sous l'influence des hormones ovariennes, elles continuent donc de suivre le cycle menstruel, ce qui entraîne des douleurs importantes ainsi qu'une infertilité.

### VI.14.2 Action du CBD

Une revue publiée fin 2019 a résumé toutes les preuves disponibles dans les bases de données médicales sur le rôle de l'ECS dans cette pathologie. Ils ont pu constater des différences significatives au niveau des concentrations et expression des composants de l'ECS dans l'endomètre normal et ectopique, ainsi que dans la circulation systémique des femmes atteintes d'endométriose par rapport aux femmes témoins.

## VI - Indications

Cette pathologie serait associée à une diminution des récepteurs CB1, et à une augmentation des récepteurs TRPV1. Or, ces récepteurs sont impliqués dans l'inflammation et la douleur. De plus, le système endocannabinoïde serait impliqué dans des processus liés à l'endométriose, tels que la migration cellulaire, la prolifération, l'apoptose, et il interagit également avec les hormones stéroïdiennes sexuelles.

En effet, une étude rapporte l'association entre la diminution de récepteur CB1 et l'inflammation, suggérant une action anti-inflammatoire de la progestérone via CB1. (140)

L'activité accrue du récepteur TRPV1 pourrait également être responsable des douleurs et de l'inflammation retrouvés dans cette pathologie, car ces récepteurs sont connus pour jouer un rôle important dans ces symptômes. (151)

Les chercheurs précisent cependant qu'il existe des rapports contradictoires et que les rapports sont basés sur des études de taille limitée : d'autres recherches avec un échantillon de patientes plus important, et des critères d'inclusion stricts sont donc impératives.

L'endométriose se traduit par des inflammations chroniques au niveau des différents organes atteints. Les effets anti-inflammatoire et antalgique du CBD pourraient donc être là encore une bonne piste pour soulager les patients atteints de cette pathologie.

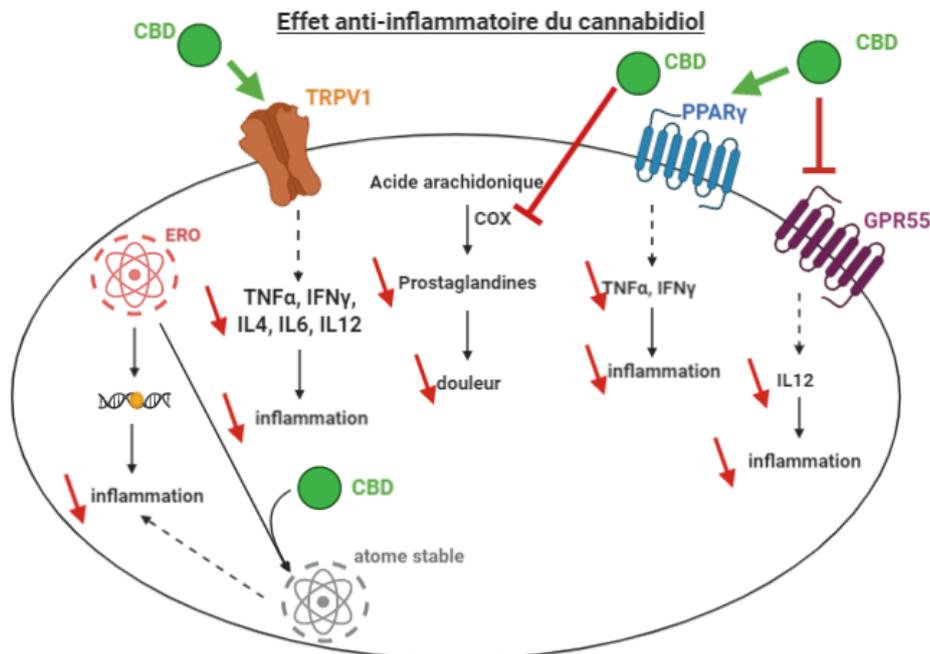


Figure 28: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

### VI.15 FIBROMYALGIE

#### VI.15.1 Description de la pathologie (152)

La fibromyalgie est une affection chronique qui affecte les os et les muscles principalement. Elle est caractérisée par des douleurs neuropathiques (brûlures piquées) diffuses, une fatigue intense, mais également des troubles du sommeil, de mémoire et de l'appétit. Cette pathologie a donc un retentissement sur la vie quotidienne, d'autant plus que les symptômes sont quasi permanents.

#### VI.15.2 Action du CBD

Le cannabidiol aura une action anti-inflammatoire et analgésique, et il va également tendre à améliorer l'équilibre homéostatique (appétit, sommeil). Même s'il y a peu d'études sur l'utilisation des cannabinoïdes dans la fibromyalgie, une étude de 2011 a constaté une baisse significative du niveau de douleur et de la rigidité musculaire, ainsi qu'une amélioration du confort de vie. (153)

Une étude israélienne publiée en 2018 a recruté 26 patients atteints de fibromyalgie qu'ils ont traité avec du cannabis (pas spécifiquement du CBD) durant 11 mois. Tous les patients ont rapporté de grandes améliorations de tous les paramètres mesurés et 50 % des patients ont cessé de prendre tout autre médicament contre la fibromyalgie. (154)

Une autre étude a montré que le CBD diminue l'activité accrue des astrocytes, retrouvée dans plusieurs pathologies. Les astrocytes sont des cellules gliales du système nerveux central, qui protègent les neurones. Le CBD pourrait donc être une cible prometteuse pour la neurorégulation à médiation astrocytaire. (155)

En plus de son action antalgique, le CBD permet de soulager d'autres symptômes liés à la fibromyalgie, tels que les troubles du sommeil (→VI.19), l'anxiété (→VI.4) ou encore la dépression (→VI.11).

### VI.16 GLAUCOME

#### VI.16.1 Description de la pathologie (71)

Le glaucome est une maladie oculaire caractérisée par la destruction progressive et définitive du nerf optique, associée à une augmentation de la pression intraoculaire. Elle peut conduire chez certains patients à la cécité définitive. Cette hypertonie oculaire est due à une accumulation de l'humeur aqueuse, normalement produite par le corps ciliaire et éliminée à travers le trabéculum.

On trouve deux types de glaucome :

- Le GFA (Glaucome par Fermeture de l'Angle) : fermeture brutale de l'angle irido-cornéen. Il s'agit d'une urgence car il peut être responsable d'une cécité en quelques heures.
- GAO (Glaucome chronique à Angle Ouvert) : il évolue lentement et est asymptomatique pendant 10 à 20 ans. Le patient présente une altération du champ visuel à partir de la périphérie.

### VI.16.2 Action du CBD

On retrouve des récepteurs CB1 dans le tissu oculaire, qui régulent la pression intraoculaire. De nombreuses études ont confirmé que le cannabidiol peut réduire la pression intraoculaire (PIO) lorsqu'il est administré par voie systémique et topique. (156)

Cependant, d'après cette étude, la dose de CBD ne doit pas excéder 20mg car une administration de 40mg de CBD a augmenté transitoirement la pression intraoculaire. (157)

De plus, le CBD est neuroprotecteur, grâce à ses propriétés antioxydantes qui permettent l'élimination des espèces d'oxygène toxiques produites par la surstimulation des récepteurs de l'acide glutamique.

### VI.17 HÉPATITE ET LÉSIONS HÉPATIQUES

L'hépatite est une inflammation du foie, entraînant la destruction des hépatocytes. Elle peut être causée par une infection virale ou la conséquence d'une intoxication (éthylisme chronique par exemple).

Des scientifiques américains ont étudié l'effet du CBD sur des modèles murins d'hépatite aiguë induite par Concanavalin A. Le CBD a réduit l'inflammation en augmentant le nombre de cellules myéloïdes suppressives par l'activation des récepteurs TRPV1. Les cellules myéloïdes suppressives inhibent fortement les fonctions des lymphocytes T. (158)

L'ischémie-reperfusion est un mécanisme incontournable en transplantation hépatique, à l'origine des lésions. Dans cette étude sur des modèles murins, le CBD a réduit de manière significative l'étendue de l'inflammation hépatique, le stress oxydatif et la mort cellulaire. (159)

### VI.18 HYPERTENSION ARTÉRIELLE

#### VI.18.1 Description de la pathologie (71)

L'hypertension artérielle est une affection cardiovasculaire fréquente, caractérisée par une pression anormalement élevée dans les artères. Elle constitue l'une des premières causes de complications cardiovasculaires telles que l'AVC, l'insuffisance cardiaque ou l'IDM.

On parle d'hypertension artérielle lorsqu'elle s'élève au-delà de 140/90 mmHg. Le premier chiffre correspond à la pression systolique, pression exercée lors de la contraction du cœur pour propulser le sang par l'aorte vers les artères périphériques. Le deuxième chiffre qualifie la pression diastolique, mesurée lors de la relaxation du cœur, ce qui permet aux ventricules cardiaques de se remplir de sang arrivant des veines caves et pulmonaires.

#### VI.18.2 Action du CBD

Des chercheurs ont mis en évidence l'effet hypotenseur du CBD. Il s'agit d'une étude croisée et randomisée, contrôlée par placebo sur neuf volontaires sains ayant reçu 600 mg de CBD ou un placebo. Le traitement par CBD a réduit la pression artérielle systolique au repos et suite à un stress, et a diminué les résistances périphériques et le volume systolique. (160)

Dans cette étude publiée en 2013, ils ont étudié les effets positifs du CBD dans le système cardiovasculaire. Le CBD a en effet démontré qu'il entraîne une vasorelaxation des artères, qu'il protège contre les dommages vasculaires causés par une hyperglycémie et une inflammation dans le diabète de type 2, qu'il protège contre les lésions d'ischémie-reperfusion et contre la cardiomyopathie liée au diabète. De plus, il a été prouvé qu'il diminuait la taille de l'infarctus et augmentait le flux sanguin chez les animaux atteints d'AVC. Ces données suggèrent donc que le système cardiovasculaire est une cible thérapeutique du CBD. (161)

Les récepteurs CB1 sont abondants dans les régions du corps où la tension artérielle est régulée : les vaisseaux sanguins, cœur et les poumons. L'action hypotensive du CBD pourrait donc être liée à son effet modulateur allostérique négatif sur ce récepteur. (162)

D'autres études soutiennent que l'action hypotensive est due à l'inhibition de l'afflux des canaux calciques dans la couche musculaire des artères, ce qui favorise la dilatation des vaisseaux sanguins. (163)

De plus, le CBD prévient la rétention d'eau en favorisant l'afflux de potassium dans les cellules, ce qui permet une élimination supérieure d'eau, et diminue la quantité de sodium dans les cellules. (162)

### VI.19 INSOMNIES

#### VI.19.1 Description de la pathologie (71)

L'insomnie est une pathologie complexe qui associe une composante psychologique et une composante neurobiologique. Il s'agit d'une insatisfaction par rapport à la quantité ou la qualité de sommeil associée au moins à un de ces symptômes : difficulté d'endormissement (au moins 30 minutes), éveils nocturnes, réveil trop précoce ou incapacité à se rendormir. Une insomnie chronique est caractérisée par une survenue au moins 3 nuits par semaine et pendant au moins 3 mois.

On retrouve chez ces personnes une qualité de vie dégradée avec une somnolence, irritabilité, difficulté de concentration...

Sur le plan moléculaire, aucun neurotransmetteur ou molécule endogène ne semble spécifiquement responsable de la physiopathologie de l'insomnie. Certaines études ont mis en évidence le rôle des systèmes GABAergiques, sérotoninergiques et du cortisol, mais aucun n'est précisément et isolément impliqué dans l'insomnie. L'insomnie semble donc être une pathologie multifactorielle. L'étude de l'insomnie est difficile également par l'absence de modèle animal.

#### VI.19.2 Action du CBD

Dans cette étude publiée en 2013, l'effet de l'administration systémique aiguë de cannabidiol sur le cycle veille-sommeil a été étudié chez le rat. Ils ont administré au hasard 2,5 mg/kg, 10 mg/kg, 40 mg/kg de CBD ou un placebo à des rats. Le pourcentage total de sommeil a augmenté de manière significative dans les groupes traités par 10 et 40mg/kg de CBD par rapport au groupe placebo. La latence du sommeil a diminué dans le groupe traité par 10 mg/kg de CBD, mais a augmenté dans celui ayant reçu 40 mg/kg. (164)

Une récente étude a exploré l'effet du CBD dans l'anxiété et le sommeil. Les scores de sommeil se sont améliorés au cours du premier mois chez 67 % des patients, mais ont fluctué avec le temps. (165)

De plus, les troubles du sommeil sont souvent liés à des troubles anxieux, et comme nous le montrons dans la partie VI.4, le CBD présente également des propriétés anxiolytiques.

### VI.20 MAI

#### VI.20.1 Description de la pathologie (71)

Une maladie auto-immune est une pathologie liée à une réponse immunitaire spécifique dirigée contre un antigène du soi. Le système immunitaire s'attaque donc aux cellules saines. Il s'agit d'un défaut de la tolérance du soi. Cette suractivité du système immunitaire entraîne une inflammation chronique. Il y a plus de 80 pathologies auto-immunes mais les plus fréquentes sont : la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 et les MICI.

Ces pathologies sont souvent caractérisées par des poussées et des phases de rémission. Le traitement dépend de la pathologie mais un des objectifs majeurs est de réduire l'inflammation.

#### VI.20.2 Action du CBD

Des nombreuses études ont montré que le CBD pouvait inhiber cette suractivation du système immunitaire ainsi que le stress oxydatif, et ainsi réduire l'inflammation. Cette action peut donc s'avérer bénéfique dans une maladie auto-immune. De plus, on retrouve des récepteurs CB2 en abondance dans le système immunitaire. Le cannabidiol pourrait donc offrir des perspectives prometteuses pour le développement de traitements anti-inflammatoires. (133)

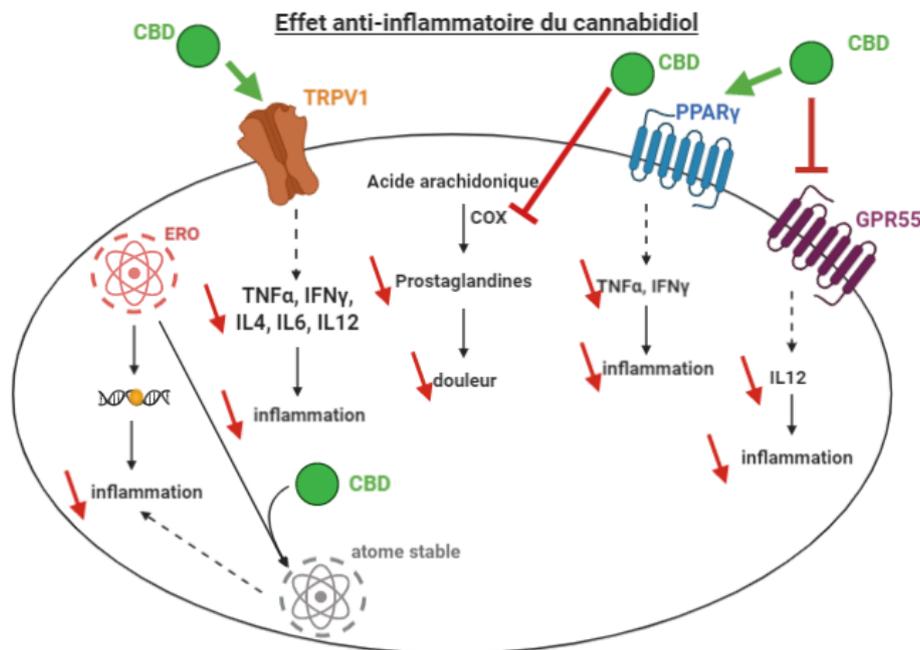


Figure 29: Mécanisme d'action du CBD dans l'inflammation

## VI - Indications

Le stress oxydatif caractérise la génération d'espèces réactives de l'oxygène, et est une arme clé dans l'arsenal du système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes. S'il est excessif et prolongé, il peut provoquer des dommages au niveau des organes.

