



HAL
open science

Utilisation du Cannabidiol dans le sport et transposition aux maladies inflammatoires

Jonathan Nguyen

► **To cite this version:**

Jonathan Nguyen. Utilisation du Cannabidiol dans le sport et transposition aux maladies inflammatoires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03273397

HAL Id: dumas-03273397

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03273397>

Submitted on 29 Jun 2021

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 2021

Thèse n° 62

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par NGUYEN Jonathan

Né le 15/09/1992 à Talence

Le 21/06/2021

**Utilisation du Cannabidiol dans le sport
et
transposition aux maladies inflammatoires**

Sous la direction d'Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

M. GUILLON, Jean

Président

M. COURTOIS, Arnaud

Membre du jury

Mme DENIZET CHASTEL, Carole

Membre du jury

REMERCIEMENTS

À M. Jean Guillon, Maître de Conférences des Universités, d'avoir accepté de présider le jury de la soutenance de ma thèse.

À M. Arnaud Courtois, Maître de Conférences des Universités, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Vos conseils et votre lumière ont toujours été très précieux tout au long de cette thèse.

À Mme Carole Denizet Chastel, pharmacienne d'officine, d'être présente lors de la soutenance de ma thèse et d'avoir toujours eu une oreille attentive dans l'accompagnement de l'exercice de la profession.

À l'équipe de la Pharmacie Gazinet Nord, de m'avoir permis un début d'aventure professionnel dans des conditions de partage et de bonne humeur.

À ma famille, qui me pousse tous les jours à me surpasser et devenir une meilleure version de moi même. À toujours avoir les bons mots pour me remonter le moral.

À Mr Blanchard Sébastien, un surfeur aguerri mais surtout un infirmier dévoué, d'avoir été présent dans tous les moments de mes études. Que ce soit dans l'eau ou sur la terre, sa sagesse m'aura accompagné jusqu'à la fin de ces études.

À toute la communauté de surfeurs, d'avoir été présente à chaque épreuve. Vous avez été nombreux à me solliciter au comptoir pour vous aider à mieux panser vos plaies ou à mieux vous accompagner dans l'observance dans vos traitements.

À toi Ophélie, ma compagne, mon bonheur, je ne saurais te remercier de ta bienveillance, de tes encouragements et surtout de ta patience. De toutes ces aventures partagées, celle-ci nous permettra de mieux se projeter, car notre motivation de vie à toujours été : « La réussite ne dépend que de nous, et n'arrive que si on la provoque ».

INTRODUCTION	6
PARTIE 1 : CANNABIS SATIVA	7
I. HISTOIRE	8
II. CADRE LEGAL	10
III. LA PLANTE	10
A. Dénomination	10
B. Classification	12
C. Aspect Macroscopique	13
D. Aspect Microscopique	13
IV. LES PHYTOCANNABINOIDES	15
A. Le Cannabidiol (CBD)	16
B. Le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC)	18
C. Le cannabichromene (CBC)	19
D. Le cannabigérol (CBG)	19
E. Le cannabinal (CBN)	20
V. LES TERPENOIDES	21
VI. LES FLAVONOIDES	23
VII. PHARMACODYNAMIE DES PHYTOCANNABINOIDES	25
A. Le système endocannabinoïde (SEC)	25
B. Les récepteurs aux cannabinoïdes	25
1. Les récepteurs CB1	26
2. Les récepteurs CB2	27
3. Les endocannabinoïdes (eCB)	28
a. L'anandamide (AEA)	29
b. Le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG)	32
C. Voie de signalisation intracellulaire	32
1. Inhibition de l'adénylate cyclase	32
2. Action sur les canaux ioniques	33
3. Activation de la voie des MAP kinases	33
4. Inhibition la voie de signalisation NFKB	33
D. Régulation du signal	35
1. Recapture cellulaire	35
2. Hydrolyse	35
3. Estérification et oxydation (figure 19)	35
PARTIE 2 : CANNABIS DANS LE SPORT, QUEL INTERET?	37
I. L'UTILISATION DU CANNABIS DANS LE SPORT	38
A. Epidémiologie	38
B. Les sports qui l'ont « adopté »	38
C. Le Cannabidiol pour les douleurs et l'inflammations des sportifs?	39
II. OBTENTION DU CANNABIDIOL ET SES GALENIQUES	40
A. Les modes d'extraction du Cannabidiol	40
1. Extraction par solvant	41
2. Extraction en phase huileuse	41
3. Distillation	41
B. Galénique du Cannabidiol	43
1. L'huile de Cannabidiol	44
2. Le Cannabidiol en cuisine	44
3. Les e-liquides Cannabidiol	45

4. La résine Cannabidiol	45
5. Les gélules Cannabidiol	45
III. ENJEU PHARMACOLOGIQUE POUR LE SPORTIF	45
A. Action anti-inflammatoire sur le muscle	46
B. Neuroprotection cérébrale	46
C. Antalgique sur douleur nociceptive et neuropathique	47
D. Anti-inflammatoire sur le tractus gastro-intestinal	48
E. Santé osseuse	48
F. Fonctions cardiovasculaires (CV) et métaboliques	49
G. Thermoregulation	49
H. Apport alimentaire	49
I. Maladies et infections	50
J. Anxiété de performance sportive (SPA)	50
K. Sommeil	51
L. Fonction cognitive et psychomotrice	51
IV. LES DOULEURS DANS LE SPORT	52
A. Définition	52
B. Différentes typologies de douleur	53
C. Comprendre la douleur	54
1. Physiologie de la douleur	54
2. Mécanisme de contrôle	57
a. Intrinsèque	57
b. Par l'activité physique	58
1. Par production d'endorphine et modulation récepteur NMDA	58
2. Par diminution du transporteur serotoninergique	58
c. Par le système endocannabinoïde	59
D. Les candidats à la douleur	61
1. Sativex	61
2. CBD	61
V. L'INFLAMMATION	63
A. Différente typologie d'inflammation	63
B. Comprendre L'inflammation	64
1. Mécanisme	64
2. Médiateurs de l'inflammation	64
a. Les chimiokines	65
b. Le TNF- α	65
c. Les interleukines (IL)	66
d. Les interférons	66
3. Régulation de la réponse	67
a. ... Par L'IL-10 et TGF	67
b. ... Par le sport	67
c. ... Par le système endocannabinoïdes	68
C. Les candidats à l'inflammation : Cannabidiol	69
VI. HOMEOSTASIE	70
A. Définition	70
B. Le système endocannabinoïde dans l'homéostasie	71
1. ses fonctions	71
2. Sa modulation	71

CONCLUSION 73

INTRODUCTION

Bien qu'il soit aujourd'hui largement controversé, le chanvre fait partie des plus anciennes plantes cultivées par l'Homme. Sous sa forme *Cannabis Sativa*, cette plante était cultivée à l'époque néolithique pour ses vertus médicinales et son utilisation comme fibres textiles. Elle a ensuite accompagné migrations et conquêtes pour se répandre sur tous les continents. Son utilisation a perduré au fil des siècles, cependant, sa composition exacte est restée longtemps méconnue.

Depuis quelques années, l'utilisation du Cannabis Sativa en est tout autre. Selon la World Health Organisation, plus de 147 millions de personnes de la population mondiale consomment du *Cannabis Sativa* de façon récréative. [1-2]

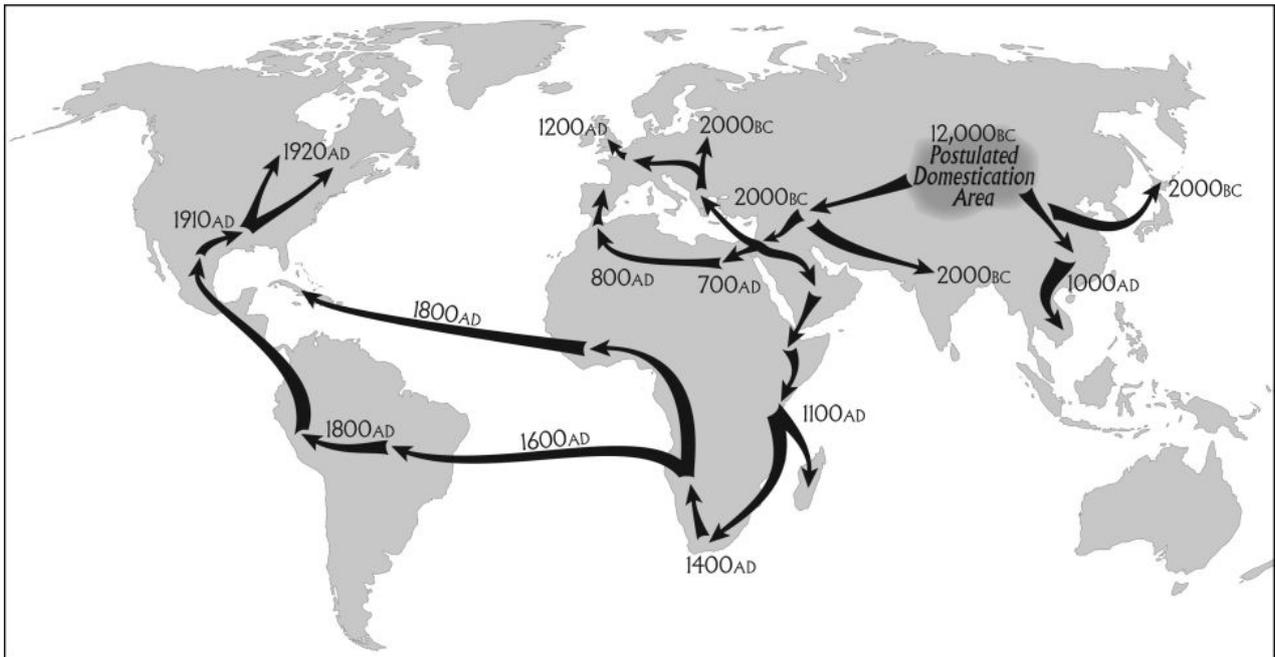
Même si le Cannabis est un produit classé stupéfiant, son usage interdit (loi du 31 décembre 1970) et qu'il soit inscrit sur la liste des produits dopants interdits aux sportifs à cause de la présence de Δ -9-Tétrahydrocannabinol (THC, molécule aux effets psychotropes) [3], nous retrouvons tout de même la consommation du Cannabis pour le Cannabidiol (CBD) dans la pratique sportive, tant dans la préparation physique aux diverses disciplines, qu'en récupération post-effort.

Lorsqu'on pense aux consommateurs de Cannabis, le type athlétique n'est pas ce qui nous vient à l'esprit. Nous pensons tout d'abord aux drogués. Mais ce n'est pas aussi définitif car de nos jours, les consommateurs de Cannabis viennent de tous horizons. Le sportif en fait partie, aussi contradictoire que cela puisse paraître. Cela permettrait après un effort physique, la récupération musculaire et d'agir en tant qu'anti-douleur. En plus de propriétés relaxantes et anxiolytiques, le Cannabis semble également avoir des propriétés anti-inflammatoires qui permettent d'allonger la durée de l'exercice.

Mais existe-il pour autant, un réel intérêt à utiliser le *Cannabis Sativa* à des fins de performance ou de récupération, et pouvons-nous utiliser ce modèle pour justifier son utilisation auprès des douleurs neuropathiques chroniques et de maladies inflammatoires? Y'a-t-il un intérêt à utiliser la plante dans son ensemble ou seulement certaines molécules de façon indépendante?

**PARTIE 1 :
CANNABIS SATIVA**

I. HISTOIRE



L'utilisation du chanvre a été découverte en Asie dans l'un des foyers de la révolution agricole néolithique et probablement même avant (12000 av. J.-C.), pour ses fibres solides, ses graines oléagineuses nourrissantes et les propriétés médicinales de sa résine. (Figure 1) [4-5]

La plus ancienne trace d'un usage médical semble d'origine chinoise, décrite parmi les 365 remèdes végétaux du plus vieux traité de pharmacopée retrouvé à ce jour : Le Shen Nung Ben Cao Jing (Traité des plantes médicinales de l'empereur Shen Nung, 2737 av. J.-C.) mais aucune indication thérapeutique précise n'y est décrite. [6]

On retrouve également des traces écrites de l'utilisation médicinale en Egypte antique, sous forme d'huile pour soigner les inflammations vaginales ou de résine dans la facilitation de la délivrance.

Dans le domaine gréco-latin, le médecin botaniste grec Dioscorides décrit dans *De Materia Medica* (premier siècle), un *kannabis emeros* (femelle), identifié comme le *Cannabis sativa* :

« Le cannabis est une plante de grande utilité qui permet de tresser des cordes très solides... Mangé en grande quantité, il empêche de concevoir des enfants. Le jus de la plante verte est bon contre le mal d'oreille... »

Sir William Brooke O'Shaughnessy a permis de redécouvrir les vertus médicinales du Cannabis à la fin des années 1830. Il expérimenta différentes concoctions à base de chanvre sur des patients souffrant notamment de rhumatismes, choléra, spasmes,

indigestions, manque d'appétit, douleurs, convulsions, rage, tétanos, insomnie, hémorroïdes ou encore la confusion intellectuelle. Il réalisa ensuite des études sur les animaux et sur l'homme afin de bien comprendre son action et de mieux évaluer ses effets secondaires. Suite à laquelle, il en déduit qu'en raison de la « parfaite innocuité de la résine de cannabis, une étude complète devrait être menée sur des cas cliniques où les qualités manifestes de la plante promettent un meilleur bénéfice thérapeutique ». Donc permettre de cibler la population cible face au potentiel thérapeutique du *Cannabis Sativa*. [5]

D'autres études menées avec des doses plus faibles ont conduit à des conclusions similaires :

- Réduction de l'intensité des douleurs
- stimulation notoire de l'appétit
- effets aphrodisiaques indubitables
- sentiment de grand bonheur spirituel

Tous ont suivi la même évolution, et aucun cas n'a présenté des maux de tête ou des nausées en réponse au traitement.

O'Shaughnessy observa une décontraction des muscles ainsi qu'un arrêt de la « tendance convulsive ». De même, les observations faites sur les spasmes infantiles furent encourageantes.

Donavan décrit en 1845 l'efficacité du cannabis dans le traitement des douleurs névralgiques aiguës dans les bras et les doigts, des inflammations des articulations du genou, des névralgies faciales, des douleurs du nerf sciatique au niveau du bassin, du genou et jusqu'aux pieds.

D'autres médecins anglais, tels Churchill (1849), Christinson (1851), Grigor (1852), Dobell (1863), Silver (1870), Brown (1883), Batho (1883), Fox (1897) et Birch (1889) rapportèrent également les propriétés antalgiques du cannabis dans le traitement de rhumatismes, de sciatiques, de migraines, de douleurs d'origines diverses, de crampes musculaires, de crises d'asthme, d'insomnies, de contractions utérines lors de l'accouchement mais aussi pour calmer les hémorragies utérines et l'écoulement menstruel (ménorragie) ainsi que pour traiter la dépendance (opiacés, hydrate de chloral).

L'histoire de l'usage thérapeutique du cannabis est difficile à retracer, notamment parce que les législations régulant sa production, sa distribution, sa possession et sa consommation sont relativement récentes, et la distinction entre usage médical et usage récréatif l'est encore plus.

Le cannabis tenait une place de choix dans la pharmacopée européenne au XIXème et début du XXème siècle. Après de nombreuses années d'utilisation thérapeutique de façon anarchique, deux lois ont mis fin à l'usage médical du cannabis :

- la convention de Genève en 1925 qui classe le cannabis comme stupéfiant dans les pays européens
- le Marijuana Tax Act en 1937 aux Etats- Unis

C'est en 1961, lors de la Conférence des Nations Unies, qu'une Convention Unique sur les stupéfiants a été adoptée dans le but de lutter contre la consommation de drogues. Elle permettra de réguler la consommation, le commerce, la distribution, l'importation et l'exportation, la fabrication et la production de drogues, uniquement à des fins médicales et scientifiques. [7]

2005 marquera un tournant majeur dans l'histoire du cannabis puisque l'assouplissement de la législation de certains pays (notamment le Canada et le Royaume-Uni), l'autorisation de la prescription médicale de THC ont permis à des laboratoires pharmaceutiques d'acheter officiellement du Cannabis au Maroc, pays désigné par l'ONU comme le principal producteur.

D'un point de vue thérapeutique, le cadre législatif a freiné et limité la recherche, en particulier la mise en place d'essais cliniques.

II. CADRE LEGAL

En France, seules les variétés de chanvres industriels, qui doivent avoir une teneur en THC inférieure à 0,2 % peuvent être autorisées. Cependant, pris isolément (séparé de la plante qui le contient naturellement), le THC est légalement exploitable, comme le précise l'article R.5132-86 du Code de la santé publique. [8]

En ce qui concerne les produits contenant du CBD, ils doivent être soumis au respect des dispositions législatives françaises, et ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicament par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou la Commission européenne sur la base d'un dossier évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. [9]

III. LA PLANTE

A. Dénomination

L'unique espèce du genre Cannabis (figure 2), selon la nomenclature botanique binomiale latine de Carl Von Linné dans son ouvrage SPECIES PLANTARUM (en 1753, figure 3), a été référencée et décrite sous la dénomination *Cannabis Sativa*. [10]



Figure 2. Photographie du Cannabis Sativa



Figure 3. Extrait du livre SPECIES PLANTARUM (1753) de Carl Von Linne [10]

B. Classification

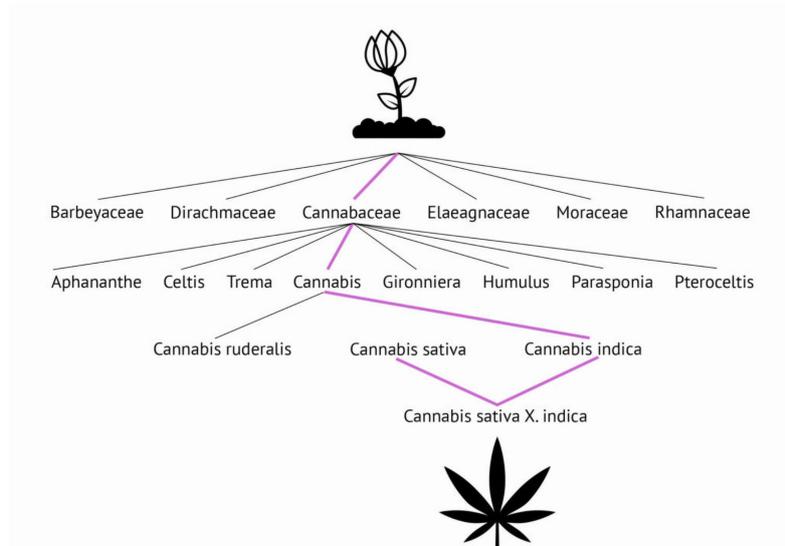


Figure 4. Classification du *Cannabis sativa* de Cronquist

La classification de Cronquist (1981, figure 4) a permis de classer le *Cannabis Sativa* parmi la famille des cannabacées assignée à l'ordre des urticales dont fait également partie le Houblon (genre *Humulus*). Il s'agit de plantes annuelles herbacées à port dressé ayant une hauteur variable de 60cm à 6m selon les conditions de culture. [11]

Les sous-espèces du genre *Cannabis* correspondent à des variétés de *C. Sativa* dont les conditions de cultures varient et ce malgré les études morphologiques, anatomiques, phytogénétiques. [12]

Michael Starks, dans son livre *Marijuana Chemistry* (1990), a essayé de classer les différentes variétés de cannabis en fonction de leur ratio de cannabinoïdes, appelé chémotype.

Bien qu'on ne sache pas encore l'expliquer, les variétés originaires des climats tempérés du Nord de la planète sont souvent plus riches en CBD, alors que les génétiques cultivées sous les climats plus chauds du Sud sont généralement plus riches en THC. Une explication récente suggère que la quantité 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 la production de CBD.

Quatres principaux chémotypes du cannabis ont été définis par Michael Starks:

- Les plantes avec un taux élevé de THC et très peu de CBD, souvent originaires des régions situées en dessous de la latitude 30° Nord (qui passe à travers le Maroc, l'Iran, l'Inde, la Chine, le Nord du Mexique, et la Floride).
- Les plantes avec des taux réduits ou modérés de THC et des taux plus élevés de CBD, originaires des régions situées au dessus de la latitude 30° Nord.

- Les plantes avec un taux élevé de THC, très peu de CBD, originaires du Nord Est de l'Asie. Celles-ci contiennent de faibles quantités de CBGM (Cannabigerol Monomethyl Ether), un autre cannabinoïde encore peu étudié.
- Les plantes avec beaucoup de THC, très peu de CBD, et dont le THC est en fait en bonne partie présent sous forme de THCV. Celles-ci sont originaires d'Indonésie, d'Afrique du Sud, et du Népal. [13]

C. Aspect macroscopique

L'unique espèce du genre Cannabis (figure 5) est une plante [13] :

- annuelle, pubescente rude, à odeur forte
- à tige dressée, raide, simple
- avec feuilles opposées, pétiolées, palmatiséquées, à 5-7 segments lancéolés acuminés, dentés, les supérieures souvent alternes et à 1-3 segments
- fleurs vertes, dioïques, en panicule rameuse, les femelles munies chacune d'une bractée périanthe mâle à 5 divisions égales, 5 étamines pendantes à filets courts et anthères terminales
- périanthe femelle monosépale, enroulé autour de l'ovaire
- 2 longs stigmates filiformes
- fruit subglobuleux, lisse, Cultivé en grand et parfois subspontané



Figure 5. Schéma Macroscopique des sous-espèces de Cannabis

D. Aspect microscopique

La phytosynthèse des phytocannabinoïdes et terpenoïdes se fait au niveau de glandes spécialisées appelées trichomes (figure 6), présentes sur toutes les parties

aériennes de la plante (rare sur les feuilles, plus nombreux sur les bractées de l'inflorescence femelle). Ils permettent l'évaluation de la maturité de la plante. [14]



Figure 6. Photographie macroscopique des trichomes

Les trichomes (du grec τρίχωμα - trikhoma qui signifie « croissance de poil ») sont de fines excroissances ou appendices chez les plantes (sur les racines, tiges et/ou feuilles). Ils ont pour rôle défensif :

- Protection contre les insectes : collant au contact
- Animaux : effets psychoactifs donc désagréables pour les herbivores
- Dessèchement : isole les fleurs et les graines contre les faibles taux d'humidité
- Rayons ultraviolets : UVB néfaste, mais le THC produit possède une excellente capacité d'absorption [15]



Figure 7. Photos de l'évolution du trichome.

L'évolution par étape (figure 7) :

- Développement : la tête des trichomes est translucide, les cannabinoïdes sont encore sous forme acide, peu psychoactif
- Maturité : les trichomes deviennent blanchâtres/laiteux. La concentration de THC est à son maximum.
- Surmaturité : les trichomes deviennent opaques ambrés, le THC commence à se dégrader sous d'autres formes moins psychoactives (essentiellement en CBN).

Tous les cannabinoïdes et terpenoïdes sont produits dans un seul endroit dans la plante de cannabis, à l'intérieur de la tête des trichomes. Les vacuoles contenant des phénols et les plastes contenant les terpènes migrent jusqu'à l'extrémité du trichome et se combinent à l'intérieur de la cavité en une sécrétion d'une couche cireuse. Ce concentré de cire est frappé par les rayons UVB, provoquant la création de cannabinoïdes (figure 8).

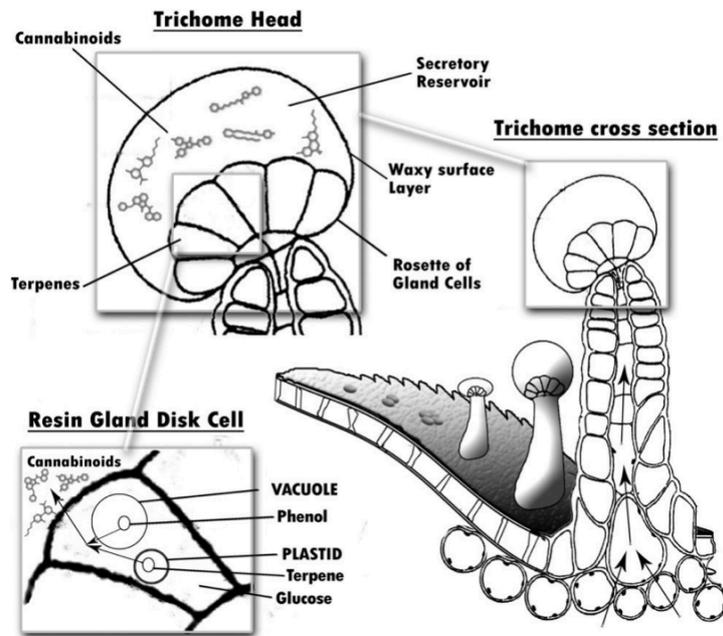


Figure 8. Schéma des trichomes

Les phytocannabinoïdes forment donc un groupe de composés terpénophénoliques. Leur biosynthèse mène à la formation de divers acides cannabinoïdes qui sont des métabolites secondaires « inactivés » (ne présentant pas les effets psychoactifs connus du cannabis). La majorité d'entre eux ne sont retrouvées qu'à l'état de traces.

IV. LES PHYTOCANNABINOÏDES [16]

Plusieurs centaines de phytocannabinoïdes ont jusqu'à présent été découverts. Seul le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN) sont les plus répandus et ont été les plus étudiés. Les manipulations génétiques de la plante, les hybridations et les conditions de culture ont pu permettre l'obtention de sous-espèces différentes du *Cannabis Sativa*, contenant des proportions différentes des phytocannabinoïdes. (Par exemple, le chanvre cultivé industriel, contient de faibles quantités de THC mais plus de CBD et d'autres cannabinoïdes non psychoactifs).