Dans une autre étude publiée en 2016, le CBD a montré une action immunosuppressive par induction de lymphocytes T régulateurs fonctionnels. Les lymphocytes T régulateurs sont des lymphocytes T CD4+ qui vont inhiber les lymphocytes T effecteurs. Ils permettent le maintien de l'homéostasie, et limitent la suractivation du système immunitaire qu'on retrouve dans les maladies auto-immunes. (166)

Nous abordons plus en détail la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### VI.21 MICI

#### VI.21.1 Description de la pathologie (71)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Elles sont considérées aujourd'hui comme des maladies auto-immunes car cette inflammation est liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif. Ce sont des pathologies souvent diagnostiquées chez des patients jeunes (20 à 30ans en moyenne), et qui évoluent par poussée, alternant avec des phases de rémission.

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut atteindre tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus, mais on la retrouve généralement au niveau de l'intestin. Dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du côlon.

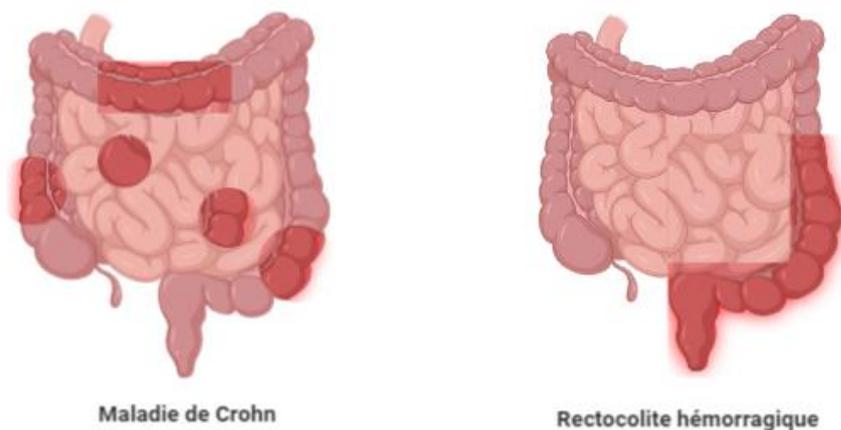


Figure 30: Différences entre maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique

Les MICI se caractérisent lors des poussées par la présence de douleurs abdominales, diarrhées fréquentes parfois sanglantes, ou encore une atteinte de la région anale (fissure, abcès). Mais ces symptômes s'accompagnent généralement de fatigue, anorexie, de fièvre ou encore de manifestations articulaires ou oculaires. Ces pathologies peuvent entraîner un rétrécissement du

segment intestinal atteint, et ainsi être à l'origine d'occlusion, d'abcès ou de fistule (ouverture d'une voie de communication entre l'intestin et un autre organe).

### VI.21.2 Action du CBD

Dans l'intestin, on retrouve des récepteurs CB2 abondamment. Une étude de 2016 a montré que le CBD pouvait supprimer une colite en diminuant l'activité des lymphocytes T et l'inflammation au niveau du colon. (167,168)

Une autre étude publiée la même année a étudié l'effet du CBD sur l'inflammation des muqueuses et l'hypermobilité intestinale chez des modèles murins d'inflammation intestinale. Ils ont montré que le CBD a diminué l'étendue des dommages (diminution du rapport poids/longueur du côlon et de l'activité myéloperoxydase), et il a également réduit l'hyper mobilité intestinale. (169)

De plus, le CBD interagirait avec d'autres récepteurs que ceux du système endocannabinoïde ; plus particulièrement avec le récepteur PPAR-gamma, récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes, ce qui en fait un candidat potentiel pour le développement d'une nouvelle classe de médicament anti-MICI. Ce récepteur gamma est principalement exprimé dans le côlon ; son activation a un effet anti-inflammatoire par inhibition de la production d'IL1 et de TNFa. (170,171)

Une autre étude animale et humaine (sur biopsies intestinales de patients atteints de colite ulcéreuse, et sur souris présentant une inflammation intestinale induite par LPS) de 2011 a montré que l'administration de CBD réduit une inflammation induite au préalable. En effet, ils ont mis en évidence une diminution massive de la neurotrophine de la signalisation astrogliale S100B, diminution des mastocytes et macrophages dans l'intestin, diminution de l'expression de TNFalpha et de caspase3 clivée. Les chercheurs ont confirmé que l'activité du CBD était médiée en partie au moins par la voie sélective des récepteurs PPAR-gamma. Ils ont également constaté que l'administration de CBD en amont prévient cette inflammation. (102)

Plusieurs études ont montré qu'il existe un déficit primaire d'expression de ce récepteur PPARgamma par les cellules épithéliales coliques chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. (172)

Une étude de 2008 montre que le cannabidiol réduit de manière significative l'hypermotilité induite chez les souris via les récepteurs CB1. L'hypothèse la plus probable de l'action du CBD serait que l'augmentation de la concentration d'anandamide (endocannabinoïde endogène) induite par le CBD entraînerait un effet agoniste sur les récepteurs CB1 et donc une diminution de l'hypermotilité intestinale. (173)

## VI.22 MIGRAINE

### VI.22.1 Description de la pathologie (71)

Il s'agit d'une maladie neurologique caractérisée par une hémicrânie (céphalée unilatérale) toujours supérieure à 4h, présente au moins 4 fois par mois. La migraine est pulsatile, d'intensité modérée ou sévère, aggravée par le mouvement. Elle s'accompagne généralement de nausées et/ou vomissements, ainsi que de photophobie et de phonophobie.

On distingue 2 types de migraines : les migraines avec ou sans aura. Chez 20 à 30 % des migraineux, la céphalée est précédée d'une aura, trouble neurologique transitoire et réversible, tel que des troubles visuels (vision de points, taches brillantes), sensitifs et/ou troubles du langage qui durent moins d'une heure.

La migraine est due à une excitabilité neuronale anormale, mais on ne sait toujours pas comment la crise se déclenche. L'aura est probablement provoquée par un dysfonctionnement transitoire du cortex qui entraîne une vague lente de dépolarisation des neurones, de l'arrière du cerveau vers l'avant. La céphalée est liée à l'activation du système trigéminovasculaire (nerfs trijumeaux qui innervent les méninges et les vaisseaux intracrâniens). L'activation de ce système libère des neuropeptides à l'origine d'une vasodilatation au niveau des méninges et une inflammation neuronale. Elle déclenche également la transmission centrale de la douleur via le tronc cérébral. Un déséquilibre entre les neurotransmetteurs (incluant la sérotonine qui aide à la régulation de la douleur dans le S.N) pourrait être impliqué. Des études se sont penchées sur le rôle de la sérotonine dans la migraine car ils ont remarqué que l'expression de la sérotonine était diminuée lors des crises. (174)

### VI.22.2 Action du CBD

Cependant, de récentes études soutiennent que le système endocannabinoïde pourrait également être impliqué dans l'apparition des migraines. Les données expérimentales et cliniques suggèrent en effet un lien entre la dérégulation de ce complexe de signalisation et les migraines. (175)

De nombreuses preuves ont démontré un rôle du récepteur CB1 dans l'antinociception, et de récentes recherches suggèrent que les récepteurs CB2 jouent également un rôle dans la perception de la douleur. Les chercheurs de cette étude ont prétraité des rats avec de la nitroglycérine (qui induit une migraine) puis les ont traités avec un agoniste du récepteur CB2. Ils ont mis en évidence un effet analgésique significatif. (176)

Une autre étude publiée en 2018 précise d'après des observations cliniques, que les niveaux d'anandamide (endocannabinoïde) sont réduits dans le LCR et le plasma des patients souffrants de migraine chronique, et que cette réduction serait associée à une facilitation de la douleur au niveau de la moelle épinière. Comme précisé précédemment, l'anandamide est produite dans des conditions inflammatoires et est rapidement dégradé par l'enzyme FAAH. Les niveaux d'anandamide dans le SNC et SNP peuvent donc facilement être modulés par des inhibiteurs de FAAH. L'inhibition de la dégradation de l'anandamide est donc une cible thérapeutique prometteuse pour la migraine car elle s'accompagne d'une disponibilité accrue de l'endocannabinoïde au niveau du site où sa formation est stimulée, prolongeant ainsi son action. Le CBD est un inhibiteur de l'enzyme FAAH et serait donc une cible thérapeutique prometteuse par ce mécanisme d'action. (177,178)

Une étude espagnole publiée en 2016 conclut que le CBD améliore la signalisation corticale sérotoninergique et glutamate par le biais d'un mécanisme dépendant des récepteurs 5-HT1A. L'augmentation de sérotonine induite par le CBD serait donc une cible potentielle pour le traitement de la migraine. (95)

Une équipe italienne a étudié l'utilisation des cannabinoïdes pour la prévention de la migraine et des céphalées aiguës. Ils ont administré différentes doses de mélanges THC/CBD et ont observé une réduction de 55 % de la douleur à des doses supérieures à 200 mg. Dans un second temps, ils ont recruté 79 patients souffrant de migraine chronique qui ont reçu 25 mg d'amitriptyline

quotidiennement (antidépresseur tricyclique utilisé pour traiter la migraine) ou 200 mg d'association THC/CBD pendant 3 mois. Les chercheurs ont mis en évidence une réduction de 40,4 % des crises de migraine dans le groupe THC/CBD et une réduction de 40,1 % dans le groupe amitriptyline. Les cannabinoïdes ont également réduit de 43,5 % l'intensité de la douleur chez les patients migraineux. (179).

### VI.23 NAUSÉES/VOMISSEMENTS

#### VI.23.1 Description de la pathologie (180)

La nausée est une sensation désagréable qui correspond à l'envie de vomir, s'accompagnant souvent d'une sécrétion importante de salive, de sueurs froides, de pâleur... Le vomissement est l'expulsion avec force par la bouche de tout ou partie du contenu de l'estomac et d'une partie de l'intestin (duodénum, jéjunum).

Les nausées et les vomissements sont le résultat d'un réflexe complexe dont le centre effecteur reçoit des afférences des organes viscéraux (nerf vague, tube digestif), du système vestibulaire, du système nerveux central (cortex, thalamus, hypothalamus) et de la zone gâchette-chémoréceptrice (CTZ) située dans l'area postrema du côté sanguin de la barrière hémato-encéphalique. Ceci induit une contraction simultanée du diaphragme et des muscles abdominaux, une contraction rétrograde du petit intestin, de l'estomac, et une relaxation du corps et du fundus gastrique, ainsi que de l'œsophage.

Le déclencheur initial des vomissements est la libération de sérotonine à partir des cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal.

Le centre du vomissement est une structure située dans le noyau du tractus solitaire, au niveau du tronc cérébral, qui reçoit des informations de différentes voies afférentes (181) :

- La zone gâchette chémoréceptrice, située dans le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule, dans l'area postrema. On retrouve des récepteurs D2 et 5-HT3.
- Le cortex via les pensées, émotions et odeurs.
- L'appareil vestibulaire via les récepteurs histaminiques H1, muscariniques et sérotoninergiques 5-HT1A.
- Le tractus gastro-intestinal via les stimuli excitateurs mécaniques (mettre les doigts dans la gorge par exemple) ou chimiques. L'information est transmise via les récepteurs D2, 5-HT3 et 5-HT4.

Le centre du vomissement possède également ses propres récepteurs impliqués, tels que le récepteurs NK1, H1, 5-HT3 et muscariniques.

Afférences	Récepteurs
<b>Zone gâchette chémoréceptrice</b>	D <sub>2</sub> , 5HT <sub>3</sub>
<b>Cortex</b>	
<b>Appareil vestibulaire</b>	H <sub>1</sub> , muscarinique, 5HT <sub>1A</sub>
<b>Tractus gastro-intestinal</b>	D <sub>2</sub> , 5HT <sub>3</sub> , 5HT <sub>4</sub>
<b>Centre du vomissement</b>	H <sub>1</sub> , muscarinique, 5HT <sub>3</sub> , NK <sub>1</sub>

Tableau 7: Récepteurs et voies afférentes impliquées dans les nausées et vomissements

### VI.23.2 Action du CBD

Des études ont démontré qu'on trouve des récepteurs CB1 et CB2 dans les zones cérébrales impliquées dans la nausée : le complexe vagal dorsal, l'amygdale, le striatum et le cortex. Le CBD agit par 3 mécanismes :

- Il diminue la sécrétion de sérotonine au niveau des neurotransmissions et active les récepteurs 5-HT1A dans le noyau raphé dorsal. Dans cette étude de 2012, le CBD a montré des effets antiémétiques via cette action. (182)
- Il active les récepteurs CB2, qui régulent le système antiémétique (au niveau de l'amygdale, striatum et cortex). (183)
- Il prolonge la durée de présence des anandamide dans le système endocannabinoïde, cannabinoïdes endogènes qui stimulent la production des effets antiémétiques des récepteurs CB1 présents au niveau des cellules entérochromaffines. (183,184)

Le mode d'administration le plus adapté pour les nausées et vomissements est la prise d'huile de CBD par voie sublinguale car l'action est très rapide : environ 5 à 15 minutes.

## VI.24 OBÉSITÉ

### VI.24.1 Description de la pathologie (71)

L'obésité est définie comme un excès de graisse dans l'organisme associé à une modification du tissu adipeux. Elle résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques et est à l'origine de complications, telles que le diabète de type 2, des pathologies cardiaques ou respiratoires, et des cancers.

L'indice de masse corporelle (IMC) est un bon indicateur pour le diagnostic mais n'est pas suffisant. L'IMC correspond au poids (kg) divisé par la taille au carré (m) et permet d'estimer la masse grasse d'une personne. D'après l'OMS, on parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25, et d'obésité au-delà de 30. Un autre critère est important afin de définir l'obésité, le tour de taille. En effet, l'excès de masse grasse dans la région abdominale est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

### VI.24.2 Lien avec CBD

Lors d'un jeûne, les taux d'AEA et de 2-AG augmentent au niveau limbique, ce qui entraîne l'activation des récepteurs CB1, et ainsi une augmentation de l'appétit et des désordres métaboliques. On observe également une modification au niveau du bulbe olfactif, responsable d'une augmentation de l'odorat et donc d'une augmentation de l'appétit.

D'après des études, on retrouve une mutation de la FAAH chez les personnes obèses. La FAAH est responsable de la dégradation de l'AEA. La mutation entraîne donc une augmentation des taux d'AEA, et donc l'activation des récepteurs CB1 et une augmentation de l'appétit. (185)

Plusieurs études publiées en 2012 évoquent le CBD comme une piste de traitement potentiel dans l'obésité. En effet, le cannabidiol freine l'hyperphagie induite par des agonistes des récepteurs CB1 et 5-HT1A, diminue la consommation totale de nourriture chez les rats, et diminue le gain de poids corporel via les récepteurs CB2. (186–188)

Un autre mécanisme d'action est abordé par ces chercheurs en 2016: le CBD entraîne un brunissement des adipocytes blancs et pourrait ainsi limiter l'appétit des sujets, et favoriser la lipolyse. Plusieurs études ont mentionné cet effet thérapeutique potentiel des adipocytes bruns dans l'obésité et le diabète. (141)

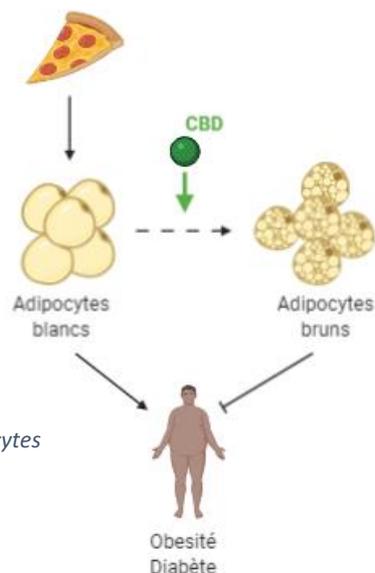


Figure 31: Différence entre adipocytes blancs et bruns et action du CBD

### VI.25 OSTÉOPOROSE

#### VI.25.1 Description de la pathologie (71)

L'os est en permanence soumis à un renouvellement. On appelle ça le remodelage osseux : remplacement de l'os endommagé par un nouvel os sain. L'ostéoporose correspond à une accélération pathologique de ce processus, responsable d'une diminution de la masse osseuse et une détérioration de sa structure interne. Tout ceci entraîne la fragilisation des os et donc une augmentation du risque de fracture.

On distingue plusieurs formes d'ostéoporose :

- Primaires :
  - o Ostéoporose liée à l'âge : plus fréquente chez les femmes que chez les hommes en raison de la ménopause. En effet, les œstrogènes freinent la dégradation du tissu osseux, et lors de la ménopause, un déficit en œstrogène s'installe.
  - o Ostéoporoses plus rares chez des patients jeunes (25-35 ans).
- Formes secondaires : dues à des pathologies ou à des traitements, tels que l'hyperthyroïdie, la polyarthrite rhumatoïde, des tumeurs, corticothérapie, ou encore la consommation excessive d'alcool et de tabac.

#### VI.25.2 Action du CBD

Le système endocannabinoïde joue un rôle dans le remodelage osseux. Une étude israélienne a administré du CBD pendant 8 semaines à des rats présentant des fractures fémorales, et du placebo à un autre groupe de rats. Ils ont constaté une accélération du processus de réparation et une qualité du tissu osseux largement supérieure dans le groupe CBD. En effet, ils ont noté une consolidation du cal osseux supérieure de 25 à 50 %. (189)

Une revue publiée en 2010 souligne que des études récentes ont démontré l'implication des endocannabinoïdes et de leurs récepteurs dans la pathogenèse de l'ostéoporose. En effet, l'inactivation des récepteurs CB1, CB2 et GPR55 exprimés par les ostéoclastes chez des souris, supprime la résorption osseuse, augmente la masse osseuse et protège contre la perte osseuse. Ceci suggère donc que les agonistes inverses/antagonistes de ces récepteurs pourraient être une cible thérapeutique dans cette pathologie. Or, le CBD bloque l'activation du récepteur GPR55, ce qui en fait un traitement potentiel. Cependant, cette revue aborde également l'effet protecteur des

récepteurs CB1 et CB2. En effet, une carence en récepteur CB1 ou CB2 chez les souris âgées entraîne une ostéoporose. (190)

Une étude de 2011 démontre que dans les ostéoclastes des patients ostéoporotiques, les canaux TRPV1 sont régulés à la hausse, et s'ils sont constamment stimulés, ils induisent une surexpression massive des récepteurs CB2. Cette suractivation serait à l'origine d'une entrée de calcium dans les ostéoclastes, qui pourrait à son tour entraîner une suractivation cellulaire et donc une résorption osseuse plus élevée. Ils envisagent donc l'utilisation d'agonistes TRPV1 et CB2 ou antagonistes CB1 dans le traitement de l'ostéoporose. (191)

Une autre étude de 2011 a étudié la relation entre amides d'acides gras, récepteurs cannabinoïdes et ostéoblastes. Ils ont constaté une implication des AAG dans l'activation des récepteurs. Ces derniers lorsqu'ils sont activés vont inhiber l'enzyme responsable de la destruction des ostéoblastes. Le CBD a donc une action anti-destructrice. (192)

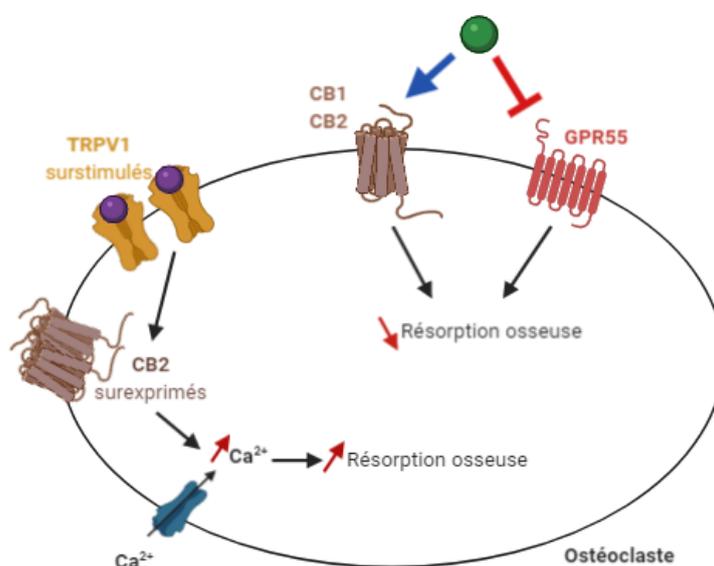


Figure 32: Action du CBD dans l'ostéoporose

## VI.26 PARKINSON

### VI.26.1 Description de la pathologie (71)

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative progressive, à apparition tardive. Il s'agit de la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Cette pathologie résulte de la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire compacte mais l'étiologie reste inconnue. On retrouve essentiellement des signes cliniques moteurs qu'on appelle la triade symptomatique : akinésie (lenteur dans les mouvements), rigidité des muscles et tremblements. Cette pathologie se manifeste également par des symptômes non moteurs : problèmes de sommeil, perte de l'odorat, troubles cognitifs, troubles de l'équilibre, constipation, dépression... Le traitement est essentiellement symptomatique : on compense le déficit en dopamine.

Ces traitements sont efficaces sur les symptômes moteurs, mais n'ont pas d'action sur les autres symptômes et sur la progression de la dégénérescence. De plus, après 5 à 10 ans de traitement, les patients présentent des phases on-off, et donc des périodes d'akinésie durant la journée.

### VI.26.2 Action du CBD

Dans la maladie de Parkinson, il existe un mécanisme de compensation dans le striatum (structure du cerveau où on retrouve la déplétion en dopamine et donc l'excès d'acétylcholine) par l'anandamide, afin de normaliser l'épuisement chronique en dopamine. Le système endocannabinoïde est donc suractivé. (193)

#### Propriétés des endocannabinoïdes bénéfiques dans la maladie de Parkinson

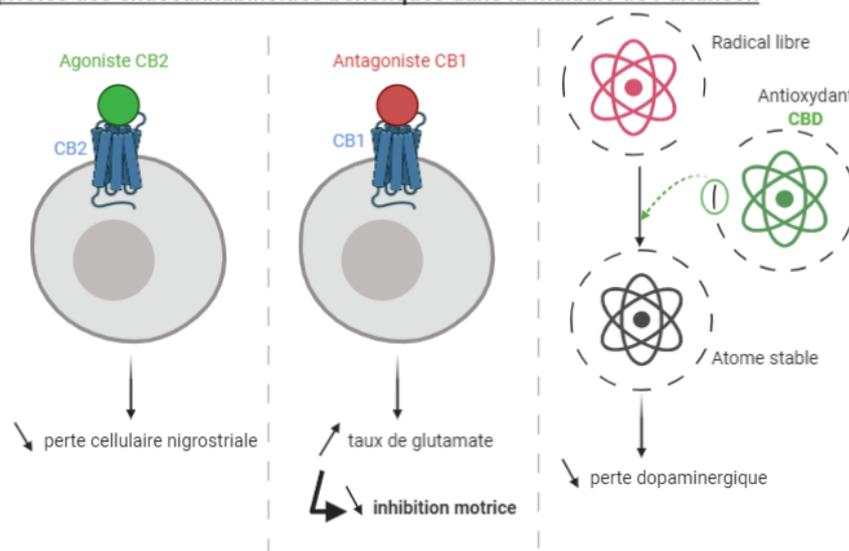


Figure 33: Propriétés des endocannabinoïdes bénéfiques dans la maladie de Parkinson (194)

Dans cet article du Journal brésilien de psychiatrie publié en 2020, des chercheurs ont analysé plusieurs études cliniques animales impliquant l'utilisation du CBD chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, et ils ont mis en évidence une amélioration de la qualité de vie de ces patients. (195)

En effet, une étude clinique sur des patients atteints de Parkinson a montré que des doses quotidiennes de CBD (150 à 400 mg/jour) associées à des agents antiparkinsoniens classiques, réduisaient les symptômes psychotiques, sans présenter d'effet secondaire grave. (196)

Une récente étude réalisée sur des modèles murins, a montré qu'une déficience en récepteur GPR6 a modifié les concentrations striatales de dopamine et d'AMPc, et a permis ainsi une diminution de la dyskinésie (197). Une autre étude publiée trois ans plus tard montre l'effet d'agoniste inverse exercé par le CBD sur le récepteur GPR6 (52). Cette découverte pourrait expliquer en partie les effets bénéfiques observés chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Dans une série de cas de quatre patients, le CBD a réduit la fréquence des symptômes des patients atteints de troubles du comportement du sommeil paradoxal, tels que la perte d'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal, des cauchemars. On retrouve ce type de parasomnie chez plusieurs patients atteints de maladie de Parkinson. (198)

Dans cet essai clinique publié en 2014, le traitement avec 300 mg de CBD a amélioré la mobilité, le bien-être émotionnel et la cognition de ces patients, par rapport au placebo. Cet effet pourrait en partie être lié aux propriétés anxiolytiques, antipsychotiques et antidépressives du CBD. (199)

### VI.27 PSORIASIS

#### VI.27.1 Description de la pathologie (200)

Le psoriasis est une pathologie génétique et auto-immune. Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique érythémato-squameuse qui évolue par poussées. On retrouve une hyperprolifération et une différenciation anormale (renouvellement trop rapide) des kératinocytes, à l'origine de plaques prurigineuses et douloureuses.

Il n'y a pas à ce jour de traitement qui permette la guérison, mais ils permettent d'améliorer la qualité de vie et une disparition temporaire des symptômes. On retrouve des traitements locaux ou généraux, ou de la photothérapie. .

#### VI.27.2 Action du CBD

Le CBD a démontré ses propriétés anti-inflammatoires, régulatrices du système immunitaire et homéostatiques. D'après cette étude scientifique, le CBD a la capacité d'inhiber la différenciation épidermique des kératinocytes. (201)

Les récepteurs CB2 semblent jouer un rôle dans cette pathologie, car des chercheurs ont étudié l'effet d'un puissant agoniste sélectif des récepteurs CB2, et ont mis en évidence de fortes activités anti-angiogéniques et anti-inflammatoires. (69)

Une récente étude a étudié l'effet thérapeutique d'une pommade de CBD chez des patients présentant des plaques de psoriasis. L'administration de cette pommade deux fois par jour pendant trois mois, a amélioré significativement les paramètres étudiés et les symptômes inflammatoires. (202)

D'après certaines études, le CBD réduirait également les symptômes du psoriasis (rougeurs, démangeaisons). En raison de ses faibles effets secondaires, il peut être utilisé en application locale, sous forme de baume crème ou gel, ainsi que par voie orale.

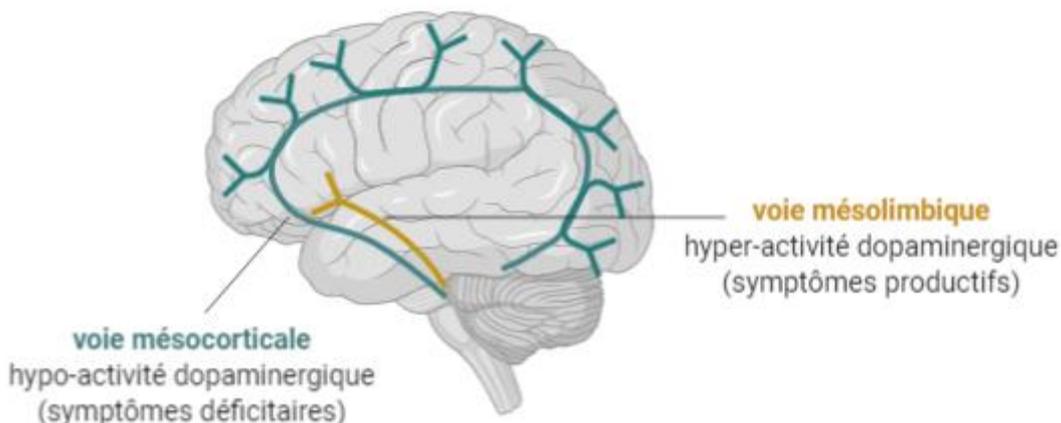
### VI.28 SCHIZOPHRÉNIE

#### VI.28.1 Description de la pathologie (71,203)

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par des symptômes hétérogènes :

- Symptômes positifs/productifs : idées délirantes, hallucinations sensorielles, sentiment de persécution (paranoïa), mégalomanie.
- Symptômes négatifs : appauvrissement affectif et émotionnel avec une mise en retrait par rapport à la famille et la société. On retrouve une expression émotionnelle diminuée, aboulie, anhédonie, asocialité.
- Une désorganisation de la pensée, des paroles, des émotions et des comportements.

Les symptômes psychotiques apparaissent souvent à la fin de l'adolescence (pic entre 18 et 25ans), ce qui correspond au moment où le cortex préfrontal est encore en développement. On ne connaît pas la ou les causes exactes de cette pathologie, mais l'hypothèse la plus répandue est l'hypothèse dopaminergique. Selon cette hypothèse, on retrouverait un excès de dopamine au niveau de la voie mésolimbique (responsable des symptômes positifs), et un déficit de dopamine au niveau de la voie mésocorticale (responsable des symptômes déficitaires).



### Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Figure 34: Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération ont révolutionné la vie des patients principalement atteints de symptômes positifs. Malheureusement, ils sont peu (ou pas) efficaces pour atténuer les symptômes négatifs et la désorganisation.

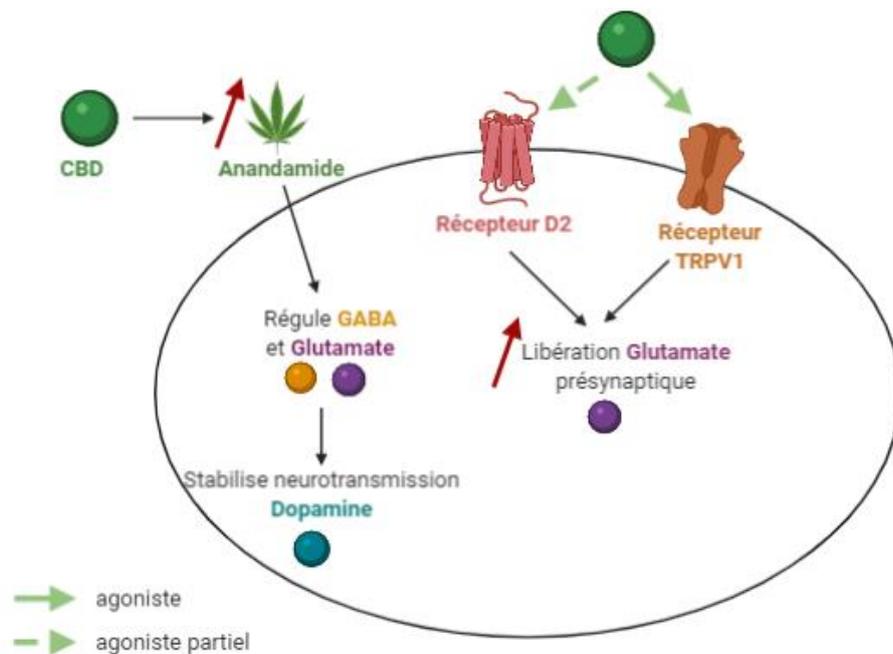
#### VI.28.2 Action du CBD

Six études ont évalué l'effet du CBD dans la schizophrénie chez l'humain. Quatre d'entre elles ont démontré un effet bénéfique du CBD dans cette pathologie (204–207) tandis que les deux autres n'ont trouvé que des effets légers ou aucune amélioration des symptômes psychotiques (208,209). Chez l'animal, le CBD a déjà montré ses propriétés antipsychotiques. (210,211)

La plupart des études attribuent l'effet antipsychotique du CBD à l'amélioration de la signalisation des endocannabinoïdes. En effet, le CBD inhibe la recapture de l'anandamide, endocannabinoïde neurogène et anti-inflammatoire, et réduit sa dégradation en bloquant la fonction hydrolase des acides gras amidés. (212)

L'augmentation des endocannabinoïdes (tels que l'anandamide) dans les neurones post-synaptiques régule la libération d'acide gamma-aminobutyrique et de glutamate, et stabilise ainsi la neurotransmission de dopamine (213). En effet, de nombreux chercheurs présentent l'hypothèse glutamatergique comme une nouvelle approche de la cause de cette pathologie. D'après eux, la schizophrénie est causée par une hypofonction du glutamate dans la région corticale du cerveau. Cet excès de dopamine et le déficit en glutamate peuvent être liés, donc les deux théories ne sont pas forcément contradictoires.