Parmi les phytocannabinoïdes moins connus, on peut citer :

- cannabichromène (CBC)
- cannabicyclol (CBL)
- cannabivarol (CBV)
- tétrahydrocannabivarine (THCV)
- cannabidivarine (CBDV)
- cannabichromevarine (CBCV)
- cannabigerovarine (CBGV)
- cannabigerol. (CBG)

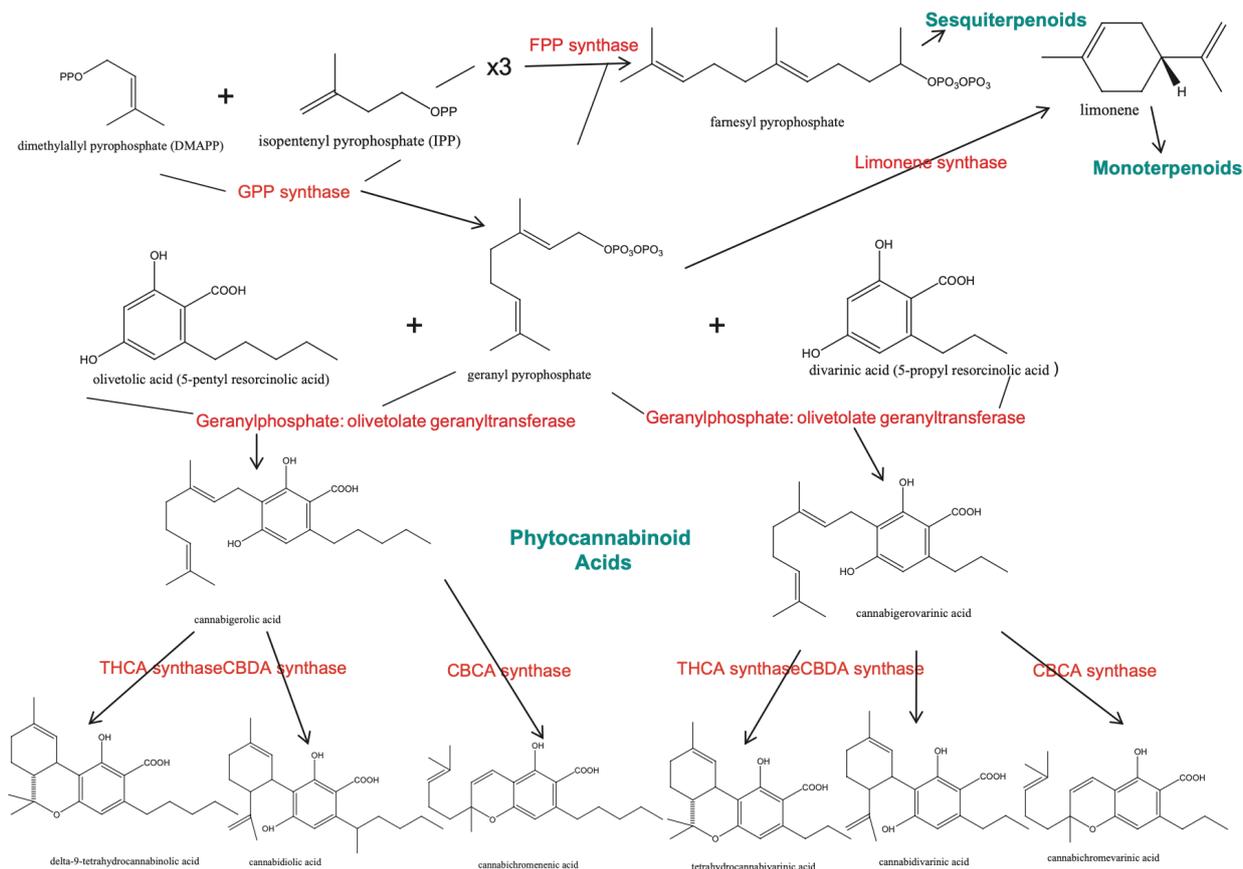


Figure 9. Schéma de biosynthèse des Phytocannabinoïdes et Terpénoides [16]

La synthèse des cannabinoïdes (figure 9) commence avec la production d'acide cannabigérolique (CBGA la forme acide du CBG de formule chimique $C_{22}H_{32}O_4$) dans les têtes glandulaires des trichomes à partir d'une combinaison d'acide olivetolique et/ou acide divarinique avec pyrophosphate de géranyle (la combinaison d'acide divarinique formera l'acide cannabigévarolique ou CBGVA). Après une série de réactions engendrées par la production de synthases (enzymes) spécifiques, qui reçoivent le nom du cannabinoïde qu'il aide à produire, le CBGA est rapidement transformé en forme acide des trois principales branches de cannabinoïdes présents chez la marijuana.

- Le THCA ou acide tétrahydrocannabinoïque est formé par l'action de l'enzyme THCA-synthase
- Le CBDA ou acide cannabidiolique est formé par l'action de l'enzyme CBDA-synthase
- Le CBCA ou acide cannabichroménique est formé par l'action de l'enzyme CBCA-synthase

Cette transformation rapide explique les faibles concentrations en CBG retrouvées chez les variétés de cannabis, tandis que tous les composés comme le THC ou le CBD sont habituellement bien plus présents.

Les cannabinoïdes synthétisés à partir du CBGA (THCA, CBDA, CBCA), s'ils sont exposés à la chaleur ou aux UV pendant une période prolongée, perdront leur forme acide (en perdant une molécule de CO_2) et prendront leur forme active (CBG, THC, CBD, CBC) via un processus connu de décarboxylation.

A. Le Cannabidiol (CBD) [16-17-18-22-26]

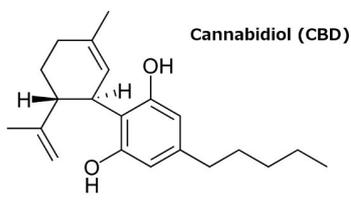
Carte d'identité	
Molécule	 <p>Cannabidiol (CBD)</p>
Nom IUPAC	2-[(1R,6R)-6-isopropényl-3-méthylcyclohex-2-én-1-yl]-5-pentylbenzène-1,3-diol
Formule Brute	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Masse Molaire	314,4617 ± 0,0195 g/mol

Table 1. Carte d'identité du Cannabidiol [18]

Le Cannabidiol (CBD, table 1 et 3) est un des composés les plus intéressants, de par ses effets thérapeutiques divers et son innocuité au niveau psychotique, le *Cannabis sativa* possédant de fort taux de CBD a su démontrer son efficacité auprès de plusieurs traitements dont les douleurs, les inflammations etc.

La molécule, découverte en 1940 par Roger Adams puis décrite et analysée en 1963 par Méchoulam, est la deuxième en matière de concentration après le THC. Il est présent en faible quantité (< 1%) dans de nombreuses variétés de cannabis. Dans certains cas rares, le CBD peut cependant être le cannabinoïde dominant, avec un taux pouvant atteindre 15% des cannabinoïdes.

Le CBD possède une activité analgésique, anti-inflammatoire, anticonvulsivante, relaxante musculaire, anxiolytique, neuroprotectrice, anti-oxydante et antipsychotique. Cette grande variété d'effets est due à ses mécanismes pharmacologiques complexes.

En plus de se lier aux récepteurs CB1 et CB2 (figure 13) du système endocannabinoïde (en tant qu'antagoniste), il existe des preuves que le CBD :

- active les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et vanilloïdes TRPV₁₋₂,
- antagonise les récepteurs alpha-1 adrénergiques et μ -opioïdes,
- inhibe l'absorption synaptosomale de la noradrénaline, de la dopamine, la sérotonine, le GABA et de l'anandamide,
- agit sur les réserves de Calcium dans les mitochondries,
- bloque les canaux calcique type T à faible seuil d'activation,,
- stimule l'activité du récepteur inhibiteur de la glycine
- Inhibe l'activité de l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH).
- stimule le réticulum endoplasmique (ER) et inhibe la signalisation AKT / mTOR, activant ainsi l'autophagie et favorisant l'apoptose. De plus, le CBD améliore la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui améliore encore l'apoptose.
- Augmente l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles-1 (TIMP1) et diminue

l'expression de l'inhibiteur de la liaison à l'ADN 1 (ID-1). Cela inhibe le pouvoir invasif et les métastases des cellules cancéreuses. Le CBD peut également activer le récepteur TRPV2 (Transient Receptor potential Vanilloid 2), qui peut augmenter l'absorption de divers agents cytotoxiques dans les cellules cancéreuses.

Le CBD étant un inhibiteur du cytochrome P450, son utilisation en présence d'autres médicaments implique une attention particulière quant aux possibles interactions médicamenteuses qui pourraient avoir lieu avec les principes actifs subissant une métabolisation hépatique.

Le CBD agit sur le corps, avec un puissant effet relaxant sur les muscles, induisant un état de sédation. Il possède une affinité supérieure pour le récepteur CB2 que pour le récepteur CB1. Il agit aussi sur d'autres récepteurs non-cannabinoïdes, tel que le 5-HT1A, ce qui est en partie responsable de son effet anxiolytique.

B. Le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) [16-19-20-22-26]

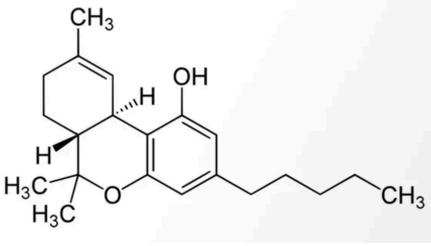
Carte d'identité	
Molécule	
Nom IUPAC	Tetrahydro-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6H-dibenzénob[<i>b,d</i>]piran-1-ol
Formule Brute	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Masse Molaire	314,4617 ± 0,0195 g/mol

Table 2. Carte d'identité du Δ -9-tétrahydrocannabinol [19]

Le Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC, table 2 et table 3) est à l'origine d'une multitude d'effets observés dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques.

Les effets centraux du THC médiés par le récepteur CB1 sont les plus importants à considérer car ils représentent les effets psychoactifs reconnus de la plante de cannabis.

Les effets psychotiques les plus apparents du THC ont été classés en quatre groupes : affectifs, sensoriels, somatiques et cognitifs.

Mais on retrouve également des effets neuroprotecteurs qui seraient plutôt dus à l'activation des récepteurs CB2 présents dans le système nerveux central.

Le THC est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2. (Figure 13)

Parmi les effets du THC on retrouve :

- une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la température corporelle à de fortes doses
- La relaxation des cellules musculaires permettant un effet hypokinésiant et anticonvulsivant qui est exploré dans la prise en charge de la sclérose en plaques.
- Les effets atropiniques responsables de la sécheresse buccale et d'une bronchodilatation comparable au Salbutamol.
- Les effets anti-inflammatoires qui font suite à l'interaction avec le système immunitaire.

Il semblerait que l'apparition des effets indésirables soient dépendants de la dose de THC consommée. En effet, l'utilisation d'une dose de plus en plus importante entraînera une augmentation de la probabilité d'avoir des effets indésirables.

Lorsqu'on s'intéresse à la pharmacocinétique du THC administré par voie orale, on peut remarquer qu'il n'y a qu'une très faible proportion qui arrive jusqu'aux récepteurs aux cannabinoïdes sous sa forme initiale, même s'il est absorbé presque entièrement (90%-95%). Ceci est dû à l'effet de premier passage hépatique et à sa forte lipophilie.

Le THC et ses métabolites sont fixés de manière importante (97%) par les protéines de la circulation sanguine puis sont rapidement distribués à des tissus hautement vascularisés comme le système nerveux central.

C. Le cannabichromene (CBC) [14-16-21-22-26]

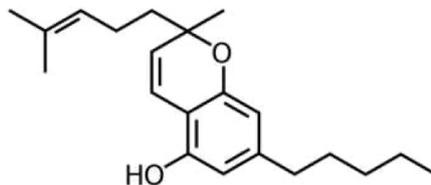


Figure 10. Cannabichromène [14]

Le Cannabichromene (CBC), Figure 10) est synthétisé de manière importante assez tôt dans le cycle de la plante. Il présente des propriétés anti-inflammatoires, sédatives et joue également un rôle antibiotique et antifongique. Les propriétés analgésiques dépendent de l'association au THC. (Table 3)

D. Le cannabigerol (CBG) [14-16-21-22-26]

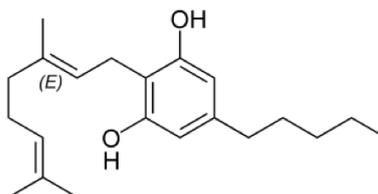


Figure 11. Cannabigérol [14]

Le Cannabigérol (CBG, Figure 11) est le précurseur à la synthèse de CBC/CBD/THC. Le CBG est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. (Figure 13)

Il regroupe les effets bénéfiques non psychotrope de ces métabolites à savoir des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, antifongiques, anti-dépressives et anti-hypertensives. (Table 3)

E. Le cannabinoïde (CBN) [14-16-21-22-26]

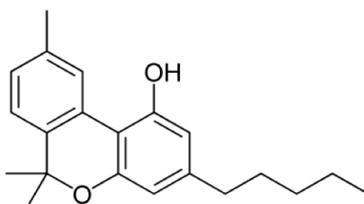


Figure 12. Cannabinol [14]

Le Cannabinol (CBN, Figure 12) est issu de l'oxydation du THC pendant le séchage, le stockage et la consommation (en chauffant).

Il présente une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 (figure 13) et explique qu'il soit peu psychotrope.

Le CBN présente des propriétés anti-convulsivantes et sédatives qui sont potentialisées lorsqu'il est associé au THC.

Il peut diminuer la fréquence cardiaque sans affecter le flux sanguin coronaire, diminuer la motilité intestinale et inhiber l'agrégation plaquettaire. (Table 3)

NOM	Activité sur Récepteurs	Propriétés Pharmacologiques
Cannabidiol	Agoniste très faible CB1 et CB2, agoniste inverse de CB2, antagoniste GPR55, agoniste 5-HT1A humains, modulateur allostérique des récepteur opioïdes mu et delta	analgésique, anti-inflammatoire, anticonvulsivante, relaxante musculaire, anxiolytique, neuroprotectrice, anti-oxydante et antipsychotique.
Δ -9-Tetrahydrocannabinol	Agoniste CB1 et CB2	Psychoactif
Cannabichromene	Activateur TRPA1	Stimule les voies descendante de l'anti-nociception, inhibe l'hypermotricité intestinale
Cannabigérol	Agoniste des récepteurs TRPV1 et TRPA1, agoniste TRPM8, agoniste alpha-adrénergiques, antagoniste CB1 et 5-HT1a	Anti-inflammatoire, anti-oxydant
Cannabinol	Agoniste partiel CB1 et CB2	Sédatif, psychoactif

Table 3. Résumé pharmacologique des phytocannabinoïdes [22]

Pharmacological actions of non-psychotropic cannabinoids
(with the indication of the proposed mechanisms of action).

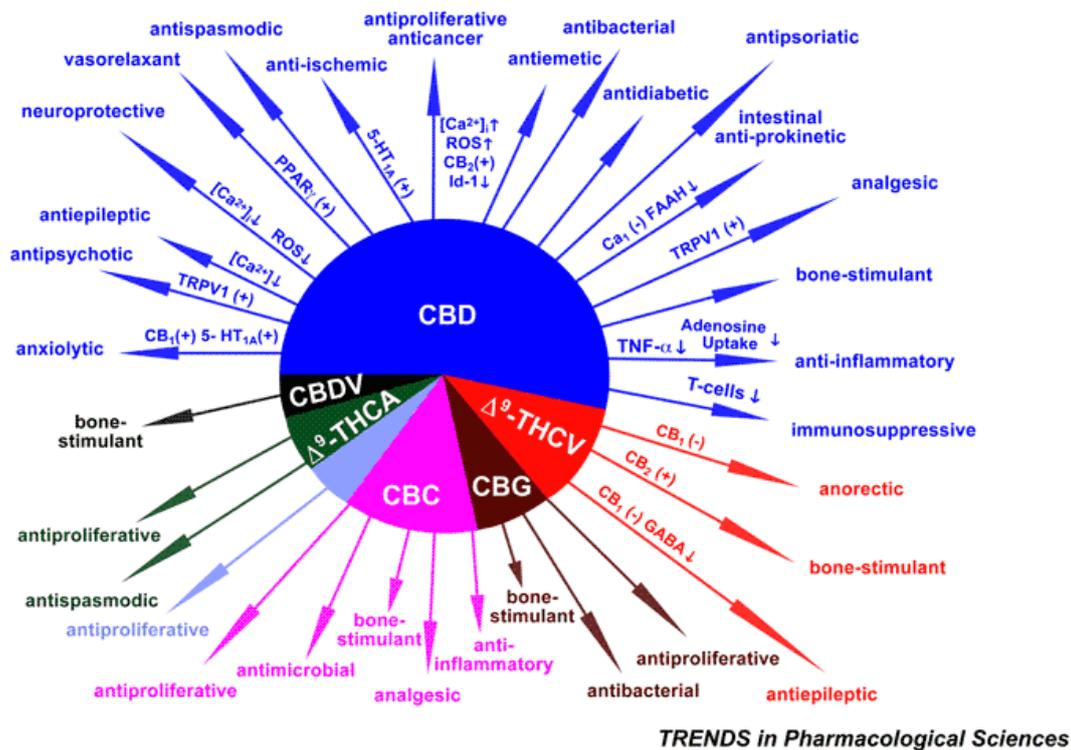


Figure 13. Représentation des phytocannabinoïdes et leurs actions par les cibles pharmacologique [22]

Afin de déterminer les profils phytochimiques des constituants du cannabis, seule la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) souvent couplées à la spectrométrie de masse nous permettra de différencier les sous-espèces.

La chromatographie sur couche mince (CCM) pourrait suffire à la distinction entre les chémotypes majeurs, selon les proportions de phytocannabinoïdes.

V. LES TERPENOÏDES [16-23-26]

Les terpénoïdes, également présent dans les trichomes (à un taux approximatif de 10%), permettent d'identifier le Cannabis et sont en cause de sa forte odeur caractéristique. En effet ce sont des molécules aromatiques dont il en existe plus de 200. Même si la majorité des terpènes connus des différentes plantes sont sans danger et sont selon quelques études, bon pour la santé, les plus connus du *Cannabis Sativa* affichent un potentiel thérapeutique et donc, un intérêt pour la médecine (Table 4, figure 15).

La plante de cannabis produit majoritairement des monoterpènes (limonène, myrcène, pinène), leur caractère très volatil est responsable d'une diminution de leur teneur pendant le séchage et le stockage de la plante. C'est pour cela qu'on retrouvera une forte teneur en sesquiterpènes (principalement le carophyllène) dans les extraits de cannabis.

Comme pour les phytocannabinoïdes, la synthèse de terpénoïdes augmente avec l'exposition solaire et diminue lorsqu'il y a fertilisation du sol. Mais la composition en terpénoïdes d'une plante de cannabis semble être déterminée par la génétique et non l'environnement.

Les terpénoïdes présents à une concentration supérieure à 0,05% vont présenter un intérêt pharmacologique. Ce sont des composés lipophiles qui vont interagir avec les membranes cellulaires mais également avec les récepteurs couplés aux protéines G et les canaux ioniques. Ainsi, ils pourront exercer leurs effets pharmacologiques tout en régulant l'activité des différents phytocannabinoïdes.

Les Terpenes	Propriétés pharmacologiques
LIMONÈNE	Anxiolytique (sur système sérotoninergique et dopaminergique) de l'hippocampe antifongiques, anti bactériennes et anti cancéreux (apoptose), empêche la cascade du gène RAS, qui favorise la croissance des tumeurs
LINALOL	Anxiolytique Sédatif (sur système GABA et Glutamate), anti-insomnie, anti-convulsivant Anesthésique local
EUCALYPTOL	Antalgique, et d'améliorer la concentration et l'équilibre interne
TERPINÉOL	anti-inflammatoire, sédatif
PINÈNE	anti-inflammatoire (voie PGE-1), expectorant, broncho-dilatateur, antiseptique local Inhibiteur de l'acétylcholine esterase
MYRCÈNE	analgesique, anti-inflammatoire (voie PGE-2), anti-spasmodique, sédatif et relaxant musculaire Potentialise les effets des cannabinoïdes (++THC) « COUCH LOCK » bloque l'action du cytochrome, de l'aflatoxine B, et d'autres pro-mutagènes cancérogènes
BISABOLOL	Anti-bactérien, cicatrisation des plaies,
BORNÉOL	Antalgique, anti-inflammatoire, antifongique
CARYOPHYLLÈNE	anti-inflammatoire (voie PGE-1) Agoniste sélectif des récepteurs CB2
CARÈNE	Anti-inflammatoire, asséchant fluide menstruel/larmes/mucus

Table 4. Résumé pharmacologique des Terpénoïdes [16-23]

VI. LES FLAVONOÏDES [24-25-26]

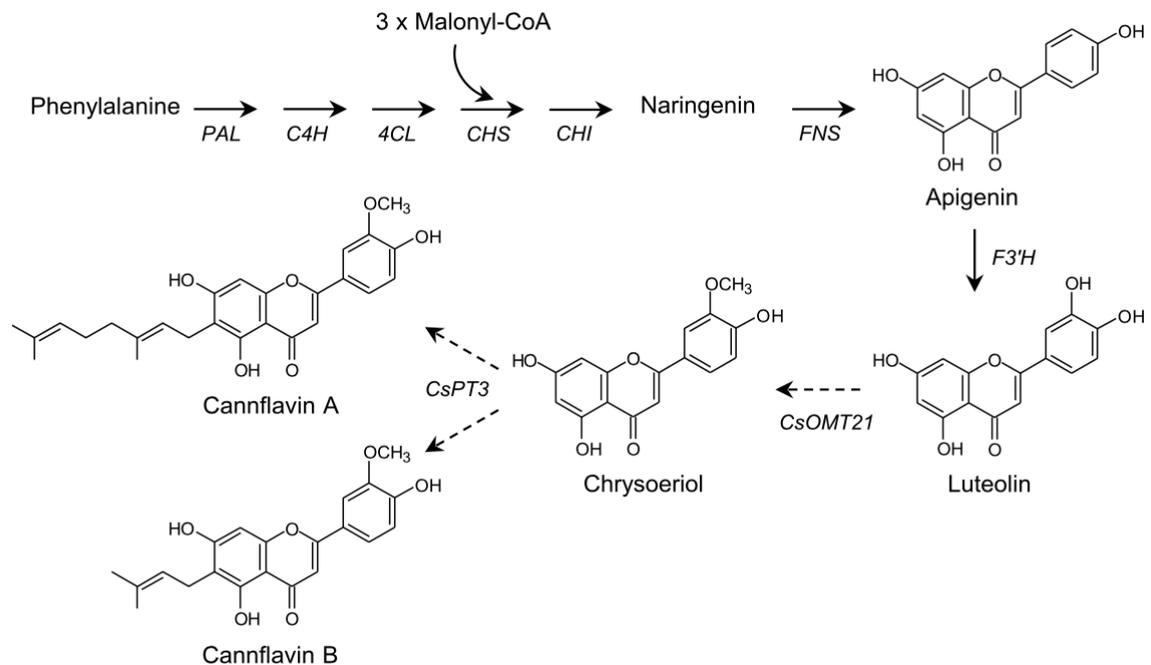


Figure 14. Voie de synthèse des Cannflavines [25]

Il existe dans le *Cannabis Sativa* des flavonoïdes jusqu'ici peu connus, isolés en 1985 par Barrett et al. par une méthode d'HPLC, ils seraient à l'origine des propriétés anti-inflammatoires du Cannabis et sont appelés Cannflavines A et B (figure 14).

Ces flavonoïdes sont présents tant dans les graines que dans toutes les parties de la plante adulte.

Les Cannflavines A et B détiennent des activités anti-inflammatoires potentielles en inhibant les voies des prostaglandines E2 et des leukotrienes de par leur grande lipophilie conférée par leur structure chimique.

Les Cannflavines A et B sont spécifiques du Cannabis et ont un pouvoir anti-inflammatoire 30 fois plus important que l'Aspirine et la dexaméthasone (Barrett, Scutt et Evans, 1986). La cannflavine A n'inhibe pas de manière significative la COX-1 ni la COX-2, évitant ainsi potentiellement les effets indésirables tels que les ulcères gastro-intestinaux, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. [26]

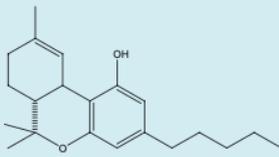
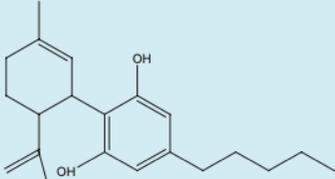
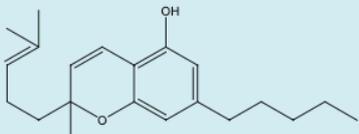
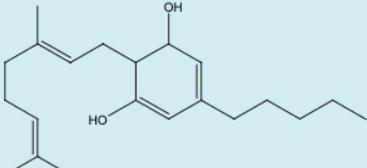
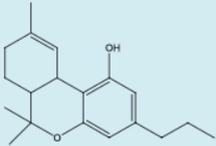
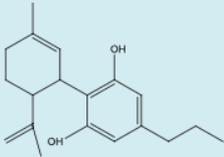
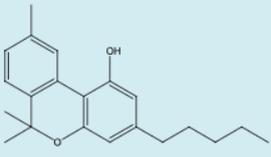
Phytocannabinoid structure	Selected pharmacology (reference)	Synergistic terpenoids
 <p>delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)</p>	<p>Analgesic via CB₁ and CB₂ (Rahn and Hohmann, 2009)</p> <p>Al/antioxidant (Hampson <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>Bronchodilatory (Williams <i>et al.</i>, 1976)</p> <p>↓ Sx. Alzheimer disease (Volicer <i>et al.</i>, 1997; Eubanks <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>Benefit on duodenal ulcers (Douthwaite, 1947)</p> <p>Muscle relaxant (Kavia <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Antipruritic, cholestatic jaundice (Neff <i>et al.</i>, 2002)</p>	<p>Various</p> <p>Limonene <i>et al.</i></p> <p>Pinene</p> <p>Limonene, pinene, linalool</p> <p>Caryophyllene, limonene</p> <p>Linalool?</p> <p>Caryophyllene?</p>
 <p>cannabidiol</p>	<p>Al/antioxidant (Hampson <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>Anti-anxiety via 5-HT_{1A} (Russo <i>et al.</i>, 2005)</p> <p>Anticonvulsant (Jones <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Cytotoxic versus breast cancer (Ligresti <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>↑ adenosine A_{2A} signalling (Carrier <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>Effective versus MRSA (Appendino <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Decreases sebum/sebocytes (Biro <i>et al.</i>, 2009)</p> <p>Treatment of addiction (see text)</p>	<p>Limonene <i>et al.</i></p> <p>Linalool, limonene</p> <p>Linalool</p> <p>Limonene</p> <p>Linalool</p> <p>Pinene</p> <p>Pinene, limonene, linalool</p> <p>Caryophyllene</p>
 <p>cannabichromene</p>	<p>Anti-inflammatory/analgesic (Davis and Hatoum, 1983)</p> <p>Antifungal (EISOhly <i>et al.</i>, 1982)</p> <p>AEA uptake inhibitor (De Petrocellis <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Antidepressant in rodent model (Deyo and Musty, 2003)</p>	<p>Various</p> <p>Caryophyllene oxide</p> <p>–</p> <p>Limonene</p>
 <p>cannabigerol</p>	<p>TRPM8 antagonist prostate cancer (De Petrocellis <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>GABA uptake inhibitor (Banerjee <i>et al.</i>, 1975)</p> <p>Anti-fungal (EISOhly <i>et al.</i>, 1982)</p> <p>Antidepressant rodent model (Musty and Deyo, 2006); and via 5-HT_{1A} antagonism (Cascio <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Analgesic, α-2 adrenergic blockade (Cascio <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>↓ keratinocytes in psoriasis (Wilkinson and Williamson, 2007)</p> <p>Effective versus MRSA (Appendino <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>Cannabis terpenoids</p> <p>Phytol, linalool</p> <p>Caryophyllene oxide</p> <p>Limonene</p> <p>Various</p> <p>adjunctive role?</p> <p>Pinene</p>
 <p>tetrahydrocannabivarin</p>	<p>Al/anti-hyperalgesic (Bolognini <i>et al.</i>, 2010)</p> <p>Treatment of metabolic syndrome (Cawthorne <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Anticonvulsant (Hill <i>et al.</i>, 2010)</p>	<p>Caryophyllene <i>et al.</i> . . .</p> <p>–</p> <p>Linalool</p>
 <p>cannabidivarin</p>	<p>Inhibits diacylglycerol lipase (De Petrocellis <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Anticonvulsant in hippocampus (Hill <i>et al.</i>, 2010)</p>	<p>–</p> <p>Linalool</p>
 <p>cannabinal (CBN)</p>	<p>Sedative (Musty <i>et al.</i>, 1976)</p> <p>Effective versus MRSA (Appendino <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>TRPV2 agonist for burns (Qin <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>↓ keratinocytes in psoriasis (Wilkinson and Williamson, 2007)</p> <p>↓ breast cancer resistance protein (Holland <i>et al.</i>, 2008)</p>	<p>Nerolidol, myrcene</p> <p>Pinene</p> <p>Linalool</p> <p>adjunctive role?</p> <p>Limonene</p>

Figure 15. Résumé des actions synergiques des constituants du *Cannabis Sativa* [16]

VII. PHARMACODYNAMIE DES PHYTOCANNABINOÏDES

Les phytocannabinoïdes, en synergie ou non avec d'autres composants du *Cannabis Sativa* précédemment décrit (figure 15), peuvent montrer de grands intérêts thérapeutique dans la prise en charge de diverses pathologies. Que ce soit des pathologies aiguës ou chroniques, il nous faut comprendre la pharmacologie des molécules qui constituent la plante.