Cependant, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le CBD pourrait exercer cette action antipsychotique par activité agoniste partielle sur les récepteurs de la dopamine D2, (comme l'Aripiprazole) (51), et à travers l'activation du récepteur TRPV1, facilitant ainsi la libération présynaptique de glutamate. (214)



Mécanisme d'action hypothétique du CBD dans la schizophrénie

Figure 35: Mécanisme d'action hypothétique du CBD dans la schizophrénie

Un essai clinique contrôlé randomisé réalisé en double aveugle a administré du CBD à 20 patients et de l'amisulpride à 19 autres patients pendant 28 jours. Ils ont démontré une amélioration clinique significative dans les 2 groupes, sans différence significative d'efficacité entre ces 2 traitements. Cependant, le CBD a entraîné moins d'effets indésirables que l'amisulpride, ce qui en fait un réel traitement potentiel. (205)

Une récente étude randomisée (204) réalisée en double aveugle a administré du CBD à 43 patients et un placebo à 45 autres patients durant 6 semaines. Ils ont démontré une réduction significative des symptômes positifs, de meilleures performances cognitives ainsi qu'un meilleur fonctionnement global dans le groupe CBD. Ils n'ont également relevé aucun effet secondaire significatif.

## VI.29 SCLÉROSE EN PLAQUES

### VI.29.1 Description de la pathologie (71)

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune chronique et évolutive du SNC. C'est une pathologie du sujet jeune. Elle se caractérise par une inflammation de la myéline, gaine qui entoure et protège les fibres nerveuses dans le système nerveux central, les nerfs optiques et la moelle épinière. L'influx nerveux est altéré, on retrouve alors chez ces patients des troubles neuro-sensitifs (flou visuel, baisse de l'acuité) et moteurs (paresthésies et courbatures musculaires douloureuses), mais également des troubles de l'équilibre, de la concentration, des troubles urinaires et sexuels.

On définit 2 phases :

- La poussée : apparition, réapparition ou aggravation de signes neurologiques s'installant de manière subaiguë durant au moins 24 heures, avec récupération plus ou moins complète. Pour traiter les poussées on utilise généralement des corticostéroïdes, qui présentent

beaucoup d'effets indésirables à long terme : insomnie, fluctuation de l'humeur, rétention d'eau, ostéoporose...

- La progression : aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, des symptômes neurologiques.

### VI.29.2 Action du CBD

Peu d'études ont été réalisées sur l'utilisation spécifique du CBD dans la sclérose en plaques. Mais, les propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et neuroprotectrices du CBD peuvent permettre un ralentissement de la progression neurodégénérative.

#### VI.29.2.1 Action anti-inflammatoire

Le CBD est un puissant anti-inflammatoire qui agit à plusieurs niveaux :

- il active les récepteurs vanilloïdes (TRPV1) responsables de la régulation de plusieurs agents inflammatoires tels que le TNFalpha, IFNgamma, l'IL6, l'IL4 ou encore l'IL12, qui détruisent les cellules productrices de myéline. (100)
- Il ralentit l'activation des cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B et empêche donc la production d'anticorps, qui détruisent la gaine de myéline. (215)
- Il inhibe l'activité enzymatique de la COX1 et COX2, à l'origine de la production de prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Or, la prostaglandine est un médiateur de l'inflammation. (101)

La neuroinflammation détruit la myéline, et est responsable de la progression de la maladie.

Des chercheurs ont étudié l'effet du CBD en traitement topique, sous forme de crème, sur la sclérose en plaques. Une application quotidienne de cette crème à 1 % de CBD a permis une récupération de la paralysie des membres postérieurs chez les souris, et a également diminué l'infiltration lymphocytaire et la démyélinisation, typiques de cette pathologie. De plus, l'application quotidienne a entraîné une réduction de la libération des cellules T CD4 et CD8 et l'expression des principales cytokines pro-inflammatoires (IL10, IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ , iNOS...). (216)

#### VI.29.2.2 Action sur le glutamate – douleurs neuropathiques et excitotoxicité

Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. De multiples déclencheurs (tels que le stress oxydatif, une surcharge en calcium - cf Commotion cérébrale) peuvent entraîner des anomalies dans la signalisation du glutamate. La perturbation de cette homéostasie peut affecter toutes les fonctions physiologiques et les interactions entre cellules cérébrales, entraînant une excitotoxicité. (217)

L'excitotoxicité est un processus de destruction neuronale qui se produit lorsque le glutamate, présent en excès, stimule excessivement les récepteurs, et entraîne des dommages ou la mort des cellules nerveuses. D'après cette étude de 2014, il est maintenant largement admis que les altérations des cellules gliales environnant les neurones ont un rôle dans la progression de la pathologie (142). La modulation de la libération et du transport du glutamate, ainsi que le blocage des récepteurs pourraient être des cibles pertinentes pour le traitement de la SEP.

Or, le CBD inhibe la libération de glutamate et diminue le stress oxydatif. En effet, il active les récepteurs CB1 présynaptiques couplés aux protéines Go et Gi, ce qui entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase, puis une diminution de l'AMPC et de l'activité de la protéine kinase A.

L'hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques entraîne une fermeture des canaux calciques,

## VI - Indications

et donc une diminution de la libération des neurotransmetteurs emmagasinés tel que le glutamate. (218)

De plus, cette étude a démontré que le CBD entraîne une diminution de la toxicité du glutamate par son activité antioxydante puissante. Même si le mécanisme d'action n'est pas connu à ce jour, cette activité neuroprotectrice est indéniable. (44)

Dans cette pathologie où les nerfs sont endommagés, la plupart des patients souffrent de douleurs neuropathiques. Chez les patients souffrant de douleur neuropathique, on retrouve des taux de glutamate élevés. En effet, le glutamate libère un neuropeptide (substance P) responsable de la perception de la douleur. (142)

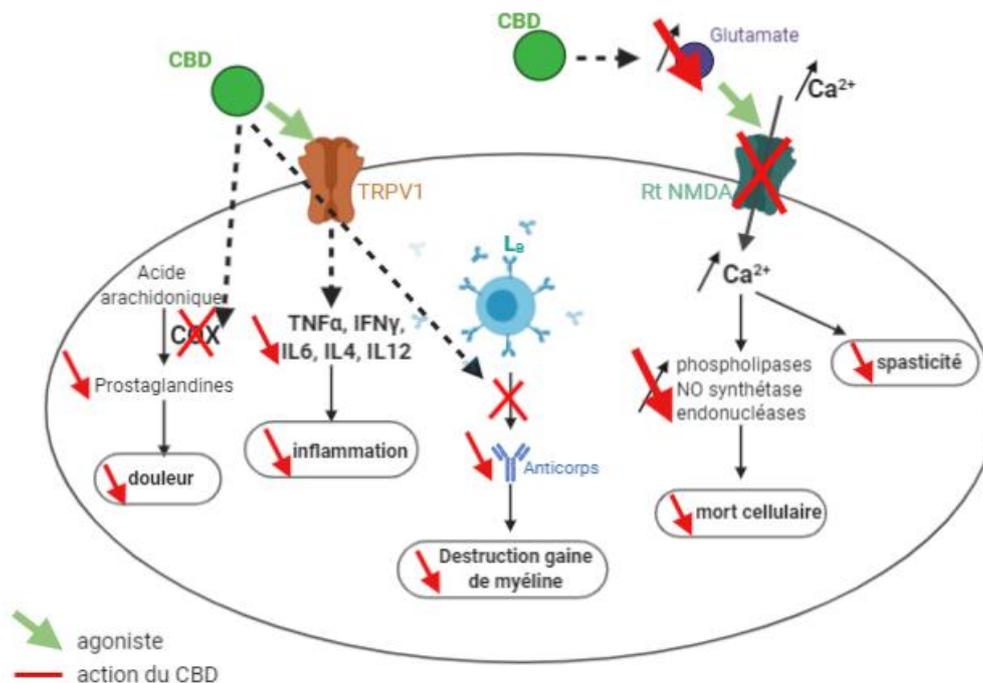
Une étude réalisée sur des souris en 2017 a montré des résultats prometteurs sur les propriétés anti-apoptotiques du CBD contre les processus neurodégénératifs de la SEP. (219)

### VI.29.2.3 La spasticité

La spasticité est un symptôme qui touche presque 70 % des patients, caractérisé par des contractions involontaires, très intenses et durables des fibres musculaires striées, à l'origine de douleurs. D'après certaines études, ce symptôme serait également associé à un excès de transmission glutamatergique. L'activation des récepteurs CB1 par l'anandamide pourrait donc être bénéfique pour le traitement de ce symptôme. Or on sait que le CBD inhibe la dégradation de l'anandamide, et augmente donc la concentration d'anandamide disponible. (8,220)

### VI.29.2.4 Dépression

La dépression est un symptôme qui touche plus d'un patient sur deux. C'est un symptôme essentiel à traiter car il peut retarder l'amélioration des symptômes par diminution de l'adhésion au traitement et diminution de l'activité physique. L'action du CBD dans la dépression est détaillée dans la partie VI.11.



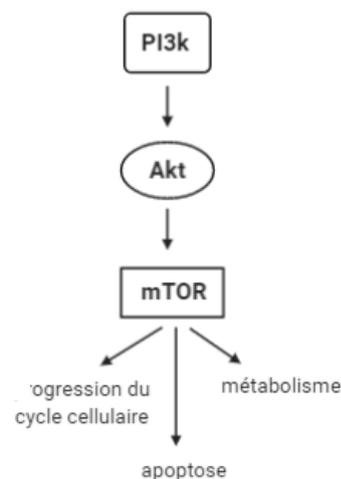
### Action du CBD dans la sclérose en plaques

Figure 36: Mécanisme d'action du CBD dans la sclérose en plaques

### VI.29.2.5 Voie PI3k/Akt/mTOR (221)

Une récente étude a analysé l'effet du CBD sur des modèles de souris atteints d'un type de sclérose en plaques expérimental. Les chercheurs ont mis en évidence une diminution de l'activité de la voie PI3k/Akt/mTOR, impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et le métabolisme. Le traitement par CBD a permis de restaurer cette voie de signalisation, et serait donc d'après les chercheurs « une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la SEP. »

Figure 37: Voie PI3k/Akt/mTOR



## VI.30 SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

### VI.30.1 Description de la pathologie (71)

La sclérose latérale amyotrophique aussi appelée maladie de Charcot, est une pathologie neurodégénérative grave qui se manifeste par une paralysie progressive des muscles impliqués dans la motricité volontaire. Elle atteint aussi la phonation, la déglutition et les muscles respiratoires, ce qui cause le décès dans les 3 à 5 ans qui suivent le diagnostic.

Les motoneurones sont les cellules nerveuses qui contrôlent les muscles volontaires. On distingue les motoneurones centraux, localisés dans le cerveau, et les motoneurones périphériques, dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Ces derniers assurent le relai entre les motoneurones centraux et les muscles. La SLA est due à la mort progressive des deux types de motoneurones. Son origine est multifactorielle. Elle apparaît souvent entre 50 et 70 ans. Les premiers symptômes définissent la nature de l'atteinte initiale (difficultés à articuler ou à déglutir si début bulbaire, et gêne au niveau d'un bras ou d'une jambe si début spinal). Ensuite, la maladie s'intensifie progressivement, l'atteinte se transmet à d'autres muscles et entraîne des troubles de coordination et une fonte musculaire généralisée.

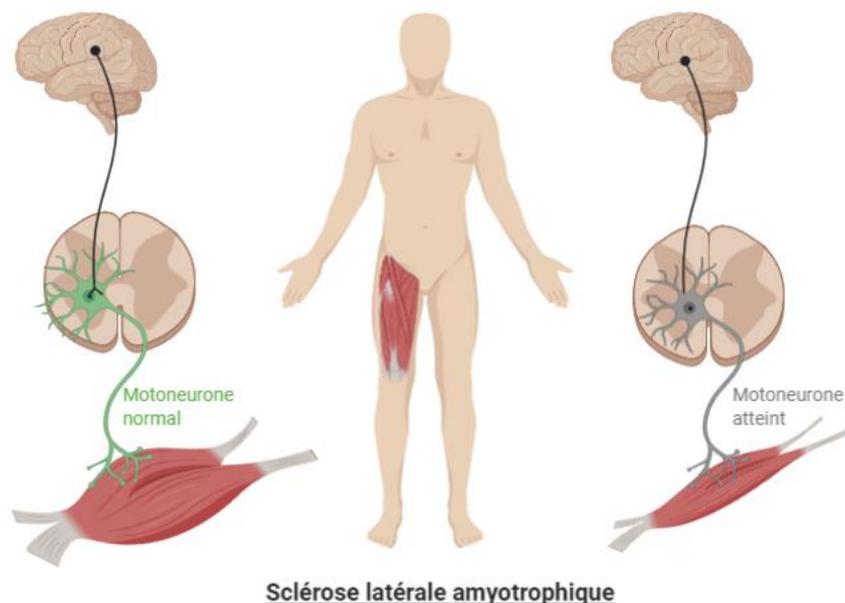


Figure 38: Schéma simplifié de l'atteinte des motoneurones dans la SLA

### VI.30.2 Action du CBD

Les thérapeutiques conventionnelles pour la SLA ont pour objectif de supprimer le stress oxydatif et l'inflammation, tout en assurant la neuroprotection. Le CBD semble avoir ces activités-là, et il peut également prolonger la survie des cellules neuronales et donc prévenir la progression de cette pathologie.

Des chercheurs ont étudié le rôle modulateur du cannabidiol sur les gènes associés à la SLA, sur des cellules humaines en 2016. Ils ont mis en évidence des modifications dans l'expression des gènes liés à la SLA, au stress oxydatif, au dysfonctionnement mitochondrial et à l'excitotoxicité, dans les cellules traitées avec du CBD. (222)

De plus, le CBD entraîne une réduction de la production de salive. Souvent considéré comme un effet indésirable, il pourrait s'agir ici d'un potentiel thérapeutique, car les patients accumulent souvent trop de salive suite aux problèmes de déglutition. (223)

Comme dans la sclérose en plaques, les patients atteints de SLA présentent une spasticité musculaire (raideurs musculaires douloureuses). L'anandamide, endocannabinoïde, régule la spasticité musculaire en activant les récepteurs CB1. En effet, on observe une grande densité de récepteurs CB1 dans le cervelet et les noyaux gris centraux, zones contrôlant les activités motrices. Le cannabidiol prévient la dégradation de l'anandamide, et prolonge donc son effet antispasmodique. (224)

Une étude réalisée en 2010 sur le cannabis dans la SLA a montré qu'il entraîne également la bronchodilatation, la relaxation musculaire, la stimulation de l'appétit et l'induction du sommeil ; ce qui améliorerait les symptômes associés à cette pathologie. (225)

### VI.31 TRANSPLANTATION

Une greffe consiste à implanter des cellules, tissus ou organes, venant d'un donneur, chez un receveur. Les effets bénéfiques du CBD ont été étudiés sur 48 patients israéliens ayant subi une greffe de cellules souches sanguines. Ils ont débuté un traitement par 300 mg de CBD 7 jours avant la transplantation et jusqu'au 30<sup>ème</sup> jour après la transplantation, combiné à une prophylaxie standard. (71)

Le CBD a amélioré le résultat et a considérablement réduit l'incidence de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), complication grave où les lymphocytes T du donneur s'attaquent aux cellules saines de l'hôte. D'autres études contrôlées randomisées en double aveugles sont cependant nécessaires avant de conclure. (226)

### VI.32 TDAH

#### VI.32.1 Description de la pathologie (227)

Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble neuro-développemental fréquent, caractérisée par 3 signes cliniques: l'inattention (enfant distrait par n'importe quel stimuli externe), l'impulsivité (difficulté à gérer ses émotions et à garder son calme) et l'hyperactivité (besoin de bouger sans cesse). Chez ces jeunes patients, il en résulte un retentissement scolaire, social et familial.

Son origine résulte d'une combinaison de facteurs de risque génétiques et environnementaux. Plusieurs études ont montré une déficience en neurotransmetteurs (essentiellement la dopamine et la noradrénaline) responsables d'un ralentissement du fonctionnement du lobe frontal. La cause pourrait donc être organique. (228–230)

D'après une étude, chez les sujets atteints de TDAH on retrouve une augmentation de 70 % de la densité des transporteurs à dopamine par rapport aux sujets sains ; ce qui engendre une recapture excessive de dopamine et donc une diminution de sa concentration dans l'espace synaptique. (231)

#### VI.32.2 Action du CBD

Il a récemment été démontré que le cannabidiol améliore la production de dopamine, via le récepteur GPR6, récepteur orphelin récemment découvert. Toutefois, il n'existe pas d'étude et de preuves nécessaires à ce jour pour considérer le cannabidiol comme un traitement efficace dans les TDAH. (52,232)

Cependant, le CBD peut être utilisé pour soulager les symptômes associés au TDAH tels que l'anxiété, l'insomnie, la dépression etc. La recherche sur le potentiel thérapeutique du CBD dans cette pathologie est préliminaire, mais reste néanmoins très prometteuse.

### VI.33 TROUBLES ÉPILEPTIQUES

#### VI.33.1 Description de la pathologie (71)

Reconnue depuis l'Antiquité, cette maladie neurologique très fréquente revêt encore beaucoup de mystères. Aujourd'hui, on estime qu'il existe environ une cinquantaine de maladies épileptiques (ou syndromes épileptiques). On ne parle donc plus de l'épilepsie mais des épilepsies, un ensemble de maladies dont les manifestations et l'origine sont très variées.

Elles sont caractérisées par une excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones du cortex cérébral, qui peut secondairement se propager à d'autres zones du cerveau. Ceci engendre une décharge électrique de survenue brutale, intense et prolongée à l'origine des symptômes de la crise : mouvements involontaires, hallucinations auditives ou visuelles, absences...

Les causes de la maladie épileptique sont multiples : un AVC, une tumeur, une hypoglycémie, une composante génétique, un traumatisme crânien, l'alcoolisme chronique ou une méningite par exemple. Il arrive parfois qu'aucune cause ne soit trouvée, on parle alors d'épilepsie idiopathique.

On distingue les crises généralisées des crises partielles.

- Les crises généralisées font suite à une excitation synchronisée de neurones issus des deux hémisphères cérébraux. Généralement, le patient perd connaissance, et présente des signes moteurs toniques (contractions musculaires), et/ou myocloniques (secousses musculaires).
- Les manifestations des crises focales sont très variées car elles dépendent de la zone cérébrale impliquée. On peut retrouver des raidissements, des fourmillements, des hallucinations visuelles ou auditives, des troubles du langage...

D'après plusieurs théories, l'apparition de crises d'épilepsie est en partie liée à des anomalies d'activation de canaux ioniques ou de neurotransmetteurs. En effet, on retrouve une diminution du taux de GABA et une augmentation de celui de glutamate au niveau synaptique. L'activation des récepteurs NMDA pourrait également être liée à la répétition des crises. Mais d'autres voies cellulaires et d'autres neurotransmetteurs semblent impliqués dans la genèse complexe de cette pathologie.

Aucun traitement ne permet de guérir de l'épilepsie mais le suivi d'un traitement médicamenteux permet généralement de stabiliser la maladie. Les traitements sont par contre bien souvent hautement toxiques

#### VI.33.2 Efficacité du CBD

Il existe des preuves de l'utilisation du cannabis pour traiter les épilepsies dans certaines civilisations anciennes comme la Chine et la Perse. Il s'agit certainement de l'une des plus anciennes utilisations du CBD.

Depuis peu, le CBD, est considérée par la communauté scientifique comme une piste sérieuse pour traiter ou au moins diminuer l'intensité et la fréquence des crises d'épilepsie réfractaires à d'autres traitements. En effet, une étude de grande ampleur publiée fin 2018, a levé les derniers doutes sur l'efficacité du CBD dans le traitement de l'épilepsie. Les chercheurs ont observé une réduction de 37 à 41 % des crises avec le CBD, chez des patients atteints de syndrome de Dravet et Lennox-Gastaut. (233–235)

L'histoire de Charlotte Figi est certainement la plus connue. Jeune fille atteinte d'un syndrome de Dravet réfractaire aux traitements classiques, sauvée par le CBD. (Voir I.1.9)

Une étude de 2013 réalisée au Colorado sur 11 patients atteints d'épilepsie démontre une diminution de la fréquence des crises chez tous les patients, avec une résolution presque complète chez 77 % d'entre eux. (236)

Une autre étude de 2015 sur 117 patients pédiatriques a montré que 85 % des parents ont rapporté une diminution de fréquence des crises, et 14 % ont même souligné que leur enfant ne faisait plus du tout de crise. (237)

Des chercheurs israéliens se sont également intéressés au potentiel du CBD dans le traitement d'épilepsies pédiatriques réfractaires. L'étude incluait 74 patients : 89 % d'entre eux ont signalé une réduction de la fréquence des crises, 7 % ont déclaré une aggravation des crises, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement par CBD. De plus, les chercheurs ont observé une amélioration du comportement et de la vigilance, du langage, de la communication, de la motricité et du sommeil. Les effets indésirables signalés comprenaient la somnolence, la fatigue, des troubles gastro-intestinaux et une irritabilité. (238)

Une revue publiée en 2017 reprend les recherches de 10 centres d'épilepsie américains sur l'efficacité du cannabidiol dans l'épilepsie. Les doses de CBD testées allaient de 2 à 5 mg/kg/jour. Plusieurs études ont montré une efficacité du CBD dans le traitement de ces troubles épileptiques, avec très peu d'effets indésirables dont la plupart étaient bénins, tels qu'une somnolence ou encore des diarrhées. Cependant, les chercheurs précisent que des études plus poussées sont nécessaires pour préciser le mécanisme d'action précis du CBD dans cette pathologie. (239)

Une étude mexicaine en arrive aux mêmes conclusions : sur 53 enfants atteints d'épilepsie réfractaire, 81 % ont signalé une diminution des convulsions ; une diminution modérée à significative dans 51 % des cas, et une cessation des crises dans 16 % des cas. Le nombre de médicaments utilisés a été réduit dans 20 % des cas et aucun effet indésirable grave n'a été signalé. (240)

Chez des patients atteints du syndrome d'épilepsie liée à une infection fébrile (FIRES), réfractaires aux traitements antiépileptiques classiques, le CBD a diminué la fréquence et la durée des crises chez 6 patients sur 7. En moyenne, 4 médicaments antiépileptiques ont été stoppés. (241)

### VI.33.3 Mécanisme d'action du CBD

Les mécanismes par lesquels le CBD exerce ses effets antiépileptiques ne sont pas entièrement connus, mais plusieurs cibles semblent impliquées. La modulation du calcium intracellulaire via les canaux TRPV1, GPR55 ou ENT par le CBD permet la réduction de l'excitabilité neuronale et de la transmission neuronale. En effet, le CBD antagonise GPR55 au niveau des synapses excitatrices, désensibilise les canaux TRPV1 et inhibe les transporteurs de recapture de l'adénosine ENT1, ce qui entraîne une augmentation d'adénosine extracellulaire, et une diminution de calcium intracellulaire. (242,243)

#### VI.33.3.1 Module l'activité des récepteurs TRPV1

L'expression de TRPV1 est augmentée dans l'épilepsie humaine et joue un rôle dans l'excitabilité corticale (244). Le CBD est un agoniste des récepteurs TRPV1, et entraîne rapidement leur désensibilisation, et a ainsi réduit l'amplitude et la durée de la crise épileptique. (145). Une hyperphosphorylation des récepteurs TRPV1 serait donc impliquée dans l'apparition des crises épileptiques. Le CBD contrôle cette suractivité et réduit ainsi la fréquence des crises.

## VI - Indications

### VI.33.3.2 Module l'activité du récepteur GPR55 (245)

Des chercheurs ont étudié l'action du CBD sur les effets pro-excitateurs d'un agoniste du GPR55 impliqué dans l'épilepsie. Ils ont démontré que les effets du ligand agoniste étaient complètement bloqués par un prétraitement au CBD, ce qui lui confère des propriétés antiépileptiques.

### VI.33.3.3 Augmente le taux d'adénosine extracellulaire (243,246)

L'adénosine est décrite comme un modulateur endogène de l'excitabilité neuronale. Il s'agit d'un anticonvulsivant endogène. Elle se fixe sur les récepteurs d'adénosine A1 qui médient l'inhibition de l'afflux de calcium présynaptique et l'hyperpolarisation synaptique. Le CBD bloque les récepteurs ENT1 et permet ainsi une augmentation d'adénosine, ce qui entraîne une diminution des crises d'épilepsie.

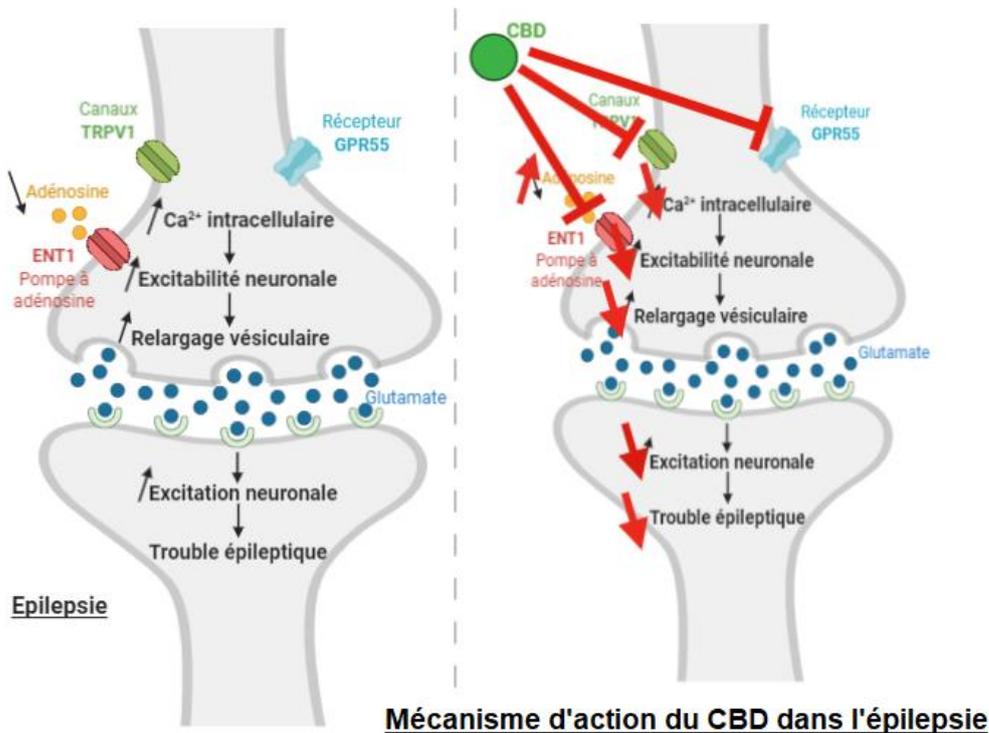


Figure 39: Mécanisme d'action du CBD dans l'épilepsie

Par ailleurs, le CBD bloque le récepteur transitoire du canal de mélatatine de type 8 (TRPM8), améliore l'activité du récepteur 5-HT1A et TRPA1. (247)

### VI.33.3.4 Anticonvulsivant

Le CBD a démontré des effets anticonvulsivants sur des modèles animaux de crises généralisées et sur des essais humains limités. On retrouve une diminution significative de l'incidence des crises graves et de la mortalité, ainsi qu'une diminution des contractions musculaires pendant les crises. (248)

## VI - Indications

### VI.33.3.5 Neuroprotecteur

L'activité neuroprotectrice du CBD semble liée à ses effets anti-inflammatoires et antioxydants. Il diminue la toxicité du glutamate et du peroxyde d'hydrogène, et est plus puissant que l'acide ascorbique ou les tocophérols, antioxydants réputés. (44,249)

### VI.33.3.6 Anti-inflammatoire

Comme dans la plupart des maladies neurologiques, l'inflammation cérébrale favorise l'hyperexcitabilité neuronale et contribue à la génération de crises épileptiques. En effet, l'activité épileptique entraîne la production de cytokines inflammatoires qui affectent à leur tour la gravité et la fréquence des crises (250). L'action anti-inflammatoire du CBD est donc bénéfique et impliquée dans son effet antiépileptique.

## VI.34 VÉTÉRINAIRE

### VI.34.1 Système endocannabinoïde

Tous les mammifères (et autres animaux vertébrés) présentent un système endocannabinoïde. La détermination précise de la distribution des récepteurs cannabinoïdes chez les espèces animales est un projet en cours. (251)



**Schéma simplifié de l'emplacement des récepteurs CB1 et CB2**

Figure 40: Schéma simplifié de l'emplacement des récepteurs CB1 et CB2 chez le chien

Il est important de noter que l'action psychotrope du THC chez les animaux est néfaste et très dangereuse. Le cannabidiol est généralement utilisé chez les animaux domestiques les plus répandus tels que le chien, le chat et les chevaux. Il fonctionne de la même façon que chez les humains : les cannabinoïdes se fixent sur les récepteurs endocannabinoïdes, et autres cibles du CBD (récepteur TRPV1, GABA-A, GPR55, PPAR $\gamma$ , et sérotoninergiques).

### VI.34.2 Indications

Le cannabidiol peut être utilisé dans ces pathologies :

- **L'anxiété** : elle peut affecter n'importe quel animal, peu importe sa taille.
- La **dépression**
- L'**obésité**
- Le **diabète**
- **Inflammation**
- **Nausées et vomissements**
- **Crise d'épilepsie** : pathologie qui affecte plus de 5 % des chiens de compagnie dans le monde. Une étude publiée en 2019, réalisée dans le Colorado a inclus 26 chiens atteints d'épilepsie dans l'essai clinique réalisé en double aveugle. 12 chiens ont été traités avec du CBD et 14 avec du placebo. Les chiens traités ont reçu de 2,5 mg/kg d'huile de CBD 2 fois par jour pendant 12 semaines. Cependant, tous les chiens sont restés sous anticonvulsivants durant l'étude. Le Dr McGrath a constaté à la fin de l'étude une réduction significative de la fréquence des crises dans le groupe des chiens traités par CBD par rapport au groupe placebo ; ainsi qu'une corrélation entre la quantité de CBD dans le sang du chien et le degré de réduction des crises. De plus, aucun effet secondaire n'a été observé par les propriétaires. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer quelle dose de CBD serait efficace pour diminuer la fréquence des crises de 50 %. (252)
- **Arthrose** : Dans une étude randomisée réalisée en double aveugle en Amérique publiée en 2018, les chercheurs ont administré 2 mg/kg d'huile de CBD ou de placebo 2 fois par jour à 22 chiens atteints d'arthrose durant 4 semaines. Ils ont démontré une diminution significative de la douleur et une augmentation de l'activité ( $p < 0,01$ ) dans le groupe traité par CBD. (**si  $p < 0,05$  c'est significatif**). Aucun effet secondaire n'a été signalé, excepté une augmentation de la phosphatase alcaline pendant le traitement au CBD ( $p < 0,01$ ). (253)
- **Cancer**
- **Douleur**
- **Problèmes de peau**

Une étude de 2016 précise que les indications les plus fréquemment rencontrées dans l'utilisation du CBD chez le chien et le chat sont le cancer, l'anxiété, l'arthrite et les convulsions, après diagnostic par un vétérinaire. (254)

### VI.34.3 Mode d'administration et posologie

Les produits à base de CBD pour animaux sont présentés sous 2 formes : huile au CBD (souvent à base d'huile de poisson, contenant des oméga-3 et des vitamines) ou pastilles/comprimés (composés de vitamines, protéines et minéraux), pouvant être mélangés avec le repas.