Les phytocannabinoïdes agissent sur un système connu qui est celui des endocannabinoïdes. Identifié au début des années 1990, il a permis la compréhension des actions bénéfiques des phytocannabinoïdes dans l'homéostasie du corps humain.

[27]

A. Le système endocannabinoïde [26-27]

Dans les années 1990, deux récepteurs au cannabinoïde ont été découvert Cannabinoid-Binding receptor 1 et 2 (CB1 et CB2). Cette découverte a été possible dans la recherche de la pharmacologie du THC.

Ils se situent principalement sur les membranes des cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Ils sont aussi présents sur les cellules du cœur, des poumons, de l'intestin, des voies urinaires, de la rate, du système reproducteur et sur les globules blancs. L'existence d'autres récepteurs pourrait être avérée, selon l'avancée des recherches. Selon l'endroit où se trouve le récepteur et selon le cannabinoïde, l'effet peut être très différent.

Des ligands endogènes telles l'anandamide et le 2- ArachidonylGlycérol (2-AG) ont alors été identifié dans la compréhension du fonctionnement de ce système endocannabinoïde.

De façon générale, le système endocannabinoïde comprend :

- Les récepteurs aux cannabinoïdes : CB1 et CB2
- Les endocannabinoïdes : Anandamide et 2-AG
- Les enzymes nécessaires à la biosynthèse et à la dégradation des endocannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est généralisé dans le corps et permet une modulation à large spectre pour assurer l'homéostasie de l'organisme.

B. Les récepteurs aux cannabinoïdes [26-27]

Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G (i/o). Ce sont des protéines composées de sept segments transmembranaires reliés par trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires organisées en un cercle permettant la liaison d'un ligand en son centre.

Le ligand peut être un endocannabinoïde, un phytocannabinoïde ou un cannabinoïde synthétique.

Le récepteur présente une extrémité N-terminale extra-cellulaire qui peut être glycosylée et une extrémité C-terminale intracellulaire qui peut être phosphorylée.

La fixation d'un agoniste sur le site d'action, va induire un changement de conformation du récepteur lui permettant d'entrer en contact avec une protéine G possédant 3 sous-unités (α , β , γ) située sur la face interne de la membrane plasmique. Ce qui va induire la modulation de l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique.

1. Les récepteurs CB1 [28]

Les études d'hybridation in situ et d'immunohistochimie ont montré la distribution généralisée des récepteurs CB1 avec une prédominance au niveau du système nerveux central.

Nous en retrouvons dans l'hippocampe, zone essentielle dans le stockage des informations temporaires. Ce qui pourrait expliquer l'altération de la mémoire à court terme.

Ils sont retrouvés en grande quantité au niveau des tissus nerveux centraux tels :

- Les ganglions de la base, impliqués dans l'ataxie, l'akinésie, l'existence de mouvements involontaires et la perte de contrôle de la motricité volontaire.
- l'amygdale,
- Le bulbe olfactif,
- du cortex cingulaire
- du noyau accumbens.
- du thalamus,
- de l'hypothalamus
- de l'area postrema
- du cervelet expliquant les effets sur la coordination des fonctions motrices et de l'apprentissage moteur.

Dans le système nerveux central, le récepteur CB1 est le plus souvent retrouvé au niveau des terminaisons présynaptiques et des axones.

Nous retrouvons également ce récepteur CB1 de façon généralisée dans le corps auprès des neurones, des leucocytes, des cellules endothéliales, quelques glandes endocrines, du cœur, une partie des appareils reproducteur, urinaire et digestif.

L'activation du récepteur CB1 (figure 16) va activer la protéine G_i qui va inhiber l'Adénylate Cyclase (AC), ce qui va induire une baisse de la concentration cellulaire en Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPC) résultant en l'inhibition de la voie de la Protéine Kinase A (PKA). Donc diminution de la phosphorylation du canal potassique à inactivation rapide, augmentant le courant potassique sortant.

La stimulation du récepteur CB1 entraîne une modulation de la conductance calcique et potassique, par blocage des canaux calciques et potassique voltage-

dépendants de type N et P/Q, ce qui va inhiber la libération de divers neurotransmetteurs par la terminaison pré-synaptique où est située le récepteur CB1. Cette activation peut inhiber les canaux ioniques de type 5-HT3, moduler la production d'oxyde nitrique, modifier la conductance des canaux sodium et activer l'échangeur Na^+ / H^+ . [28]

Lorsqu'un agoniste se fixe sur le récepteur CB1 et l'active, cela peut également entraîner une activation de la voie des MAP (Mitogen-activated proteins) Kinase qui gouverne la transcription de nombreux gènes nécessaires à la réplication de l'ADN et à la mitose. Par exemple, dans l'hippocampe, il a été démontré qu'une activation des récepteurs CB1 sur les terminaisons pré-synaptiques, entraînait l'inhibition de la libération de glutamate et de noradrénaline.

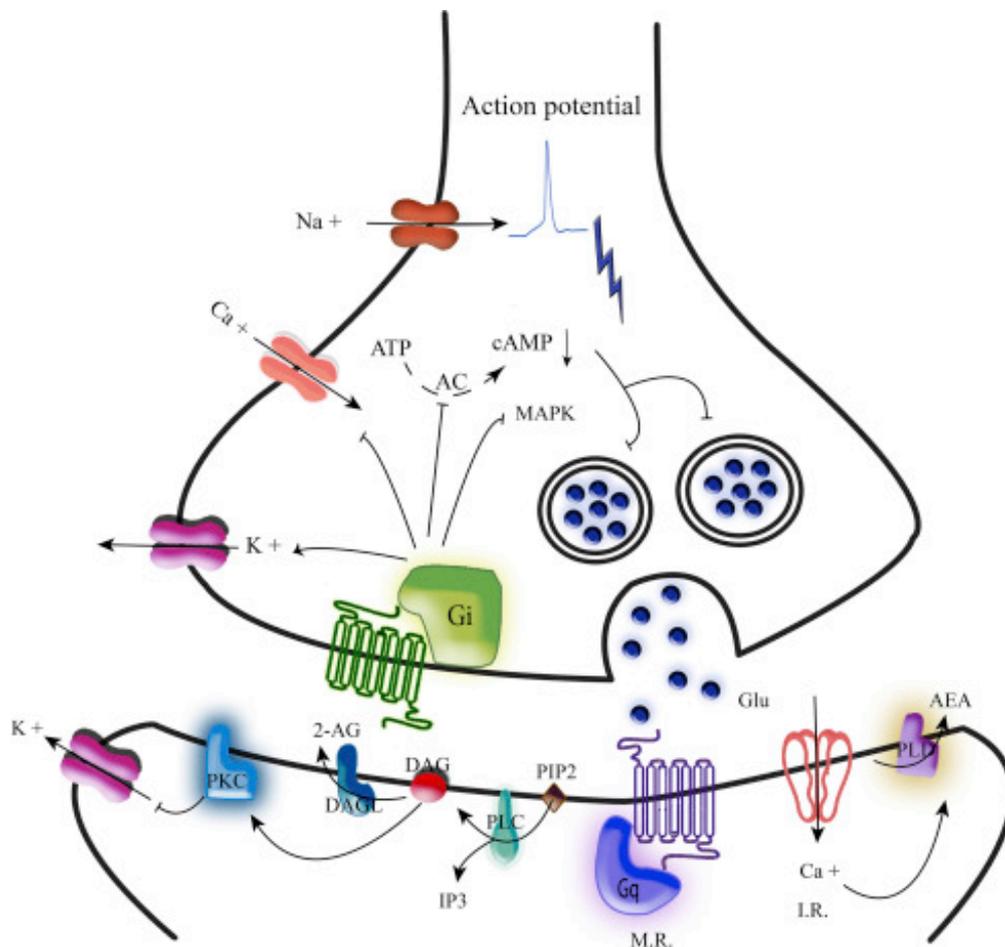


Figure 16. Voie de signalisation du récepteur CB1 [29]

2. Les récepteurs CB2 [28-30]

Les récepteurs CB2 sont largement distribués dans les tissus périphériques, en particulier les tissus immunitaires, ce qui va expliquer leur rôle dans la régulation de la libération des cytokines, de l'apoptose mais aussi dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

Les transcrits du gène du récepteur CB2 ont été retrouvés en majeure partie dans la rate, les amygdales, les cellules B et les cellules tueuses (« natural killer »), ils ont été

également retrouvés au niveau de la moelle osseuse, du thymus, du pancréas, des leucocytes polynucléaires et des cellules T4 et T8 en plus faible quantité.

Contrairement au récepteur CB1, le récepteur CB2 présente plutôt une localisation post-synaptique.

Une fois le récepteur CB2 activé par un agoniste (figure 17), la transduction du signal est la même que celle passant par le récepteur CB1. Selon les études de Felder et al. en 1995; et de Pertwee en 1997, le récepteur CB2 ne va pas interagir avec des canaux calciques ou potassiques voltage-dépendants.

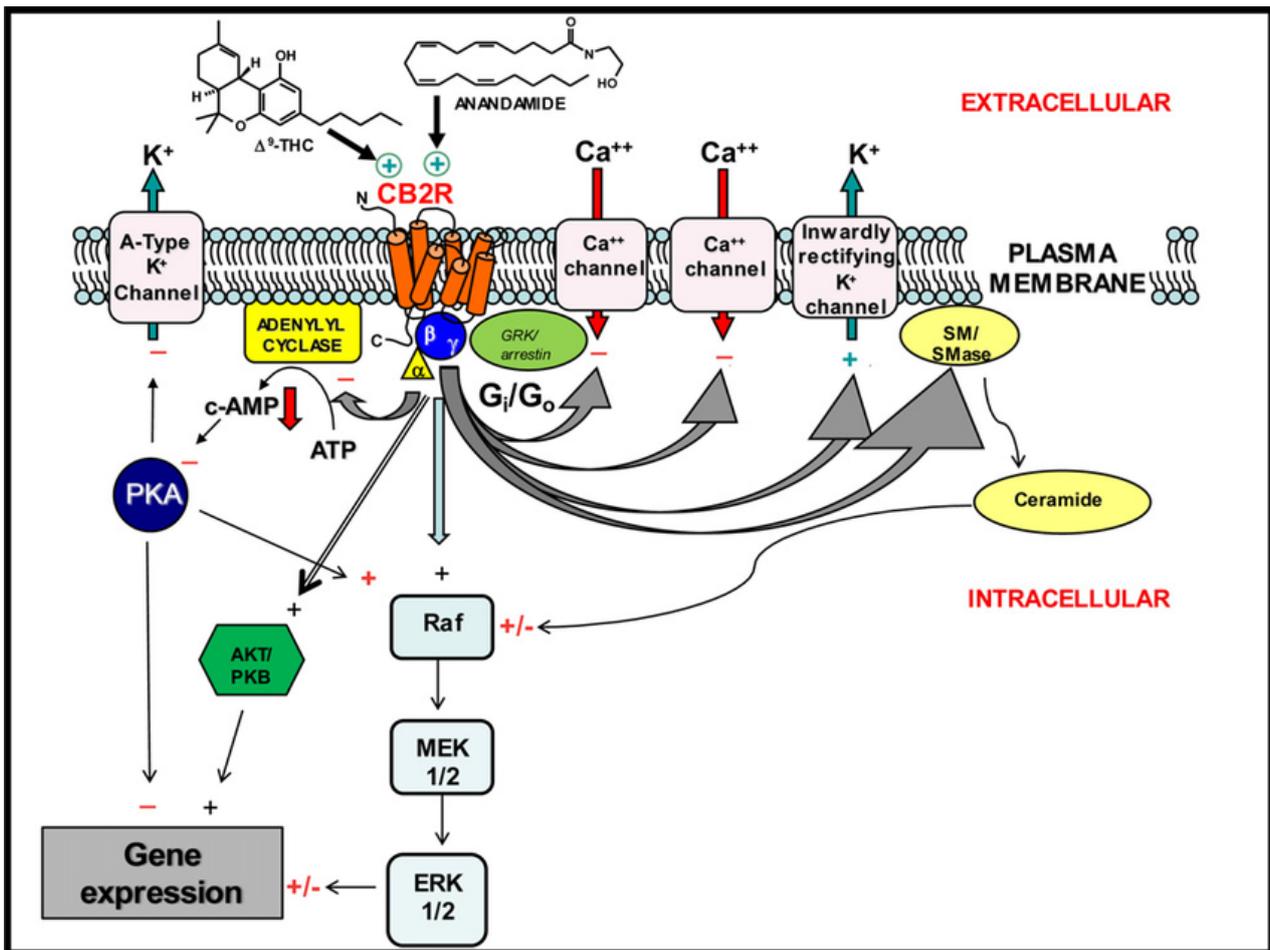


Figure 17. Voie de signalisation du récepteur CB2 [30]

3. Les endocannabinoïdes (eCB)[27-30]

Un endocannabinoïde est une molécule synthétisée « sur demande » par l'organisme suite aux stimuli de différents récepteurs, capable de se lier aux récepteurs cannabinoïdes et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur.

Ce sont des molécules issues de l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires par des enzymes intracellulaire calcium dépendant.

Après leur synthèse, les endocannabinoïdes sont transportés au travers de la membrane plasmique afin de pouvoir interagir avec les sites de liaison présents sur la partie extra-cellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes.

Une fois libérés des cellules post-synaptiques, ils vont se déplacer dans le sens inverse de la transmission synaptique et agir sur les cellules pré-synaptiques.

Les endocannabinoïdes jouent un rôle de messenger extra-cellulaire rétrograde : il s'agit d'une forme de feedback négatif.

Leur nature lipophile fait qu'ils ne peuvent avoir qu'une action locale. Les endocannabinoïdes libérés par une cellule vont agir sur la libération des médiateurs d'une cellule environnante (paracrine) ou de la cellule initiale ayant libéré les endocannabinoïdes (autocrine).

Ces molécules entraînent une diminution de la libération des médiateurs. L'impact de cette diminution va dépendre de la nature du médiateur libéré par la cellule, ce qui va également être dépendant du tissu dans lequel sont exprimés les récepteurs aux cannabinoïdes.

La dégradation des endocannabinoïdes est une étape cruciale car cela va réguler leur activité et la durée de leurs effets.

Cinq endocannabinoïdes ont été identifiés :

- les anandamides comprenant trois éthanols amides dérivant d'acides gras différents :
 - l'anandamide (N-ArachidonylÉthanolAmide), qui possède la meilleure affinité pour les récepteurs CB1 et CB2.
 - le N-docosatétraénoyl éthanol amide
 - le N-homo-linolényl éthanol amide.
- le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG) est un ester de l'acide arachidonique
- le 2-AG Éther (noladine-ether ou 2-AGE) qui est une éther de l'acide arachidonique.

a. L'anandamide (AEA) [27-30-31]

L'anandamide (Figure 18) est le premier endocannabinoïde à être identifié (en 1992, dans le cerveau du cochon) et dont la nomenclature est inspiré du mot sanskrit « ananda » qui signifie bonheur suprême.

Contrairement aux autres médiateurs, l'AEA n'est pas stocké, mais synthétisé et libéré suite à un stimulus physiologique (hausse du calcium intracellulaire ou activation de récepteurs métabotropiques) ou pathologique. C'est un processus calcium dépendant impliquant un remodelage des phospholipides et consistant en l'hydrolyse enzymatique de la N-acyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE) correspondante. L'enzyme catalysant cette réaction est une phospholipase D (PLD) sélective des NAPEs, appelée NAPE-PLD et qui présente des propriétés catalytiques différentes des autres phospholipases.

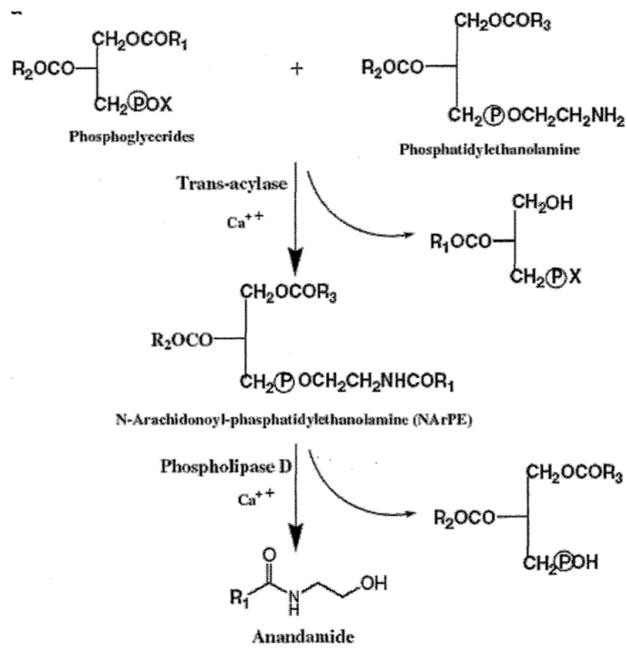


Figure 18. Principale voie de biosynthèse de l'Anandamide [30]

Bien que plusieurs éléments de preuve indiquent que cette voie est celle qui est principalement responsable de la biosynthèse de l'AEA dans les cellules saines, d'autres voies de biosynthèse indépendante de la NAPE-PLD ont été analysée. (Figure 19)

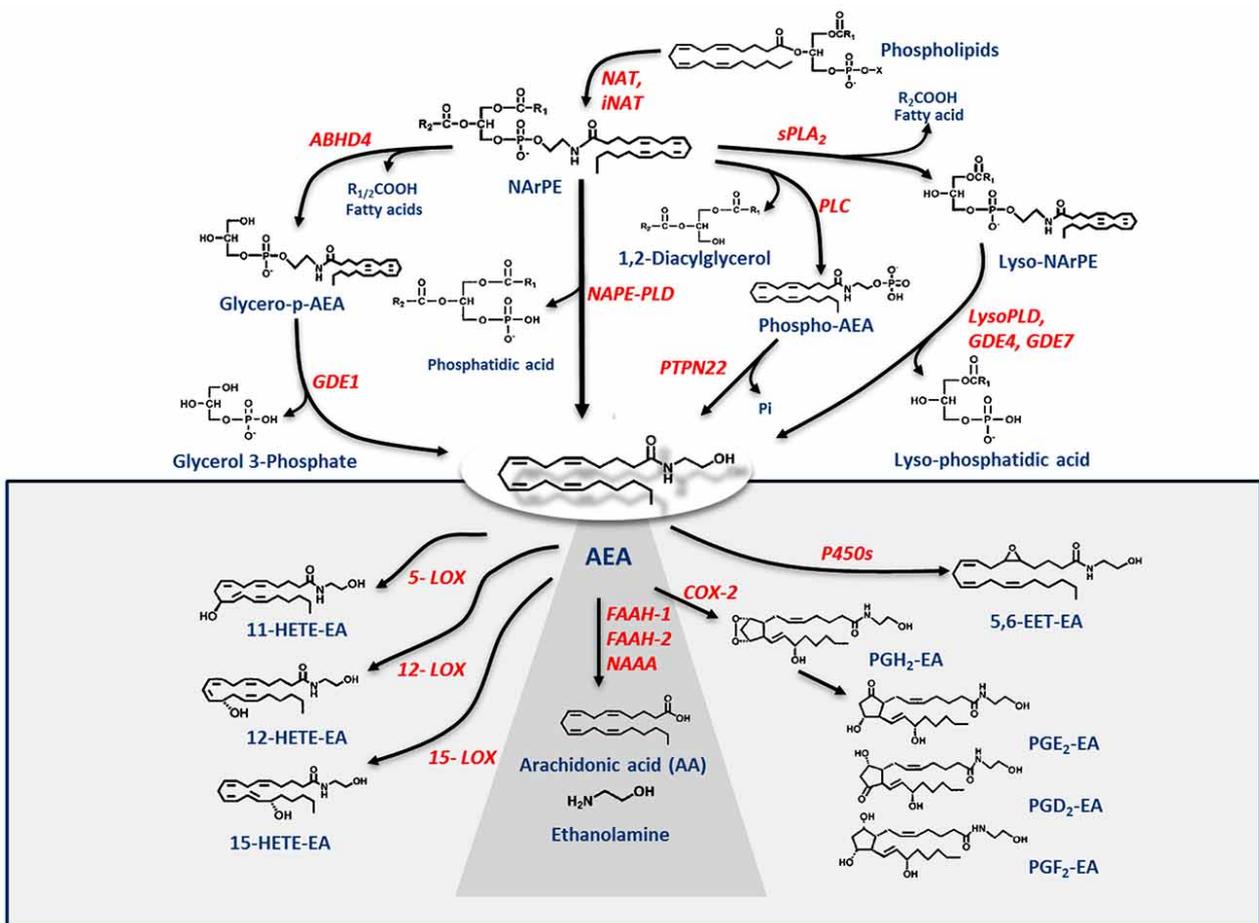


Figure 19. Les autres voies de biosynthèse de l'Anandamide

L'anandamide présente une affinité quatre fois supérieure pour les récepteurs CB1. Nous le retrouvons en forte concentration dans l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex.

Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 : la réponse observée ne sera pas optimale comme pour les agonistes entiers. Il agit comme agoniste entier aux récepteurs vanilloïdes (TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1) donc, contrairement au 2-AG, ses effets ne passent pas exclusivement par des récepteurs aux cannabinoïdes (Figure 20). Seule l'AEA, active le récepteur vanilloïde de type 1 (VR1), un canal cationique non sélectif de la famille des canaux TRP (*transient receptor potential*) impliqués dans la détection de stimulus nocicepteurs et dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et thermique.

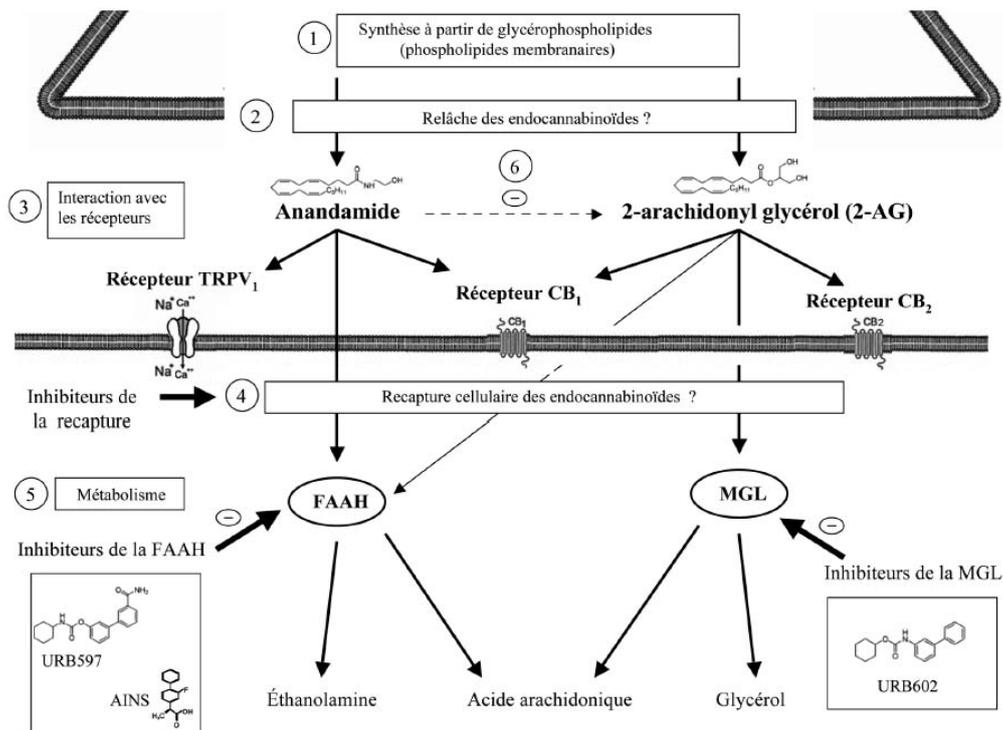


Figure 20. Mécanisme d'action de l'Anandamide et du 2-ArachidonylGlycérol

L'anandamide provoque des effets neuro-comportementaux, anti-inflammatoires, immunomodulateurs et proapoptotiques. En raison du rôle central du facteur nucléaire-kappaB (NF-kappaB) dans le processus inflammatoire et la réponse immunitaire, l'AEA pourrait supprimer l'expression du NF-kappaB.

En effet, il inhibe l'activation de NF-kappaB induite par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha) par inhibition directe de la kinase IkappaB (IKK) beta et, dans une moindre mesure, des sous-unités IKKalpha du complexe kinase inhibiteur kappaB (IkappaB), et que l'inhibition des IKK par l'AEA est corrélée à l'inhibition de la dégradation d'IkappaBalpha, de la liaison de NF-kappaB à l'ADN et de la transcription dépendante de NF-kappaB dans les cellules stimulées par TNFalpha. [31]

b. Le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG) [27-30]

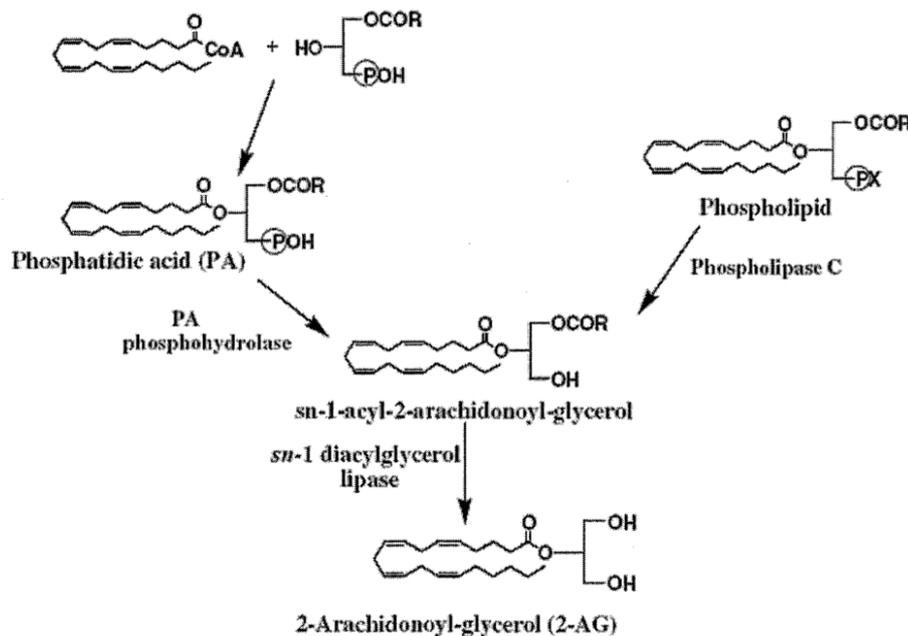


Figure 21. Principale voie de biosynthèse du 2-ArachidonylGlycérol

La synthèse du 2-AG (Figure n°21) se fait à partir du phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate, hydrolysé en 1,2-DiacylGlycérol (DAG) par la PhosphoLipase C (PLC). Ce dernier sera converti en 2-AG par la DAG lipase.