Les animaux sont particulièrement sensibles aux cannabinoïdes donc l'administration de CBD nécessite de faibles dosages. Comme chez l'Homme, il est important de commencer par des apports minimes de CBD : 0,2 mg/kg de poids corporel par jour exemple. Ensuite, on augmente la posologie petit à petit. Il est possible d'administrer 1 mg de CBD par kilo de poids corporel, et jusqu'à 2 mg/kg d'après certaines études.

# VII. ASPECTS PRATIQUES ET LÉGAUX POUR L'OFFICINE

## VII.1 LÉGISLATION

### VII.1.1 Législation française

#### VII.1.1.1 Cannabis

Le cannabis est actuellement considéré comme un produit stupéfiant en France. Sa culture, sa détention et sa commercialisation sont strictement interdites. D'après l'article R5132-86 du Code de la Santé Publique : « Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

- du cannabis, de sa plante ou de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine
- des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9- tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent. » (255)

Le 5 juin 2013, Marisol Touraine, ministre de la santé à l'époque, et Jean-Marc Ayrault, ancien premier ministre, publient un décret (n° 2013-473) autorisant la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou de ses dérivés. (256)

En septembre 2018, l'ANSM créé pour un an, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France. Le comité conclut qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à visée thérapeutique pour des situations précises. (257)

En janvier 2019, l'ANSM décide de lancer une expérimentation sur l'usage thérapeutique du cannabis. Nous aborderons cette expérimentation plus en détail dans la partie VII.3.

#### VII.1.1.2 Cannabidiol

Contrairement au THC, le CBD n'est pas régi par la loi LStup sur les stupéfiants, car il ne présente pas d'effet psychoactif. Cependant, son utilisation reste réglementée. En effet, tout produit contenant du cannabidiol extrait de la plante de cannabis (non synthétisé) est interdit sauf s'il entre dans le cadre de cette dérogation : « Certaines variétés de cannabis ou de chanvre, dépourvues de propriétés stupéfiantes peuvent être utilisées à des fins industrielles et commerciales sous trois conditions cumulatives :

- Les variétés de chanvre autorisées figurent sur une liste : *Carmagnola, C.S., Delta-Llosa, Delta405, Dioïca 88, Fedora 17, Fedora 19, Fedrina 74, Felina, 32, Felina 34, Ferimon, Fibranova, Fibrimon 56, Fibror 79, Futura, Futura 75, Epsilon 68, Santhica 23, Santhica 27, Uso 31, Santhica 70, Earlina 8 FC*
- Seules les graines et les fibres peuvent être utilisées. L'utilisation des fleurs est quant à elle interdite
- La plante doit avoir une teneur inférieure à 0,2 % en THC.

La présence de THC dans les produits finis, quel que soit son taux, est interdit. »

Cette dérogation a pour but de permettre l'utilisation du chanvre à des fins industrielles, cosmétiques et commerciales, notamment dans l'industrie textile, automobile, dans la jardinerie, dans le marché du bâtiment, de la papeterie ou de la pêche. (258)

### VII.1.2 Législation européenne et mondiale

En Europe, d'après l'article 5bis du règlement (CE) n°1251/1999, la culture des semences de chanvre est autorisée si le taux de THC est inférieur ou égal à 0,2 %. (259)

Depuis 2009, l'OMS préconise un reclassement du THC et du cannabis dans le tableau 4 des substances présentant un intérêt médical majeur. Cependant, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants classe toujours le cannabis au tableau 1 des substances les plus dangereuses sans intérêt médical. (260)

La législation mondiale du cannabis est très hétérogène. En effet, certains pays ont totalement légalisé le cannabis (les usages thérapeutique et récréatif sont autorisés) : l'Uruguay en 2013, le Canada en 2018, ainsi que huit états des États-Unis dont le Colorado, l'Alaska, la Californie ou le Nevada. D'autres pays autorisent uniquement son usage thérapeutique. C'est le cas de l'Argentine, l'Australie, L'Allemagne, La Turquie ou encore le Royaume Uni.

Concernant l'usage récréatif, certains pays ont dépénalisé le cannabis : l'usage est autorisé mais réglementé. On retrouve le Mexique, la Russie, les Pays-Bas ou encore l'Espagne. Cependant, dans certains pays l'usage du cannabis reste totalement illégal. C'est le cas de la France.

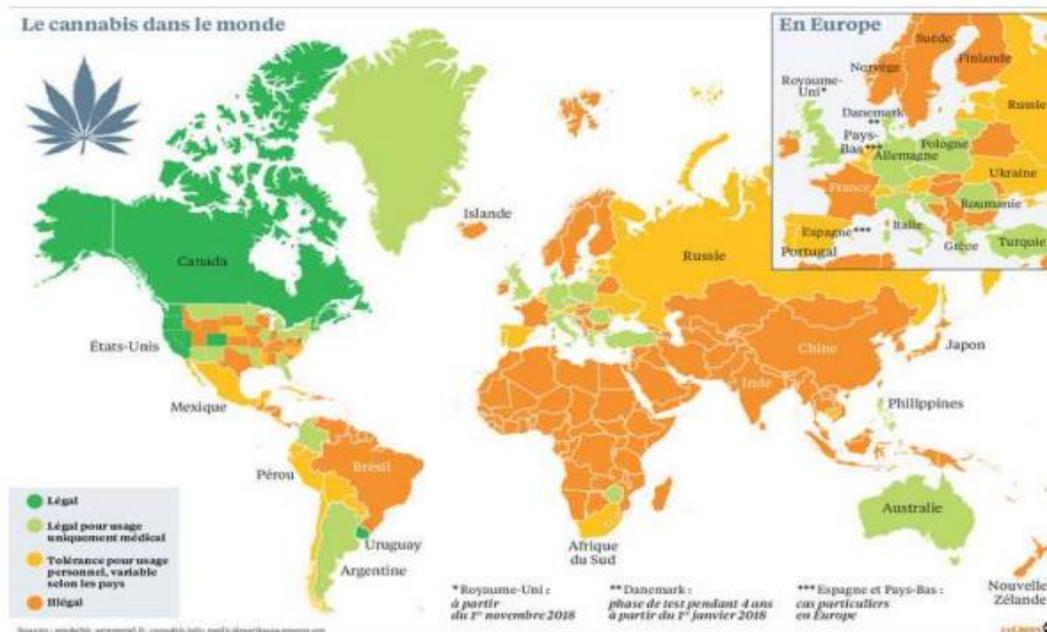


Figure 41: Carte mondiale de la législation du cannabis par pays (8)

### VII.2 MÉDICAMENTS, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET PLACE DU CBD DANS LES PHARMACIES D'OFFICINE

#### VII.2.1 Place du CBD chez le pharmacien d'officine

##### VII.2.1.1 Médicaments à base de cannabidiol (260)

Seuls deux médicaments à base de cannabidiol sont autorisés à ce jour (260) :

- le **Sativex** : contient 2,5 % de CBD et 2,7 % de THC, prescrit pour les patients atteints de sclérose en plaques. Ce médicament a obtenu l'AMM en janvier 2014, mais il n'est toujours pas disponible en pharmacie car le CEPS n'a pas encore fixé de prix.
- l'**Epidiolex** : solution buvable à base de cannabidiol, prescrit pour deux épilepsies infantiles, le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet. Ce médicament est accessible sur prescription médicale dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATU). Cependant, l'Epidiolex n'est à ce jour disponible qu'en pharmacie hospitalière d'usage intérieur.

##### VII.2.1.2 Préparation magistrale

La délivrance de médicaments à base de CBD sous forme de préparation magistrale est possible en pharmacie d'officine. Toutefois, le produit doit contenir moins de 0,2 % de THC (dépourvu de qualités stupéfiante donc peut être en vente libre). Outre les exigences générales lors de la fabrication, la validation et la dispensation de l'ordonnance, une prescription médicale est obligatoire.

La responsabilité du médecin et du pharmacien sont engagés en cas d'effets secondaires chez le patient. Il est alors conseillé de faire signer au patient un consentement de décharge qui précise « les bénéfices attendus, les risques potentiels, la fenêtre posologique, le mode d'administration et tous les renseignements utiles. » (260)

Les pharmaciens ont l'autorisation de fabriquer des gélules, liquides et suppositoires de CBD à des dosages adaptés à chaque indication.

Cependant, les laboratoires fournissant le CBD utilisent généralement du CBD synthétique. En effet, lors de l'extraction à partir des graines et des fibres (comme spécifié dans l'arrêté modifié du 22 août 1990 l'utilisation de fleurs et de feuilles de chanvre est interdite), le rendement est CBD est généralement très faible. Même si l'obtention d'un CBD d'extraction sans trace de THC (<0,2 %) est réalisable, l'utilisation d'un CBD de synthèse paraît moins complexe. Toutefois, avec un CBD de synthèse, les effets bénéfiques de l'enrobage (principalement des terpènes comme nous l'avons vu), important pour l'efficacité, disparaissent.

#### VII.2.2 Compléments alimentaires

##### VII.2.2.1 Absolu – Aeroma

Le laboratoire a commercialisé en 2018 un complément alimentaire à base de CBD baptisé Absolu, conforme à la législation française et européenne. Il s'agit d'une huile de chanvre BIO, enrichie en terpènes et dépourvue de THC. Produite à partir de fibres et graines du Cannabis Sativa L., l'huile comprend 300 mg ou 500 mg de CBD. (261)

### VII.2.2.2 DeliHemp

Le laboratoire DeliHemp a commercialisé depuis peu un autre complément alimentaire : de l'huile sublinguale de chanvre BIO enrichie en CBD et dépourvue de THC. Conformément à la législation française, les composés sont issus uniquement des graines et des fibres de la plante, et l'huile est produite en France. Elle est commercialisée sous plusieurs dosages : 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % et 40 %.

### VII.2.2.3 Eutra CBD

Le troisième complément alimentaire à base de CBD qui peut être vendu en pharmacie est l'Eutra CBD. Également dépourvu de THC et constitué d'huile de chanvre extraite des graines et des fibres de Cannabis sativa L. Il existe quatre dosages : 5 %, 10 %, 20 % et 25 %.

## VII.3 ACTUALITÉS (262,263)

Retardée à plusieurs reprises depuis son lancement en juin 2019, l'expérimentation du cannabis à usage médical sera lancée en janvier 2021. Elle devra nécessairement commencer avant mars 2021, durera deux ans et concernera 3000 patients. Cinq indications ont été retenues :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes
- Dans le cadre des soins de support en oncologie (nausées, vomissements, anorexie)
- Dans les situations palliatives
- Dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques.

L'expérimentation sera très encadrée. En effet, l'initiation du traitement est réservée aux médecins exerçant dans des centres de référence prenant en charge ces cinq indications, puis lorsque le patient sera stabilisé, le relai pourra être passé aux médecins et pharmaciens de ville, après accord et formation préalables. Un registre de suivi devra obligatoirement être renseigné pour que la dispensation des produits soit faite en pharmacie. Afin d'assurer le suivi des patients, et d'évaluer les effets indésirables des traitements, un registre national électronique sera mis en place.

Les patients auront accès à des médicaments à base de fleurs séchées de cannabis et d'extraits à spectre complet. Cinq ratios THC/CBD seront disponibles et l'adaptation posologique sera effectuée par titration, jusqu'à obtention de la dose minimale efficace et/ou d'effets indésirables tolérables par le patient :

- THC 1 : 1 CBD,
- THC 1 : 20 CBD
- THC 1 : 50 CBD
- THC 5 : 20 CBD
- THC 20 : 1 CBD

On retrouvera des formes à effet immédiat et d'autres à effet prolongé :

- « Pour les formes à effet immédiat, mise à disposition de formes sublinguales et inhalées (huiles et fleurs séchées pour vaporisation)
- Pour les formes à effet prolongé, mise à disposition de formes orales (solution buvable et capsules d'huile...) ».

Le cannabis fumé est donc exclu de l'expérimentation.

## VII - ASPECTS PRATIQUES ET LÉGAUX POUR L'OFFICINE

---

Aucun critère d'âge minimum n'a été retenu, la prescription sera donc possible à tout âge, dès lors que le bénéfice sera jugé favorable. Cependant, les femmes enceintes et allaitantes sont exclues des patients potentiels, et par précaution, face au manque d'études de tératogénicité, la mise en place d'une contraception efficace sera obligatoire pour les femmes en âge de procréer.

## CONCLUSION

Face aux recherches effectuées ces dernières années, nous ne pouvons que constater l'énorme potentiel thérapeutique du cannabidiol. On pourra noter pourtant que l'intérêt envers cette molécule est tout récent. En effet, il suffit de jeter un coup d'œil aux dates de publication des études citées dans cette thèse : la quasi-totalité des études ont été publiées il y a moins de trente ans ! Le potentiel de ce cannabinoïde déjà colossal, est donc très certainement sous-estimé encore aujourd'hui.

Malgré les incertitudes sur son mécanisme d'action précis et la constante évolution des indications potentielles, il m'a semblé important au vu de l'intérêt croissant des patients pour le cannabidiol, de réunir toutes ces données dans un même document, qui peut servir de support pour le pharmacien d'officine. En effet, le pharmacien se retrouve souvent démuni face à une demande de cannabidiol au comptoir, ou face à des patients en échec thérapeutique souffrants et désespérés. Dans ce document, le pharmacien pourra retrouver toutes les informations pour l'aider dans son conseil : mécanisme d'action de la molécule, posologies, pathologies pour lesquelles le conseiller, législation française, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et effets indésirables.

L'expérimentation du cannabis qui sera lancée dans les prochains mois permettra d'évaluer chez des patients français (car des études similaires ont déjà été réalisées dans d'autres pays depuis plusieurs années) l'efficacité et la sécurité, l'adhésion des patients ainsi que l'adhésion des prescripteurs au traitement. Elle permettra peut-être également d'ouvrir les portes à un assouplissement de la législation française, ce qui dans le cas du CBD faciliterait l'extraction et le développement de nouveaux médicaments. Le cannabidiol a de beaux jours devant lui !

## BIBLIOGRAPHIE

1. Histoire du cannabis [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.culture-cannabis.com/cannabis/histoire>
2. Histoire du chanvre et du CBD - Professeur-CBD.com [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://professeur-cbd.com/apprendre/histoire>
3. L'histoire du CBD - Les origines du Cannabidiol -CBD Attitude [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cbdattitude.fr/histoire-du-cbd/>
4. Michka. Cannabis médical: du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse. Paris: Mama éditions; 2015.
5. ARRESTIER A. Cannabis sativa : quel avenir en thérapeutique ? [Clermont-Ferrand]; 2019.
6. Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Internet]. Grenoble; 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00983072/document>
7. Caron M. Le cannabis : de la drogue au médicament. Bordeaux; 2014.
8. Laugier M. Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques. [Lille]; 2019.
9. Grotenhermen F. CBD: un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique. 2019.
10. Konieczny E. Healing with cbd: how cannabidiol can transform your health without the high. Berkeley, CA: Ulysses Press; 2018.
11. Les cannabinoïdes et leurs propriétés médicales- Alchimiaweb [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/cannabinoïdes-proprietes-medicales/>
12. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. août 2011;163(7):1344-64.
13. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain. Front Plant Sci [Internet]. 9 janv 2019 [cité 27 oct 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334252/>
14. Terpènes : Comment Ils Agissent et Leurs Effets - RQS Blog [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-terpenes-comment-ils-agissent-et-leurs-effets-n310>
15. Thacker L, Vu M, Force R, Thacker A, Adams A. Système Et Procédé D'administration Améliorée D'effet Cannabinoïde [Internet]. 2018 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2018226899>
16. Klauke A-L, Racz I, Pradier B, Markert A, Zimmer AM, Gertsch J, et al. The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. Eur Neuropsychopharmacol. 1 avr 2014;24(4):608-20.

17. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Ojha S.  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol Behav.* août 2014;135:119-24.
18. Maria S-GA, Edison O, Patricia C-GG. Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology.* mars 2016;102:111-20.
19. Chen W, Liu Y, Li M, Mao J, Zhang L, Huang R, et al. Anti-tumor effect of  $\alpha$ -pinene on human hepatoma cell lines through inducing G2/M cell cycle arrest. *J Pharmacol Sci.* 1 mars 2015;127(3):332-8.
20. Pultrini A de M, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci.* 6 mars 2006;78(15):1720-5.
21. Sun J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev J Clin Ther.* sept 2007;12(3):259-64.
22. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, da Cunha FM, Ferreira J, Campos MM, et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol.* 27 août 2007;569(3):228-36.
23. Rogerio AP, Andrade EL, Leite DF, Figueiredo CP, Calixto JB. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene  $\alpha$ -humulene in experimental airways allergic inflammation. *Br J Pharmacol.* oct 2009;158(4):1074-87.
24. Pichette A, Larouche P-L, Lebrun M, Legault J. Composition and antibacterial activity of *Abies balsamea* essential oil. *Phytother Res PTR.* mai 2006;20(5):371-3.
25. Patella J. Effects of Rosemary Essential Oil on Mood and Memory. *Brain Health Essent Oils* [Internet]. 29 juill 2013; Disponible sur: <http://www.naturalhealthresearch.org/rosemary-essential-oil/>
26. Khan A, Vaibhav K, Javed H, Tabassum R, Ahmed ME, Khan MM, et al. 1,8-cineole (eucalyptol) mitigates inflammation in amyloid Beta toxicated PC12 cells: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* févr 2014;39(2):344-52.
27. Chehregani A, Atri M, Yousefi S, Albooyeh Z, Mohsenzadeh F. Essential oil variation in the populations of *Artemisia spicigera* from northwest of Iran: chemical composition and antibacterial activity. *Pharm Biol.* févr 2013;51(2):246-52.
28. Ciftci O, Ozdemir I, Tanyildizi S, Yildiz S, Oguzturk H. Antioxidative effects of curcumin,  $\beta$ -myrcene and 1,8-cineole against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in rats liver. *Toxicol Ind Health.* juin 2011;27(5):447-53.
29. Worth H, Dethlefsen U. Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* oct 2012;49(8):849-53.
30. Murata S, Shiragami R, Kosugi C, Tezuka T, Yamazaki M, Hirano A, et al. Antitumor effect of 1, 8-cineole against colon cancer. *Oncol Rep.* déc 2013;30(6):2647-52.
31. Apprenez comment l'huile au CBD est produite - Cibdol [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cibdol.fr/blog/785-comment-produit-on-de-l-huile-de-cbd->

32. Celine. Les différentes méthodes d'extraction du cannabidiol [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://myshopcbd.com/blog/comment-extraire-on-le-cbd-de-la-plante-de-cannabis--n9>
33. Le CBD synthétique : Qu'est ce que c'est ? - Newsweed [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cbd-synthetique-definition/>
34. Des chercheurs démontrent comment synthétiser des cannabinoïdes artificiellement [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://trustmyscience.com/synthese-artificielle-cannabinoïdes/>
35. Hexagone vert. CBD [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hexagonevert.fr/ebook/ebook-CBD.html>
36. CBDISSIMO [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://cbdissimo.com/blog/post/quel-est-le-meilleur-dosage-de-cbd-.html>
37. Leinow L, Birnbaum J. CBD: a patient's guide to medicinal cannabis. Berkeley, California: North Atlantic Books; 2017. 317 p.
38. Inserm. Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ? [Internet]. Paris: Les éditions Inserm; 2001 p. 53. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/171>
39. À quoi sert le système endocannabinoïde ? | LaNutrition.fr [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoïde>
40. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(S1):11S-19S.
41. Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PM da R, Brum L, et al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry.* 15 juill 2019;42(2):218-24.
42. 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.
43. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* janv 2008;153(2):199-215.
44. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 juill 1998;95(14):8268-73.
45. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* oct 2001;134(4):845-52.
46. Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res.* 2017;119:358-70.
47. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res.* août 2005;30(8):1037-43.

48. Yang K-H, Galadari S, Isaev D, Petroianu G, Shippenberg TS, Oz M. The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine<sub>3A</sub> receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. mai 2010;333(2):547-54.
49. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin*. 1 oct 2017;49(10):853-66.
50. Sonogo AB, Prado DS, Vale GT, Sepulveda-Diaz JE, Cunha TM, Tirapelli CR, et al. Cannabidiol prevents haloperidol-induced vacuos chewing movements and inflammatory changes in mice via PPAR $\gamma$  receptors. *Brain Behav Immun*. 2018;74:241-51.
51. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D<sub>2</sub>High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry*. oct 2016;6(10):e920.
52. Laun AS, Song Z-H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun*. 12 2017;490(1):17-21.
53. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 1 avr 2015;23(7):1377-85.
54. 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.
55. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. sept 1974;28(1):172-7.
56. Jacobs DS, Kohut SJ, Jiang S, Nikas SP, Makriyannis A, Bergman J. Acute and chronic effects of cannabidiol on  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)-induced disruption in stop signal task performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2016;24(5):320-30.
57. Klein C, Karanges E, Spiro A, Wong A, Spencer J, Huynh T, et al. Cannabidiol potentiates  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2011;218(2):443-57.
58. 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*. juill 2016;41(8):1974-82.
59. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
60. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. févr 2014;46(1):86-95.
61. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. août 2015;56(8):1246-51.
62. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58(9):1586-92.

63. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf.* 1 sept 2011;6(4):237-49.
64. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1 juin 2017;2(1):139-54.
65. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, et al. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ.* 2013;1:e153.
66. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence review of cannabis. août 2018;3.
67. Françoise A. OFF14 - Cours 8 : L'acné. 2019.
68. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* sept 2014;124(9):3713-24.
69. Norooznezhad AH, Norooznezhad F. Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Med Hypotheses.* févr 2017;99:15-8.
70. Vidal. Les compléments alimentaires contre l'acné - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html?pb=complements-alimentaires>
71. Inserm. Dossiers d'information | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information>
72. MILD&CA. Que nous dit la science des addictions ? | Mildeca [Internet]. 2015 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
73. Banerjee SP, Snyder SH, Mechoulam R. Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 1975;194(1):74-81.
74. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2005;81(2):263-84.
75. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* févr 2006;372(5):354-61.
76. Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):160-6.
77. Liput DJ, Hammell DC, Stinchcomb AL, Nixon K. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* oct 2013;111:120-7.
78. Wang Y, Mukhopadhyay P, Cao Z, Wang H, Feng D, Haskó G, et al. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci Rep.* 21 2017;7(1):12064.

79. Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* sept 2013;38(9):2433-6.
80. Weiss F, Gonzalez-Cuevas G. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use. *Neuropsychopharmacology.* janv 2019;44(1):229.
81. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017;8:20.
82. Hana Levi J. Israeli Research Shows Cannabidiol May Slow Alzheimer's Disease - Inside Israel - Israel National News [Internet]. 2008 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.israelnationalnews.com/News/News.aspx/125564>
83. Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol.* juin 2011;79(6):964-73.
84. Esposito G, De Filippis D, Maiuri MC, De Stefano D, Carnuccio R, Iuvone T. Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta-amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappaB involvement. *Neurosci Lett.* 15 mai 2006;399(1-2):91-5.
85. Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem.* avr 2004;89(1):134-41.
86. Libro R, Diomedede F, Scionti D, Piattelli A, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 23 déc 2016;18(1).
87. Beale C, Broyd SJ, Chye Y, Suo C, Schira M, Galettis P, et al. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1 avr 2018;3(1):94-107.
88. Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 18 oct 2018 [cité 30 oct 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6200872/>
89. Huang Y, Skwarek-Maruszewska A, Horré K, Vandewyer E, Wolfs L, Snellinx A, et al. Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models. *Sci Transl Med.* 14 oct 2015;7(309):309ra164.
90. Sécurité sociale. Comprendre les troubles anxieux (anxiété grave) | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bayonne/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete>
91. INSERM. Les bases neurobiologiques de l'anxiété | Salle de presse | Inserm [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-bases-neurobiologiques-de-lanxiete-3/1479/>

92. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Rev Bras Psiquiatr.* 11 oct 2018;41(1):9-14.
93. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol* [Internet]. 11 mai 2017 [cité 30 oct 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425583/>
94. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 1993;7(1 Suppl):82-8.
95. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology.* avr 2016;103:16-26.
96. Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res.* nov 2012;46(11):1501-10.
97. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *Perm J* [Internet]. 2016 [cité 30 oct 2020];20(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101100/>
98. Bitencourt RM, Takahashi RN. Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for Post-traumatic Stress Disorder: From Bench Research to Confirmation in Human Trials. *Front Neurosci.* 2018;12:502.
99. Société de l'arthrite. Qu'est-ce que l'arthrite | Société de l'arthrite [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://arthrite.ca/a-propos-de-l-arthrite/qu-est-ce-que-l-arthrite>
100. Tsuji F, Murai M, Oki K, Inoue H, Sasano M, Tanaka H, et al. Effects of SA13353, a transient receptor potential vanilloid 1 agonist, on leukocyte infiltration in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *J Pharmacol Sci.* 2010;112(4):487-90.
101. Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):774-8.
102. De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis. *PLoS ONE* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 30 oct 2020];6(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232190/>
103. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain Lond Engl.* juill 2016;20(6):936-48.
104. Vuolo F, Abreu SC, Michels M, Xisto DG, Blanco NG, Hallak JE, et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. *Eur J Pharmacol.* 15 janv 2019;843:251-9.

105. Vuolo F, Petronilho F, Sonai B, Ritter C, Hallak JEC, Zuardi AW, et al. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:538670.
106. Liu D, Hu C, Huang C, Wey S, Jan T. Cannabidiol attenuates delayed-type hypersensitivity reactions via suppressing T-cell and macrophage reactivity. *Acta Pharmacol Sin.* déc 2010;31(12):1611-7.
107. Dudášová A, Keir SD, Parsons ME, Molleman A, Page CP. The effects of cannabidiol on the antigen-induced contraction of airways smooth muscle in the guinea-pig. *Pulm Pharmacol Ther.* juin 2013;26(3):373-9.
108. Pagan C. Étude biochimique et génétique des anomalies de la voie sérotonine-mélatonine comme facteurs de vulnérabilité à l'autisme [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/923164/filename/vd\\_pagan\\_cecile.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/923164/filename/vd_pagan_cecile.pdf)
109. Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, Libove RA, Phillips JM, Chien AS, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2018;9:18.
110. Sevenet N. UE PM 1.5 : Cancérologie - Cours 4 - Biologie du cancer, mécanismes cellulaires et moléculaires. 2017.
111. Dall'Stella PB, Docema MFL, Maldaun MVC, Feher O, Lancellotti CLP. Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Front Oncol.* 2018;8:643.
112. Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Haustein M, et al. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2012;26(4):1535-48.
113. Nabissi M, Morelli MB, Offidani M, Amantini C, Gentili S, Soriani A, et al. Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration. *Oncotarget.* 22 nov 2016;7(47):77543-57.
114. Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 1 sept 2016;16(1):335.
115. Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 10 2019;447:12-23.
116. Simmerman E, Qin X, Yu JC, Baban B. Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *J Surg Res.* 2019;235:210-5.
117. Solinas M, Massi P, Cantelmo A, Cattaneo M, Cammarota R, Bartolini D, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol.* nov 2012;167(6):1218-31.
118. McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez P-Y. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* nov 2007;6(11):2921-7.

119. Hao E, Mukhopadhyay P, Cao Z, Erdélyi K, Holovac E, Liaudet L, et al. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. *Mol Med Camb Mass*. 6 janv 2015;21:38-45.
120. Fisher T, Golan H, Schiby G, PriChen S, Smoum R, Moshe I, et al. In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol Tor Ont*. mars 2016;23(2):S15-22.
121. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. sept 2006;318(3):1375-87.
122. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther [Internet]*. 9 oct 2019 [cité 30 oct 2020];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785913/>
123. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of Cannabis in Cancer Cachexia-Anorexia Syndrome. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(7):807-12.
124. FormulaSwiss. Le CBD peut-il aider avec la Chimio? [Internet]. 2018 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://fr.formulaswiss.com/blogs/cbd-cancer/le-cbd-peut-il-aider-avec-la-chimio>
125. Huot H. Qu'est-ce qu'une commotion cérébrale ? | Biron [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.biron.com/fr/centre-du-savoir/parole-de-specialiste/commotion-cerebrale/>
126. Kwiatkoski M, Guimarães FS, Del-Bel E. Cannabidiol-treated rats exhibited higher motor score after cryogenic spinal cord injury. *Neurotox Res*. avr 2012;21(3):271-80.
127. Fernández-López D, Lizasoain I, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids: well-suited candidates for the treatment of perinatal brain injury. *Brain Sci*. 10 juill 2013;3(3):1043-59.
128. Feng Y, Chen F, Yin T, Xia Q, Liu Y, Huang G, et al. Pharmacologic Effects of Cannabidiol on Acute Reperfused Myocardial Infarction in Rabbits: Evaluated With 3.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. *J Cardiovasc Pharmacol*. oct 2015;66(4):354-63.
129. Lee W-S, Erdelyi K, Matyas C, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Liaudet L, et al. Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation. *Mol Med Camb Mass*. sept 2016;22:136-46.
130. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkaí S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 14 déc 2010;56(25):2115-25.
131. Delaffre B. Echelle de Hamilton [Internet]. 2013 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.mgfrance.org/images/utilitaires-medicaux/test-hamilton.htm>
132. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry*. juin 2005;10(6):538-44.

133. Booz GW. Cannabidiol as an Emergent Therapeutic Strategy for Lessening the Impact of Inflammation on Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 2011;51(5):1054-61.
134. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br J Pharmacol.* janv 2010;159(1):122-8.
135. Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, et al. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology.* 2016;73(2):123-9.
136. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30 2018;86:255-61.
137. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity.* mars 2006;39(2):143-51.
138. Lehmann C, Fisher NB, Tugwell B, Szczesniak A, Kelly M, Zhou J. Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):655-62.
139. BERTRY R. Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Limoges; 2011.
140. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Role of cannabinoids in the development of fatty liver (steatosis). *AAPS J.* juin 2010;12(2):233-7.
141. Parray HA, Yun JW. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* mai 2016;416(1-2):131-9.
142. SCHMIT A. Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voies de recherche. [Internet]. [Nancy]; 2011. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738833/document>
143. Greco R, Gasperi V, Maccarrone M, Tassorelli C. The endocannabinoid system and migraine. *Exp Neurol.* juill 2010;224(1):85-91.
144. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* févr 2008;4(1):245-59.
145. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 19 nov 2014;5(11):1131-41.
146. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1479-94.
147. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2016;17(6):739-44.