La formation du 2-AG se fait suite à une activité neuronale ou à l'activation de certains récepteurs (à l'acétylcholine par exemple).

Une fois libéré, le 2-AG va pouvoir agir comme un **agoniste entier** et activer complètement les récepteurs CB1 et CB2

Les niveaux de 2-AG sont 170 fois supérieurs à ceux de l'anandamide dans le cerveau mais ses actions sont moins puissantes. Ceci pourrait être expliqué par son effet agoniste entier sur les récepteurs CB2 qui permettent de limiter les effets psycho-actifs faisant suite à l'activation des récepteurs CB1.

C. Voie de signalisation intracellulaire (figure 22) [32, 33]

1. Inhibition de l'adénylate cyclase

L'activation des récepteurs CB1 et CB2 par les endocannabinoïdes conduit à une inhibition de l'adénylate cyclase (2). L'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) sont des agonistes entiers de l'inhibition de l'adénylate cyclase via le CB1. En revanche, seul le 2-AG est agoniste entier au niveau du CB2.

Cette inhibition enzymatique entraîne une diminution de la quantité intracellulaire d'AMPc (principal second messenger intracellulaire), et ainsi une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et une augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine comme la protéine kinase FAK (focal adhesion kinase).

L'inhibition de l'adénylate cyclase est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine G de type Gi/o.

2. Action sur les canaux ioniques [21-33]

Seul le récepteur CB1 inhiberait les canaux calciques de type N, L et Q/P voltage dépendant situé au niveau pré-synaptique et inhibe directement les canaux de type T.

Ces effets sont relativement lents (quelques minutes), réversibles et indépendants de l'inhibition de l'adénylate cyclase.

Ces canaux calciques jouent un rôle dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs.

D'autre part, l'activation des CB1 module, d'une manière dose-dépendante, la sensibilité au voltage des canaux potassiques à inactivation rapide de type A. La sensibilité au voltage se développe alors pour des valeurs du potentiel de membrane plus positives. Cet effet est médié par une protéine G de type Go et se trouve dépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase et donc de l'inhibition de la protéine kinase A.

Ces actions aboutissent à une réduction de la transmission synaptique: l'inhibition de canaux calciques pré-synaptiques entraîne une diminution importante de la libération des neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

3. Activation de la voie des MAP kinases [31-33]

Les MAP Kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Les cannabinoïdes sont capables d'activer cette voie de signalisation et en particulier ERK1 2 (Extracellular signal-related protein kinase). Cette protéine kinase est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et de la synthèse protéique. Cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase.

L'activation par les endoCB de la voie des MAP kinases (*mitogen-activated protein kinases*) déclenche une cascade aboutissant à l'activation de facteurs de transcription multiples, tels que *krox 24*, *c-fos* ou *c-jun*. Deux autres MAP kinases sont activées par les endoCB lors de stress cellulaires : p38-MAPK et *c-jun-N-terminal kinase* (JNK). L'activation de JNK conduit à une apoptose cellulaire, alors que celle de p38-MAPK a des effets neuroprotecteurs, ainsi qu'anti-proliférateurs au niveau de cellules tumorales.

4. Inhibition la voie de signalisation NFKB [31-34]

L'inhibition de l'activation de NF-kappaB induite par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha) par inhibition directe de la kinase IkappaB (IKK) beta et, dans une

moindre mesure, des sous-unités IKKalpha du complexe kinase inhibiteur kappaB (IkappaB), et de la liaison de NF-kappaB à l'ADN et de la transcription dépendante de NF-kappaB dans les cellules stimulées par TNFalpha. [31-36]

L'ensemble de ces voies de transduction est impliqué dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, notamment au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale. Ces cascades intracellulaires modifient également l'activité de facteurs de transcription telle que CREB (cAMP response element-binding) ou EGRI (early growth response gene-1). Ils contrôlent directement l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme. La production des protéines codées par ces gènes se retrouve ainsi augmentée ou diminuée, ce qui modifie le métabolisme de l'organisme.[33]

A l'état basal, le système endocannabinoïde présente une activité extrêmement faible. Seules des conditions physiologiques particulières telles que la privation alimentaire ou les efforts physiques vont permettre l'activation du système.

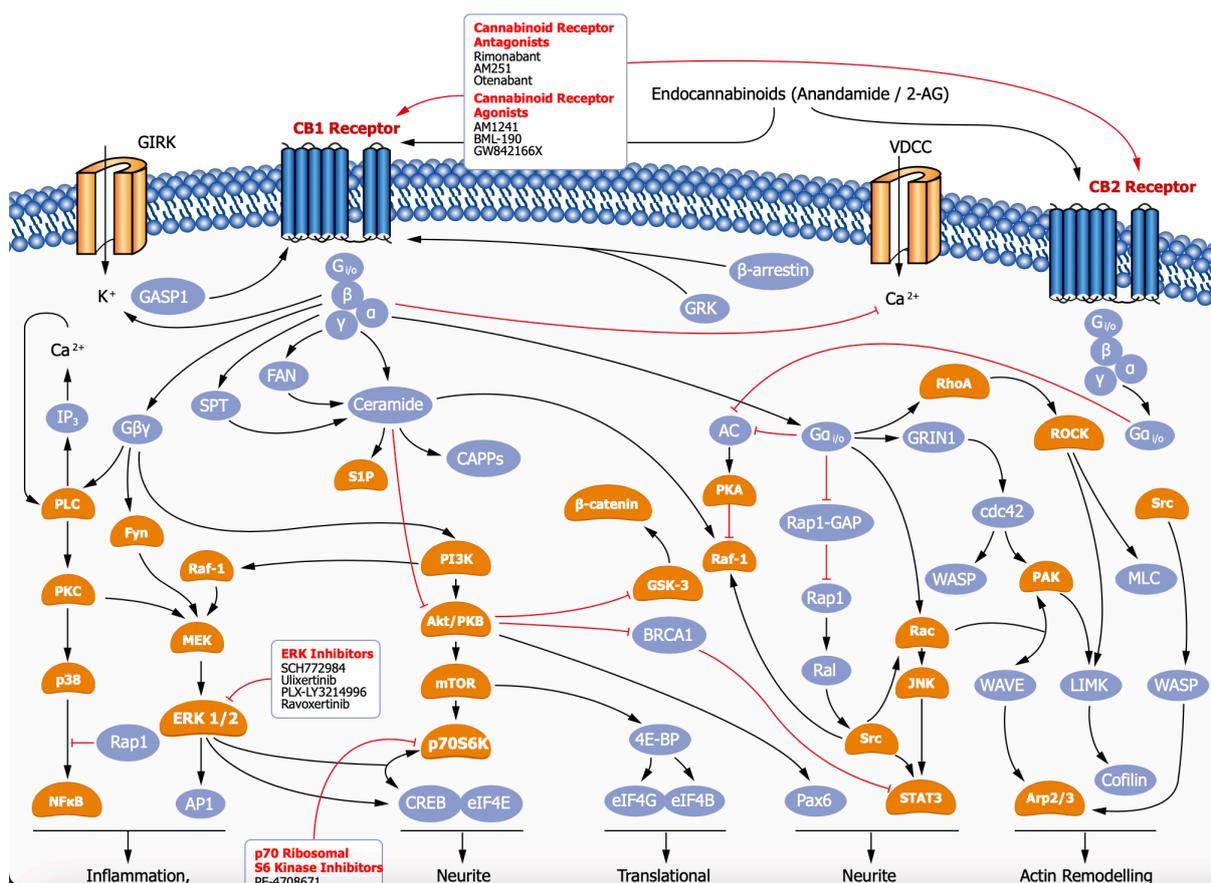


Figure 22. Voie de signalisation intracellulaire par activation ou inhibition des récepteurs cannabinoïdes [35]

D. Régulation du signal [27-30-31]

1. Recapture cellulaire

La nature lipophile des endocannabinoïdes rend leur durée de vie courte dans le milieu extra cellulaire. Cependant, la forte concentration en ce dernier se régulera par une diffusion à travers la membrane plasmique vers le milieu intracellulaire où la concentration est inférieure.

Ce processus doit être facilité par des mécanismes contrôlables et sélectifs comme une protéine de transport membranaire et un système enzymatique intracellulaire capable de réduire rapidement la concentration intracellulaire des endocannabinoïdes .

AEA et 2-AG seraient recaptées par les cellules grâce à un transport facilité sélectif, saturable, appelé «transporteur membranaire des endocannabinoïdes» ou EMT puisqu'il ne serait pas spécifique à l'anandamide.

2. Hydrolyse

L'hydrolyse de l'anandamide et du 2-AG est catalysée par une enzyme intracellulaire, la « fatty acid amide hydrolase » ou FAAH (obtenue par isolement dans le foie d'un rat). Elle transforme l'anandamide en acide arachidonique et éthanolamine, tandis que le 2-AG devient de l'acide arachidonique et du glycerol. (Figure 20)

Il existe d'autres voies pour la dégradation du 2-AG, les monoacylglycerol lipases (MGLs) qui se situe au niveau du neurone pré-synaptique, co-exprimée avec les récepteurs CB1. La MGL du rat interviendrait ainsi dans la dégradation du pool de 2-AG impliqué dans le contrôle rétrograde.

3. Estérification et oxydation (figure 19)

A la différence de l'anandamide, le 2-AG peut être estérifié directement en phosphoglycérides par phosphorylation et/ou acylation de ses deux groupements hydroxyle libres.

L'inactivation de la noladine (2-AGE) se fait également par estérification, le groupement éther ne pouvant pas être hydrolysé enzymatiquement (figure 19). L'oxydation enzymatique du groupement arachidonoyl des endocannabinoïdes est catalysée par des lipoxygénases, cyclooxygénase-2 et des cytochromes p450 oxydases, enzymes de la synthèse des prostaglandines. La NADA et la noladine n'étant pas sensibles à l'hydrolyse enzymatique, cette voie est essentielle à leur dégradation. Ces enzymes transforment l'anandamide et le 2-AG en prostaglandines et éthanolamides correspondantes (prostamides).

La découverte du système endocannabinoïde a permis non seulement de comprendre la pharmacologie des phytocannabinoïdes du *Cannabis Sativa*, mais a également permis de mettre à jour un système central et périphérique dans la régulation du fonctionnement du corps. Un système qui a aidé la compréhension de l'homéostasie.

Avec l'évolution de la législation et la levée de l'interdiction de l'usage du CBD dans les pratiques sportives par l'agence mondiale anti-dopage en 2018, nous avons pu observer la floraison du marché du CBD. [3]

En effet, depuis 2018, une multitude de produits dérivés du Cannabis Sativa ont vu le jour dans les bureaux de tabac et les magasins spécialisés. Que ce soit de l'huile de CBD, de la crème de massage, des compléments alimentaires ou la plante en elle-même (modifiée pour ne posséder qu'un taux résiduel de moins de 0,2% de THC), on retrouve ces produits auprès de la plupart des sportifs.

Que l'on pratique un sport à haut niveau ou de manière occasionnelle, le Cannabis semble trouver sa place dans l'accompagnement de l'exercice physique et aurait plusieurs vertus non négligeables tant dans la préparation aux disciplines que dans la récupération après les efforts.

Les cannabinoïdes permettraient donc un soutien à l'homéostasie avant, pendant et après le sport.

PARTIE 2 :
CANNABIS DANS LE SPORT, QUEL INTERET?

Les bienfaits d'une activité physique ménagée et en dose consciente sur la santé ne sont plus à démontrer de nos jours sur le rallongement de l'espérance de vie. [37]
« Il faut prescrire et intégrer l'activité physique dans le parcours de soins de tous les patients qui présentent une pathologie chronique ». Telle est la conclusion de l'INSERM et du CNRS. [38]

L'activité physique est donc un facteur majeur pour augmenter l'espérance et la qualité de vie. Il permet un meilleur métabolisme des lipides et évite les risques de maladies cardiovasculaires. Il permet également d'augmenter la tolérance au glucose, pour ainsi réduire les risques de diabète de type II et permet d'éviter les surcharges pondérales.

Les sportifs ont donc moins de facteurs de risques pour les maladies chroniques.

Dans un contexte social, le cannabis est la drogue la plus répandue dans de nombreux pays. La prévalence de sa consommation culmine à l'adolescence au début de la vingtaine, puis diminue après la trentaine. Sur la base de ces statistiques, le cannabis dans le sport semble refléter les niveaux d'utilisation récréative signalés dans de nombreux pays.

La consommation de cannabis se retrouve donc à tous les âges, que ce soit pour des sportifs amateurs ou professionnels, elle a été mise à jour par les tests antidopage [39-40].

I. L'UTILISATION DU CANNABIS DANS LE SPORT [41]

A. Epidémiologie

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée en France. En 2017, 44,8 % des adultes âgés de 18 à 64 ans déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie, contre 42,0 % en 2014.

L'usage actuel demeure stable, et concerne 11,0 % des 18-64 ans (15,1 % des hommes et 7,1 % des femmes). Avec des premiers usages qui se déroulent principalement entre 15 et 25 ans et une proportion d'expérimentateurs de cannabis maximale entre 26 et 34 ans pour les deux sexes, l'usage de cannabis demeure avant tout un phénomène générationnel. La consommation actuelle concerne encore les plus jeunes et les hommes (27 % des 18-25 ans, 35 % des hommes et 19 % des femmes de cette tranche d'âge). Si elle diminue ensuite avec l'âge, le profil des consommateurs se diversifie, intégrant désormais des trentenaires et des actifs en emploi. [2]

B. Les sports qui l'ont « adopté »

Sur la base des données de l'AMA, certains sports comme par exemple le Surf avec l'accord de la World Surf League (WSL), les sports de combats rapprochés, le football américain (National Football League, NFL), le basketball avec la North American Premier Basketball League (NAPBL), rapportent des statistiques de consommation de cannabis plus élevées que d'autres, mais il ne semble pas y avoir de modèle d'abus lié au degré de risque inhérent au sport, aux capacités requises pour chaque type de sport ou à la pression psychologique. [1-2-42]

La culture spécifique d'un sport et / ou la décision personnelle de l'athlète semble être la principale motivation de la consommation de cannabis dans le sport.

Cette consommation est surtout récréative chez les jeunes athlètes, elle est poussée par la pression sociale par un effet d'entourage sociale. Chez les athlètes professionnels, les raisons sont différentes. Le cannabis a initialement été inclus dans la liste des substances interdites par l'AMA selon 3 critères décrits dans la section 4 du code mondial anti-dopage. Les critères sont l'amélioration potentielle des performances, le risque pour la santé des athlètes, et la violation de l'esprit du sport.

Ces critères ont donc détourné son utilisation auprès des athlètes en quête de performance en cause du premier critère d'interdiction : l'amélioration potentielle des performances. [40]

Mais une étude récente de la consommation de cannabis chez les athlètes professionnels a conclu qu'il n'y avait aucune preuve de l'amélioration de la performance et que le cannabis pouvait jouer un rôle surtout dans la gestion de la douleur [43].

C. Le Cannabidiol pour les douleurs et l'inflammations des sportifs?

L'absence d'études détaillées sur les différents composés du Cannabis et leurs potentiels thérapeutiques a mené au développement de différentes combinaisons de phytocannabinoïdes dans la prise en charge de l'inflammation et de l'hyperalgésie.

L'hyperalgésie est un phénomène fréquent et inhérent à la pratique sportive. Les sensations douloureuses sont différentes selon les types d'exercices pratiqués. Il existe des douleurs à l'effort, des douleurs suite aux traumatismes aigus et les douleurs chroniques provoquées par le sport. [104, 105]

L'exercice conduit également à une réponse inflammatoire robuste principalement caractérisée par la mobilisation des leucocytes et une augmentation des médiateurs inflammatoires circulants produits par les cellules immunitaires et directement à partir du tissu musculaire actif. Bien que la pratique d'une activité modérée puisse améliorer le niveau de vie et la fonction immunitaire au-dessus des niveaux sédentaires, des quantités excessives d'exercices prolongées et de haute intensité peuvent altérer la fonction immunitaire. [128]

Des formulations à base de Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), de Cannabidiol (CBD) ou d'une combinaison des deux (COMBO) ont permis de mieux comprendre leurs effets. Le THC et le COMBO ont considérablement amélioré la douleur neurogène et chronique, les spasmes musculaires, le sommeil et l'appétit [44-45].

Malheureusement, le THC montre des effets indésirables importants, notamment la sédation, l'augmentation de la fréquence cardiaque, les étourdissements et les nausées [43-46].

Le CBD est alors considéré comme une alternative viable au THC en raison de ses propriétés non psychoactives et de son efficacité dans plusieurs conditions médicales [46]. Il est principalement reconnu efficace contre les troubles épileptiques, la douleur, les spasmes et l'anxiété [47].

De plus, sa détection lors des tests de dépistage de drogues et de produits antidopant n'entraîne pas de sanction pénale.

II. OBTENTION DU CANNABIDIOL ET SES GALENIQUES

Plusieurs formulations existent face à la flambée du commerce du Cannabidiol. On retrouve notamment des produits dits « CBD à spectre complet » et des « isolats de CBD ».

Selon les méthodes d'extraction utilisées, l'huile de CBD obtenue à partir du Cannabis Sativa peut contenir d'autres composés trouvés dans la plante. C'est ce qu'on appelle le « CBD à spectre complet ». Il contient non seulement d'autres phytocannabinoïdes, mais aussi des terpènes (responsables des saveurs, des arômes) et des flavonoïdes.

L'isolat de CBD est un concentré qui ne contient que du CBD et aucun autre composant de la plante. Bien que la pureté de l'isolat de CBD puisse être contrôlée, certaines preuves suggèrent que le CBD à spectre complet favorise un « effet synergique » (figure 15); c'est-à-dire que les composés d'un extrait de chanvre à spectre complet agissent ensemble pour favoriser les effets bénéfiques thérapeutiques. [48]

A. Les modes d'extraction du Cannabidiol [49]

Afin de fabriquer des produits finis purs, le CBD doit d'abord être soigneusement extrait et conservé de la plante de chanvre. Le maintien de la qualité et de la pureté est essentiel pour créer un produit CBD qualitatif (figure 23).

Il existe plusieurs méthodes pour extraire le CBD de la plante de chanvre de la plus simple à la plus complexe selon la qualité et la concentration du CBD dans le produit fini:

- Extraction par solvant
- Extraction en phase huileuse
- Distillation

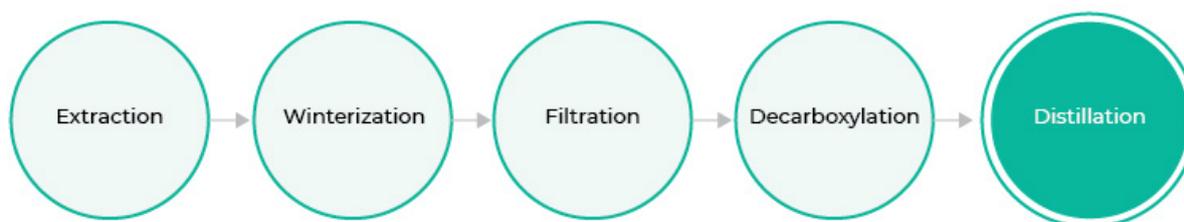


Figure 23. Schéma des étapes d'extraction du CBD [51]

1. Extraction par solvant

Le *Cannabis Sativa* est trempé dans le solvant. Généralement de l'éthanol, ou un hydrocarbure comme le butane ou le propane. Le mélange résultant contient les cannabinoïdes et d'autres composés utiles tels que les terpènes. Il est ensuite filtré et la majorité du solvant est éliminée. Une purge finale de tout solvant restant est effectuée, laissant un extrait de CBD concentrée.

2. Extraction en phase huileuse

Les «solvants huileux naturels», comme l'huile d'olive, sont également utilisés pour l'extraction du CBD.

Le chanvre brut est chauffé à une température spécifique (décarboxylé) puis ajouté à l'huile et chauffé à nouveau pour extraire les cannabinoïdes. L'huile d'olive ne s'évapore pas comme l'éthanol ou les solvants hydrocarbonés, de sorte que le produit final ne sera pas aussi concentré et sera davantage une huile infusée de CBD au lieu d'un extrait concentré.

3. Distillation [50-51]

La distillation repose sur une compréhension des différentes températures d'ébullition ou de vaporisation des différents composants, des extraits de cannabis et de chanvre.

Par exemple, le THC bout à 155 ° C, donc s'évapore avant le CBD qui bout à 165 ° C. La plupart des terpènes s'évaporent à des températures plus basses, tandis que la plupart des cannabinoïdes mineurs bouillent à des températures plus élevées. Les graisses et les cires et autres composés indésirables bouillent encore à des températures plus élevées, mais ces températures peuvent également produire des composés indésirables tels que le benzène.

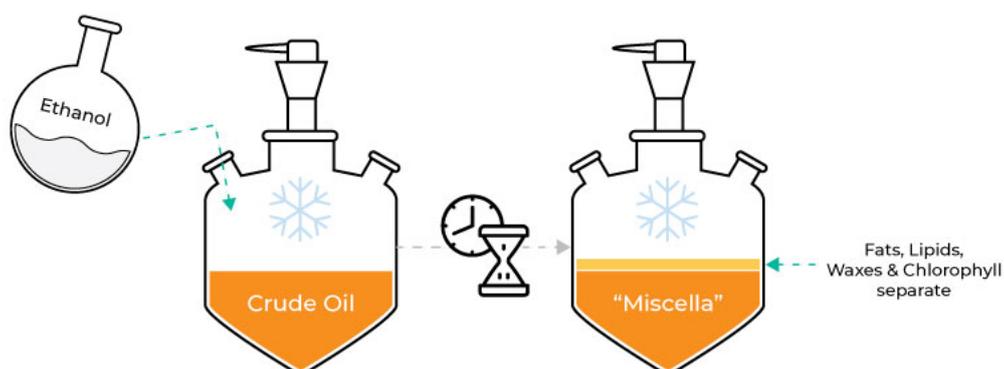


Figure 24. Ajout d'éthanol au distillat pour le purifier de toutes cires, graisses ou extrait de chlorophylles pour obtenir le Miscella.

Pour éviter cela, la distillation du CBD est effectuée sous un vide poussé permettant d'utiliser des températures beaucoup plus basses - de 0 °C à 100 °C, ce qui ne provoquera pas de brûlure ou d'autres processus chimiques toxiques. Ce procédé s'appelle la « winterization ». Il permet entre autres d'enlever les cires, les graisses et la

chlorophylle de l'extrait (figure 24). On obtient donc un « miscella » contenant les phytocannabinoides.

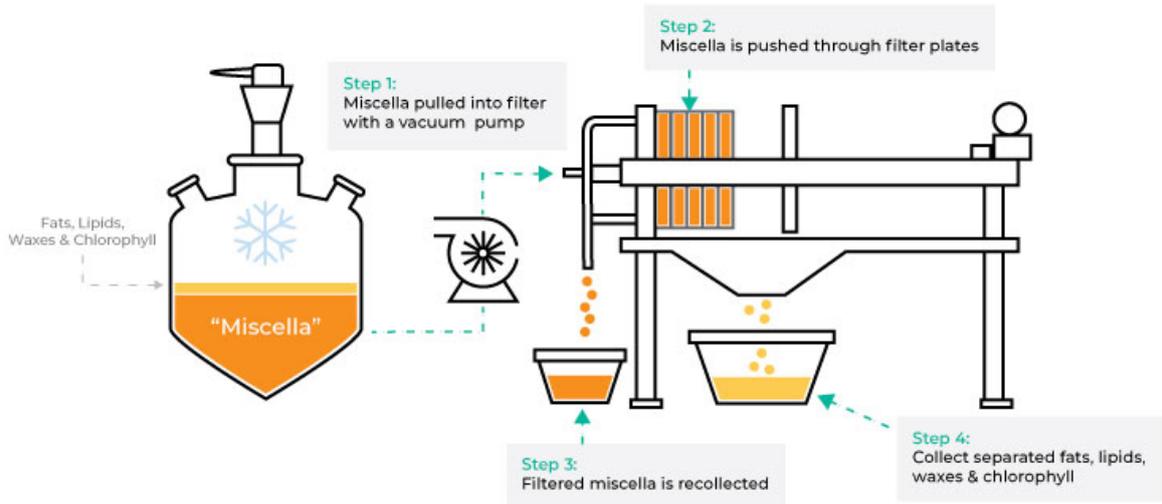


Figure 25. Filtration du mélange pour ne recueillir que le Miscella

Le distillat de CBD obtenue contient généralement 80 à 90% ou plus de CBD et se présente sous la forme d'un liquide ambré doré et très visqueux (figure 25). Il cristallise facilement et se présente donc normalement sous la forme d'un solide blanc cireux ou cristallin à température ambiante. Il contient cependant du THC mais doit avoir un taux résiduel de 0,2%. Cela permet donc d'avoir un « CBD à spectre complet ».

Par exemple, une fleur de chanvre à 10% CBD de bonne qualité qui contient 0,3% de THC produira généralement une huile de CBD avec 50% + CBD et 1,5% + THC. La distillation de cette huile produira un distillat de CBD de > 80% de CBD et > 2% de THC.

Ce peut être problématique lors de la commercialisation et de la distribution du produit. Le distillat de CBD est souvent dilué avec de l'éthanol, du MCT ou du glycérol pour maintenir le THC total en dessous de 0,3% et garantir le respect des limites réglementaires légales.



Figure 26. Décarboxylation du miscella pour activer les formes acides des cannabinoides

Afin d'obtenir une teneur optimale en CBD, la décarboxylation est une étape importante avant la distillation. Le processus de décarboxylation consiste à éliminer l'acide carboxylique et le CO₂ des cannabinoïdes présents dans l'extrait de cannabis. La conversion du cannabinoïde acide en sa forme neutre garantit que le produit final contient tous les nombreux avantages que le cannabinoïde a à offrir (figure 26). Le processus de décarboxylation est réalisé par l'application de chaleur.

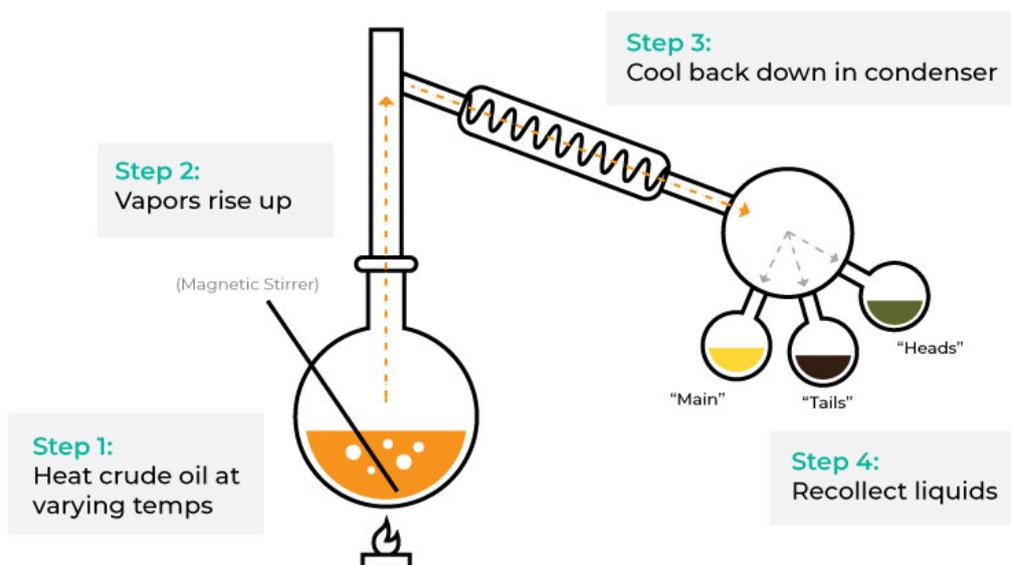


Figure 27. Distillation

L'étape de distillation (figure 27) permettra de séparer les cannabinoïdes (Main) de tous les autres composants restant de l'extrait du Cannabis Sativa, à savoir des terpènes, des substances volatiles et des cannabinoïdes à point d'ébullition élevé (Heads et Tails).

Le Cannabidiol et le Δ 9-tétrahydrocannabinol ayant des points d'ébullitions plutôt proches, une dernière étape de chromatographie permettra d'obtenir un produit contenant que du CBD pure. [51]

B. Galénique du Cannabidiol (figure 28)

Un large éventail de produits à base de Cannabidiol (CBD) est disponible (figure 28) à la consommation[48]. Les différents produits les plus populaires sont :

- Les Huiles de CBD
- Les Teintures sublinguales
- Les produits comestibles CBD comme les gâteaux, les bonbons.
- Concentrés de vapotage. Tels que les huiles et les cires de CBD qui peuvent être utilisées avec un appareil électronique pour vaporiser et inhaler le produit.
- Topiques CBD: comprennent les gels, les crèmes et les sprays pour les courbatures et les douleurs. Ces produits sont placés directement sur la peau pour cibler une région localisée du corps.
- Capsules et gélules: De nombreux patients qui ont des convulsions ou des problèmes digestifs prennent des capsules ou des pilules de CBD pour traiter leurs affections.



Figure 28. présentation des différentes formes galéniques existante du CBD

Le mode de diffusion de CBD dans l'organisme le plus rapide est par voie sublinguale (huile), suivi par l'inhalation (plante telle qu'elle, résine ou en E-liquide) et enfin l'ingestion (gâteaux, bonbons, etc).

1. L'huile de Cannabidiol

Il existe 3 types d'huiles de CBD.

- l'huile de cannabidiol isolé contenant des cristaux de CBD.
- l'huile à large spectre, obtenu par distillation d'huile de chanvre pur.
- l'huile à spectre complet est l'huile CBD la plus intéressante. Elle contient tous les composés de la plante comme des terpènes, des vitamines A, B, C et E ainsi que des oméga 3 et 6, des flavonoïdes. Tous ces composants de l'huile de CBD full spectrum agissent en synergie pour accentuer les effets recherchés (figure 15).

La consommation se fait de façon sublinguale, le CBD est très rapidement absorbé par les muqueuses orales. Il est aussi possible d'avaler l'huile de CBD qui sera alors assimilée par le tube digestif.

2. Le Cannabidiol en cuisine

L'huile de CBD ou les fleurs de CBD entrent dans la composition de nombreuses recettes de cuisine, plats ou boissons. L'intérêt du cannabidiol en cuisine est qu'il se diffuse lentement dans l'organisme pour un effet « doux » à long terme.

Dans le commerce un grand choix de produits alimentaires au CBD, du chewing-gum aux bonbons en passant par les plats préparés, les gâteaux ou les boissons au cannabidiol.

3. Les e-liquides Cannabidiol

Les e-liquides contenant du CBD sont de plus en plus populaires et répandus. Vapoter du CBD est une manière de profiter de l'effet relaxant de la molécule sans pour autant nécessiter de vapoteur sophistiqué ou coûteux. L'inhalation du CBD par vapotage favorise de plus l'absorption de la molécule active par l'organisme.

L'absorption du CBD par l'organisme étant plus lente que celle de la nicotine, il faudra vapoter plus longtemps pour en ressentir les effets.

4. La résine Cannabidiol

La résine CBD est l'une des formes traditionnelles du chanvre les plus connues. Elle peut se consommer en infusion ou dans des recettes de cuisine. Il est également possible de consommer la résine CBD par vaporisation ou inhalation.

5. Les gélules Cannabidiol

Cette forme de CBD permet un dosage précis et est très facilement assimilable. Le CBD en capsule est en effet libéré dans l'estomac pour une absorption rapide et efficace par la muqueuse digestive. Cette forme de CBD est souvent favorisée par les personnes qui cherchent des compléments alimentaires pour soulager des douleurs.

III. ENJEU PHARMACOLOGIQUE POUR LE SPORTIF [52].

Contrairement au THC qui possède des effets psychoactifs, le CBD lui semble n'avoir aucune contrainte en son utilisation. C'est pourquoi, depuis 2019, le marché du CBD a fleuri. On retrouve donc des produits alimentaires (bonbons, gâteaux), des huiles, des teintures mères, la plante en elle-même avec des doses de CBD différentes à destination de fumigation etc..

Le CBD n'est pas un agoniste de CB1 comme le THC, bien qu'il puisse agir comme un modulateur allostérique négatif (NAM). Le THC agit également comme un agoniste du CB2 (le récepteur cannabinoïde de type 2) [28, 30] et il y a de nouvelles preuves que le CBD fonctionne comme un agoniste partiel sur ce site.

CB2 est principalement localisé sur les cellules du système immunitaire, mais est également exprimé dans le système cardiovasculaire, le tube digestif, les os, le foie, le tissu adipeux et les organes reproducteurs. Le CBD peut également influencer le système endocannabinoïde directement via l'inhibition de l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH), ce qui entraîne une augmentation des concentrations cérébrales et plasmatiques d'Anandamide, qui agit comme un agoniste partiel au CB1 et au CB2, augmentant ainsi le tonus endocannabinoïde. Des augmentations du tonus endocannabinoïdes peuvent également survenir en raison de l'inhibition d'Anandamide par le CBD via des effets sur les protéines de liaison aux acides gras.

A des concentrations $\leq 10 \mu\text{M}$, il a été rapporté que le CBD interagissait avec le récepteur de la sérotonine 1A [5-HT_{1A}], le récepteur couplé à la protéine G orpheline 55, ainsi que les récepteurs activés par la glycine, les opioïdes et les peroxysomes, divers canaux ioniques (par exemple le canal TRPV1 et d'autres canaux vanilloïdes) et diverses enzymes (par exemple cyclooxygénase (COX) 1 et COX2, enzymes du cytochrome P450). Le CBD possède également des propriétés antioxydantes. [16, 17, 18, 22, 26]

A. Action anti-inflammatoire sur le muscle

Le CBD permettrait une meilleure préparation physique, notamment face au dommage musculaire qu'induisent les exercices. Il permettrait également de protéger les neurones. L'exercice, en particulier lorsqu'il est intense, peut causer des dommages ultrastructuraux aux muscles squelettiques et à la matrice extracellulaire environnante [53-54].

Ces lésions altèrent la fonction du/des muscle(s) et déclenchent une réponse inflammatoire. Alors que l'inflammation fait partie du processus de réparation, de la régénération et de l'adaptation à la lésion, une inflammation excessive peut contribuer à des douleurs musculaires prolongées et à une récupération fonctionnelle retardée [55-56]. Le CBD module les processus inflammatoires [57]. Dans certains modèles pré-cliniques d'inflammation aiguë, il a été rapporté que le CBD atténue l'accumulation de cellules immunitaires (par ex. Neutrophiles, lymphocytes macrophages), stimule la production de cytokines anti-inflammatoires (par ex. IL-4, IL-10) et inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) et des espèces d'oxygène réactives [58]

Des effets anti-inflammatoires sont généralement observés à des doses plus élevées de CBD in vivo (par exemple $\geq 10 \text{ mg/kg}$, i.p.); bien que des doses plus faibles (par exemple $\sim 1,5 \text{ mg/kg}$, i.p.) aient indiqué une efficacité dans certaines études [59].

En terme d'inflammation spécifiques du muscle, une étude pré-clinique a étudié l'effet du CBD à forte dose (c'est-à-dire 60 mg/kg/j , ip) sur la transcription et la synthèse de marqueurs pro-inflammatoires (c'est-à-dire récepteurs à IL-6, TNF- α , TNF- β 1 et oxyde nitrique synthase inductible) dans le gastrocnémien et le diaphragme de souris MDX dystrophiques (un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne). Le CBD a atténué l'expression de l'ARNm de chaque marqueur et réduit les concentrations plasmatiques d'IL-6 et de TNF α .

Des améliorations de la force musculaire et de la coordination, ainsi que des réductions de la dégénérescence tissulaire, ont également été signalées à cette dose.

Des doses plus faibles, mais toujours relativement élevées, de CBD ($20\text{--}40 \text{ mg/kg/j}$, i.p.) n'ont présenté aucun avantage fonctionnel [60].

B. Neuroprotection cérébrale

La commotion cérébrale est une forme distincte de lésion cérébrale traumatique légère (LCTL) dans laquelle une force biomécanique perturbe temporairement le fonctionnement du cerveau, provoquant des signes et des symptômes neurologiques,

cognitifs et comportementaux. Des blessures similaires qui ne produisent pas de signes ou de symptômes manifestes (aigus) sont appelées «sous-commotion cérébrale» [61].

Dans la LCTL, la blessure se produit en raison de la force biomécanique; la lésion secondaire est alors maintenue par une cascade complexe d'événements, y compris l'hypoxie ischémique, œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalie. Ces processus sont, à leur tour, liés à un certain nombre de changements neurochimiques néfastes, notamment l'excitotoxicité du glutamate, la perturbation de l'homéostasie cellulaire du calcium, la dépolarisation excessive de la membrane, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation, l'augmentation des radicaux libres et de la peroxydation lipidique et l'apoptose. Bien que la lésion primaire ne soit pas traitable, les interventions qui atténuent les séquelles secondaires sont susceptibles d'être bénéfiques [62].

Une seule étude a étudié les effets biochimiques et neuro-psychologiques du CBD dans un modèle animal de la LCTL. Les souris C57BL/6 ont reçu un traitement chronique au CBD (3 µg/j, oral) 1 à 14 et 50 à 60 jours après une attaque cérébrale. Le CBD a atténué le comportement (par exemple, anxieux et agressif, de type dépressif, liés à la douleur) et a normalisé les concentrations de glutamate extra-cellulaire, de D-aspartate et le GABA dans le cortex pré-frontal médian, et donc une réduction de l'excitotoxicité [63].

D'autres études précliniques ont étudié l'impact du CBD sur différents modèles animaux de lésions neuronales aiguës, en particulier l'Hypoxie Ischémique Cérébrale Aiguë (HICA). Certains chercheurs ont observé une neuroprotection à différentes doses (par exemple 1 mg/kg en intra-veineuse, 1 mg/kg-1 en sous-cutané et 5 mg/kg en intrapéritonéal) chez les porcelets et les rats.

Lorsqu'il est administré de manière chronique ou répétée dans un court laps de temps à proximité de la crise hypoxique, le CBD semble être neuroprotecteur. L'initiation du traitement au CBD plusieurs jours avant l'HI, peu de temps avant et / ou post-HI, et jusqu'à 3 jours après HICA semble être plus efficace qu'une intervention aiguë. Bien que la dose «pré-incident» puisse également être bénéfique, cela obligerait les patients à risque de LCTL à utiliser le CBD de manière chronique à titre prophylactique.

Le(s) mécanisme(s) précis sous-tendant les effets neuroprotecteurs du CBD ne sont pas complètement compris [64], mais peuvent impliquer une diminution de l'inflammation, du stress oxydatif et de l'excitotoxicité [65, 66] et augmentation de la neurogenèse [67]. Des études pré-cliniques ont également démontré les effets bénéfiques du CBD dans d'autres modèles animaux de neuro-dégénérescence sur des modèles transgéniques de la maladie d'Alzheimer [68, 69].

C. Antalgique sur douleur nociceptive et neuropathique

Une douleur persistante est fréquente chez les athlètes. La douleur nociceptive, qui comprend la douleur inflammatoire, survient généralement avec des lésions tissulaires; alors que la douleur neuropathique résulte généralement d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux somatosensoriel [70].

Des essais cliniques portant sur les effets combinés du Δ9-THC et du CBD (par exemple Sativex®) sur la douleur neuropathique chronique ont donné des résultats prometteurs. Cependant, les effets thérapeutiques du CBD administré seul ont reçu une

attention clinique limitée. la plupart des études pré-cliniques ont observé un effet analgésique significatif du CBD, bien qu'un peu moins prononcé que les effets du $\Delta 9$ -THC (par exemple, g de Hedges = 0,8 vs 1,8) ou de la gabapentine (par exemple, g de Hedges = 2,0), un agent couramment utilisé pour traiter la douleur neuropathique. [71-72]

Il a également été rapporté que le co-traitement par la capsazépine atténue l'analgésie induite par le CBD, ce qui suggère que l'effet peut être compensé, au moins en partie, par le canal TRPV1 [72]. Ce mécanisme est remarquable car des études ont impliqué le TRPV1 dans le développement de l'hyperalgésie mécanique induite par l'inflammation musculaire

Il est important de reconnaître que l'effet analgésique du CBD dépend probablement de plusieurs facteurs, y compris la dose de traitement et le type de douleur impliquée. En effet, de faibles doses de CBD (par exemple ≤ 1 mg/kg, i.p.) n'atténuent pas systématiquement la douleur; tandis que des doses plus élevées s'avèrent parfois plus [71], et parfois moins [73], efficaces que des doses modérées dans les études précliniques. Cela souligne l'importance de déterminer une dose thérapeutique de CBD dans l'analgésie.

D. Anti-inflammatoire sur le tractus gastro-intestinal

Alors que l'exercice augmente l'apport sanguin aux muscles squelettiques actifs, au système cardio-pulmonaire et à la peau, d'autres organes et tissus, y compris le tractus gastro-intestinal, subissent une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments. Si l'exercice est prolongé (par exemple >40 min), cette «ischémie gastro-intestinale», ainsi que l'inflammation et le stress oxydatif qui accompagnent la reperfusion, peuvent compromettre l'intégrité épithéliale. De tels effets peuvent avoir une influence négative sur la performance à l'exercice et la récupération après l'effort en raison d'une détresse gastro-intestinale (par ex. Nausées, vomissements, angor abdominal, diarrhée sanglante) et d'une diminution de l'absorption nutritionnelle [74].

Le CBD a démontré certains effets qui peuvent être intéressants pour la gestion des lésions gastro-intestinales induites par l'exercice. Par exemple, des études pré-cliniques ont montré que le CBD (par exemple 0,01–10 mg/kg en iv ou 10 mg/kg en ip) peut atténuer les lésions tissulaires (par exemple réduire la nécrose, les concentrations sanguines des marqueurs de lésions tissulaires et inflammation) induite par une ischémie-reperfusion périphérique aiguë (par exemple, rein, myocarde, foie) et colite [75] in vivo; bienfaits généralement attribués à ses effets antioxydants et anti-inflammatoires signalés. Il est également intéressant de noter que le CBD (1–100 μ M) rétablit la perméabilité intestinale in vitro après stimuli pro-inflammatoires (par exemple interféron-gamma, TNF- α) [76].

E. Santé osseuse

Si les effets bénéfiques de l'exercice sur la santé osseuse sont bien établis [77], d'autres facteurs dans le contexte sportif (par exemple, blessures traumatiques, fatigue)

peuvent causer ou contribuer à une diminution de la santé osseuse et au développement de fractures. Le CBD peut inhiber l'expression de RANK et RANK-L pour supprimer la résorption osseuse et diminuer la production de pro-cytokines inflammatoires (par exemple IL-1 β , TNF- α) sur le site de la lésion [78].

F. Fonctions cardiovasculaires (CV) et métaboliques

Un certain nombre d'études ont mesuré les réponses CV au CBD (à une dose de 100–1200 mg) chez l'homme et, dans l'ensemble, il semble que la fréquence cardiaque (FC) au repos ne soit pas affectée [79]. Cependant, certaines preuves suggèrent que le CBD (600 mg) réduit la Tension Artérielle Systolique au repos (par exemple –6 mmHg)

En bref, il a été rapporté qu'un traitement in vitro au CBD (c'est-à-dire une exposition ≤ 2 h à 1–10 μ M) induit une vasorelaxation à l'acétylcholine dans des artères isolées pré-contractées de rats [80]. Une étude récente a également montré que le traitement in vitro au CBD (c'est-à-dire une exposition ≤ 2 h à 10 μ M) induisait une vasorelaxation d'environ 40% dans des artères mésentériques humaines atteintes de diverses pathologies (par exemple, cancer, MICI, diabète de type 2 [DT2]).

Des études sur le CBD en condition de stress ont également montré une diminution de la FC et de la TA (TA –3,5 mmHg ; IC à 95% –5,2, –1,9; I2 = 73%; HR –16 mmHg; IC à 95% –26, –6; I2 = 92%).[79]

G. Thermoregulation

Les mécanismes de la thermorégulation jouent un rôle central dans le maintien de l'homéostasie pendant l'exercice; tout traitement ou condition qui modifie la température corporelle centrale (TC), a donc le potentiel d'avoir un impact sur la performance de l'exercice.

L'effet du CBD sur le TC a été étudié chez les rongeurs [81]. L'étude la plus récemment publiée a révélé que le CBD (100 mg · mL⁻¹, 30 min vaporisé; rats Wistar) réduisait le TC (–1,0 ° C) 60 à 90 min après l'inhalation chez les animaux au repos [96]. En revanche, Long et al. [118] ont rapporté un effet hyperthermique (+2,0 ° C) 30 min après le traitement (1 et 10 mg/kg en ip sur souris C57BL/6JArc) au cours d'une expérience de dosage chronique, bien que cette réponse n'a été observée que par intermittence au cours d'un protocole de 21 jours (par exemple ~ 8% du total des mesures).

La régulation de la TC par le CBD semble dose dépendante, une exposition à de faibles doses peut induire une hyper-thermie [168] et des doses élevées peuvent engendrer une hypothermie. Ces effets semblent être médié par CB1 [82]

H. Apport alimentaire

Un apport adéquat en énergie et en nutriments est essentiel pour soutenir un entraînement, une récupération et une performance athlétique optimale.

Diverses études pré-cliniques ont étudié l'effet du CBD sur le comportement alimentaire des rongeurs [83-84]. Les essais ont montré une diminution de l'appétit à forte dose de CBD.

Une revue récente sur l'homme a également rapporté que les personnes épileptiques recevant du CBD (5–20 mg/kg/jour) étaient plus susceptibles de présenter une diminution de l'appétit que celles recevant un placebo (c.-à-d. ~ 20 contre 5% des patients).

I. Maladies et infections

Certaines recherches suggèrent que les athlètes subissent une diminution de l'immunité et risquent de développer des maladies aiguës (en particulier des infections des voies respiratoires supérieures) pendant les périodes d'entraînement et de compétition. Ce phénomène a été attribué à divers facteurs tels que l'augmentation du stress psychologique, le manque de sommeil, les voyages long-courriers, l'exposition à des environnements extrêmes (par exemple l'altitude) et la faible disponibilité d'énergie [85]. Le CBD pourrait potentiellement affaiblir la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants en raison de ses propriétés anti-inflammatoires. [86].

J. Anxiété de performance sportive (SPA)

Des niveaux élevés de stress pré-compétition, ou d'anxiété liée à la performance sportive (SPA), peuvent nuire à la performance. [87] Bien que les thérapies comportementales (par exemple la thérapie cognitivo-comportementale) soient le traitement préféré, une combinaison d'interventions pharmaceutiques et psychologiques peut être indiquée dans certains cas.

Un certain nombre d'essais cliniques ont étudié l'effet du CBD sur l'anxiété chez des personnes en bonne santé et chez des personnes souffrant de trouble d'anxiété sociale (TAS). Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que le CBD a peu d'influence sur l'anxiété dans des conditions de «faible stress» chez des participants en bonne santé. Cependant, plusieurs études ont démontré les effets anxiolytiques du CBD (300 à 600 mg) dans des conditions «induisant un stress» à la fois chez des participants en bonne santé et chez ceux atteints de TAS.

Le CBD (300 mg) a une efficacité comparable à celle de l'agoniste anxiolytique 5-HT_{1A}, l'ipsapirone (5 mg), lors d'un test de prise de parole en public simulé dans une étude [88]. D'autre part, d'autres études cliniques (impliquant des stimuli «inducteurs de stress» similaires) n'ont trouvé aucun effet du CBD. Hundal et al. ont observé une tendance non significative ($p < 0,10$) vers un effet anxiogène avec 600 mg de CBD dans un groupe paranoïde à caractère élevé ($n = 32$).

En effet, Linares et al. [89] ont observé une relation dose-réponse en forme de U inversé entre le traitement aigu au CBD et l'anxiété subjective, indiquant que 300 mg (g de Hedges = 1,0) avaient un effet anxiolytique plus fort que 150 mg (g de Hedges = 0,7) ou 600 mg (g de haies = 0,6). Pris ensemble, il semble que des doses modérées de CBD peuvent être anxiolytiques dans des situations stressantes et chez les individus atteints de TAS. Ainsi, des études examinant l'effet du CBD (en conjonction avec des thérapies comportementales) sur l'anxiété pré-compétition, ainsi que sur l'apport nutritionnel, la

dépense énergétique, la perception des symptômes pendant l'exercice (par exemple les évaluations de l'effort perçu) et le sommeil chez les athlètes qui sont affectées négativement par SPA sont justifiées.

K. Sommeil

L'importance d'un sommeil adéquat pour favoriser des performances sportives et une récupération optimale est de plus en plus reconnue.

Pourtant, les athlètes dorment souvent moins (par exemple ~6,5–6,7 h/nuit) et ont un sommeil de moins bonne qualité que les non-athlètes. Les facteurs qui contribuent au manque de sommeil chez les athlètes comprennent les compétitions et les séances d'entraînement en soirée, l'anxiété avant la compétition, l'utilisation de caféine et les voyages long-courriers (par exemple, le décalage horaire, la fatigue liée au voyage) [90].

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet du CBD sur le sommeil chez l'homme.

Le premier essai croisé contrôlé par placebo [91] a révélé que 160 mg de CBD (mais pas 40 ou 80 mg) augmentaient la durée de sommeil chez les personnes souffrant d'insomnie (n = 15); bien que le délai d'apparition du sommeil, le nombre d'interruptions de sommeil et la probabilité de «bien dormir» soient restés inchangés.

Il a été observé une réduction des symptômes [92] du trouble du sommeil (mouvements oculaires rapides) chez quatre personnes atteintes de la maladie de Parkinson (75–300 mg/jour pendant 42 jours) et une autre étude [93] a constaté que le CBD (~ 25 mg/jour) améliorait la qualité subjective du sommeil chez une jeune fille souffrant du syndrome de stress post-traumatique (PTSD).

Un essai croisé en dose unique, contrôlé par placebo, mené auprès d'individus en bonne santé (n = 8) [94] a révélé que le CBD à faible dose (15 mg) neutralisait certains des effets sédatifs du $\Delta 9$ -THC co-administré. (15 mg), c'est-à-dire augmenter l'éveil nocturne; bien que cet effet puisse être dû au CBD agissant comme un NAM de CB1, atténuant ainsi les effets du $\Delta 9$ -THC sur ce récepteur [95].

L. Fonction cognitive et psychomotrice [52].

Un petit nombre d'essais cliniques ont étudié les effets du CBD sur les fonctions cognitives et psychomotrices chez des individus en bonne santé (tableau 4). Dans l'ensemble, les résultats suggèrent une influence minime voire inexistante du CBD sur la fonction cognitive ou psychomotrice.

Une enquête plus récente n'a également révélé aucun effet du CBD oral ou vaporisé (100 mg) sur les performances cognitives entre 30 min et 8 h après le traitement [96] (tableau 4). Les données disponibles suggèrent que le CBD est peu susceptible d'avoir un impact sur les fonctions cognitives ou psychomotrices des individus en bonne santé.

Le CBD n'a donc pas d'effet dopant démontré dans les nombreux essais pré-clinique et clinique [43]. Il n'augmente ni la force ni la performance face à une activité physique sur une durée plus longue. Il permet de réduire l'anxiété pour mieux appréhender la pratique du sport.

Le CBD permet donc selon des modèles sportifs de haut niveaux tel que le surf [97], de mieux préparer le corps à une séance sportive intense et de mieux anticiper le haut risque. Les propriétés anti-inflammatoires et antalgiques qui lui sont conférées permettent une meilleure récupération et donc de contribuer à l'homéostasie après un effort intense et éprouvant. Cela a été démontré auprès des athlètes du MMA (Arts Martiaux Mixtes) après les chocs subis lors des combats [98].

IV. LES DOULEURS DANS LE SPORT

La douleur est fréquente dans le sport et elle est inhérente à la performance. On catégorise plusieurs typologies de douleurs :

- à l'effort physique
- par les blessures après un traumatisme aigu
- chroniques en sport. [99, 100]

Les douleurs provoquées à l'effort physique apparaissent suite au stress infligé au corps et intéressent l'appareil musculo-squelettique. Cette sensation apparaît dans les premiers instants lorsque l'apport en oxygène ne suffit plus au métabolisme aérobie. Le corps travaille sur ce laps de temps en anaérobie, produisant de l'acidité par l'acide lactique. Cette acidité entraîne un désordre électrique et électrolytique et va stimuler les récepteurs à la douleur.

Les blessures par traumatisme aigu provoquent des douleurs liées aux dégâts provoqués sur l'appareil musculo-squelettique. Dans ce cas, la perception de la douleur est due à la sécrétion de tous les médiateurs inflammatoires.

Ces douleurs peuvent disparaître ou évoluer sur une chronicité selon la gravité de la blessure et le type de tissus touchés. Il s'agit essentiellement de douleurs nociceptives somatiques.

Les douleurs chroniques sont les résultantes de la surcharge de l'appareil musculo-squelettique liés à des modifications dégénératives.

Ces douleurs, involontaires mais inhérents à la pratique sportive, sont les conséquences du dépassement de soi dans la recherche de la performance. [101]

A. Définition

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) , la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrite en des termes évoquant de telles lésions » [102]

B. Différentes typologies de douleur [103]

Le sport comporte des risques s'il est pratiqué de façon excessif et intensif. En effet, le surmenage de l'appareil musculo-squelettique peut induire blessure musculaire, articulaires, ligamentaires ou osseuses et donc engendrer douleur et/ou inflammation sur des groupes musculo-articulaires spécialisés dans le type de sport pratiqué.

L'excès de sport concerne tous les profils de sportif. Un surentraînement, l'utilisation répétée de certaines parties de son corps, le dépassement de sa condition physique peuvent conduire à des lésions, des dérèglements hormonaux ou encore à l'utilisation de produits dopants. Nous pouvons décrire plusieurs types de blessures:

- Les blessures **musculaire**:
 - La crampe musculaire : contraction douloureuse, involontaire et passagère d'un ou de plusieurs muscles. Elle peut survenir au repos ou à l'effort (insuffisance d'apport d'oxygène ou d'électrolytes sanguins)
 - La courbature : excès de substances toxiques telles que l'acide lactique dans les muscles suite à une pratique prolongée
 - La contusion musculaire
 - L'élongation ou « claquage » : dépassement de la capacité d'élasticité
- Les blessures **ligamentaires**:
 - L'entorse : étirement violent des ligaments, vive douleur accompagnée d'un gonflement
 - La tendinite : l'inflammation d'un tendon provoquée lors de la répétition d'un même mouvement
- Les blessures **articulaires**, par exemple la luxation : perte de rapport (déboîtement) entre deux articulations
- Les blessures **osseuses**, notamment les Fractures : rupture violente d'un os ou d'un cartilage dur à la suite d'un choc. Cependant, chez les sportifs de hauts niveaux, on peut relever des fractures dites de « fatigue », qui elles sont la conséquence de micro-traumatismes répétés.

La douleur aiguë peut être causée par une infection, un traumatisme ou une procédure chirurgicale ou se rajouter à une douleur chronique. Son traitement nécessite une approche multimodale, c'est-à-dire que l'on doit associer plusieurs médicaments pour arriver à une meilleure analgésie; une diminution des effets secondaires de ces médicaments est alors possible. A côté du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des opioïdes, des anesthésiques locaux et, tout récemment, de molécules diverses (kétamine, gabapentine, prégabaline, cannabinoïdes).

Les douleurs chroniques peuvent concerner :

- l'excès de nociception, due à des lésions tissulaires périphériques (muscles, glandes)
- Une neurogénèse, provoquée par la lésion du système nerveux périphérique (section d'un nerf) ou centrale (traumatisme moelle épinière, hernie discale)
- Les douleurs psychogènes inclassable dans les deux autres catégories et ne sont pas expliqués par les investigations médicales poussées

Les douleurs chroniques sont un problème de santé majeur et la mise en place de traitements adaptés et multidisciplinaires est indispensable. L'expérimentation d'une nouvelle voie liée à l'utilisation des cannabinoïdes est mise en place en France depuis 2019. [104]

Cette expérimentation servira pour la [105]:

- **Sécurisation de la prescription** : par des médecins formés, et dans des centres/structures de référence.
- **Sécurisation du suivi des patients** : pour la récolte des premières données cliniques françaises d'efficacité et de sécurité.

C. Comprendre la douleur

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électro-physiologiques et neurochimiques :

- l'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique
- le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission, blocage ou amplification, convergence des différents influx)
- l'intégration au niveau du cerveau : sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimulus nociceptif), et une composante émotionnelle et affective désagréable.

1. Physiologie de la douleur [106]

La perception de la douleur, ou stimulus algogène est possible par l'existence de nocicepteurs. Ces nocicepteurs sont présents en réseau dans tous les tissus du corps (périphérique, viscéral, osseux).

Les stimuli algogènes provoquent une décharge active, par ouverture des canaux sodique et provoquent la dépolarisation de la cellule pour produire un potentiel récepteur.

Plusieurs nocicepteurs différents sont impliqués dans la transduction du signal:

- Les mécanorécepteurs, déformés lors de lésions des tissus cutanés (piqûre, écrasement...), lors de traction ou distension des viscères ou dans les spasmes (colique néphrétique...)
- Les thermorécepteurs nocicepteurs déchargent de manière intense lorsque la température cutanée est supérieure à 43°C ou inférieure à 17°. (Différent des thermorécepteur de la thermoception)
- Les chémorécepteurs nocicepteurs sont activés par :
 - les substances algogènes, bradykinine, sérotonine, histamine, ATP, ions H⁺ et K⁺...
 - l'hypoxie musculaire
 - les substances irritantes dans l'arbre bronchique, dans le tractus digestif

Les lésions tissulaires et la réaction inflammatoire qui en découlent libèrent différentes molécules algogènes qui activent directement ou sensibilisent les nocicepteurs (figure 29):

- Des prostaglandines, les leucotriènes, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine.
- Des acides aminés excitateurs : glutamate, aspartate et homocystéine. Ils vont stimuler, au niveau de la moelle épinière, les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et non NMDA.
- Le monoxyde d'azote associé au récepteur NMDA.

- Des neuropeptides médiateurs de la nociception, localisés dans le ganglion rachidien et au niveau médullaire : le peptide intestinal vaso-actif (VIP), le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), la cholécystokinine (CCK).
- Des ions H^+ et K^+ issus de la lésion tissulaire.

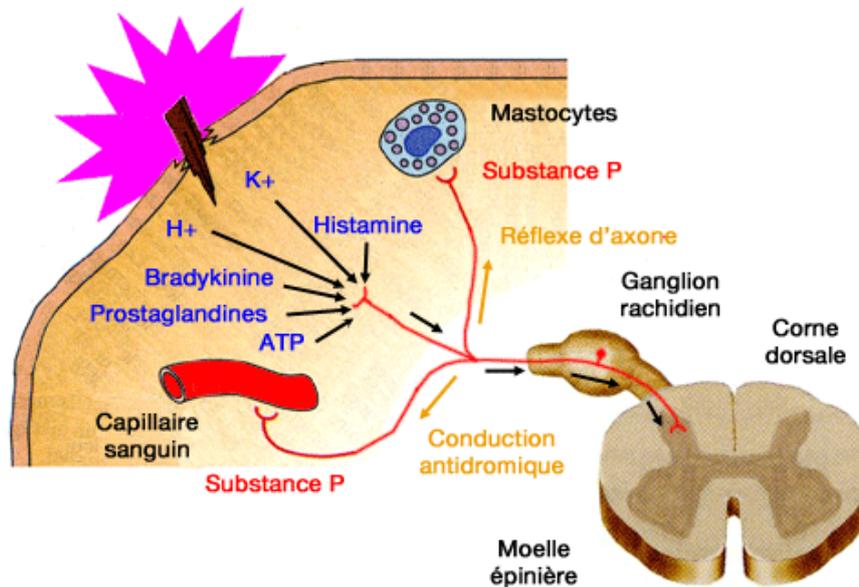


Figure 29. Physiologie de la douleur [106]

Le potentiel d'action créé dans la fibre neuronale est transmis par transport axonal antérograde (" normal "), dans les voies nociceptives vers le cerveau.

Plusieurs types de fibres interviennent dans la transmission du message sensitif. Il y est envoyé à des cinétiques différentes :

- **Rapide** pour la sensibilité tactile non douloureuse par les fibres A α et A β de gros calibre (5 à 15 μ m). Ces fibres sont sensibles aux stimuli tactiles et proprioceptifs et jouent un rôle dans l'inhibition de la transmission du message douloureux.
- **Lente** pour les influx nociceptifs aigus de courte durée, localisée. Ils sont conduits par les fibres A δ de petit calibre (1 à 5 μ m), faiblement myélinisées et de conduction très lente qui conduisent les influx nociceptifs. Elles assurent ainsi la conduction rapide de la douleur.
- **Extrêmement lente**, pour les douleurs chroniques, diffuses, avec une notion émotionnelle. Ces messages sont affairés par les fibres C (0,35 à 1,5 μ m), non myélinisées. C'est la **conduction lente de la douleur**. [107]

Après activation des nocicepteurs, l'influx nerveux douloureux arrive jusqu'à la corne dorsale postérieure de la moelle épinière par les fibres A δ et C. Ces dernières vont libérer dans l'espace synaptique trois groupes de neuromédiateurs responsables de la transmission des messages entre les afférences nociceptives périphériques et les neurones nociceptifs spinaux avec :

- Des neuropeptides tels que la substance P (P comme Pain), la neurokinine A, le CGRP (peptide relié au gène calcitonine), la somatostatine, le CCK (cholécystokinine) ou encore le VIP (peptide vasoactif intestinal) et les opioïdes endogènes ;

- Des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) ;
- Des acides aminés inhibiteurs (GABA et glycine).

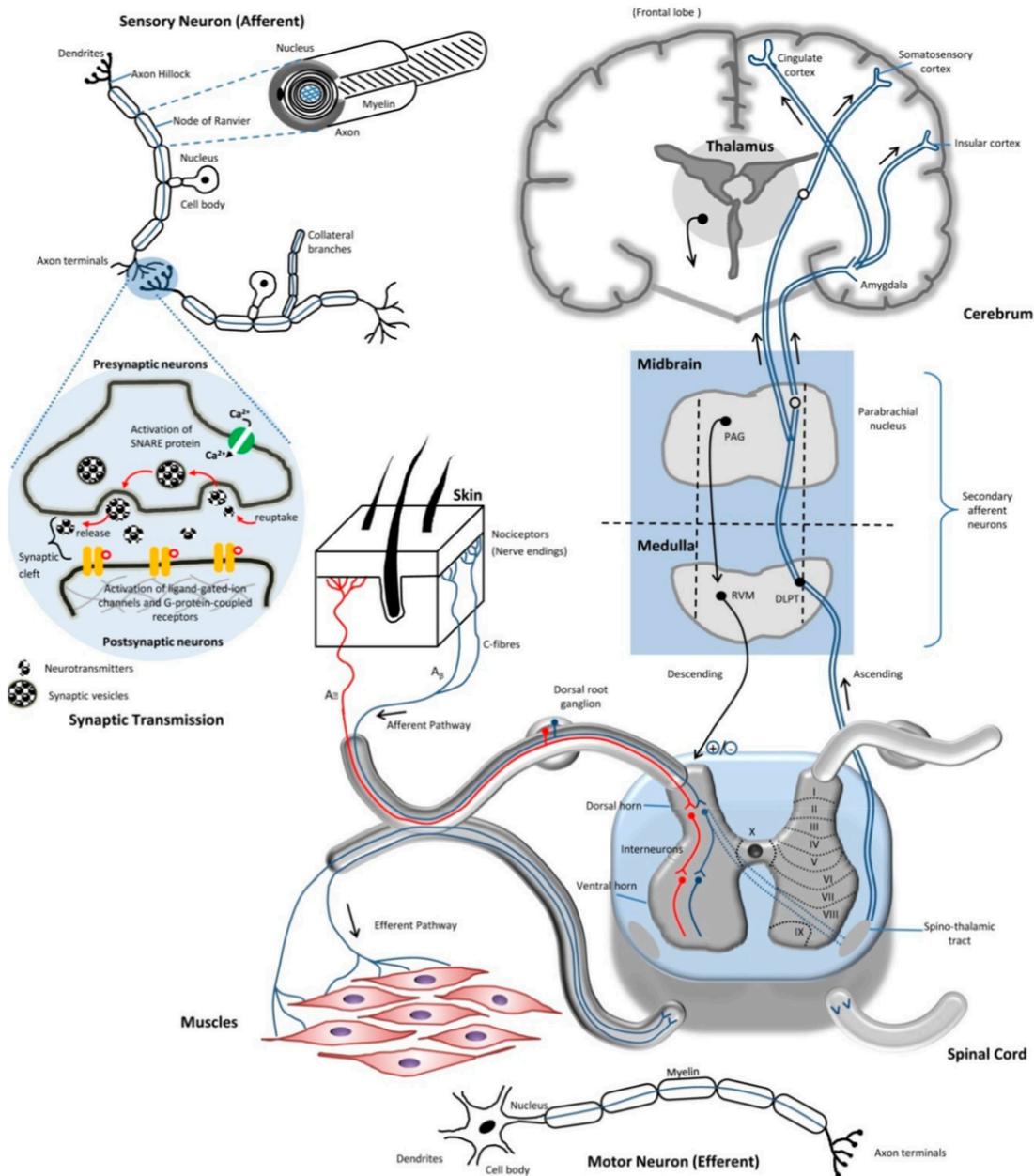


Figure 30. Voie normale ascendante de la transmission douloureuse et son contrôle .

[107]

La figure 30 décrit le trajet de la douleur. La corne dorsale postérieure de la moelle épinière est le premier relai de la transmission de la douleur avec le protoneurone. L'influx nerveux se propage ensuite vers le bulbe rachidien, puis vers le mésencéphale (substance grise périaqueducale) via le deuxième neurone spino-thalamique appelé « deutoneurone » ; enfin il se dirige dans le thalamus pour aller vers le cortex via le troisième neurone thalamo-cortical.

Le message nociceptif fait l'objet de diverses modulations. D'une part, facilitatrices par le biais de la substance P étant un neuropeptide modulant l'effet excitateur ou

inhibiteur des neurotransmetteurs et agissant par les récepteurs à neurokinine. D'autre part, inhibitrices par les opioïdes endogènes (enképhaline, dynorphine, endorphine), la sérotonine via les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT₂ et la noradrénaline via les récepteurs α ₂-noradrénergiques.

Le stimulus peut directement activer les nocicepteurs qui seront également activés par les ions H⁺ et l'ATP (Adénosine TriPhosphate) libérés suite à la lésion tissulaire.

Les processus inflammatoires induisent la libération de bradykinine, histamine, sérotonine (5-HT), prostaglandines (PG), leucotriènes, cytokines pro-inflammatoires et d'un facteur de croissance (NGF : Nerve Growth Factor) qui vont sensibiliser les nocicepteurs aux stimuli physiques et à l'action d'autres substances.

Les nocicepteurs vont libérer la substance P (sP), la neurokinine A et le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) qui vont induire la libération de médiateurs inflammatoires supplémentaires.

Tous ces phénomènes amplifient la douleur et sont à l'origine de l'hyperalgie. C'est pourquoi la douleur semble exacerbée lorsqu'on touche une plaie.

Tout cela explique les signes de l'inflammation : rougeur, douleur, chaleur et tuméfaction.

2. Mécanisme de contrôle

a. Intrinsèque

Il existe des systèmes de contrôle et de modulation de la transmission des messages nociceptifs douloureux, permettant au corps de se protéger contre la douleur. Ces systèmes de protection se situent à 3 niveaux : médullaire, cérébral, thalamique

Au niveau médullaire, il existe un système appelé « Gate control » [108]. Il permet entre autres d'inhiber l'influx douloureux par un influx de nature différente. Il s'agit d'interneurone, produisant des acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou le GABA.

Au niveau du tronc cérébral, les structures en amont vont moduler l'activité des structures sous-jacentes; c'est le contrôle inhibiteur supra-segmentaire aussi appelé voies inhibitrices descendantes. La douleur est inhibée après la libération de sérotonine, de noradrénaline ou encore d'endorphines (opioïdes endogènes) par le tronc cérébral vers la corne postérieure de la moelle épinière.

Au niveau thalamique, c'est le tri :

- La focalisation dans le noyau réticulaire, c'est le « chef d'orchestre » ;
- Les connexions dans le système thalamique diffus ;
- L'analyse des souffrances dans le noyau dorso-médian ;
- La topographie dans le noyau latéro-ventro-postérieur ;
- La mémorisation dans le noyau antérieur

La transmission des messages nociceptifs est régulée par un effet de balance entre diverses influences. La douleur chronique survient lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur de messages excitateurs. Si les neurones des circuits de la douleur deviennent anormalement excitables (douleurs par excès de nociceptions ou inflammatoires) ou

n'inhibent plus l'information douloureuse entrante (douleurs neuropathiques), les régions cérébrales de perception de la douleur sont en permanence activées et entraînent la douleur chronique.

En effet, après une lésion nerveuse, l'activation de la microglie modifie les interneurons inhibiteurs, provoquant une dérégulation de l'inhibition.

Pour les mécanismes excitateurs, des études ont montré que lors de sédentarités, des lésions musculaires provoquent une augmentation de la phosphorylation de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA (acide N-méthyl-D- aspartique), permettant ainsi l'augmentation de sa conductance et de son insertion dans la synapse. Cette augmentation n'est pas visible chez des sujets entraînés.

b. Par l'activité physique [109]

1. Par production d'endorphine et modulation récepteur NMDA [110, 111, 113]

En effet, lors d'activités physiques régulières, la production endogène d'endorphine entraîne une diminution de la phosphorylation de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA avec pour effet une diminution de la conductance et de l'insertion dans la synapse. Cette diminution de la phosphorylation entraîne une réduction de la transmission de l'influx nerveux douloureux, soit un effet analgésique.

Lopez-Alvarez et coll. ont démontré qu'une activité physique précoce réalisée dans les deux semaines suivant une lésion nerveuse du nerf sciatique chez des rats permettait de diminuer l'hyperalgésie des territoires nerveux. La dérégulation de l'inhibition n'est pas présente dans le groupe avec exercice physique. Les mécanismes de développement des douleurs chroniques neuropathiques peuvent ainsi être bloqués par l'exercice physique.

Une partie de l'effet de l'activité physique sur la douleur est effectivement inhibée par la naloxone.

Il existe également des contrôles inhibiteurs descendants partant du tronc cérébral, faisant synapse dans la corne postérieure de la moelle épinière et influençant les voies ascendantes de la douleur. Ces voies inhibitrices descendantes partant de la substance grise périaqueducule du mésencéphale et de la région rostroventrale du bulbe rachidien sont régulées notamment par les endorphines et la sérotonine.

En cas de sédentarité, l'expression du transporteur sérotoninergique (SERT) est augmentée. Ceci a pour effet de faciliter la recapture de la sérotonine et ainsi de diminuer sa concentration dans la synapse. Son effet inhibiteur sur la transmission nerveuse douloureuse est ainsi diminué chez les sujets sédentaires.

L'activité physique, au contraire, permet une modulation de l'expression du transporteur SERT. Les lésions musculaires et nerveuses n'entraînent pas d'augmentation

de son expression chez des sujets physiquement actifs. L'effet inhibiteur de la sérotonine sur la transmission nerveuse douloureuse est ainsi favorisé, c'est un effet analgésique.

En résumé, l'activité physique influence entre autres la production d'endorphine, la modulation des récepteurs NMDA (excitateurs) et sérotoninergiques (inhibiteurs) impliqués dans les voies ascendantes et descendantes de la douleur, et la neuro-inflammation au niveau de la moelle épinière.

Cependant, il existe des incohérences avec la voie de l'endorphine. Par exemple, l'endorphine b a presque la même séquence d'acides aminés que l'hormone adrénocorticotrophique (famille des pro-opio-mélano-cortines). Cette dernière est une hormone du stress connue pour augmenter avec l'exercice. [113]

Un autre problème s'expose. Par exemple, les endorphines b se lient le mieux au récepteur opioïde, le système opioïde endogène qui assure la médiation des propriétés analgésiques et euphoriques des opiacés. Cependant, une activation minimale du même système opioïde endogène est également responsable de la dépression respiratoire, dilatations des pupilles et de l'inhibition de la motilité gastro-intestinale, qui accompagnent l'utilisation d'opiacés. Pourtant, ces effets ne se voient pas chez les coureurs. (Modèle sportif utilisé dans l'étude des opioïdes endogène).

Le facteur le plus limitant, cependant, est que l'hypothèse de l'endorphine repose entièrement sur des recherches mesurant les endorphines dans le sang circulant, car des raisons éthiques empêchent la détermination des concentrations centrales d'endorphines. Étant donné que les endorphines sont trop grosses pour traverser la barrière hémato-encéphalique, l'activation périphérique dans la circulation systémique ne peut être considérée comme probable. Dr Huda Akil et le Dr Solomon Snyder ont critiqué l'hypothèse de l'endorphine comme étant «trop simpliste», «mal étayée par des preuves scientifiques» et un « mythe perpétué par la culture ».

c. Régulation par le système endocannabinoïde [28, 114]

Plusieurs études suggèrent donc une régulation de la douleur par le système endocannabinoïde. Des hypothèses ont été formulées auprès des coureurs sur l'effet d'euphorie, observé sur la longue course à pied.

Cette euphorie a été décrite subjectivement comme pur bonheur, l'exaltation, un sentiment d'unité avec soi-même et / ou la nature, paix sans fin, harmonie intérieure, énergie illimitée et réduction de la sensation de douleur. Une sensation subjective également décrite lors de la prise d'opioïdes. Elle serait probablement provoquée par l'augmentation de l'activité du système endocannabinoïde sur de long terme, à savoir suite à des stimuli tels que la douleur ou l'inflammation provoquée par les sports de longue durée. [113]

Lors de la pratique d'une activité intense, douleur, inflammation, augmentation du rythme cardiaque apparaissent suite à la sur-sollicitation du système musculo-squelettique. [100, 101]

Pour mieux comprendre le rôle du système endocannabinoïde dans la régulation de la douleur nous allons nous intéresser aux douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Ces douleurs chroniques montrent une modulation entre tous les mécanismes de la douleur précédemment décrite et le SEC. La douleur de l'arthrose est à la fois d'origine nociceptive (par irritation des nocicepteurs sensoriels), et neuropathique (dysfonctionnement du système nerveux somatosensoriel).

Dans les douleurs chroniques, l'hyper-sensibilisation supraspinal entraîne la réorganisation du circuit de signalisation spinal par une augmentation de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 le long du neurone de douleur. L'hypersensibilité induite se manifeste à la fois par une hyperalgésie et une allodynie, pour lesquelles les traitements analgésiques standard sont inefficaces. Dans les cas de douleurs neuropathiques, on observe également une augmentation des récepteurs CB2 au niveau rachidien. [113]

Les contrôles effectués par le système endocannabinoïde semblent viser majoritairement les récepteurs CB1 périphérique avec une participation mineure des récepteurs CB2 (Agarwal et al en 2007 avec l'expérimentation par antagoniste des récepteurs CB1 et CB2 qui a montré que seul CB1 présentait un effet antinociceptif puissant face au CB2). L'hypersensibilité douloureuse augmente le taux d'endocannabinoïdes. La libération tonique d'endocannabinoïde au niveau rachidien, empêche la sensibilisation périphérique, notamment grâce à une signalisation endocannabinoïde améliorée.

Les récepteurs CB1, situés sur les terminaisons nerveuses sympathiques périphériques ainsi que sur les fibres nerveuses nociceptives, modulent la signalisation adrénergique pour diminuer la production de cytokines.

La stimulation des récepteurs CB1 désensibilise les neurones en modulant les canaux ioniques TRPV1, en supprimant les potentiels d'action et en réduisant la douleur.

L'anandamide produit en plus grande quantité pour répondre au influx de la douleur, montre un rôle inhibiteur sur les médiateurs inflammatoire tel que le TNF- α , NF- $\kappa\beta$ en inhibant directement I κ B kinase (Sanch et al.) [115, 116]. Malfait et Al ont montré les effets protecteurs de CB2 sur la suppression de la cytokine pro-inflammatoire et la sécrétion de protéinases nuisibles; ainsi que la régulation de l'adhésion des cellules immunitaires et leur migration vers le site inflammatoire. L'augmentation du taux d'endocannabinoïde est aussi responsable de l'augmentation de la production de bêta-endorphine par activation des récepteurs CB2 (Manzanas et al 1998). Ce qui aura pour conséquent une diminution des réponses NMDA. [117, 118]

Les récepteurs cannabinoïdes vont également inhiber la libération de glutamate (Shen et al 1996). impliqué dans le développement et le maintien de la douleur neuropathique et responsable de la génération d'une hyperalgésie.

Le SEC est actif dans tout le système nerveux, y compris dans les fonctions intégratives de la substance grise periaqueducal (Walker et al 1999a; Walker et al 1999b), et dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus, dans lequel les cannabinoïdes se sont avérés être 10 fois plus puissants que la morphine (Martin et al 1996).

De plus, les cannabinoïdes réduisent l'hyperalgésie via l'inhibition du peptide lié au gène de la calcitonine (Richardson et al 1998).

La production de bêta-endorphine du système endorphine / enképhaline (Manzanares et al 1998), évite l'utilisation des opiacés en clinique (Cichewicz et al 1999), le développement de la tolérance et permet le sevrage opioïque (Cichewicz et Welch 2003) et ravive l'analgésie opiacée après qu'une dose antérieure s'est dissipée (Cichewicz et McCarthy 2003).

D. Les candidats à la douleur

Bien qu'il y ait eu quelques avancées thérapeutiques récentes, de nombreux patients souffrant de douleurs chroniques développent une tolérance aux traitements médicaux conventionnels ou souffrent des effets indésirables des médicaments largement utilisés, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les opiacés et leur fort potentiel de dépendance (Labianca et al., 2012)

La régulation par les eCBs ouvre les portes au développement de traitements possible contre la douleur. Les phytocannabinoïdes ont montré leur intérêt seul ou en synergie avec d'autres antalgiques. Mais l'utilisation du THC reste limitée face aux différents effets psychotropes induit par la molécule. C'est pourquoi le CBD trouve un gain d'intérêt ces dernières années dans le développement d'une thérapie nouvelle non psycho-active de la douleur.

1. SATIVEX®

L'herbe de cannabis brute reste illégale dans la plupart des pays mais fait également l'objet d'une enquête. Sativex®, un spray oromuqueux dérivé du cannabis contenant des proportions égales de THC et de CBD a été approuvé au Canada en 2005 pour le traitement de la douleur neuropathique centrale dans la sclérose en plaque, et en 2007 pour la douleur cancéreuse réfractaire. [119]

De nombreux essais cliniques randomisés ont démontré l'innocuité et l'efficacité du Sativex dans la douleur neuropathique centrale et périphérique, la polyarthrite rhumatoïde et la douleur cancéreuse. Les analgésiques cannabinoïdes approuvés par la FDA dans les douleurs cancéreuse ont généralement été bien tolérés dans les essais cliniques avec des profils d'effets indésirables acceptables. Leurs ajouts complémentaires à l'arsenal pharmacologique pour le traitement de la douleur est très prometteur. [118]

2. Cannabidiol [119]

Dans une étude de cohorte mixte de patients souffrant de douleurs intraitables dues à la sclérose en plaques, à une lésion de la moelle épinière, à une lésion du plexus brachial et à l'amputation d'un membre, le traitement au CBD a considérablement réduit

la douleur sur une échelle visuelle analogique (Wade et al., 2003). Cependant, ces études étaient souvent limitées par de petites cohortes, et les différents états pathologiques indiquaient que les effets bénéfiques du CBD dépendent du contexte, ce qui a été illustré dans une étude où le traitement n'améliorait pas les résultats chez les patients souffrant de la maladie de Crohn (Naftali et al., 2014). Le CBD était également apparemment efficace dans le traitement de la douleur chronique associée à la transplantation rénale et lorsqu'il était administré par voie topique à des patients souffrant de neuropathie périphérique de leurs membres inférieurs (Cuñetti et al., 2018; Xu et al., 2019). De plus, chez les patients atteints de fibromyalgie, le traitement au CBD a réduit la douleur de plus de 30% chez beaucoup plus de patients que le placebo (Van De Donk et al., 2019). Dans les études sur la douleur chronique généralisée, le traitement au CBD n'a pas réduit de manière significative les mesures de la douleur, mais il y avait une amélioration constante de la qualité de vie et de la qualité du sommeil rapportées par les patients (Notcutt et al., 2004; Capano et al., 2020).[\[119\]](#)

Peu d'études précliniques ont été réalisées pour évaluer le mécanisme de l'analgésie pour le traitement au CBD de la douleur chronique. Les études actuellement disponibles reposent sur des modèles de rongeurs et in vitro, mais suggèrent des voies moléculaires qui peuvent être utilisées pour améliorer l'utilisation du CBD en clinique, ou offrent des approches alternatives pour une efficacité plus élevée. Les preuves soutiennent fortement qu'un traitement prolongé (c'est-à-dire > 7 jours) avec du CBD atténue la douleur chronique causée par une lésion de constriction chronique du nerf sciatique chez le rat et la souris d'une manière indépendante des récepteurs cannabinoïdes, et le traitement coïncide avec une diminution du cytochrome p450 hépatique et de la P intestinale -glycoprotéine qui peut augmenter la biodisponibilité du CBD dans la circulation générale (Costa et al., 2007; Comelli et al., 2008; Casey et al., 2017; Abraham et al., 2019). Des études in vitro utilisant des cellules rénales embryonnaires humaines révèlent qu'à des doses élevées, le CBD interagit avec et active sélectivement les récepteurs $\alpha 1$ - et $\alpha 1\beta$ -glycine, mais ces résultats doivent encore être confirmés in vivo (Ahrens et al., 2009; Foadi et al., 2010). Alternativement, il existe des preuves préliminaires que le CBD peut interagir avec les récepteurs $\alpha 3$ -glycine pour réduire l'inflammation et l'hyperalgésie suite à une douleur neuropathique simulée par ligature du nerf spinal L5 chez des rats Sprague-Dawley adultes (Xiong et al., 2012). Le CBD atténue également l'hyperalgésie dans un modèle murin de neuropathie diabétique avec des données suggérant que le traitement réduit la réaction inflammatoire associée à la douleur (Toth et al., 2010). Des modèles murins de douleur associée à la chimiothérapie ont été simulés par un traitement au paclitaxel, dans lequel le CBD a produit un effet analgésique et anti-inflammatoire via des interactions avec les récepteurs de la moelle épinière 5-HT (1A) (Ward et al., 2014; King et al., 2017). Le CBD exerce également une analgésie de manière dépendante de la 5-HT (1A) dans la neuropathie diabétique induite par la streptozotocine chez le rat (Jesus et al., 2019). Semblable aux études humaines, le CBD n'a pas produit une analgésie complète dans tous les modèles de douleur chronique; dans un modèle murin de neuropathie induit par le cisplatine, le CBD a atténué mais n'a pas empêché l'hyperalgésie (Harris et al., 2016). L'hyperalgésie mécanique a été diminuée par le traitement au CBD après une lésion cérébrale traumatique chez la souris, une douleur myofasciale chez le rat et un modèle murin induit par la 6-hydroxydopamine de la maladie de Parkinson, mais ces études nécessitent un suivi pour mettre en évidence les mécanismes d'action potentiels (Belardo et al., 2019; Wong et Cairns, 2019; Crivelaro Do Nascimento et al., 2020). Le travail préclinique effectué pour démêler les mécanismes du CBD en fournissant un soutien analgésique dans la douleur chronique est florissant,

mais il en reste beaucoup à la suite des maladies chroniques et pour améliorer notre compréhension des mécanismes en jeu. [122]

V. L'INFLAMMATION

L'exercice intense est un stress physiologique capable d'induire des dommages dans le groupe musculaire actif. En conséquence de ces microlésions induites par l'exercice, il y a une augmentation de l'interaction des leucocytes (neutrophiles et monocytes / macrophages) avec les cellules endothéliales musculaires et leur migration dans le tissu musculaire squelettique.

Les mécanismes à l'origine de cette réponse physiologique ne sont pas connus, mais les lésions musculaires induites par l'exercice peuvent être associées à une inflammation locale impliquant une accumulation de leucocytes dans les tissus musculaires endommagés. [123]

L'inflammation induite par l'exercice est donc principalement caractérisée par un excès du fonctionnement du système immunitaire, par la production excessive de cytokines pro-inflammatoires des cellules immunitaires. [124]

L'activité physique affecte la production de cytokines à différents niveaux, et présente une similitude avec la réponse aux traumatismes et aux infections.

A. Différentes typologies d'inflammation

Deux typologies inflammatoires existent selon la durée et la fréquence d'apparition suite aux lésions : celles qui sont aiguës et celles chroniques.

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Elle guérit spontanément ou avec un traitement, mais peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante. Elle peut être caractérisée par des lésions tissulaires plus ou moins importantes telles que les tendinites, claquages musculaires, ou crampes.

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

La réponse inflammatoire est médiée par le Système Immunitaire (SI). C'est un ensemble complexe d'organes, de cellules et de molécules qui assurent une surveillance en tout point de l'organisme. La détection d'éléments potentiellement dangereux doit être spécifique afin de protéger les éléments et les grandes fonctions de l'organisme.

B. Comprendre l'inflammation [126]

Le système immunitaire inné permet une réponse locale et rapide, mais peu spécifique, aux intrusions de toute nature.

Le système immunitaire adaptatif permet une réponse très spécifique (adaptée au pathogène interne ou externe) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de mémoires.

La réponse inflammatoire implique majoritairement le système immunitaire inné qui fonctionne de manière intégrée avec le système immunitaire adaptatif.

1. Mécanisme

La réponse inflammatoire s'articule en plusieurs phases : [125]

1. Le déclenchement de la réponse suite à la reconnaissance de motifs pathogéniques ou à la perception de signaux de danger par des cellules immunitaires résidentes des tissus.
2. La phase vasculaire et le recrutement de cellules immunitaires innées sur le site de l'inflammation.
3. La phase effectrice comprenant la phagocytose et l'activation de la réponse immunitaire adaptative.
4. La réparation du tissu lésé.

La présence de signaux de danger PAMP (Pathogen-associated molecular pattern) est perçue par les cellules immunitaires par leurs PRR (Pattern recognition receptors). Ces signaux de danger peuvent être de nature physique (une plaie, une déchirure tissulaire (muscle ou tendon), une crampe) ou chimique (espèces réactives de l'oxygène).

Les cellules présentes dans le tissu infecté ou lésé, telles que les phagocytes mononucléés résidents (macrophages et cellules dendritiques) et les mastocytes, sont les premières cellules activées par des signaux de danger. En réponse à cette activation, elles libèrent de l'histamine, des cytokines pro-inflammatoires et d'autres composés actifs médiateurs de l'inflammation dans le milieu extracellulaire, dont les effets combinés vont permettre le recrutement de cellules circulantes dans le sang (les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes, les cellules NK et les lymphocytes T et B), l'élimination du pathogène et la réparation de la lésion.

2. Médiateurs de l'inflammation [127]

Les facteurs solubles sont libérés suite à l'activation du signal danger induit par les interactions PAMP-PRR. Cette interaction va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de de **l'histamine** pour augmenter la perméabilité vasculaire et provoque la sensation de douleur au niveau du système nerveux, et de **facteurs solubles** (les cytokines) qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation (figure 31) .

Les cytokines regroupent les chimiokines, le TNF- α , les Interleukines (IL) et les interférons. Les cytokines correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées. Les cytokines agissent selon différents modes d'action : autocrine, juxtacrine, paracrine et endocrine. Elles ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui se clivent après fixation, formant un récepteur soluble inhibant ainsi l'action de la cytokine. La plupart de ces récepteurs n'ont pas d'activité enzymatique propre et sont associés à d'autres protéines cellulaires.

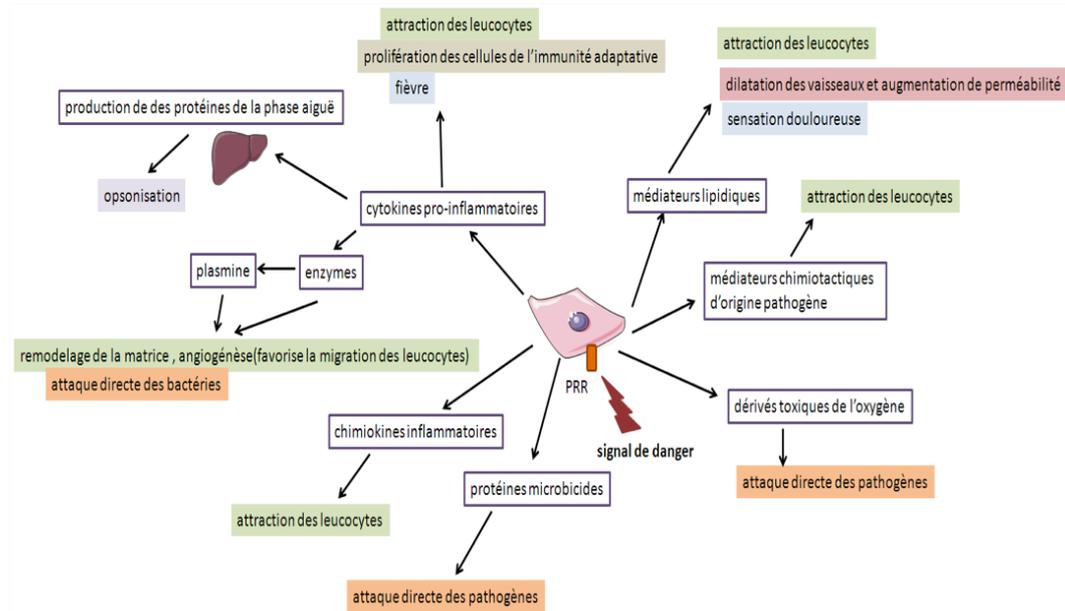


Figure 31. Les bio-marqueurs de l'inflammations [127]

a. Les chimiokines

Les chimiokines sont de toutes petites cytokines, dont la plupart sont produites lors d'une réponse inflammatoire pour activer et recruter les cellules immunitaires au site de l'inflammation. Parmi elles on compte IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles.

b. Le TNF- α

Le TNF- α est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection en induisant la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation, et agit également au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires qui seront indispensables à la diapédèse des cellules immunitaires.

c. Les interleukines (IL)

- L'**IL-1** est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandines qui seront à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation.
- L'**IL-4** est une cytokine produite par la cellule NK. Elle permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaires 2 (LTH2) et aide à la différenciation des Lymphocytes B en plasmocytes.
- L'**IL-6** est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau du foie lors d'une infection, afin d'activer la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation.
- L'**IL-7** joue un rôle indispensable à la maturation des lymphocytes B, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse.

- L'**IL-10** est une cytokine anti-inflammatoire, jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.
- L'**IL-12 et IL-18** sont des cytokines pro-inflammatoire qui module l'activation des lymphocytes T. Elles permettent la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTH1).
- L'**IL-23** permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 17 (LTH17).

Les cytokines sont produites par toutes les cellules impliquées dans le système inflammatoires, à savoir par la lignée myéloïde (regroupant monocyte, macrophage, cellule dendritique, granulocyte), la lignée lymphoïde (avec les lymphocytes B et T) et les cellules endothéliales de la zone concernée.

Des médiateurs lipidiques sont également produits, lorsque le signal de danger est détecté par les mastocytes et les cellules dendritiques, la phospholipase A2 est activée (*via* la stimulation par le TNF α). Cette enzyme transforme les acides gras de la membrane plasmique de la cellule en leucotriènes, prostaglandines et Platelet Activating Factor (PAF). Ces composés sont chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages, et induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire, facilitant l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation.

Lors de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, la protéine C Réactive(CRP) est produite en réponse à la stimulation par IL-6. Cette protéine permet de diagnostiquer l'inflammation par son dosage dans le sérum.

d. Les interférons

Les interférons sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection virale, une infection bactérienne/parasitaire ou à la présence de cellules tumorales, et ceci en réponse à la présence d'acides nucléiques étrangers à l'organisme. Ils ont pour action principale d'interférer avec la réplication virale, mais ils ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaires telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes.

On distingue deux groupes d'interférons suivant les récepteurs qu'ils activent :

- Les **interférons de type 1** prennent en compte les **interférons α** et **interférons β** et jouent un rôle dans la **réponse immunitaire innée**. Ils sont produits par les cellules du système immunitaire mais également par un grand nombre d'autres cellules (cellules épithéliales...), suite à différents types d'interactions comme par exemple l'interaction des LPS présent à la surface des bactéries gram négative avec TLR-4.
- Les **interférons de type 2** prennent en compte les **interférons γ** qui sont produits uniquement par les cellules immunitaires (LB, LT, cellules NKT) lors de la **réaction immunitaire adaptative**. Ils ont différents rôles plus ou moins directs au sein de l'organisme : protection contre les infections virales, stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages, stimulation de la maturation des LT et LB, augmentation de l'expression des molécules des complexes majeurs

d'histocompatibilités I et II par les macrophages, activation des polynucléaires neutrophiles et des cellules NK...

3. Régulation de la réponse inflammatoire [126]

a. ... Par L'IL-10 et TGF

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par les monocytes et certains lymphocytes T4. Elle a d'abord été décrite comme un facteur inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNFalpha, l'IFN- γ ou l'IL-2). Elle a en fait de multiples rôles dans la régulation de la réponse immune et est capable de diminuer la capacité stimulatrice des macrophages et cellules dendritiques. C'est la principale cytokine sécrétée par les lymphocytes T régulateurs. Son action inhibitrice est due au blocage de l'action de NF- κ B, un facteur de transcription fondamental dans le métabolisme cellulaire. [128, 130]

Le rôle du TGF- β dans la régulation de la tolérance immune a été mis en évidence par l'observation de souris déficientes en TGF- β développant un syndrome inflammatoire multiple, dû à une hyper-activation et hyper-prolifération des lymphocytes. Le TGF- β est en effet un inhibiteur de la division cellulaire dans les cellules normales. Cette cytokine est sécrétée par de nombreux types cellulaires, dont les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Le TGF- β a également un rôle régulateur en stimulant la différenciation des lymphocytes Trég (par augmentation du facteur de transcription spécifique FoxP3), qui produisent du TGF- β et de l'IL-10, qui les stimule à nouveau et maintient leur action régulatrice. [129, 130]

b. ... Par le sport (figure 32) [131]

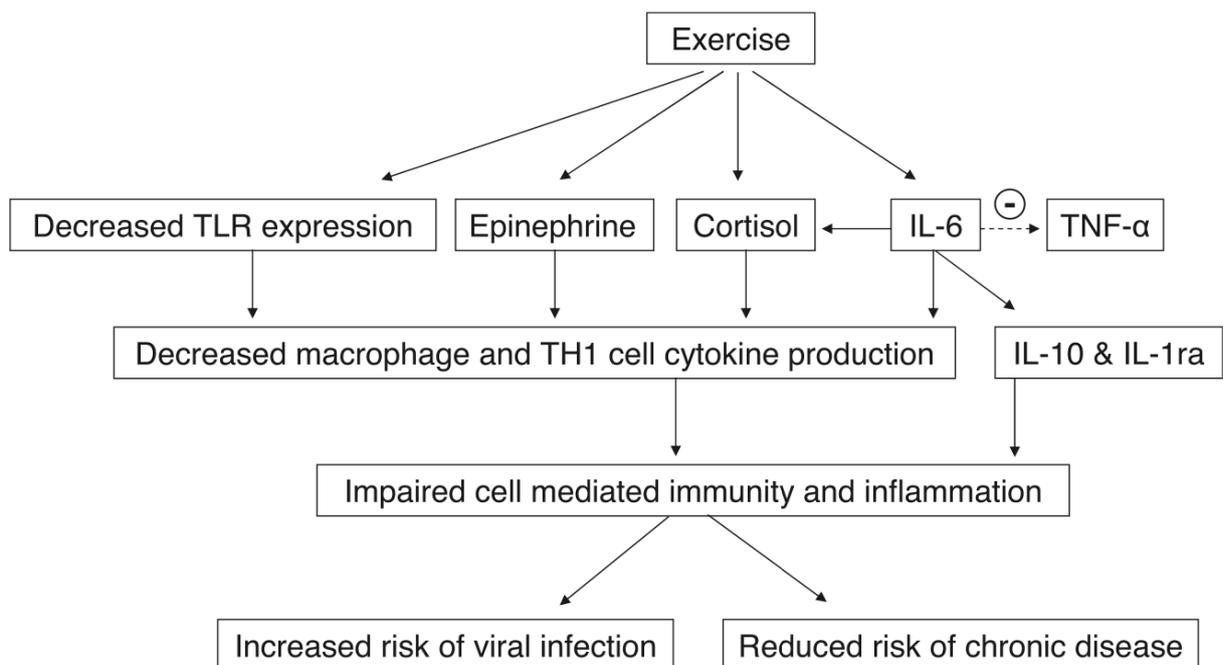


Figure 32. Schéma de régulation de la réponse inflammatoire par le sport [131]

L'activité physique n'est pas inintéressante dans la régulation de la réponse inflammatoire. En effet, une augmentation des concentrations plasmatiques de cytokines anti-inflammatoires IL-6, IL-10 et antagoniste des récepteurs IL-1 (IL-1ra); et les protéines de phase aiguë, y compris la protéine C-réactive (CRP) ont été observé. La forte augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 observée pendant l'exercice peut être expliquée par la contraction des fibres musculaires. Cependant, la production d'IL-6 par les monocytes et la production d'IL-2 et d'IFN-gamma (mais pas d'IL-4) par les lymphocytes T sont inhibées pendant et après un exercice prolongé.

Il est également prouvé que l'augmentation d'IL6 d'origine musculaire précède l'augmentation d'IL-10 et d'IL-1ra affirmant son rôle immunosuppresseur.

IL-6 augmenté, provoque également la production d'hormone telle que le cortisol par son action dans l'hypothalamus, l'épinephrine ou la prolactine. Ces hormones inhiberont à leur tour la production de cytokines des lymphocytes de type 1 (TNF-alpha, IFN-gamma) et des macrophages. IL-6 peut directement stimuler la production d'IL-10 et IL-4 des lymphocytes de type 2.

L'exercice physique provoque également une augmentation du nombre de cellules NK et de leur activité. Lorsque cette activité est intense et de longue durée les lymphocytes CD4 et CD8 circulants diminuent.

L'exercice physique en dose régulière et modérée semble montrer un rôle important dans la régulation immunitaire. Toutes fois, cette immunité peut être régulée par des endocannabinoïdes par la voie des récepteur CB2 omniprésents dans le système immunitaire. [28, 30]

c. ... Par le système endocannabinoïdes [132], Figure 22

Les cellules immunitaires (macrophages, leucocytes, mastocytes et basophiles) expriment à la fois les récepteurs CB1 et CB2, sécrètent des endocannabinoïdes et possèdent des mécanismes fonctionnels de transport et des enzymes de dégradation (FAAH) des endocannabinoïdes. Elles possèdent différents degrés d'expression des récepteurs cannabinoïdes avec l'ordre de classement suivant: cellules B> cellules NK> monocytes> neutrophiles polymorphonucléaires> lymphocytes CD8> lymphocytes CD4.

Les niveaux d'expression des récepteurs CB2 dans les cellules immunitaires sont 10 à 100 fois supérieurs à ceux des récepteurs CB1.

Ainsi, ils contribuent à la régulation du système endocannabinoïde périphérique par l'effet médié des endocannabinoïdes sur l'inflammation, le tonus vasculaire et d'autres interactions immunitaires.

Il a été démontré que les endocannabinoïdes abaissent l'inflammation dans de nombreux modèles expérimentaux, tels que l'hépatite expérimentale, les lésions d'ischémie-reperfusion hépatique, l'inflammation pulmonaire induite par le LPS, la douleur inflammatoire, colite induite par l'acide trinitrobenzène sulfonique, septicémie polymicrobienne, hypersensibilité de contact et sclérose en plaques .

L'activation du système endocannabinoïde est liée à une diminution du recrutement des cellules inflammatoires et à une meilleure production de cytokines anti-inflammatoires.

Les endocannabinoïdes modulent donc la prolifération et l'apoptose des lymphocytes T et B, la destruction des cellules sensibilisées par les macrophages, la

production de cytokines inflammatoires, l'activation des cellules immunitaires par des stimuli inflammatoires, la chimiotaxie et la migration cellulaire inflammatoire.

L'effet immunosuppresseur des endocannabinoïdes sur les cellules immunitaires est principalement considéré comme étant médié par les récepteurs CB2 par l'inhibition de la voie AMPc / protéine kinaseA (PKA) (en diminuant l'expression des gènes sensibles à l'AMPc).

Les endocannabinoïdes agissent également au niveau nucléaire, par ex. phosphorylation de I κ B- α qui améliore la transcription de plusieurs gènes apoptotiques régulés par NF- κ B, par inhibition du PPAR- γ du TNF alpha et interférence du cycle cellulaire par activation de la protéine P21 et induction de l'arrêt de phase G1 / S [132, 133].

L'importance de l'activation des récepteurs CB2 dans les effets immuno-modulateurs des endocannabinoïdes a été reconnue et est soutenue par son activation dans de nombreuses conditions pathologiques et des maladies disparates allant de la douleur inflammatoire, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, les lésions hépatiques, troubles inflammatoires gastro-intestinaux, troubles inflammatoires hépatiques et athérosclérose.

C. Le candidat à l'inflammation : Cannabidiol

Dans les modèles précliniques d'inflammation aiguë, il a été rapporté que le CBD atténue l'accumulation de cellules immunitaires (par exemple les neutrophiles, les lymphocytes macrophages), stimule la production de cytokines anti-inflammatoires (par exemple l'interleukine IL-4 , IL-10) et inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-1 β , IL-6, IL-8, facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et des espèces réactives d'oxygènes). [132]

Les effets anti-inflammatoires sont généralement observés à des doses plus élevées de CBD in vivo (par exemple ≥ 10 mg/kg, i.p.); bien que des doses plus faibles (par exemple $\sim 1,5$ mg/kg, i.p.) aient indiqué une efficacité dans certaines études. En terme d'inflammation musculaire, une étude pré-clinique a étudié l'effet du CBD à forte dose (c'est-à-dire 60 mg/kg/j, ip) sur la transcription et la synthèse de marqueurs pro-inflammatoires (ie IL-6 récepteurs, TNF- α , TNF- β 1 et la NO synthase) dans le muscle gastrocnémien (partie musculaire du mollet) et le diaphragme de souris MDX dystrophiques (un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne). Le CBD a atténué l'expression de l'ARNm de chaque marqueur et réduit les concentrations plasmatiques d'IL-6 et de TNF α . Des améliorations de la force musculaire et de la coordination, ainsi que des réductions de la dégénérescence tissulaire, ont également été signalées à cette dose. [119]

VI. HOMEOSTASIE

Le concept d'homéostasie évoqué par Claude Bernard, en 1865 dans son livre « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale », suggère que « La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante. » [139].

C'est un concept qui englobe non seulement les enjeux pharmacologiques de l'utilisation du Cannabidiol mais prouve également le rôle centrale du système endocannabinoïdes en la capacité de réguler les fonctions physiologique pour augmenter la performance, prévenir les blessures ou éviter les maladies.

Lorsque le corps est mis à l'épreuve, il subit des stress pour atteindre le niveau de performance souhaité. Les facteurs de stress qui poussent le corps à ses limites, comme les séances d'entraînement, les séances de préparations physiques et tout ce qui implique un effort physique, doivent être contrôlés en interne pour éviter les dommages et maintenir l'activité.

A. Définition

L'homéostasie désigne tous processus ou réactions que le corps utilise pour **maintenir l'équilibre de son milieu intérieur constant quelque soient les contraintes extérieures.**

Cette régulation concerne :

- La **Température corporelle** qui augmente en résultante de l'augmentation de la consommation d'énergie apportée par la nourriture pour les besoins nutritionnels du système musculo-squelettique. Cette température doit être stabilisée à 37°C.
- la **Fréquence respiratoire** croissante face à l'augmentation des en oxygène des muscles
- le **Rythme cardiaque** (entre 50-80 battements par minute au repos et moins de 220 a l'effort) et la tension artérielle (à 13-8), plus soutenu lors de l'entraînement pour répondre aux besoin en oxygène et nutriments
- les **Cycles de sommeil** pour permettre un meilleur repos et donc une meilleure récupération

Le corps sain et en bonne santé fait un bon travail de régulation et d'homéostasie. La santé générale est primordiale pour le bon fonctionnement de tous les systèmes du corps, bien qu'il existe des facteurs spécifiques impliqués dans la conduite d'un mode de vie sain qui pourrait donner un coup de pouce au processus.

Cette homéostasie est médiée par l'**hypothalamus** [140], région du cerveau permettant de relier le système endocrinien et le système nerveux autonome. Il est en effet impliqué dans la régulation de grandes fonctions comme la faim, la soif, le sommeil ou la température corporelle. Il est aussi impliqué dans le comportement sexuel et les émotions.

B. Le système endocannabinoïde dans l'homéostasie

La découverte dans les années 90 des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2, grâce aux études portant sur le fonctionnement des phytocannabinoïdes, a permis de mettre en évidence la distribution centrale et générale du Système Endocannabinoïde. Son omniprésence serait à l'origine de l'homéostasie afin de permettre à l'organisme de rester stable, en dépit de la fatigue, de la faim ou encore de la douleur. Pour cela, il régule toutes sortes de fonctions essentielles au corps humain (température corporelle, pression artérielle, glycémie...).

1. Ses fonctions

Les fonctions les plus connues des cannabinoïdes endogènes chez l'homme comprennent la régulation de l'équilibre énergétique et de l'apport alimentaire [141, 142].

Ces mécanismes impliquent principalement des récepteurs CB1, que l'on retrouve dans:

- Système limbique (évaluation hédonique des aliments - consommation d'aliments savoureux, source de plaisir).
- Hypothalamus (stimulation de l'appétit en réponse à un jeûne bref).
- Appareil digestif (interaction avec la sécrétion de ghréline, inhibition de la vidange gastrique et péristaltisme intestinal).
- Tissu adipeux (activation de la lipoprotéine lipase, amélioration des processus de lipogénèse et dépôt de graisse).

2. Sa modulation

Ce système est modulable, il est possible de le stimuler de manière naturelle [143]. Par exemple :

- Faire du sport : pour améliorer les niveaux d'anandamide, rien de tel que du vélo ou de la course à pied.
- Prendre des oméga-3 (en complément ou via l'alimentation, notamment grâce aux poissons et noix) : les acides gras oméga-3 sont essentiels à la synthèse des cannabinoïdes endogènes.
- Prendre du CBD : pour améliorer les effets de l'anandamide en limitant sa dégradation par l'enzyme FAAH.
- Manger certains aliments: chocolat noir, truffes noires et poivre noir ont aussi une action positive sur les récepteurs CB1 et CB2

L'activité physique est donc un facteur important du mode de vie pour la croissance, le développement et une santé durable tout au long de la vie. Ces dernières années, les bienfaits de l'activité physique ont attiré l'attention sur ses effets physiologiques sur l'organisme, notamment le bien-être.

Cependant, l'homéostasie peut être compromise. Lors du dépassement de soi dans la quête de la performance sportive, multitude de sensations désagréables vont se

ressentir. La chaleur, la faim, les douleurs et inflammations sont les principales résultantes de cette quête.

Le rôle central du système endocannabinoïde en la gestion des différents paramètres physiologiques, mis en lumière dans la compréhension de la pharmacologie des phytocannabinoïdes, consolide le gain d'intérêt en leurs utilisations dans les maladies inflammatoires connues.

La participation du système endocannabinoïde dans l'homéostasie nous permet une approche thérapeutique nouvelle des cannabinoïdes naturelles ou synthétiques. Par nouvelle, il s'agirait surtout de sécuriser l'utilisation des phytocannabinoïdes consommé de façon récréative et auprès de certaines maladies inflammatoires présumées.

Les modèles qui nous intéressent les plus et où le Cannabidiol semble apporter une amélioration de la qualité de vie concernent les maladies inflammatoires.

Les maladies inflammatoires peuvent toucher la plupart des organes et tissus du corps humain : système digestif, système nerveux, épiderme, articulations...

"Beaucoup de maladies inflammatoires sont secondaires à des mécanismes de type dysimmunitaires, c'est-à-dire à un dysfonctionnement de notre système de défense qui n'est plus régulé et se met à travailler en permanence, même en l'absence d'agression ", explique le Pr Aleth Perdriger, rhumatologue au CHU de Rennes.

CONCLUSION

Les sports de tous horizons l'ont adopté, que ce soit en France, aux Etats-Unis, aux Canada ou partout ailleurs dans le monde, le CBD a su trouver sa place dans l'accompagnement de récupération après l'effort.

La découverte des cibles pharmacologiques a permis de mieux comprendre son rôle en tant qu'anti-inflammatoire (figure 22).

L'émergence de nombreux produits à base de CBD (figure 28) ces dernières années mérite une plus grande attention face aux mésusages possibles des différentes formes de consommation. Que ce soit la plante en elle-même, les e-liquides pour les cigarettes électroniques, les compléments alimentaires ou certains aliments, le dosage du CBD se doit d'être défini et encadré pour mieux comprendre son spectre d'action.

En effet, il existerait un flou dans la compréhension de sa cinétique. Plusieurs études ont montré des actions contradictoires à faible, moyenne et haute dose.

Même si l'ensemble de l'utilisation du CBD met à profit ses propriétés anti-inflammatoires, le seul médicament existant « Epidiolex® », contenant 98% de CBD, a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les patients atteints de syndromes de Dravet ou de Lennox-Gastaut seulement et ne possède pas d'autre indications. [134],

Des études poussées seraient intéressantes dans la prise en charge de certaines maladies inflammatoires dont le système endocannabinoïde semble être au coeur des modulations.

La sclérose en plaque avec plus de 2,3 millions de personnes dans le monde [135], les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui touchent davantage les populations des pays industrialisés [136-137] ou la polyarthrite rhumatoïde dont le nombre de cas ne cesse d'augmenter [107], semblent être de bons candidats aux CBD.

Ces maladies n'ayant en général aucune évolution favorable ni de traitement curatif mais des traitements symptomatiques lourds d'effets indésirables pourraient montrer une alternative au CBD qui n'en possède que peu.

Dans l'ensemble, le Cannabidiol a montré un potentiel significatif pour être utilisés comme nouvel agent anti-inflammatoire et le ciblage spécifique des récepteurs CB2 promet de médier les effets immunosuppresseurs sans exercer d'effets secondaires psychotropes.

LISTE DES ABBREVIATIONS

THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol
CBD : Cannabidiol
CBGM : Cannabigerol Monomethyl Ether
THCV : tétrahydrocannabivarine
CBN : Cannabinol
CBGA : acide cannabigérolique
CBC : cannabichromene
CBL : cannabicyclol
CBV : cannabivarol
CBDV : cannabidivarine
CBCV : cannabichromevarine
CBGV : cannabigerovarine
CBG : cannabigerol
THCA : acide tétrahydrocannabinolique
CBDA : acide cannabidiolique
CBCA : acide cannabichroménique
SEC : Systeme Endocannabinoid
TRPA1 : transient receptor potential ankyrin subtype 1
TRPV1 : transient receptor potential vanilloide 1
TRPM8 : transient receptor potential metastatic 8
PGE1 : Prostaglandine E1
PGE2 : Prostaglandine E1
MAP : Mitogen-activated protein
AEA : Anandamide
2-AG : Acide Arachidonique
NAPE : N-acyl-phosphatidyléthanolamine
PLD : Phospholipase D
FAAH : fatty acid amide hydrolase
MGL : monoacylglycerol lipases
PKA : protéine kinase A
FAK : focal adhesion kinase
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
CNRS : Centre national de la recherche scientifique
AMA : Agence mondiale anti-dopage
WSL : World Surf League
NFL : National Football League
NAPBL : North American Premier Basketball League
NAM : modulateur allostérique négatif
LCTL : lésion cérébrale traumatique légère
HI : Hypoxie Ischémique
HICA : Hypoxie Ischémique Cérébrale Aiguë
CV : Cardio-Vasculaire
TC : Température corporelle
SPA : sport performance anxiety
TAS : trouble d'anxiété sociale
PTSD : stress post traumatique
MMA: Mixed martial arts
IASP : International Association for the Study of Pain

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
VIP : Vasoactive intestinal peptide
CGRP : Calcitonine Gene reactive peptide
CCK : Cholecystokinine
NGF : Nerve growth factor
SERT : Serotonin Receptor
PAMP : Pathogen-associated molecular pattern
PPR : Pattern recognition receptors
IL : Interleukine
INF : Interféron
TGF : transforming growth factor
CRP : Protéine C Réactive

LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Cartographie présumé de la conquête du chanvre dans le monde
- Figure 2. Photographie du Cannabis Sativa
- Figure 3. Extrait du livre SPECIES PLANTARUM (1753) de Carl Von Linne [10]
- Figure 4. Classification du *Cannabis sativa* de Cronquist
- Figure 5. Schéma Macroscopique des sous-espèces de Cannabis
- Figure 6. Photographie macroscopique des trichomes
- Figure 7. Photos de l'évolution du trichome.
- Figure 8. Schéma des trichomes
- Figure 9. Schéma de biosynthèse des Phytocannabinoïdes et Terpénoïdes [16]
- Figure 10. Cannabichromène [14]
- Figure 11. Cannabigérol [14]
- Figure 12. Cannabinol [14]
- Figure 13. Représentation des phytocannabinoïdes et leurs actions par les cibles pharmacologique [22]
- Figure 14. Voie de synthèse des Cannflavines [25]
- Figure 15. Résumé des actions synergiques des constituants du *Cannabis Sativa* [16]
- Figure 16. Voie de signalisation du récepteur CB1 [29]
- Figure 17. Voie de signalisation du récepteur CB2 [30]
- Figure 18. Principale voie de biosynthèse de l'Anandamide [30]
- Figure 19. Les autres voies de biosynthèse de l'Anandamide
- Figure 20. Mécanisme d'action de l'Anandamide et du 2-ArachidonylGlycérol
- Figure 21. Principale voie de biosynthèse du 2-ArachidonylGlycérol
- Figure 22. Voie de signalisation intracellulaire par activation ou inhibition des récepteurs cannabinoïdes [35]
- Figure 23. Schéma des étapes d'extraction du CBD [51]
- Figure 24. Ajout d'éthanol au distillat pour le purifier de toutes cires, graisses ou extrait de chlorophylles pour obtenir le Miscella.
- Figure 25. Filtration du mélange pour ne recueillir que le Miscella
- Figure 26. Décarboxylation du miscella pour activer les formes acides des cannabinoïdes
- Figure 27. Distillation
- Figure 28. présentation des différentes formes galéniques existante du CBD
- Figure 29. Physiologie de la douleur [106]
- Figure 30. Voie normale ascendante de la transmission douloureuse et son contrôle. [107]
- Figure 31. Les bio-marqueurs de l'inflammations [127]
- Figure 32. Schéma de régulation de la réponse inflammatoire par le sport [131]

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Carte d'identité du Cannabidiol [18]

Table 2. Carte d'identité du Δ -9-tétrahydrocannabinol [19]

Table 3. Résumé pharmacologique des phytocannabinoïdes [22]

Table 4. Résumé pharmacologique des Terpénoïdes [16-23]

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Cannabis epidemiology. (Consultée le 09 Octobre 2020). [Internet]. <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>
2. Brisacier A.-C., Brissot A., Cadet-Taïrou A., Gandilhon M., Janssen E., Le Nézet O., Lermenier- Jeannet A., Martinez M., Palle C., Spilka S. Drogues, Chiffres clés Juin 2019. [cité 09 oct 2020]. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>
3. Substances interdites en compétition. (Consultée le 09 Octobre 2020). [Internet]. Disponible sur : <https://www.wada-ama.org/fr/content/liste-des-interdictions/interdites-en-comptition/cannabinodes>
4. Blaszczyk-Boxe A. (Consultée le 09 Octobre 2020). Marijuana's History: How one plant spread through the world, [En ligne]. <https://www.livescience.com/48337-marijuana-history-how-cannabis-travelled-world.html>
5. Backes M. Cannabis médicinal Ce qu'il faut savoir... Hugo et Cie. Paris; 2017. 272 p.
6. E. Joseph Brand and Zhongzhen Zhao. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids. 10 March 2017; 8(108):1-11.
7. Convention unique sur les stupéfiants. (Consultée le 09 Octobre 2020). [Internet].. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html>
8. Code de la santé publique pour le cannabis, Article R. 5132-86 (Version à jour au 09 Octobre 2020)
9. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. (Page consultée le 09 octobre 2020). Cannabidiol (CBD) le point sur la législation, [En ligne]. <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
10. Von Linne C. SPECIES PLANTARUM. 1st Ed. Stockholm : Lars Salvius; 1753.
11. Universalis E. URTICALES (Consultée le 09 Octobre 2020). [Encyclopædia]. Encyclopædia Universalis. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/urticales/>
12. Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Bival Štefan M, Kindl M. Phytochemical Aspects and Therapeutic Perspective of Cannabinoids in Cancer Treatment. In 2017.
13. Starks M. Marijuana Chemistry : Genetics, Processing & Potency. Ronin Publishing, March 17th 1993
14. Paczesni M. *Cannabis sativa* L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation. THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE : 2014 : dumas-00983072.
15. Tout ce qu'il faut savoir sur les trichomes. (Consultée le 09 Octobre 2020). [En ligne]. <https://www.zamnesia.fr/guide-culture-cannabis/13-trichomes>
16. B. Russo E. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology. 12 January 2011; 163 : 1344–1364
17. Lacroix C. (Page consultée le 11 octobre 2020). Pharmacologie du Cannabidiol : ce qu'il faut savoir, [Diapositive]. <http://www.orphem.fr/medias/files/pharmacologie-du-cannabidiol-dr-c.-lacroix.pdf>
18. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. Retrieved October 11, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>
19. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 16078, Dronabinol. Retrieved October 11, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/THC>
20. Alchimia. (Page consultée le 11 octobre 2020). [Revue d'articles]. <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/tetrahydrocannabinol-thc-cannabis/>

21. Dautaj E. Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE : 27 Juin 2019. dumas-02302552.
22. Botanical (Page consultée le 11 octobre 2020). [Figure]. <https://botanical.fr/blog/les-differents-cannabinoïdes-n3>
23. Alchimia. (Page consultée le 11 octobre 2020). [Revue d'articles]. <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/terpenes-modulation-effets-cannabis/>
24. Barrett, M.L., Gordon, D., Evans, F.J., Cannflavin A and B, prenylated flavones from *Cannabis sativa* L. *Experientia*. 1986 Apr 15;42(4):452-3.
25. A Rea K , A. Casaretto J , M. Sameer Al-Abdul-Wahid, Arjun Sukumaran, Geddes-McAlister J, Rothstein J, A. Akhtar T. Biosynthesis of cannflavins A and B from *Cannabis sativa* L. *Elsevier*. 2019; 164:162-171.
26. B. Russo E, Marcu J, *Cannabis* Pharmacology: the usual suspect and few promising leads. *Advances in pharmacology*. June 2017; 71-138.
27. Console-Bram L, Marcu J, E. Abood M, Cannabinoid Receptors: Nomenclature and Pharmacological Principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 July 2; 38(1): 4–15
28. Guindon J, G. Hohmann A. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009 December ; 8(6): 403–421.
29. Rzaïof A, Hashemizadeh S. Critical Role of Cannabinoid CB1 Receptors in Nicotine Reward and Addiction In : Rzaïof A, Hashemizadeh S. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Academic Press*. 2016:158-167. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128002131000158>
30. Dhopeswarkar A, Mackie K. CB2 Cannabinoid Receptors as a Therapeutic Target—What Does the Future Hold?. *MOLECULAR PHARMACOLOGY*. October 2014; 86:430–437
31. Scherma M, Masia P, Satta V, Fratta W, Fadda P, Tanda G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?. *Acta Pharmacologica Sinica*. 26 July 2018; 40:309–323;
32. Sarfaraz S, M. Adhami V, N. Syed D, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for Cancer Treatment: Progress and Promise. *Cancer Research*. 15 Janvier 2008; 68(2)339-342.
33. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Mes Sci (Paris)*. 15 January 2004; 20(1) : 45-53. https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5133/MS_2004_1_45.html?sequence=19#N10202
34. Zhu M & al. Cannabinoid Receptor 2 Agonist Prevents Local and Systemic Inflammatory Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*. December 2018; 34:739–715.
35. Cannabinoid Receptor. (Page consultée le 20 octobre 2020). [Figure]. <https://www.selleckchem.com/CB1-receptor.html>
36. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 14 July 2017; 2:1-9.
37. Culot A. (Page consultée le 2 Novembre 2020). Le sport est bon pour la santé, c'est prouvé!, [Article]. <https://lejournal.cnrs.fr/articles/le-sport-est-bon-pour-la-sante-cest-prouve>
38. INSERM. (Page consultée le 2 Novembre 2020). Activité physique, prévention et traitement des maladies chroniques – Une expertise collective de l'Inserm, [Communiqués et dossiers de presse]. <https://presse.inserm.fr/activite-physique-prevention-et-traitement-des-maladies-chroniques-une-expertise-collective-de-linserm/33622/>
39. Huestis MA, Mazzoni I, Rabin O. Cannabis in sport: anti-doping perspective. *Sports Med [Internet]*. 2011 Nov 1; 41(11):949–966.
40. Brisola-Santos MB, Gallinaro JG de M e, Gil F, Sampaio-Junior B, Marin MCD, de Andrade AG, et al. Prevalence and correlates of cannabis use among athletes-A systematic review. *Am J Addict* . 2016 Oct ; 25(7):518–28

41. Zeiger JS, Silvers WS, Fleegler EM, Zeiger RS. Cannabis use in active athletes: Behaviors related to subjective effects. PLoS ONE 14(6): e0218998.
42. AMA statistique. (Consultée le 20 Mars 2021). [Internet]. <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/statistiques-antidopage>
43. Ware MA, Jensen D, Barrette A, Vernec A, Derman W. Cannabis and the Health and Performance of the Elite Athlete. Clin J Sport Med. 2018 Sep; 28(5):480–4
44. Wade DT, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil. 2003; 1:21–9
45. Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches. New York, NY: Springer New York; 2013 : 181–197
46. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects LINKED ARTICLES. Br J Pharmacol. 2011; 163:1344–1364
47. Zhornitsky S, Potvin S, Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. Pharmaceuticals. 2012 May 21; 5(5):529–52
48. Business News Daily. How to start a CBD Business. (Consultée le 20 Mars 2021). [Internet]. <https://www.businessnewsdaily.com/15052-how-to-start-a-cbd-business.html>
49. PHARMSTRONG. What Are the Most Popular CBD Extraction Methods? (Consultée le 20 Mars 2021). [Internet]. <https://pharmstrong.com/what-are-the-most-popular-cbd-extraction-methods/>
50. Rhizosciences. CBD Distillation. (Consultée le 20 Mars 2021). [Internet]. <https://rhizosciences.com/cbd-distillation-from-hemp-oil/>
51. Precision extraction solutions. How to make CBD isolate. (Consultée le 20 Mars 2021). [Internet]. <https://precisionextraction.com/2020/09/how-to-make-cbd-isolate/>
52. McCartney et al. Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. Sports Medicine - Open (2020) 6:27
53. Clarkson P, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. Med Sci Sports Exerc. 1992;24(5):512–20.
54. Fatouros I, Jamurtas A. Insights into the molecular etiology of exercise- induced inflammation: opportunities for optimizing performance. J Inflamm Res. 2016;9:175–86.
55. Armstrong R, Warren G, Warren J. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. Sports Med. 1991;12(3):184–207.
56. Smith L. Acute inflammation: The underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? Med Sci Sports Exerc. 1991;23(5):542–51.
57. Booz G. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2011;51(5): 1054–61
58. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, 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. 2011;50(10):1368–81.
59. Naftali T, Mechulam R, Marii A, et al. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease: A randomized controlled trial. Dig Dis Sci. 2017;62(6):1615–20.
60. Iannotti F, Pagano E, Moriello A, et al. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic MDX mice. Br J Pharmacol. 2019;176(10):1568–84.
61. Kamins J, Giza C. Concussion—mild traumatic brain injury: Recoverable injury with potential for serious sequelae. Neurosurg Clin. 2016;27(4):441–52.

62. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chin J Traumatol.* 2018;21(3):137–51.
63. Belardo C, Iannotta M, Boccella S, et al. Oral cannabidiol prevents allodynia and neurological dysfunctions in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Front Pharmacol.* 2019;10(352).
64. Campos A, Fogaça M, Sonogo A, Guimarães F. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2016;112:119–27.
65. Pazos M, Cinquina V, Gómez A, et al. Cannabidiol administration after hypoxia–ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology.* 2012;63(5):776–83.
66. Pazos R, Mohammed N, Lafuente H, et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic–ischemic newborn pigs: Role of 5HT1A and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71:282–91.
67. Mori M, Meyer E, Soares L, Milani H, Guimarães F, de Oliveira R. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;75:94–105.
68. Cheng D, Low JK, Logge W, Garner B, Karl T. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swe}/ PS1 Δ E9 mice. *Psychopharmacology.* 2014;231(15):3009–17.
69. Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(4):1383–96.
70. Hainline B, Derman W, Vernec A, et al. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med.* 2017;51(17):1245–58.
71. Casey S, Atwal N, Vaughan C. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain.* 2017;158(12):2452–60.
72. De Gregorio D, McLaughlin R, Posa L, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136–50.
73. Genaro K, Fabris D, Arantes A, Zuardi A, Crippa J, Prado W. Cannabidiol Is a potential therapeutic for the affective-motivational dimension of incision pain in rats. *Front Pharmacol.* 2017;8(391).
74. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: Strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(2):G155–68.
75. De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, et al. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One.* 2011;6(12):e28159.
76. Gigli S, Seguella L, Pesce M, et al. Cannabidiol restores intestinal barrier dysfunction and inhibits the apoptotic process induced by *Clostridium difficile* toxin A in Caco-2 cells. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(8): 1108–15.
77. Cosimo R. The effects of exercise on bone: basic concepts and implications for the prevention of fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(3):223.
78. Kogan N, Melamed E, Wasserman E, et al. Cannabidiol, a major non- psychotropic Cannabis constituent enhances fracture healing and stimulates lysyl hydroxylase activity in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1905– 13.
79. Sultan S, Millar S, England T, O'Sullivan S. A systematic review and meta- analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:81.
80. O'Sullivan S, Sun Y, Bennett A, Randall M, Kendall D. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol.* 2009; 612(1-3):61–8.

81. Hiltunen A, Järbe T, Wängdahl K. Cannabinol and cannabidiol in combination: Temperature, open-field activity, and vocalization. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;30(3):675–8.
82. Taffe M, Creehan K, Vandewater S. Cannabidiol fails to reverse hypothermia or locomotor suppression induced by $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol in Sprague-Dawley rats. *Br J Pharmacol.* 2015;172(7):1783–91.
83. Farrimond J, Whalley B, Williams C. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology.* 2012;223(1):117–29.
84. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski M, Swiergiel A. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: Involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett.* 2011; 490(1):82–4.
85. Walsh NP. Recommendations to maintain immune health in athletes. *Eur J Sport Sci.* 2018;18(6):820–31.
86. Nichols JM, Kaplan BL. Immune responses regulated by cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(1):12–31.
87. Craft L, Magyar M, Becker B, Feltz D. The relationship between the Competitive State Anxiety Inventory-2 and sport performance: A meta- analysis. *J Sport Exerc Psychol.* 2003;25(1):44–65.
88. Zuardi A, Cosme R, Graeff F, Guimaraes F. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol.* 1993;7(1S): 82–8.
89. Linares I, Zuardi A, Pereira L, et al. Cannabidiol presents an inverted U- shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(1):9–14.
90. Malhotra R. Sleep, recovery, and performance in sports. *Neurol Clin.* 2017; 35(3):547–57.
91. Carlini E, Cunha J. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(S1):417S–27S.
92. Chagas M, Eckeli A, Zuardi A, 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.* 2014;39(5):564–6.
93. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: A case report. *Permanente J.* 2016;20(4):108.
94. Nicholson A, Turner C, Stone B, Robson P. Effect of delta-9- tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):305–13.
95. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn A, Bazelat M, Dallas M, Whalley B. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(4):699–730.
96. Spindle TR, Cone EJ, Goffi E, et al. Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 2020;107937.
97. THE INERTIA. WSL Clarifies Stance on Athlete CBD Use; Inks Huge Sponsorship Deal With cbdMD. (Consultée le 21 Mars 2021). [Internet]. <https://www.theinertia.com/surf/wsl-cbd-marijuana-jaws-big-wave-championship-cbdmd-drug-policy/>
98. HEXAGONE VERT. Le CBD et son utilisation chez les combattants de MMA. (Consultée le 21 Mars 2021). [Internet]. <https://www.hexagonevert.fr/cbd-utilisation-chez-combattants-de-mma/>
99. INSERM. (Page consultée le 3 Novembre 2020). Douleur, [dossier d'information]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
100. Rechik V, Lindsay M, Nowak A. (Page consultée le 3 Novembre 2020). SPORT ET SANTE : LES BLESSURES CHEZ LES SPORTIFS, [Support d'information]. <https://p s y c h a a n a l y s e . c o m / p d f />

[LES%20BLESSURE%20CHEZ%20LES%20SPORTIFS%20\(53%20Pages%20-%202,7%20Mo\).pdf](#)

- 101.Santos-Longhurst A. HEALTHLINE. (Page consultée le 3 Novembre 2020). Types of Pain: How to Recognize and Talk About Them, [Review]. <https://www.healthline.com/health/pain-relief>
- 102.IASP. (Page consultée le 3 Novembre 2020). IASP Announces Revised Definition of Pain, [Article]. <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>
- 103.Gremion G. Douleurs dans la pratique sportive. Rev Mes Suisse. 29 Janvier 2014; 10:243-244
- 104.Comité scientifique spécialisé temporaire. « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». 27 Juin 2019.
- 105.ANSM. (Page consultée le 3 Novembre 2020). Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical, [Article]. [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)
- 106.Institute of Medicine. The Anatomy and Physiology of Pain In Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D Pain and disability. National academy press; 1987: 123-145.
- 107.F Yam M & al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. International journal of molecular Sciences. 24 July 2018; 19:1-23.
108. M. Mendell L. Constructing and Deconstructing the Gate Theory of Pain. Pain. 2014 February ; 155(2): 210–216.
- 109.Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane database. 2017
- 110.HARber VJ, Sutton JR. Endorphins and exercise. Sports med. Mar 1984;1(2):154-171.
- 111.Adam S. Sprouse-Blum BA; Greg Smith BS; Daniel Sugai BA; and F. Don Parsa MD. Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. HAWAII MEDICAL JOURNAL. March 2010; 69: 70-71
- 112.D'Andrea A, R. Suter M. Activité physique et analgésie : mécanismes et implications cliniques. Rev Mes Suisse. 2019; 15:1254-1258.
- 113.Deitrich A, McDaniel WF. Endocannabinoids and exercise. Br J Sports Med. 2004 ; 38:536–541
- 114.Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. Eur J Rheumatol 2017; 4: 210-8.
- 115.B Russo E. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008 ; 4(1) : 245–259
116. Su et al. Cannabinoid CB2 Receptors Contribute to Upregulation of b-endorphin in Inflamed Skin Tissues by Electroacupuncture. Molecular Pain. 2011, 7:98.
- 117.Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. British Journal of Pharmacology (2007) 152, 624–632
- 118.Desroches J, Beaulieu P. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique?. Rev Med Suisse. 2008 ; 4 : 1505-1513.
- 119.A Uberall M. A review of scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. Journal of Pain Research. 2020;13 : 399–410
- 120.McCartney et al. Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. Sports Medicine - Open. 2020; 6 : 27
- 121.A. Argueta D & al. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. Frontiers in Pharmacology. 30 April 2020; 11:561

122. Cerqueira E, A. Marinho D, P. Neiva H, Lourenco O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise - a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. January 2020; 10:1550.
123. Nunes-Silva A. Exercise-Induced Inflammatory Response: To Use or Not use Anti-Inflammatory Medication. *J Sports Med Doping Stud*. July 2014; 4: 142
124. Campus Immunologie. (Page consultée le 20 Novembre 2020). Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir, [Support de cours]. http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_112/site/html/1.html#1
125. Inserm. (Page consultée le 20 Novembre 2020). Inflammation et maladie : clés de compréhension, [Séminaire en ligne]. https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2011_InflammationMaladiesInflammatoires_Dossier.pdf
126. Mayol K. (Page consultée le 20 Novembre 2020). Les médiateurs de l'inflammation, [revue]. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>
127. Mosser D, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*. 2008 December ; 226: 205–218
128. Subramanian L, Genhong C. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit Rev Immunol*. 2012 ; 32(1): 23–63.
129. Sanjabi S, A. Zenewicz L, Kamanaka M, A. Flavell R. Anti- and Pro-inflammatory Roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 August ; 9(4): 447–453
130. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 693–699.
131. Pandey R, Mousawy K, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Endocannabinoids and immune regulation. *Pharmacol Res*. 2009 August ; 60(2): 85–92
132. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell. Mol. Life Sci*. 2016; 73:4449–4470
133. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. February 2015 ; 23:1377–1385
134. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carrier J and Busardò JP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology*, 2019, 17, 974-989
135. Fondation pour la recherche médicale. (Page consultée le 28 Janvier 2021). Sclérose en plaques en chiffres, [Internet]. <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/sclérose-en-plaques/la-sclérose-en-plaques-en-chiffres>
136. INSERM. (Page consultée le 29 Janvier 2021). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), [Internet]. <https://www.inserm.fr/information-en-santé/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
137. Observatoire National des MICI. (Page consultée le 29 Janvier 2021). Les MICI en France, [Internet]. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
138. HAS-Santé. (Page consultée le 1 Février 2021). Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels, [Internet]. https://www.has-santé.fr/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
139. J. A. Davies. Adaptive Homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2016 June ; 49: 1–7.
140. Sainsbury A, J Cooney G, Herzog H. (Page consultée le 3 Novembre 2020). Hypothalamic regulation of energy homeostasis, [revue scientifique]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X02902307>
141. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Batkai S. Endocannabinoids and the Control of Energy Homeostasis. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 28 November 2008; 283(48):33021–33025.

142. Leong Lim C. Fundamental Concepts of Human Thermoregulation and Adaptation to Heat: A Review in the Context of Global Warming. *Environ. Res. Public Health*. 24 Octobre 2020; 17:7795.
143. BIOACTIF. (Page consultée le 3 Novembre 2020). SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE ET CBD ?, [Revue de d'articles]. <https://bioactif.eu/cbd-systeme-endocannabinoide/>

Titre : Utilisation du Cannabidiol dans le sport et transposition aux maladies inflammatoires

Résumé : Depuis le changement de la réglementation du Cannabis en 2019 par l'Agence Mondiale Anti-dopage, le marché du Cannabis et surtout du Cannabidiol a explosé. Il ne vise non plus seulement les consommateurs courants de Cannabis mais cible dorénavant les sportifs et les patients souhaitant un accompagnement thérapeutique alternatif, suite à l'échec des médicaments connus. L'approche de l'utilisation du Cannabidiol par les sportifs permettra de mieux comprendre ses effets et de pouvoir appuyer le modèle clinique de son utilisation médicale à venir. Cette thèse a pour but de démontrer l'intérêt d'introduire le Cannabidiol comme traitement alternatif aux maladies inflammatoires. Il mettra en avant les nombreuses études et revues existantes pour mieux comprendre ses bénéfices dans la prise en charges des maladies inflammatoires.

Mots clés : Cannabis, Cannabidiol, Sport, Maladies Inflammatoires

Title : Cannabidiol use in sport and its transposition to inflammatory diseases

Abstract : In 2019, The World Anti-Doping Agency changed the Cannabis Regulation. Ever since, the market for Cannabis and especially Cannabidiol has exploded. It does not only aim current Cannabis users but now targets athletes and patients wishing for alternative therapeutic support, following the failure of known drugs. The approach of Cannabidiol use by athletes will allow a better understanding of its effects and will support the clinical model of its future medical use. This thesis aims to demonstrate the interest of introducing Cannabidiol as an alternative treatment to inflammatory diseases. It will highlight the many studies and reviews existing to better understand its benefits in the management of inflammatory diseases.

Keywords : Cannabis, Cannabidiol, Sport, Inflammatory Diseases