148. de Carvalho CR, Takahashi RN. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol.* mai 2017;22(3):742-51.
149. Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol.* mars 2013;18(2):286-96.
150. Markos JR, Harris HM, Gul W, ElSohly MA, Sufka KJ. Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice. *Planta Med.* mars 2018;84(4):221-4.
151. Tanaka K, Mayne L, Khalil A, Baartz D, Eriksson L, Mortlock S-A, et al. The role of the endocannabinoid system in aetiopathogenesis of endometriosis: A potential therapeutic target. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 2020;244:87-94.
152. Fibromyalgie | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibromyalgie>
153. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life. *PLoS ONE* [Internet]. 21 avr 2011 [cité 30 oct 2020];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080871/>
154. Habib G, Artul S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* août 2018;24(5):255-8.
155. Kozela E, Juknat A, Vogel Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *Int J Mol Sci.* 31 juill 2017;18(8).
156. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* mai 2004;88(5):708-13.
157. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* oct 2006;15(5):349-53.
158. Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Amelioration of Experimental Autoimmune Hepatitis Following Activation of TRPV1 Receptors by Cannabidiol. *PLoS ONE* [Internet]. 1 avr 2011 [cité 30 oct 2020];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069975/>
159. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanashian G, et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med.* 15 mai 2011;50(10):1368-81.
160. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight* [Internet]. [cité 30 oct 2020];2(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470879/>
161. Stanley CP, Hind WH, O'Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol.* févr 2013;75(2):313-22.

162. Stanley CP, Hind WH, Tufarelli C, O'Sullivan SE. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. *Cardiovasc Res.* 1 sept 2015;107(4):568-78.
163. O'Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, Randall MD, Kendall DA. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol.* 10 juin 2009;612(1-3):61-8.
164. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2013;27(3):312-6.
165. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J.* 2019;23:18-041.
166. Dhital S, Stokes JV, Park N, Seo K-S, Kaplan BLF. Cannabidiol (CBD) Induces Functional Tregs in Response to Low-Level T Cell Activation. *Cell Immunol.* févr 2017;312:25-34.
167. Shamran H, Singh NP, Zumbrun EE, Murphy A, Taub DD, Mishra MK, et al. Fatty acid amide hydrolase (FAAH) blockade ameliorates experimental colitis by altering microRNA expression and suppressing inflammation. *Brain Behav Immun.* janv 2017;59:10-20.
168. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/le-recepteur-aux-cannabinoïdes-2-une-nouvelle>
169. Pagano E, Capasso R, Piscitelli F, Romano B, Parisi OA, Finizio S, et al. An Orally Active Cannabis Extract with High Content in Cannabidiol attenuates Chemically-induced Intestinal Inflammation and Hypermotility in the Mouse. *Front Pharmacol.* 2016;7:341.
170. Esposito G, Filippis DD, Cirillo C, Iuvone T, Capoccia E, Scuderi C, et al. Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview. *Phytother Res PTR.* mai 2013;27(5):633-6.
171. Le récepteur activé par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR)  $\gamma$  : une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - EM consulte [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/98534>
172. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/le-deficit-d'expression-de-ppargamma-au-cours-d>
173. Capasso R, Borrelli F, Aviello G, Romano B, Scalisi C, Capasso F, et al. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br J Pharmacol.* juill 2008;154(5):1001-8.
174. Launay JM. La lettre du neurologue - supplément céphalées - Sérotonine et migraine. juin 2003; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7497.pdf>
175. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):154-65.

176. Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Nappi G, Tassorelli C. Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model. *J Headache Pain*. 2014;15(1):14.
177. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci*. 2018;12:172.
178. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Tumelero E, Reggiani A, Misto A, et al. FAAH inhibition as a preventive treatment for migraine: A pre-clinical study. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104624.
179. Pulling L. EAN 2017: Cannabinoids suitable for migraine prophylaxis - Neuro Central [Internet]. 2017 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.neuro-central.com/ean-2017-cannabinoids-suitable-migraine-prophylaxis/>
180. Gamblin V. Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques. 2013.
181. Collège National de Pharmacologie Médicale. \*Antiémétiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>
182. Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, Cascio MG, Anavi-Goffer S, Fletcher PJ, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. avr 2012;165(8):2620-34.
183. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 5 janv 2014 [cité 30 oct 2020];722. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883513/>
184. O'Brien LD, Limebeer CL, Rock EM, Bottegoni G, Piomelli D, Parker LA. Anandamide transport inhibition by ARN272 attenuates nausea-induced behaviour in rats, and vomiting in shrews (*Suncus murinus*). *Br J Pharmacol*. nov 2013;170(5):1130-6.
185. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes* 2005. juill 2005;29(7):755-9.
186. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett*. 18 févr 2011;490(1):82-4.
187. Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FMA, Resstel LBM. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2011;98(2):268-72.
188. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2012;223(1):117-29.
189. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, et al. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. oct 2015;30(10):1905-13.

190. Idris AI. Cannabinoid receptors as target for treatment of osteoporosis: a tale of two therapies. *Curr Neuropharmacol*. sept 2010;8(3):243-53.
191. Rossi F, Bellini G, Luongo L, Torella M, Mancusi S, De Petrocellis L, et al. The endovanilloid/endocannabinoid system: a new potential target for osteoporosis therapy. *Bone*. 1 mai 2011;48(5):997-1007.
192. Bab I, Smoum R, Bradshaw H, Mechoulam R. Skeletal lipidomics: regulation of bone metabolism by fatty acid amide family. *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1441-6.
193. Pisani A, Fezza F, Galati S, Battista N, Napolitano S, Finazzi-Agrò A, et al. High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*. mai 2005;57(5):777-9.
194. Demontoux J. Le cannabis thérapeutique, application à la maladie de Parkinson et essai de mise en forme galénique [Internet]. Bordeaux; 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01267037/document>
195. Histoire du chanvre et du CBD - Professeur-CBD.com [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://professeur-cbd.com/apprendre/histoire>
196. Zuardi AW, Crippa J a. S, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2009;23(8):979-83.
197. Oeckl P, Hengerer B, Ferger B. G-protein coupled receptor 6 deficiency alters striatal dopamine and cAMP concentrations and reduces dyskinesia in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. juill 2014;257:1-9.
198. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. oct 2014;39(5):564-6.
199. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2014;28(11):1088-98.
200. Société française de dermatologie. DERMATO-INFO, le psoriasis [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/le-psoriasis>
201. Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci*. févr 2007;45(2):87-92.
202. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter*. avr 2019;170(2):e93-9.
203. Contarino A. SNC cours 1 - Les principales maladies psychiatriques. 2017.
204. 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. *Am J Psychiatry*. 01 2018;175(3):225-31.

205. 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*. 20 mars 2012;2:e94.
206. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*. oct 1995;56(10):485-6.
207. Leweke M. The Endocannabinoid System in Schizophrenia - a Mechanistically New Approach to its Pathophysiology and Treatment. *Schizophr Bull* 39. 2013;
208. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1923-32.
209. Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2006;20(5):683-6.
210. Peres FF, Diana MC, Suiama MA, Justi V, Almeida V, Bressan RA, et al. Peripubertal treatment with cannabidiol prevents the emergence of psychosis in an animal model of schizophrenia. *Schizophr Res*. avr 2016;172(1-3):220-1.
211. Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang X-F, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2017;42(7):1447-57.
212. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. juill 2017;175:133-50.
213. Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):281-90.
214. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 5 déc 2012;367(1607):3364-78.
215. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem*. oct 2009;1(7):1333-49.
216. Giacoppo S, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *DARU J Pharm Sci [Internet]*. 21 oct 2015 [cité 31 oct 2020];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618347/>
217. Stojanovic IR, Kostic M, Ljubisavljevic S. The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2014;121(8):945-55.
218. Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA. Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Glutamatergic Synaptic Transmission in Rat Hippocampal Cultures. *J Neurosci*. 15 juill 1996;16(14):4322-34.

219. Giacoppo S, Soundara Rajan T, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, et al. Purified Cannabidiol, the main non-psychotropic component of Cannabis sativa, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* déc 2015;19(24):4906-19.
220. Leussink VI, Husseini L, Warnke C, Broussalis E, Hartung H-P, Kieseier BC. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord.* sept 2012;5(5):255-66.
221. Giacoppo S, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia.* janv 2017;116:77-84.
222. Rajan TS, Scionti D, Diomede F, Grassi G, Pollastro F, Piattelli A, et al. Gingival Stromal Cells as an In Vitro Model: Cannabidiol Modulates Genes Linked With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Cell Biochem.* 2017;118(4):819-28.
223. Bayle A. CBD contre la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique) - Hemppedia [Internet]. 2018 [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://hemppedia.org/fr/cbd-contre-la-sla-sclerose-laterale-amyotrophique/>
224. Sañudo-Peña MC, Tsou K, Walker JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci.* 1999;65(6-7):703-13.
225. Carter GT, Abood ME, Aggarwal SK, Weiss MD. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Am J Hosp Palliat Care.* août 2010;27(5):347-56.
226. Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2015;21(10):1770-5.
227. Sécurité sociale. Comprendre le TDAH | ameli.fr | Assuré [Internet]. 2016 [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bayonne/assure/sante/themes/trouble-deficit-attention-hyperactivite-tdah/comprendre-tdah>
228. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel A-M, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res.* mai 2011;69(5 Pt 2):69R-76R.
229. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet.* 15 juill 2006;15(14):2276-84.
230. Volkow ND, Wang G-J, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD. *JAMA J Am Med Assoc.* 9 sept 2009;302(10):1084-91.
231. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl.* 18 déc 1999;354(9196):2132-3.
232. Morales P, Isawi I, Reggio PH. Towards a better understanding of the cannabinoid-related orphan receptors GPR3, GPR6 and GPR12. *Drug Metab Rev.* févr 2018;50(1):74-93.

233. ÉPILEPSIE : Le cannabidiol réduit significativement les crises ! | santé log [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/epilepsie-le-cannabidiol-reduit-significativement-les-crisis>
234. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 17 mai 2018;378(20):1888-97.
235. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 17 2017;377(7):699-700.
236. Gedde M, Maa E. Whole cannabis extract of high concentration cannabidiol may calm seizures in highly refractory pediatric epilepsies | Cochrane Library. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2014 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01060504/related-content>
237. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* EB. juin 2015;47:138-41.
238. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. févr 2016;35:41-4.
239. Koo CM, Kang H-C. Could Cannabidiol be a Treatment Option for Intractable Childhood and Adolescent Epilepsy? *J Epilepsy Res*. juin 2017;7(1):16-20.
240. Aguirre-Velázquez CG. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (Medicinal cannabis) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. *Neurol Res Int*. 2017;2017:2985729.
241. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol*. 2017;32(1):35-40.
242. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. juin 2014;55(6):791-802.
243. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 janv 2020;22(S1):10-5.
244. Sun F-J, Guo W, Zheng D-H, Zhang C-Q, Li S, Liu S-Y, et al. Increased expression of TRPV1 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci MN*. janv 2013;49(1):182-93.
245. Rosenberg E, Bazilot M, Salah A, Chamberland S, Nebet E, J. Whalley B, et al. CANNABIDIOL (CBD) EXERTS ANTIEPILEPTIC PROPERTIES BY TARGETING THE LPI-GPR55 LIPID SIGNALING SYSTEM POTENTIATED BY SEIZURES. *Annu Meet Abstr - Am Epilepsy Soc* [Internet]. 2018 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/502400](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/502400)

246. Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull.* 2019;151:46-54.
247. Nichol K. Mécanismes d'action du cannabidiol [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/aan/2019/ej/mecanismes-action-cannabidiol>
248. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 2010;332(2):569-77.
249. Chen J, Hou C, Chen X, Wang D, Yang P, He X, et al. Protective effect of cannabidiol on hydrogen peroxide-induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in nucleus pulposus cells. *Mol Med Rep.* sept 2016;14(3):2321-7.
250. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* janv 2011;7(1):31-40.
251. Silver RJ. The Endocannabinoid System of Animals. *Anim Open Access J MDPI.* 16 sept 2019;9(9).
252. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1 juin 2019;254(11):1301-8.
253. Gamble L-J, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci.* 2018;5:165.
254. Kogan LR, Robinson NG. Consumer's perceptions of hemp products for animals. *AHVMA J* [Internet]. 2016;42. Disponible sur: <https://www.ahvma.org/wp-content/uploads/AHVMA-2016-V42-Hemp-Article.pdf>
255. Sous-section 4 : Autres substances et préparations stupéfiantes (Articles R5132-74 à R5132-87) - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025787520/2013-04-06/>
256. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027513604/>
257. ANSM. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information>
258. MILD&CA. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation | Mildeca [Internet]. 2018 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>

259. Fournier G. Le chanvre (*Cannabis sativa* L.) et sa réglementation Européenne en 2003. Teneur en Á-9-THC des variétés cultivées en France. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2003;XV(3). Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2003/03/ata20033p190.pdf>

260. Cadre de prescription et de délivrance [Internet]. NORML France. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/cannabinoïdes-sur-ordonnance/>

261. T'en veux ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 3243 du 18/10/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3243/t-en-veux.html>

262. KORSIA MEFFRE S. VIDAL - Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications - Actualités [Internet]. 2020 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/25970/cannabis\\_therapeutique\\_publication\\_du\\_decret\\_autorisant\\_l\\_expermentation\\_sur\\_la\\_mise\\_a\\_disposition\\_dans\\_5\\_indications/](https://www.vidal.fr/actualites/25970/cannabis_therapeutique_publication_du_decret_autorisant_l_expermentation_sur_la_mise_a_disposition_dans_5_indications/)

263. ANSM. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2)

**Titre :** État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique du cannabidiol, comment le pharmacien d'officine peut-il le conseiller ?

**Résumé :** Le chanvre est l'une des plus anciennes plantes cultivées et utilisées par l'Homme. Connue dès l'époque du néolithique pour ses vertus médicinales et la qualité de ses fibres, sa composition moléculaire et son mécanisme d'action sont pourtant restés longtemps méconnus.

Ces dernières années, le potentiel thérapeutique du cannabidiol, principale molécule non psychoactive du cannabis a suscité un intérêt croissant. Ce cannabinoïde a démontré des effets anti-inflammatoires, antalgiques, anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants, antiémétiques et bien d'autres encore. Tout ceci sous-tend une utilisation dans plusieurs pathologies fréquentes : l'anxiété, la dépression, l'insomnie, les maladies auto-immunes, le cancer ou l'épilepsie.

Les patients pratiquent généralement l'automédication, et le pharmacien d'officine a un rôle à jouer à ce niveau-là, afin de sécuriser et d'encadrer davantage la prise de CBD. Il pourra s'appuyer sur ce support qui reprend toutes les informations nécessaires à un conseil complet, à savoir les pathologies concernées, le mécanisme d'action, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la législation.

**Mots clés :** Cannabidiol, CBD, Cannabis sativa, système endocannabinoïde, cannabinoïde, conseil, pharmacien, indications

---

**Title :** Current state of knowledge on the therapeutic potential of cannabidiol, how can the dispensary pharmacist advise it?

**Abstract :** Hemp is one of the oldest plants cultivated and used by humans. Known since the Neolithic period for its medicinal properties and the quality of its fibers, its molecular composition and mechanism of action have, however, remained largely unknown.

In recent years, there has been growing interest in the therapeutic potential of cannabidiol, the main non-psychoactive molecule in cannabis. This cannabinoid has been shown to have anti-inflammatory, analgesic, anxiolytic, sedative, anticonvulsant, anti-emetic, and many more effects. All of this underlies use in several common conditions: anxiety, depression, insomnia, autoimmune diseases, cancer or epilepsy.

Patients generally practice self-medication, and the pharmacist has a role to play in this regard, in order to further secure and supervise the use of CBD. He will be able to rely on this medium, which contains all the information necessary for full advice, namely the pathologies concerned, the mechanism of action, adverse effects, drug interactions and legislation

**Keywords :** Cannabidiol, CBD, Cannabis sativa, endocannabinoid system, cannabinoid, pharmacist

---

**Discipline :** Pharmacie d'officine

**Adresse :** UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux – Collège Sciences de la Santé, 146 Rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX