



**HAL**  
open science

# Cannabidiol : évolution et révolution de l'utilisation d'une molécule naturelle à visée thérapeutique ?

Léo Persico

► **To cite this version:**

Léo Persico. Cannabidiol : évolution et révolution de l'utilisation d'une molécule naturelle à visée thérapeutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03555403

**HAL Id: dumas-03555403**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555403v1>**

Submitted on 3 Feb 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **THESE**

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 13 Décembre 2021

PAR

**Mr PERSICO Léo**

*Né le 20 Décembre 1994 à Aix-en-Provence*

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**CANNABIDIOL :  
EVOLUTION ET REVOLUTION DE L'UTILISATION  
D'UNE MOLECULE NATURELLE A VISEE  
THERAPEUTIQUE ?**

**JURY :**

Président : Mr PICCERELLE Philippe

Membres : Mme MICALLEF Joëlle  
Mme SQUADRONI-ROBERT Fabienne

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## **PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRAIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE. Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Joëlle MICALLEF. Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et vos conseils. Recevez ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Fabienne SQUADRONI-ROBERT. Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci pour ces années passées à vos côtés, pour votre pédagogie, votre sens du travail et vos principes qui vont m'inspirer pour ma vie professionnelle future. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Aux pharmaciens titulaires, adjoints, assistants ainsi qu'aux préparateurs et préparatrices qui m'ont donné de leur temps pour me former, m'aider, m'accompagner tout au long de mon cursus scolaire. Un grand merci.

A mes parents, merci pour vos sacrifices et votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, merci pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout.

A ma sœur, qui chaque année, depuis que j'ai quitté la maison, continue de croire en moi, de me motiver et d'être là pour moi à chaque fois que je le lui demande. Sache que j'en ferais autant pour toi et allez l'OM.

A ma famille, pour être présente dans les moments importants, comme dans la vie de tous les jours. Nous sommes une famille soudée et nous le resterons.

A Inès, pour toutes ces années où tu m'as soutenu, sans faille. Pour ton amour, ta présence, ton écoute, ta patience et bien sûr ton aide précieuse pour me faire réciter les cours pendant les révisions.

A mes beaux-parents et ma belle-famille. Vous m'avez accueilli, soutenu et choyé comme votre fils. Je vous en remercie de tout cœur. Vous avez une grande place dans mon cœur.

A Meije, mon binôme dont la vie nous a fait nous rencontrer sur le banc de l'amphi le jour du concours PACES. Nous avons passé des moments de bonheurs, de rires et de galères mais nous avons formé une équipe de choc.

A mes amis pharmaciens et futurs pharmaciens et à la « pharm'anarchie » qui nous a réuni pendant ces six années d'études et où nous avons passé des moments mémorables. Je vous considère tous et j'espère que nous resterons en contact dans le futur.

A tous mes amis et à la « Colleg'tivité » avec qui j'ai pu grandir, m'amuser, me disputer mais surtout rigoler et qui fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

Et à tous ceux que j'ai oublié, j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur...

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## SOMMAIRE

Dédicaces et remerciements .....	8
Introduction .....	13
Qu'est ce que le CBD ? .....	14
1.1 Histoire : .....	14
1.2 Description .....	19
1.2.1 Botanique : .....	19
1.2.1.1 Aspect macroscopique : .....	19
1.2.1.2 Au niveau de la récolte : .....	21
1.2.2 Description chimique et procédés d'extraction : .....	22
1.2.2.1 Constituants chimiques : .....	22
1.2.2.2 Les différents procédés d'extraction du CBD : .....	25
1.3 Le système endocannabinoïde : .....	26
1.4 Pharmacodynamie : .....	30
1.5 Pharmacocinétique : .....	36
1.6 Interactions médicamenteuses et effets indésirables : .....	38
1.6.1 Interactions médicamenteuses : .....	39
1.6.2 Effets indésirables : .....	41
1.7 Potentiel thérapeutique : .....	42
1.8 Indications (AMM)/ Investigations (recherches) : .....	44
1.8.1 Au niveau douleur .....	45
1.8.1.1 Fibromyalgie (recherches) : .....	45
1.8.1.2 Sclérose en plaque (indication) : .....	46
1.8.1.3 Douleur chronique (recherches) : .....	47
1.8.1.4 Douleur neuropathique (recherches) : .....	49
1.8.1.5 Maladie de Crohn (recherches) : .....	50
1.8.1.6 Polyarthrite rhumatoïde inflammatoire (recherches) : .....	51
1.8.2 Au niveau psychique : .....	52
1.8.2.1 Schizophrénie (recherches) : .....	52
1.8.2.2 Anxiété (recherches) : .....	53
1.8.2.3 Syndrome de stress post-traumatique (SSPT) (recherches) : .....	54
1.8.2.4 Sommeil (recherches) : .....	54
1.8.2.5 Dépression (recherches) : .....	56
1.8.2.6 Parkinson (recherches) : .....	58
1.8.2.7 Alzheimer (recherches) : .....	59
1.8.2.8 Maladie de Huntington (recherches) : .....	60
	10

1.8.2.9	Dystonie (recherches) :.....	60
1.8.2.10	Syndrome de Gilles de la Tourette (recherches) : .....	61
1.8.3	Au niveau épileptique :.....	61
1.8.3.1	Syndrome de Lennox-Gastaut (indication) : .....	62
1.8.3.2	Syndrome de Dravet (indication) : .....	63
1.8.4	Au niveau métabolique.....	65
1.8.4.1	Diabète (recherches) :.....	65
1.8.4.1.1	Pour le diabète de type 1 (maladie auto-immune) :.....	65
1.8.4.1.2	Pour le diabète de type 2 (maladie métabolique) : .....	65
1.8.4.2	Cancer (recherches) :.....	66
1.8.4.2.1	Gliome :.....	67
1.8.4.2.2	Cancer du sein : .....	67
1.8.4.2.3	Cancer du poumon :.....	68
1.8.4.2.4	Cancer colorectal :.....	68
1.8.4.2.5	Leucémie/Lymphome :.....	69
1.8.4.2.6	Cancer de la prostate : .....	70
1.8.5	Autres (recherches) :.....	71
1.8.5.1	Glaucome : .....	71
1.8.5.2	Endométriose :.....	72
1.8.5.3	VIH (Sida) :.....	72
1.8.5.4	Covid-19 :.....	73
1.8.5.5	Aide contre les addictions (alcool) :.....	74
1.8.5.6	Aide contre les addictions (opioïdes) : .....	75
1.8.5.7	Anti-oxydant :.....	76
1.8.5.8	Migraine : .....	77
1.8.5.9	Ostéoporose :.....	77
1.9	Profil pharmacologique :.....	78
1.10	CBD vs THC : .....	81
1.11	Statut du CBD et du THC pour les médicaments actuels :.....	82
1.11.1	Sativex® (Nabiximols) :.....	82
1.11.2	Epidiolex® (Cannabidiol) : .....	83
1.11.3	Marinol® (Dronabinol) : .....	83
1.11.4	Syndros® (Dronabinol) :.....	84
1.11.5	Cesamet® (Nabilone) :.....	84
1.11.6	Arvisol® (Cannabidiol) :.....	84
1.11.7	Namisol® (THC) :.....	84
1.11.8	Cannador : .....	84

Au niveau législatif : .....	86
1.12 Conventions internationales et nationales .....	86
1.12.1 Convention des Nations Unies de 1961 : .....	87
1.12.2 Convention des Nations Unies de 1971 : .....	87
1.12.3 Convention des Nations Unies de 1988 : .....	88
1.12.4 Classement des stupéfiants en France : .....	88
1.12.5 Classement des psychotropes en France : .....	89
1.12.6 Sanctions : .....	89
1.13 Etudes à l'étranger et réglementation .....	92
1.13.1 Hors Europe : .....	92
1.13.2 En Europe : .....	93
1.14 Etude en France et réglementation .....	94
1.15 Avantages et limites du CBD .....	98
A l'officine : .....	99
1.16 Usage non médicamenteux : .....	99
1.16.1 A) Les différentes formes du CBD : .....	99
1.16.1.1 Voie sublinguale : .....	99
1.16.1.2 Voie orale : .....	100
1.16.1.3 Voie respiratoire : .....	100
1.16.1.4 Voie cutanée : .....	101
1.16.2 Le CBD a l'officine : .....	101
1.16.2.1 Compléments alimentaires : .....	101
1.16.2.2 Huile : .....	102
1.16.2.3 Cosmétiques : .....	102
1.16.2.4 Muscles et articulations : .....	105
1.16.2.5 Vétérinaire : .....	107
Ce que pensent les patients : .....	109
1.17 Résultats : .....	110
1.18 Interprétations : .....	112
1.19 Témoignages : .....	113
Conclusions et perspectives : .....	115
Bibliographie .....	117
Table des illustrations .....	129
Serment de Galien .....	130

## **INTRODUCTION**

Le cannabidiol (CBD) connu depuis 1940, a fait couler beaucoup d'encre ces dernières années. En effet, cette molécule issue de la célèbre plante de cannabis interroge beaucoup en termes d'utilisation, d'efficacité, de mécanisme d'action et de légalité.

Qu'il soit sous forme de médicament avec une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) comme le Sativex® ou l'Epidyolex®, sous forme de médicaments encore en étude (pré-clinique ou clinique) comme l'Arvisol® ou en vente libre dans des officines ou des CBD shop, le cannabidiol ne cesse de défrayer la chronique.

Avec plus de 3600 articles scientifiques publiés sur PubMed dont 3000 depuis 2010, le CBD fait partie des molécules les plus intéressantes étudiées actuellement.

Avec son caractère pléiotrope, son mécanisme d'action sur le système endocannabinoïde qui reste encore flou, ses indications actuelles et les nombreuses recherches en cours, le CBD intrigue, questionne et passionne les scientifiques.

Dans cette thèse nous allons aborder les aspects historiques et pharmaceutiques du CBD.

Nous allons comparer les aspects législatifs dans le monde, en Europe et en France.

Enfin, nous ciblerons les produits dérivés de CBD « non pharmaceutique », et nous analyserons les connaissances des patients sur cette molécule en citant quelques cas concrets.

## QU'EST CE QUE LE CBD ?

### **1.1 Histoire :**

Tout démarre de la plante de cannabis ou chanvre (*Cannabis Sativa L.*), qui est cultivée par l'Homme pour ses graines et ses fibres depuis 4 000 ans.

C'est en Asie occidentale que la culture du chanvre a commencé, en Chine, où les premières feuilles de papiers furent fabriquées avec cette plante (ex : Bible de Gutenberg au IX siècle).

Les tout premiers écrits viennent de la Chine Antique où le célèbre empereur Shen Nung présentait le cannabis comme un remède naturel de grande importance (comme le ginseng) il y a de cela 4 700 ans. Il décrit l'utilisation médicinale de 365 substances végétales et fait déjà la distinction entre le cannabis psychoactif « ma fen » et non psychoactif « ma tze », laissant présager l'existence de différentes variétés de cette plante.(1)

Le cannabis s'est ensuite diffusé dans le monde entier en passant tout d'abord par l'Amérique (XVI siècle) puis en Occident où le papyrus a été remplacé par le chanvre. Les fibres de chanvre servaient aux égyptiens à confectionner des cordes, voiles et filets de pêche pour leur bateau tellement ce matériau était résistant.

C'est au XVII siècle que les européens ont voyagé en Asie et ont découvert cette plante qu'ils ont baptisé le « chanvre indien ».

En 1823 « *l'Hufeland-journal* » publia un article sur le succès du chanvre indien sur la pathologie de la coqueluche (4 grammes de poudre pour aider contre la toux convulsive).

La plus célèbre étude du XIX siècle sur le chanvre indien est apparue sous la forme d'un immense rapport « *The Indian Hemp Drugs Commission Report* » publié en 1894 par le gouvernement britannique dont la conclusion a été brève : « *l'usage occasionnel du chanvre à doses modérées peut être bénéfique, mais cet usage ne doit pas dépasser le cadre médical* ». (2)

C'est en 1831 que l'écossais et véritable pionnier du cannabis thérapeutique en Europe, Sir William Brooke O'Shaughnessy (1809-1889) se rendit compte du potentiel thérapeutique du cannabis et commença ses recherches et expériences sur les animaux et les Hommes.

Malgré de très bons résultats sur les animaux, l'Homme, lui, ne ressentait que des effets d'ébriété. En continuant à traiter les humains sur des pathologies telles que le choléra, le tétanos, le

rhumatisme et les convulsions infantiles il trouva d'excellents résultats et même pour ceux atteints de la rage, le traitement au cannabis permettait une mort « plus paisible » pour les cas les plus graves.

En 1843, le médecin britannique John Clendinning mit en avant d'autres effets du cannabis : hypnotique, antalgique, antispasmodique, cardiotonique.

Il mit en évidence également l'effet calmant pour la toux et les crampes pour les pathologies aiguës comme chroniques.

Il fût ensuite rejoint par d'autres médecins anglais comme Churchill (1849) ou Grigor (1852) qui rapportèrent des effets antalgiques dans le traitement des rhumatismes, crampes musculaires, migraines, sciaticques, crise d'asthme, insomnies, accouchement, douleurs de règles (menstruations), calmer les contractions utérines, stimuler l'appétit et traiter la dépendance aux opiacés.

Dans la même période, en France, les artistes comme Alexandre Dumas ou Charles Baudelaire s'intéressaient à cette plante pour ses effets indésirables récréatifs. Mais tout de même un médecin psychiatre (Dr Moreau de Tours à la clinique d'Ivry) s'engageait dans un cas clinique de sept patients atteints de troubles psychiatriques dont cinq d'entre eux guérissent simplement à l'aide de cannabis. Louis-Rémy Aubert-Roche a été le premier médecin à utiliser le cannabis de façon médicale et affirme que le « haschisch » (cannabis sous forme de résine à ingérer), a pu guérir sept patients sur onze de la peste durant l'épidémie de 1835.(1)

En 1845, le psychiatre Jacques-Joseph Moreau découvre le haschisch et affirme avoir guéri sept patients atteints de troubles mentaux. Cette étude a permis notamment à des médecins des Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni et Italie de publier des comptes-rendus favorables aux études du Dr Moreau et déclarent cette découverte comme « une grande importance dans le monde civilisé ».

Suite à cette découverte des médecins mettent au point et commercialisent les premières pastilles infusées de haschisch dans les pharmacies françaises.

En 1848, un pharmacien parisien, Edmond de Courtive, soutient même une thèse sur les vertus du haschisch, dont des expérimentations sont faites sur des animaux et sur lui-même.

En 1850, le cannabis entre à son tour dans la pharmacopée américaine comme antalgique, sédatif, antispasmodique et antiémétique.

En 1866, des pharmaciens français proposent en toute légalité des mélanges de médicaments à base cannabis qu'ils préparent eux-mêmes à partir d'extraits de plantes et fabriquent les premières cigarettes indiennes au chanvre de Grimault indiqués pour l'asthme ou la toux.(1)

Le chanvre fait même son entrée en 1866 dans la pharmacopée française.

Dans les années 1880, l'entreprise pharmaceutique allemande Merck devient le premier producteur de préparations de cannabis d'Europe.

Mais au début du XX siècle, son utilisation médicale fût discréditée aux dépens de sa consommation récréative et donc fût mis à l'écart afin de privilégier des substances synthétiques comme l'aspirine ou les barbituriques par exemple.

En 1925, la convention internationale de l'opium a classé le cannabis dans sa liste au même niveau que la morphine, l'héroïne et l'opium ce qui a conduit à de grosses manifestations « anti-cannabis » qui considéraient « la marijuana comme assassin de la jeunesse ».

L'anarchie, le fanatisme, la passion incontrôlée ou la violence étaient rattachés au cannabis.

En 1930, le cannabis fût banni dans 48 états aux USA bien qu'il fût listé dans la pharmacopée américaine (USP) en tant que médicament. Et c'est au milieu du XX siècle que le cannabis passa au stade de stupéfiant dû à ses effets indésirables (récréatifs comme la gaieté, les délires, l'endormissement) et à son potentiel effet de dépendance.

Alors qu'en 1912 d'après Robinson « aucun surdosage n'entraînait la mort d'un homme ni même d'un animal ». (2)

Et en 1941, le cannabis fut retiré de la pharmacopée nord-américaine.

C'est en 1942 que Loewe prouva que le principe actif était la substance de Tétrahydrocannabinol (THC) responsable des effets bénéfiques et indésirables (récréatifs) de la plante.

C'est à partir de ce moment que le THC fût utilisé dans des traitements médicamenteux et que les premiers cannabinoïdes de synthèse furent produits.

Le pyrahexyl (synhexyl) fût le premier dérivé synthétique du THC.

En médecine, on peut également utiliser le terme de dronabinol pour parler du THC.

C'est également dans cette période (1940) que le cannabidiol (CBD) fût isolé pour la première fois par une équipe de chercheurs (et notamment Roger Adams) dans l'Illinois (USA). Ils annonçaient à l'époque une molécule sans grand intérêt voir même toxique.

A la fin des années 1950, l'ONU classe même le cannabis dans la catégorie la plus restrictive, celle des stupéfiants.

Mais en 1964 des recherches, par les Israéliens Gaoni et Mechoulam, ont pu identifier, la structure chimique exacte du THC qui deviendra le  $\Delta^9$  THC (tétrahydrocannabinol) : composant majeur du cannabis et du CBD (cannabidiol) : composant secondaire.



*Figure 1 : Structure chimique du THC et du CBD*

Dans les années 1970, les premières recherches avancent sur le CBD. Des études brésiliennes démontrent un grand intérêt dans le traitement des crises d'épilepsies qui diminuent voire suppriment les convulsions.

D'autres essais montrent un effet anxiolytique (pour le stress), antimitotique (pour les chimiothérapies) ainsi qu'hypnotique (pour les insomnies).

Dans les années 1990 la découverte de récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) dans le corps humain permet une avancée majeure dans l'histoire du cannabis médical.

On découvre aussi des composés lipidiques produits naturellement par notre organisme qu'on appelle « cannabinoïdes endogènes » ou « endocannabinoïdes », qui agissent comme des neurotransmetteurs sur CB1 et CB2 et qui modulent des voies de transduction de signaux permettant des perspectives thérapeutiques déjà prometteuses.(3)

L'existence du système endocannabinoïde voit le jour !

En 1996, le Canada devient le premier pays à autoriser le cannabis médical.

C'est à ce moment-là que le CBD est réellement pris au sérieux et que d'autres études sont menées. On lui trouve des effets antioxydant, neuroprotecteur et surtout de potentiels effets sur la maladie de Parkinson et d'Alzheimer.

A la fin des années 1990, quelques états d'Amérique légalisent le cannabis médical et une licence est accordée pour un médicament à base de CBD (Sativex) produit par GW Pharmaceuticals et utilisé pour calmer les douleurs chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Dans les années 2000, les chercheurs mettront en avant une activité anti-inflammatoire du CBD ainsi qu'un effet sur les cellules immunitaires, un effet dans la schizophrénie ou encore dans la prise en charge des cancers.

A partir de 2001, d'autres pays autorisent aussi le cannabis médical et au total à l'heure d'aujourd'hui plus de quarante pays dans le monde ont autorisé ou toléré l'usage du cannabis à des fins médicales.

En 2011 les scientifiques californiens découvrent que le CBD peut freiner le développement des cellules cancéreuses.

En 2019, l'OMS a déclassifié le cannabis médical du rang de stupéfiant, et a autorisé les praticiens à prescrire des traitements à base de cannabis médical selon certaines conditions bien spécifiques. L'OMS propose que les recherches soient financées par les gouvernements et que les médicaments à base de cannabinoïdes soient couverts par les mêmes régimes d'assurance maladie que les autres médicaments.(1)

En 2020, l'Union Européenne juge illégal l'interdiction du CBD en France en précisant que ce n'est pas un stupéfiant et autorise donc sa libre circulation.

La législation est différente d'un pays à l'autre. En France, les plants ne doivent pas contenir plus de 0,2% de THC et le produit fini ne doit pas en contenir du tout.(4)

*La canebière (autrefois « la cannebis »), avenue emblématique de Marseille créée en 1666, vient du provençal canebe qui provient lui-même du latin cannabis, signifiant le chanvre. En effet, Marseille était l'un des plus grands comptoirs de chanvre au monde entre le XIV et le XVII siècle pour la fabrication et le commerce des élingues et cordages servant aux nombreux navires du port militaire et commercial.(5)*

## 1.2 Description

### 1.2.1 Botanique :

La plante de cannabis dont sa dénomination est *Cannabis sativa* L. appartient à la famille des *Cannabacées*, du genre *cannabis* et de l'ordre *Urticales*.(6)

Dans cette famille, on trouve également le houblon (dont les fleurs femelles sont utilisées afin de fabriquer de la bière) et le micocoulier.

Il existe trois types d'espèces de cannabis : *sativa*, *indica* et *ruderalis*.

Même si en 1753, Linné nomme l'unique espèce de cannabis « *cannabis sativa* » ou *chanvre indien*.

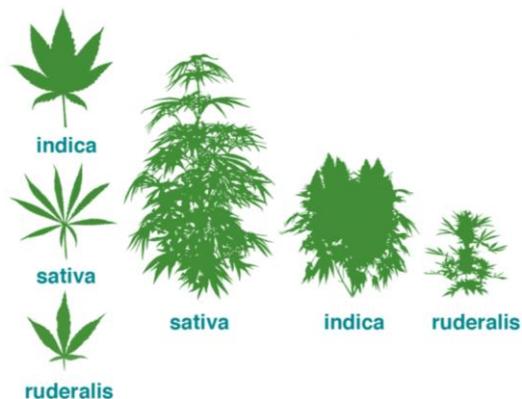


Figure 2 : Description botanique du cannabis

#### 1.2.1.1 Aspect macroscopique :

- **Sativa** est un arbre pouvant atteindre 7 mètres de hauteur (3 mètres en moyenne). Originnaire d'Amérique, ses feuilles sont plus fines, mince, longues et en éventail étroit. Cette espèce est utilisée pour le textile et c'est une variété qui produit beaucoup de CBD et a les indications pour stimuler l'appétit et la créativité (recommandé pour un usage diurne) et pour calmer les nausées.
- **Indica** est un arbuste de maximum 2 mètres de hauteur. Originnaire du Moyen Orient ses feuilles sont plus larges, plus épaisses et plus courtes. Cette espèce contient plus de THC

(environ 25% du poids de la plante séchée contre 1% pour *sativa*) et a les propriétés relaxantes et antalgiques (recommandé pour un usage nocturne).

- ***Ruderalis*** est une variété non cultivée de maximum 1 mètre de hauteur. Originnaire d'Europe centrale et de Russie, ses feuilles sont larges et épaisses (ressemblent à *Indica*), mais possède un cycle de croissance court. Cette espèce ne contient quasiment que du CBD et avec son cycle de croissance rapide elle devient intéressante pour produire des variétés hybrides à visée thérapeutique.

Le cannabis est dioécique ou dioïque (fleurs mâles et femelles sont sur des plantes différentes). La plupart des graines germent entre 4 et 7 jours après la plantation, la phase de croissance des feuilles est très rapide et très massive nécessaire à la photosynthèse.

C'est une plante dicotylédone, herbacée (plante non ligneuse dont la partie aérienne meurt après fructification), annuelle, apétale (fleur sans corolle) et adventice (n'a pas été semée).(7)

La tige est droite, dressée, cannelée et plus ou moins ramifiées.

Les feuilles sont opposées et composées de 5 à 11 folioles représentant (pour une plante avec 5 folioles = palmatiséqué) les doigts de la main : signe caractéristique de cette plante devenue un emblème pour les pro-cannabis.

Les folioles sont elliptiques, à bords dentés et vertes plus ou moins foncées.

Les fleurs mâles sont assemblées en panicules avec 5 sépales et 5 étamines.

Les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues et entremêlées de bractées.

Le fruit est une akène ovoïde, lisse et brun dont sa graine (appelée chènevis) est sans albumen, renferme un embryon charnu.(8)

Les poils glandulaires sont soit pédiculés (les plus nombreux et situés sur les feuilles et sommités fleuries), soit sessiles. Ils sécrètent une résine orangée.

### **1.2.1.2 Au niveau de la récolte :**

On coupe les plantes mâles afin d'éviter une possible fécondation avec la plante femelle car on s'est aperçu que cette dernière était bien plus concentrée en cannabinoïdes (donc plus intéressant pour les effets recherchés) et également en résine. Cette technique de récolte est appelée « ganja ». Ce sont les graines femelles ou les têtes (sommités florales) non fécondées qu'on recherche car le concentré forme la résine et le pollen responsable des effets psychotropes de la plante. Elles sont reconnaissables grâce à leur pistil contrairement au mâle qui fera de petites boules blanches en forme de clochettes.

La technique appelée « clone » consiste à couper la partie de la plante qui nous intéresse et de la replanter. On pourra donc obtenir, par exemple, uniquement des plantes femelles.(9)

La résine constituée de terpénoïdes et de cannabinoïdes forme la substance psychoactive utilisée en médecine. Cette résine est fabriquée par des poils sécréteurs (trichomes glandulaires).

Il existe trois types de poils : les poils sécréteurs de résine, tecteurs et cystolithiques.

L'aspect de la plante varie en fonction du climat (température, lumière...), ce qui permet d'obtenir des variations morphologiques et donc des modifications de sa composition chimique (en THC et CBD notamment).

3 types :

- Drogue pure (THC 1% et CBD 0%) → Mexique, Afrique du sud
- Intermédiaire (THC et CBD 0,5%) → Maroc, Liban
- Fibre (TCH 0,25% et CBD 0,75%) → France, Russie, Hongrie

En France, le CBD est cultivé avec un plant contenant au maximum 0,2% de THC et dont on autorise 24 variétés (catalogue européen). Le THC ne doit pas se retrouver dans le produit fini. La récolte se fait, généralement, au mois de mai.

### 1.2.2 Description chimique et procédés d'extraction :

Le CBD est un composé terpénophénolique, très lipophile, de type cyclohexane et de formule C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. Son poids moléculaire est de 314,46 Da.

Son nom chimique est le 2-[(6R)-6-isopropényl-3-méthyl-2-cyclohexén-1-yl]-5pentyl-1,3-benzène-diol.(10)

L'activité chimique du CBD dépend essentiellement des groupes hydroxyles dans le cycle phénolique et du groupe méthyle dans le cycle cyclohexène.

Le CBD est présent dans la plante de cannabis sous forme d'acide carboxylique CBDA et pour qu'il devienne actif sous forme de CBD il faut réaliser une décarboxylation (par la chaleur à 180°C pendant 30 minutes).

Décarboxylation = perte d'une molécule de CO<sub>2</sub>

Cette étape de décarboxylation est obligatoire avant toute extraction.

#### 1.2.2.1 Constituants chimiques :

Dans la plante de cannabis, on retrouve plus de 120 cannabinoïdes différents mais aussi des terpènes (les myrcènes qui ont des propriétés sédatives et antalgiques et les bêta-caryophyllène qui sont antispasmodiques et anti-inflammatoires) et les flavonoïdes (quercétine et cannflavine A et B qui sont antalgiques, anti-inflammatoires et antioxydantes).

Les terpènes et les flavonoïdes augmentent l'effet du THC ou du CBD (synergie d'action) et est appelé « effet de l'entourage ».

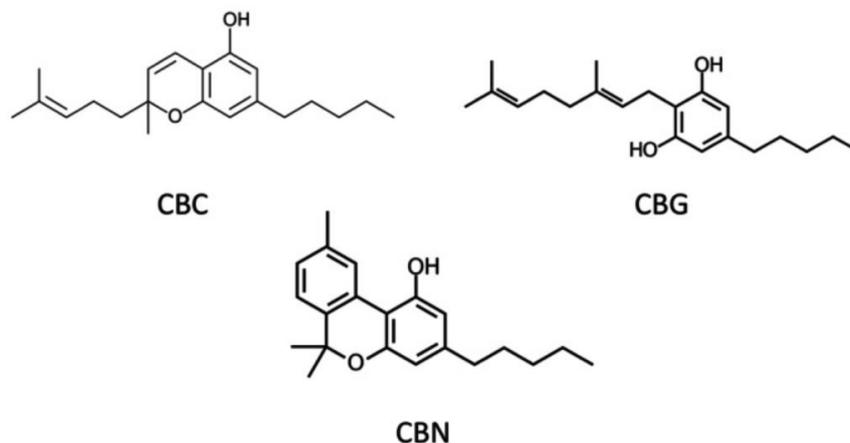
Comme dit précédemment, la plante de cannabis contient des cannabinoïdes dont les deux principaux sont :

- **THC** (tétrahydrocannabinol : molécule majoritaire de la plante et responsable d'effets psychotropes et récréatifs)
- **CBD** (cannabidiol : deuxième majoritaire, responsable aussi d'effets psychotropes, mais pas récréatif).

(Psychotrope : qui agit sur le Système Nerveux Central (SNC) en y modifiant des processus biochimiques et physiologiques sans préjuger de sa capacité à induire des dépendances).(11)

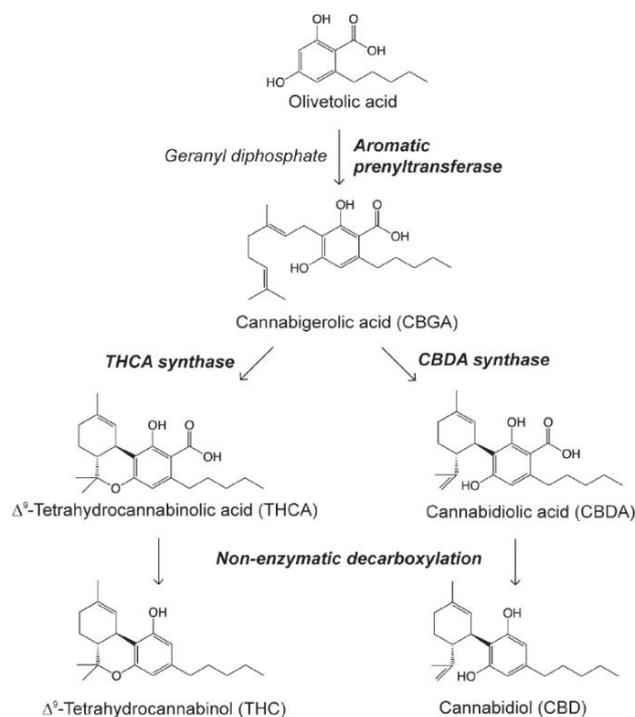
Mais il en existe aussi d'autres avec des concentrations plus faibles comme :

- **CBN** (cannabinol : obtenu par chauffage (dégradation du THC) qui a des effets sédatifs, découvert en 1940 par Adams).
- **CBC** (cannabichromène qui a des effets antibactériens, découvert en 1966).
- **CBG** (cannabigérol, découvert en 1964 par Gaoni et Mechoulam et qui est un précurseur chimique de plusieurs cannabinoïdes).(12)



Le corps produit ses propres cannabinoïdes (endocannabinoïdes), mais il existe aussi des phytocannabinoïdes (synthétisé par les plantes) sous forme d'acides carboxyliques : THCA (acide tétrahydrocannabinolique) et CBDA (acide cannabidiolique) qui une fois soumis à la chaleur sont décarboxylés et deviennent neutres pour se transformer en TCH et en CBD (forme psychoactive).

TCHA et CBDA présente un précurseur commun qui est l'acide olivetolique. Ce précurseur se transforme en CBGA, puis en THCA ou CBDA grâce à la TCHA synthase ou à la CBDA synthase, puis en TCH ou en CBD avec la décarboxylation induit par la lumière.(13)



*Figure 4 : Transformations chimiques en THC ou en CBD*

Ce qui influencera la TCH synthase ou la CBD synthase est la concentration interne en TCH ou en CBD.

Chémotype	$\Delta^9$ -THC	CBD	CBD : rapport $\Delta^9$ -THC
Type THC	0,5 à 15 %	0,01–0,16 %	<0,02
Hybride	0,5 à 5 %	0,9-7,3%	0,6–4
Type CBD	0,05-0,7%	1,0–13,6%	>5

*Figure 5 : Phénotypes du cannabis*

La plante de cannabis produit donc une centaine de cannabinoïdes (ou phytocannabinoïdes) différents mais seulement certains sont en quantité suffisante : THC, CBD, CBG, CBC et CBN.

Ils sont présents dans la plante sous forme acide et ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) mais l'exposition à la chaleur déclenche une décarboxylation permettant de les retrouver sous forme neutre et donc de pouvoir traverser la BHE.

Les variétés de cannabis dit « psychotrope » dont le « haschich » (ou herbe) et la « marijuana » (ou herbe de cannabis) sont composés principalement de delta-9-THC et de CBD. Elles sont classées comme stupéfiants car elles comportent du THC.

En revanche le CBD, ne présente que peu d'effets psychotropes similaires au THC (n'agit pas vraiment sur CB1 contrairement au THC). L'association THC-CBD diminue les effets néfastes du THC et potentialise son effet au niveau antalgique.

Le CBD seul, sans THC, est donc considéré comme tout à fait légal.

#### ***1.2.2.2 Les différents procédés d'extraction du CBD :***

Nous allons voir comment extraire artificiellement du CBD synthétique sans décarboxylation par la lumière.

- ***Extraction au CO2*** : C'est la technique la plus sûre, la mieux maîtrisée et la plus efficace, mais elle est très onéreuse. Le principe repose sur une extraction par fluide supercritique où le CO2 est soumis à une pression et une température supérieure à celle de son point critique (31°C et 74 bars), ce qu'il le fait entrer en phase « supercritique ». Le CO2 se trouve alors entre un état liquide et un état gazeux qui est neutre, non toxique et qui ne pollue pas. On obtiendra du CBD de haute qualité et très pur.
- ***Extraction à l'huile*** : Beaucoup plus facile et très rapide, on peut utiliser tout type d'huile (chanvre, olive ou sésame) et chacune d'entre elles apportent ses propriétés organoleptiques. L'huile est chauffée puis filtrée à travers la plante pour en extraire le CBD. Mais la qualité du CBD peut être altérée, le rendement est plus faible et sa conservation est limitée.
- ***Extraction par solvant chimique liquide*** : On peut utiliser l'éthanol, le butane ou le propane. La plante est trempée dans le solvant qui va extraire chimiquement le CBD. Le liquide sera chauffé afin qu'il s'évapore et qu'il ne reste uniquement les cannabinoïdes. Même si cette technique est peu coûteuse, les solvants sont inflammables et l'huile est loin d'être pure. Des résidus chimiques potentiellement nocifs peuvent rester dans le produit final et les cannabinoïdes peuvent être détériorés ce qui diminuera leurs effets.(14)

L'arrêté du 22 août 1990 dit que le CBD doit provenir d'une variété de chanvre référencé dans le catalogue européen et dont seules les fibres et graines peuvent être cultivées et commercialisées. De plus le plant de CBD doit contenir moins de 0,2% de THC ce qui est un obstacle majeur au CBD obtenu par extraction.

Les laboratoires ont donc créé du CBD de synthèse en modifiant l'ADN d'une levure (E.coli) afin de fabriquer un précurseur du CBD : le CBDA et rentrer dans la réglementation.

Par contre, avec le CBD synthétique on perd l'effet d'entourage, c'est-à-dire les autres composés de la plante (terpènes, flavonoïdes ou polyphénols) qui permettent une synergie d'action avec les cannabinoïdes.(15)

### **1.3 Le système endocannabinoïde :**

Le système endocannabinoïde (SEC), responsable du maintien de l'homéostasie dans le corps, est impliqué dans divers états pathologiques.

Il se compose de deux récepteurs primaires CB1 et CB2.

Les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2), découverts dans les années 1990, se trouvent dans l'organisme de tout être vivant (allant du poisson rouge à l'Homme) et ont une action sur la mémoire, la digestion, la réponse immunitaire, le sommeil, la pression sanguine, la douleur, la protection des tissus nerveux, la croissance des os ainsi que sur les fonctions motrices.

Il existe aussi, comme dit précédemment, des neurotransmetteurs endocannabinoïdes comme l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoyl glycérolé (2-AG) qui sont des substances produites par le corps (endogène) capable de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) et d'en moduler leur signal. Ce sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés solubles dans l'eau et sont générés à partir de leurs précurseurs et libérés à la demande dans l'organisme.

En tout cinq endocannabinoïdes ont pu être isolés mais deux sont essentiellement présents :

- Le premier endocannabinoïde a été découvert en 1992 par l'équipe de Mechoulam (celui qui a déjà découvert la structure exacte du THC en 1964), et fût nommé « anandamide (AEA) » ou « bonheur suprême ». C'est un dérivé de l'acide arachidonique. Il partage la capacité de la capsaïcine (composant des piments forts) qui est d'activer les récepteurs vanilloïdes VR1 qui appartiennent aux neurotransmetteurs d'inhibition, permettant de

freiner la libération de glutamate dans le cerveau, par exemple, et agit comme protecteur des cellules nerveuses. AEA est un fort agoniste de CB1 et un faible agoniste de CB2.

AEA est synthétisée en catalysant la N-acyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE) et est dégradée principalement par la protéine membranaire d'hydrolase d'amide d'acides gras (FAAH) qui la transforme en acide arachidonique libre et en éthanolamine.(16)

- Le deuxième, trouvé peu de temps après (1995), est le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Il inhibe la libération de sérotonine (qui calme les nausées), de GABA et d'acétylcholine (qui agissent contre les troubles neuromusculaires ou les crampes). Il mime les effets pharmacologiques du THC et du CBD sur les récepteurs CB1 et CB2.(17) 2-AG est un fort agoniste de CB1 et CB2.

Le 2-AG est synthétisé à partir du diacylglycérol (DAG) et hydrolysé par des monoacylglycérol (MAG) lipase afin de produire de l'acide arachidonique et du glycérol.

Ce système endocannabinoïde est donc composé principalement de deux récepteurs (CB1 et CB2) qui sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Ils activent la protéine Gi/Go et permettent de moduler l'influx nerveux en libérant des neurotransmetteurs dans les synapses et d'agir au niveau de la stabilité physiologique du corps (homéostasie), ce qui permet un rééquilibrage plus rapide de ce dernier lors de blessure, lui conférant une propriété intéressante dans les pathologies douloureuses (ex : fibromyalgie).

Les endocannabinoïdes sont présents dans les membranes cellulaires et sont libérés par des enzymes en réponse à des perturbations de la concentration en ions calcium modulés par l'intensité de la transmission nerveuse.

Les endocannabinoïdes stimulent les récepteurs CB1 et CB2 et réduisent la libération de leur médiateur (GABA).

Le THC qui est un cannabinoïde exogène d'origine végétale va venir perturber ces récepteurs et les désensibiliser ce qui va conduire à un blocage des récepteurs et à un déclenchement d'un effet de tolérance (augmenter les doses pour obtenir le même effet).(18)

Il active CB1 et CB2 qui vont provoquer l'inhibition de l'activité adénylcyclase, la fermeture des canaux calciques voltages dépendants, l'ouverture des canaux potassiques et la stimulation des protéines kinases activées par les mitogènes (ERK).

On a donc deux récepteurs aux cannabinoïdes dans le corps :

**CB1** : Il se compose de 472 acides aminés chez l'Homme et a été cloné la première fois en 1990. Il se trouve principalement dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) et agit sur le mouvement (noyaux gris, noyaux centraux et cervelet), sur la mémoire (hippocampe, cortex cérébral), sur la douleur (moelle épinière) mais aussi sur l'anxiété, l'appétit, l'humeur, les émotions, la peur, le stress et bien d'autres... Ce récepteur est responsable d'effets psychoactifs dès son activation (comme avec le THC). Les concentrations d'anandamide dans le cerveau sont similaires aux concentrations de sérotonine (neurotransmetteur fabriqué par le tryptophane qui est un acide aminé et qui intervient dans le sommeil, l'humeur et la dépression) et de dopamine (neurotransmetteur synthétisé par la tyrosine qui est également un acide aminé et qui est impliquée dans la mémoire, la cognition, et surtout le plaisir (circuit de la récompense)).

Il y en a peu dans la région du tronc cérébral (respiration et circulation) ce qui explique le manque d'effets indésirables et le faible taux d'overdoses fatales. L'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol (2AG) sont agonistes CB1.

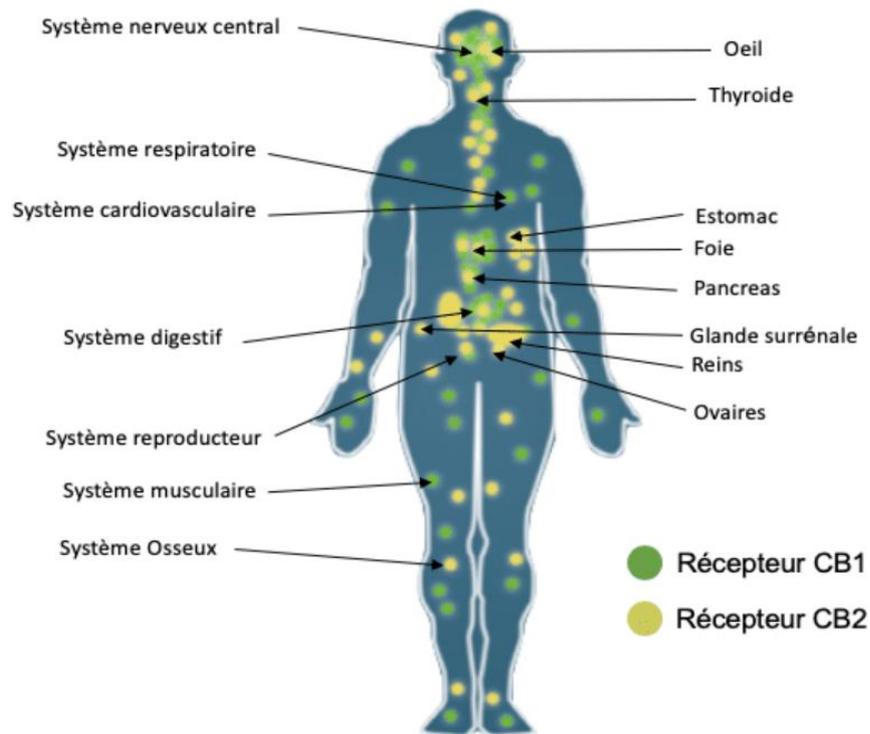
CB1 est aussi exprimé dans d'autres organes tels que l'intestin, l'utérus, la vessie et les cellules de la rétine.

Le récepteur CB1 est responsable des effets psychogènes récréatifs comme avec le cannabis dû à son activité dans le cerveau (le THC à une forte affinité avec CB1). La faible affinité du CBD pour CB1 explique donc son absence d'effets récréatifs et ainsi son absence au tableau des stupéfiants.(19)

**CB2** : Il se compose de 360 acides aminés chez l'Homme et a été cloné la première fois en 1993. Ses récepteurs se trouvent majoritairement dans les cellules du système immunitaire et dans les cellules sanguines. Ils contrôlent la libération de cytokines (responsable d'inflammation et d'immunité du corps). CB2 est aussi exprimé dans d'autres organes comme le foie, la rate, la moelle osseuse et la peau. Il est responsable d'effet immunomodulateur dans l'organisme.

Le 2-arachidonoyl glycérol (2AG) est un agoniste entier de CB2.

Les récepteurs CB2 présente 44% d'homologie avec le CB1.



*Figure 6 : Localisation des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme*

Les endocannabinoïdes agissent sur trois voies de signalisation :

- La perméabilité des canaux ioniques (pour CB1),
- L'activation des protéines kinases (par les MAP-kinases)
- La modulation de l'adénylate cyclase (produisant l'adénosine cyclique monophosphate cyclique ou AMPc).

L'activation de CB1 par les endocannabinoïdes (2-AG) en pré-synapse inhibe l'activité cyclasique (adénylate cyclase produisant l'AMPc) dans les cellules du SNC en bloquant la libération de neurotransmetteurs de signalisation via l'inhibition de canaux calcium voltage-dépendants ou l'inhibition de la voie AMPc qui inhibe l'adénylate cyclase.

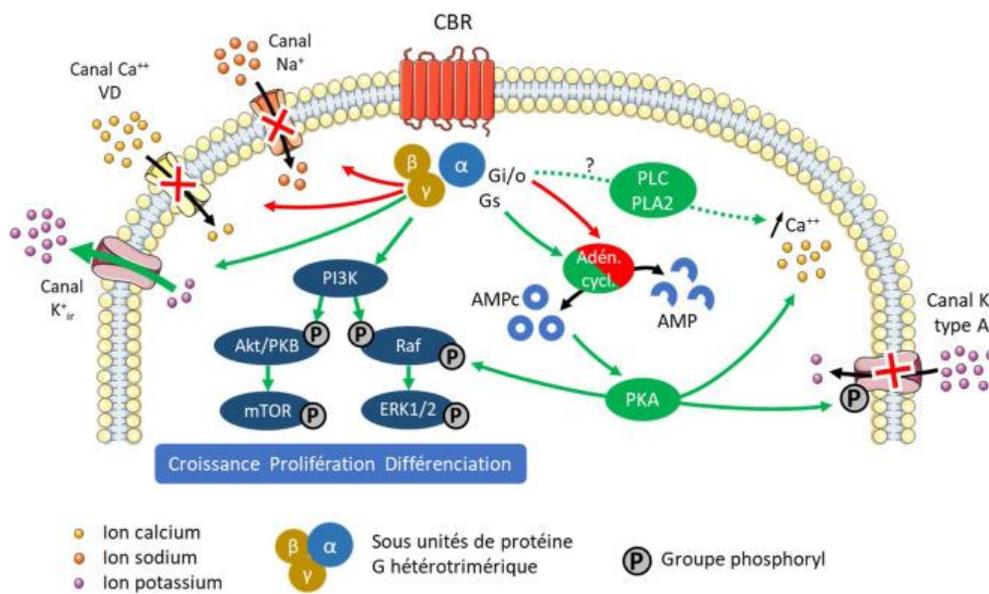
CB2 active les MAP-kinases et la voie ERK1/2 induisant la synthèse des protéines et active d'autres voies de signalisation (NFkB dans l'inflammation, Akt dans la survie cellulaire, p38kinase dans l'apoptose) et joue un rôle important au niveau des cellules immunitaires.(20)

AEA et 2-AG sont agonistes forts de CB1 mais seul 2-AG est agoniste fort de CB2. AEA est un agoniste du récepteur vanilloïde VR1 de la famille des canaux TRP (Transient receptor potential) impliqué dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et les stimuli nocicepteurs.

CB1 et CB2 ont de fortes affinités de couplage avec la protéine G (Go pour CB1 et CB2 et Gi pour CB1) ce qui explique la modulation des canaux ioniques (calciques et potassiques) par les endocannabinoïdes permettant le contrôle de libération des neurotransmetteurs.(21)

Donc pour résumer, nous avons :

- Des endocannabinoïdes, qui se trouvent dans le cerveau et dans le corps (AEA et 2-AG).
- Des récepteurs à ces endocannabinoïdes (CB1 et CB2).
- Des phytocannabinoïdes (CBDA et THCA) qui se trouvent dans la plante.
- Des cannabinoïdes synthétiques qui proviennent de laboratoires (Nabilone, HU-210).



*Figure 7 : Mécanisme d'action du système endocannabinoïde*

#### 1.4 Pharmacodynamie :

Le CBD n'agit pas directement sur les récepteurs CB1 et CB2 mais augmente l'activité de l'anandamide (endocannabinoïde) soit en ciblant son absorption, soit en inhibant sa dégradation via l'enzyme Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) et donc provoque une augmentation de concentration de cannabinoïdes endogènes disponibles pour se lier à leurs récepteurs respectifs.

(22)

Il agit sur les récepteurs suivants :

- CB1 et CB2 : Modulateur allostérique négatif (CB1) et Agoniste inverse (CB2)

Il diminue l'activation de CB1 (c'est un agoniste faible, biaisé ou antagoniste non compétitif) par une modulation allostérique négative. Le CBD a une faible affinité pour CB1 (ce qui explique sa faible activité psychogène) et diminue les puissances du THC et de 2-AG dans un test de liaison au GTP dans les membranes cérébrales de souris.(23)

En effet le CBD est présenté à tort depuis plusieurs années pour être sans effet psychoactif alors qu'il en possède bien (effet antipsychotique, antiépileptique, analgésique et aide au sevrage), car il agit sur le cerveau mais pas forcément sur CB1.

Il est agoniste inverse de CB2 expliquant ses propriétés anti-inflammatoires soutenues aussi par l'activation de PPAR gamma.

- 5-HT1a : Agoniste

Le CBD augmente l'activité de la protéine G dans les cellules CHO surexprimant le récepteur 5-HT1a humain. Il déplace l'agoniste [3H] 8-OH-DPAT et augmente la liaison [35S] GTP dans le système récepteur couplé à la protéine G.

Il active les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1a (hydroxytryptamine) situés dans le striatum (cerveau) dont les effets s'apparentent à ceux de la buspirone (anxiolytique) et serait bloqué par WAY-100135, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT1a.

Ses effets auront une action sur les crises de migraines, l'anxiété, la dépression, le sommeil, l'humeur, la correction des troubles extrapyramidaux et sur les nausées et vomissements.

En effet le CBD augmente la distance parcourue lors d'un test en plein champ dans un modèle de dépression murin. (24)

- GABA : Agoniste

Il facilite la liaison du GABA (neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux) à ses récepteurs. Le CBD (tout comme l'anandamide qui est le premier endocannabinoïde isolé), accroît l'affinité des récepteurs GABA et inhibe la libération de glutamate (neurotransmetteur excitateur du SNC) dont les effets sont similaires aux benzodiazépines qui sont anxiolytiques et anticonvulsivants.(9)

- Dopamine D2 : agoniste partiel

Il active partiellement le récepteur dopaminergique D2 (agoniste partiel) dont ses effets s'apparentent à ceux de l'aripiprazole (antipsychotique).(25)

En effet le CBD inhibe la liaison de la dompéridone radiomarquée aux récepteurs D2 dans les membranes striatales du rat.(26)

De très récentes études montreraient un effet du CBD sur les récepteurs D3 également.

- GPR55 : Antagoniste

Il est antagoniste des récepteurs GPR-55 (récepteur endocannabinoïde putatif couplé à la protéine G) et inhibe le transporteur nucléosidique équilibrant (ENT). Il est prouvé qu'en bloquant GPR55, le CBD aide à la limitation des cellules cancéreuses, à la prévention de l'ostéoporose et surtout à la réduction de l'inflammation (via l'interleukine 12 pro-inflammatoire). Il joue aussi un rôle dans le traitement de l'épilepsie. Il diminue la puissance des agonistes aux récepteurs cannabinoïdes (THC par exemple) dans un test GTP avec des membranes de cellules surexprimant GPR55.(27)

- GPR 3, 6 et 12 : Agoniste inverse

Ce sont des récepteurs orphelins (sans ligands endogènes) et sont exprimés dans le cerveau (neurones) impliqués dans la maladie d'Alzheimer et Parkinson, dans l'émotion, dans les douleurs neuropathiques, dans l'obésité et dans l'addiction. En effet le CBD est le seul phytocannabinoïde capable significativement de diminuer le recrutement de la Beta-arrestine2 médié par GP3 et GP6 et de réduire l'accumulation d'AMPC médiée par GP12.(28)

- MOR : Modulateur allostérique négatif

Il est modulateur allostérique négatif de MOR (récepteur opioïde mu) indiqué dans le contrôle de l'abus et des rechutes de drogues opioïdes. Le CBD accélère la dissociation du MOR et du DOR induit par la naloxone dans le tissu cortical cérébral des rats (évalué par des études de liaisons cinétiques).(29)

- PPAR : Agoniste

Il influence aussi l'expression de certains gènes en activant les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes PPAR (alpha et gamma) ce qui module les médiateurs pro-inflammatoire (oxyde nitrique, facteur de nécrose tumorale, interleukine et les cyclooxygénases) conduisant à un effet anti-inflammatoire et antiprolifératif, utile dans la prise en charge de certains

cancers, maladie d'Alzheimer (agit sur la mémoire) et troubles métaboliques (diabète de type 2 et cholestérol).(30)

Le CBD réduit la toxicité de l'hydroperoxyde dans les neurones stimulés par le glutamate et réduit le roulement des leucocytes et leur adhérence à l'endothélium dans un modèle d'inflammation chez le rat.(31)

- Adénosine A1 et A2a : Agoniste

Le CBD a une action inhibitrice de la recapture de l'adénosine qui produirait un effet anti-inflammatoire et neuroprotecteur du CBD.(32)

Il augmente donc la teneur en adénosine A1 endogène responsable d'effets bénéfiques sur les arythmies cardiaques et réduit la prolifération de cellules et cytokines pro-inflammatoires et agit comme antioxydant.

Le traitement au CBD (1mg/kg) réduit le TNF alpha (Facteur de Nécrose Tumorale) chez les souris soumises à des LPS (Lipopolysaccharides).(33)

- Canaux sodium (Na) et calcium (Ca) : Antagoniste

Il inhibe les canaux sodiques et calciques exerçant un effet modulateur sur le potentiel électrique de la membrane ce qui est intéressant pour un potentiel traitement dans l'épilepsie.(34)

Le CBD inhibe les canaux dans les myocytes du rat via une étude de patch-clamp.

- TRPV1 et TRPV2 : Agoniste

Il module (active) également les récepteurs vanilloïdes TRPV1 et TRPV2,3,4,5,6 (car c'est un analogue de la capsaïcine) qui sont des canaux ioniques transmembranaires jouant un rôle dans la nociception (effet anti-inflammatoire et analgésique). Il augmente les niveaux de calcium cytosoliques dans la même mesure que la capsaïcine agoniste complète dans les cellules HEK 293 surexprimant le récepteur TRPV humain et inhibe le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha), IFN gamma et des interleukines (IL-6, IL-12) dans les états inflammatoires. (35) Il y a donc un fort potentiel sur la perception de la douleur.

- Glycine : Agoniste

Il y a aussi une activité agoniste des récepteurs à la glycine, qui permet une action analgésique.

- Antioxydant : Agoniste

Il capte les radicaux libres et prévient les dommages oxydatifs (diminue ROS) comme la vitamine C et la vitamine E, permettant un effet neuroprotecteur.

- COX, P-gp, MRP1 et THC : Inhibiteur

Le CBD inhibe la migration des leucocytes en inhibant les voies COX1 et COX2 diminuant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-10, TNF alpha et IFN gamma) et de prostaglandines (médiateur de l'inflammation).

Le CBD agit aussi en inhibant la P-gp (P-glycoprotéine) protéine d'efflux dépendant de l'ATP, se situant au sein de l'intestin grêle et agissant au niveau de la biodisponibilité d'un certain nombre de médicaments.

Il inhibe les transporteurs membranaires MRP1 (Multi Resistance Associated Protein 1) et BCRP (Brest Cancer Resistance Associated Proteins) interférant par un grand nombre d'anticancéreux.

Le CBD inhibe l'hydroxylation métabolique du THC.

- Mitochondries : Activateur ou Inhibiteur

Enfin le CBD, a un effet direct sur les mitochondries en réduisant le stress oxydatif et nous savons que le dysfonctionnement mitochondrial peut contribuer à la neurodégénérescence en raison de la surproduction de ROS et l'accumulation de fer. Le CBD favorise donc la survie des cellules neurales et la cardiotoxicité en améliorant le complexe mitochondrial I.

En revanche, il inhiberait le système mitochondrial lors de cancers ce qui provoque des apoptoses (mort cellulaire) permettant la régression des cellules malignes. (36)

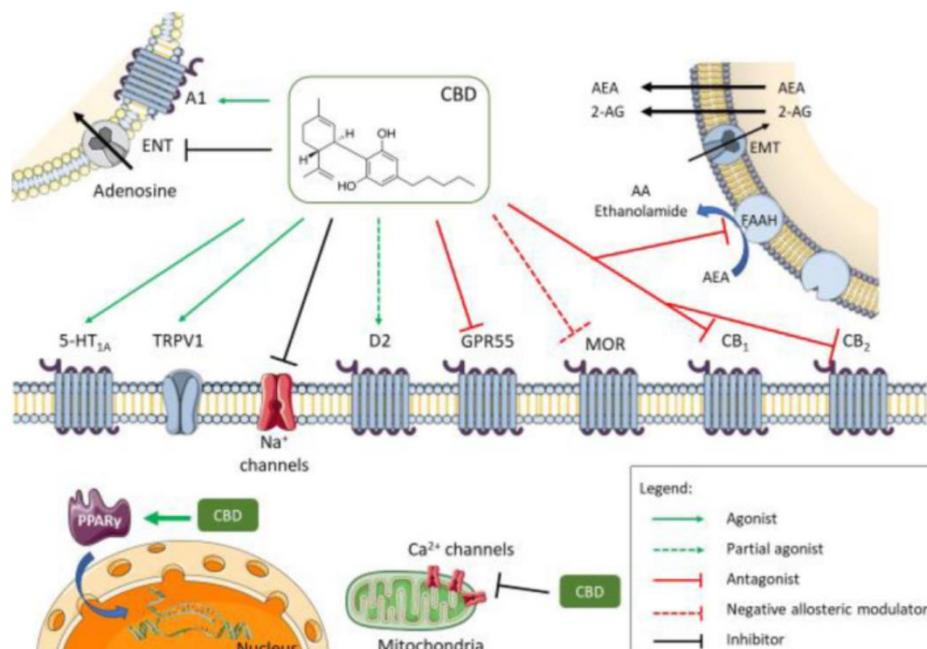


Figure 8 : Cibles moléculaires du CBD

Cibler	action	Référence
CB1	Modulateur allostérique négatif agoniste faible	Pertwee ( 2008 )
CB2	Agoniste inverse agoniste faible	Pertwee ( 2008 )
TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPA1	Agoniste	Muller et coll. ( 2019 )
TRPM8	Antagoniste	Muller et coll. ( 2019 )
PPAR $\gamma$	Agoniste	O'Sullivan et coll. ( 2009 )
GPR55	Antagoniste	Atalay et coll. ( 2019 )
GPR3, GPR6, GPR12	Agoniste inverse	Atalay et coll. ( 2019 )
5-HT $_{1A}$	Agoniste	Russo et coll. ( 2005 )
Un $_{2A}$	Agoniste	Ribeiro et coll. ( 2012 )
récepteurs opioïdes $\mu$ et $\delta$	Modulateur allostérique	Kathmann et coll. ( 2006 )

Abréviations: récepteurs cannabinoïdes *CB*, canaux potentiels des récepteurs transitoires *TRP*, « *V* » pour vanilloïde, « *A* » pour ankyrine et « *M* » pour mélastatine, récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes *PPAR $\gamma$* , récepteurs orphelins couplés aux protéines *GPR* *G*, *5-HT $_{1A}$*  Récepteur 5-hydroxytryptamine 1a, *A $_{2A}$*  récepteur 2A de l'adénosine

Figure 9 : Tableau résumé des cibles moléculaires du CBD

On peut donc agir sur les CB1 et CB2 de deux manières : en les activant (par l'intermédiaire d'un agoniste au récepteur) ou en les bloquant (par l'intermédiaire d'un antagoniste au récepteur).

- Récepteur CB1 :
  - Activation : effet psychotrope, réduction de la douleur, baisse de la pression artérielle, réduction de l'anxiété, augmentation de l'appétit, effet antiépileptique.
  - Blocage : réduction de l'obésité, réduction de l'addiction, réduction de la fibrose hépatique.
  
- Récepteur CB2 :
  - Activation : action immuno-régulatrice, réduction de la douleur inflammatoire et neuropathique, réduction de la neurodégénérescence.
  - Blocage : réduction de la croissance tumorale.

### **1.5 Pharmacocinétique :**

Par voie orale qui est la voie principalement utilisée :(20)

- Absorption : Très lipophile, le CBD à une absorption lente et variable dont la biodisponibilité est très faible et égale à 6% due à l'effet de premier passage hépatique.(37)

Par voie inhalée 15 à 50% du CBD passe dans la circulation sanguine et sa biodisponibilité est d'environ 31%.

Il y a cependant beaucoup de facteurs qui influencent le rendement comme le nombre de bouffées, le volume d'inhalation et le temps de rétention de la fumée.

Par voie sublinguale, l'absorption est assez rapide avec un pic plasmatique obtenu entre 45 et 120 minutes.

Le taux plasmatique peut être augmenté par voie orale si la prise est concomitante avec un bol alimentaire car les lipides augmenteront son absorption.

Ingérer du CBD (lipophile) lors d'un repas riche en graisse pourrait augmenter sa biodisponibilité.

Le système SEDDS (auto-émulsifiants) permet une augmentation de la biodisponibilité via un mélange d'huile et de tensio-actifs qui produisent des gouttelettes de taille nanométrique lorsqu'elles entrent en contact avec une solution aqueuse (ex : intestin) et permettent d'augmenter la surface disponible d'absorption du CBD.

- Distribution : le CBD étant fortement lipophile, il n'a pas besoin de transporteurs spécifiques pour entrer dans la cellule.

90% du CBD va être distribué dans le plasma et seulement 10% aux globules rouges. Le volume de distribution initial est faible (3L) reflétant une forte liaison aux protéines plasmatiques. Il pénètre rapidement dans les tissus hautement vascularisés (foie, cœur, poumons, reins et cerveau). Une accumulation intensive dans les tissus moins vascularisés (adipeux) peut se produire et aura comme conséquence une activité prolongée.

En raison de sa structure lipophile, il est capable de traverser le placenta et également d'arriver dans le lait maternel.

La distribution du CBD dépend aussi de l'âge, du poids et de la taille de la personne.

Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (ASC) sont dose-dépendantes. T<sub>max</sub> (temps au bout duquel C<sub>max</sub> est atteint) est d'environ 1 à 4 heures.(38)

- Métabolisme : Principalement métabolisé au niveau du foie (CYP 3A4 et CYP2C19) et de l'intestin par hydroxylation (7-OH-CBD) et par oxydations microsomaux catalysées par les cytochromes P450 (3A4 et 2C19) et par la 5-diphosphoglucuronosyltransférase (UGT).(10)
- Élimination : Essentiellement par voie biliaire mais aussi par voie rénale également. Du fait qu'il interagit avec de nombreuses enzymes, il est rapidement éliminé dans les fèces et un peu dans les urines.

La demi-vie (t<sub>1/2</sub>) est estimée chez l'Homme à 9h en moyenne pour le spray oromuqueux, à 1h pour une prise orale unique et à presque 3 jours (70 heures) pour une prise orale chronique.(39)

La clairance rénale est estimée entre 960 et 1560 ml/min

Concernant le dosage :

- Toujours commencer par des dosages faibles (de 0,2 à 1,2mg/kg/jour), puis augmenter progressivement (par palier de 0,25 mg/kg/jour)
- Evaluer le dosage en fonction de la pathologie du patient (20 mg pour des insomnies ou du stress, 100 mg pour des inflammations, pour la fibromyalgie ou pour la sclérose en plaques et jusqu'à 800 mg pour les crises d'épilepsies ou un cancer).

La dose recommandée maximale de CBD pour un adulte est de 800mg par jour et pour les enfants de 25mg/kg/jour, toujours divisé en deux ou trois prises.(2)

La dose moyenne est de 14mg/kg/jour.

Attention aux patients qui consomment du cannabis (car les récepteurs seront saturés, il faudra donc augmenter la dose de CBD) et aux patients avec une faible tension (car le CBD est hypotenseur, il faudra donc diminuer les doses).

## **1.6 Interactions médicamenteuses et effets indésirables :**

Le CBD étant plutôt bien toléré et avec peu d'effets indésirables, il y a quand même quelques interactions médicamenteuses à prendre en compte. En effet le CBD peut être comparé au pamplemousse au niveau de son inhibition au niveau des cytochromes. Il est donc important de souligner que le CBD inhibe les cytochromes CYP 450 dont (2c19, 3a4 et 2D6), ce qui implique un certain nombre d'interactions médicamenteuses.

D'autres interactions sont observables entre le CBD et l'alcool ou avec des médicaments comme les benzodiazépines ou apparentées (Zolpidem ou Zopiclone) ainsi qu'avec des anticholinergiques d'action centrale (certains antiparkinsoniens).

De plus, il inhibe le transporteur Pgp (glycoprotéine) permettant le transport cellulaire et l'absorption intestinale des médicaments suivants : morphine, érythromycine (antibiotique), paroxétine et venlafaxine (antidépresseurs), lopéramide (anti-diarrhéique), anticonvulsivants, dompéridone (antiémétique), kétoconazole (antifongique), des statines, des hypocholestérolémiants, oméprazole (IPP), certains antagonistes calciques et la digoxine (cardiotonique).

Il inhibe également les transporteurs membranaires MRP1 (Multidrug Resistance-associated Protein 1) et BCRP (Brest Cancer Resistance-associated Proteins) impliqués dans le transport de nombreux anticancéreux.(32)

Le fait que le CBD ne soit pas agoniste du récepteur CB1 (exerce un effet allostérique négatif) n'a pas d'effets indésirables addictif ou psychogène.

### **1.6.1 Interactions médicamenteuses :**

- Alcool (augmente l'absorption des cannabinoïdes et majore la dépression du SNC)
- Antalgiques opioïdes (majore l'effet de sédation et le risque de dépression respiratoire)
- Anticoagulants (AOD) : augmente la concentration des AOD (inhibe P-gp)
- Anticoagulant (warfarine) : augmente l'INR (inhibe CYP 2C9)
- Automédication (phytothérapie, aromathérapie)
- Clopidogrel (promédicament) : diminue la forme active (inhibe 2C19)
- Inhibiteur du SNC type benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs et antihistaminique (majore l'effet sédatif et le risque de dépression respiratoire).
- Médicaments inhibiteurs du cytochrome CYP 2C19 (fluoxétine, kétoconazole et oméprazole), du CYP 3A4 (erythromycine, clarithromycine, josamycine, vérapamil, diltiazem, fluconazole, itraconazole et le pamplemousse), du CYP 1A2 (ciprofloxacine, ofloxacine et amiodarone) car il y a un risque d'augmenter les concentrations en cannabinoïdes ou de modifier les effets des médicaments
- Médicaments inducteurs du CYP 2C19 (carbamazépine et rifampicine) et du CYP 3A4 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) car il y a un risque de diminuer les concentrations en cannabinoïdes ou de modifier les effets des médicaments
- Médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus et ciclosporine) : augmente de la concentration en immunosuppresseurs.

- Sildénafil (Viagra) (augmente le risque d'infarctus du myocarde)
- Tabac et Cannabis (active le métabolisme CYP 1A2 et augmente la fréquence cardiaque et le risque de cancer bronchique).(37)

Une attention toute particulière avec l'interaction entre le clobazam et le CBD.

Le clobazam (benzodiazépine indiquée pour l'épilepsie) dont son métabolite actif (N-desmethyloclobazam) est métabolisé par le CYP 3A4 et 2C19 et le CBD qui inhibe justement ces cytochromes pourrait réellement augmenter la concentration du métabolite actif du clobazam et produire une sédation profonde. Attention également avec le topiramate (antiépileptique) qui produit la même conséquence.(25)

Ils sont modulateurs allostériques positifs du GABA ce qui peut améliorer leur effet anticonvulsivant dans les épilepsies infantiles (syndrome de Dravet).

Le CBD est un puissant inhibiteur des cytochromes p450 (2C9, 2C19, 3A4) et de P-gp.

C'est le 27 octobre 2020, que le CBD entre officiellement dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM avec comme interactions particulières :

- Contre-indication : millepertuis (diminue les concentrations en CBD).
- Association déconseillée : anticonvulsivants inducteur enzymatique et rifampicine (diminue les concentrations en CBD).(40)

Selon le livre « Healing with CBD » de Mr Wilson et Mr Konieczny, le CBD se comporte comme le pamplemousse au niveau des interactions avec les médicaments. Si le médecin vous empêche de manger du pamplemousse pendant votre traitement, vous savez alors qu'il est aussi déconseillé d'utiliser du CBD.(41)

Penser donc à espacer la prise de CBD et la prise de certains traitements.

### 1.6.2 Effets indésirables :

En termes de CBD médical et non à usage récréatif donc à doses respectées.

On retrouve :

- Une bouche sèche
- De la somnolence
- Une baisse de l'appétit
- Une inversion de l'humeur (voir idée suicidaire) et dépression
- Une hypotension
- Une fatigue.

A dose plus élevée (comme dans l'Epidiolex®), il peut y avoir des diarrhées, des vomissements et des anomalies dans le bilan biologique hépatique car il peut provoquer des lésions hépatiques (augmentation des transaminases), il faudra donc adapter la dose.

Attention au risque de somnolence et de dépression respiratoire en cas de prescription concomitante avec des benzodiazépines et à la surveillance des transaminases et de la bilirubine en cas de prescription concomitante avec des médicaments néphrotoxiques (valproate, léflunomide et lomitapide) car cela peut induire des lésions hépatiques(42).

Ces effets dépendent également de la voie d'administration utilisée :

- Sous forme vaporisé, ils peuvent survenir dans la minute qui suit et durer un jour
- Par voie orale (gélule), ils peuvent apparaître dans les deux heures à venir et durer trois jours.

Il faut également faire attention en cas d'allergie à la molécule de cannabidiol ou à l'huile de sésame ce qui pourrait provoquer des irritations cutanées voire même une réaction anaphylactique.

Attention également aux personnes avec des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme ainsi qu'aux antécédents de troubles de l'humeur.

Enfin, pendant la grossesse, le CBD peut modifier certaines protéines impliquées dans la fonction normale du placenta, il est donc déconseillé d'en prendre (grossesse et allaitement).

## 1.7 Potentiel thérapeutique :

Le CBD, qui prend beaucoup d'ampleurs depuis quelques années, se présente comme une molécule issue du cannabis, mais sans les effets psychotropes du THC qui lui évite de basculer dans la liste de stupéfiants. De nombreuses études lui confèrent des propriétés anxiolytiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antipsychotiques, correcteurs de troubles extrapyramidaux, neuroprotecteurs et anti-inflammatoire et donc à bien des effets psychotropes propres à lui. C'est le phytocannabinoïde (en dehors du THC) le plus étudié pour un usage clinique.

Il agit sur les récepteurs de la sérotonine et de la dopamine situés dans le cerveau, lui conférant des effets psychotropes utiles dans plusieurs pathologies (anxiété, dépression, maladies neurodégénératives, douleurs).

Le CBD agit sur les canaux calciques (TRP = Transient Receptor Potential) puis les désensibilisent et bloque le passage des ions calcium lui conférant une action sur les douleurs chroniques. Les canaux TRP sont des canaux de type vanilloïdes qui sont activés par la capsaïcine (à l'origine de la douleur) qui sont exprimés dans les fibres nociceptives sensorielles et répondent à des stimuli douloureux, chimiques mécaniques ou thermiques. (5)

Il active les récepteurs de la glycine (même effet pour les douleurs chroniques) mais inhibe la formation de gliose et limite la neurodégénérescence provoquée par les plaques amyloïdes (maladie Alzheimer) et progressions tumorales.

Il stimule les récepteurs à l'adénosine permettant un effet anti-inflammatoire (dans l'ischémie myocardique et post-infarctus pour les cardiopathies) en inhibant la formation de cytokines pro-inflammatoires. Il provoque également la formation de radicaux libres/ROS (Reactive Oxygen Species) permettant un effet anti-cancéreux.

L'étude de *Campos et al* en 2017 se porte sur les effets du CBD dans différents cas : épilepsies chez l'enfant, troubles anxieux, troubles du sommeil, syndromes neuro-dégénératif (maladie de Huntington), anti-vomitif et douleurs chroniques que nous détaillerons plus tard.(43)

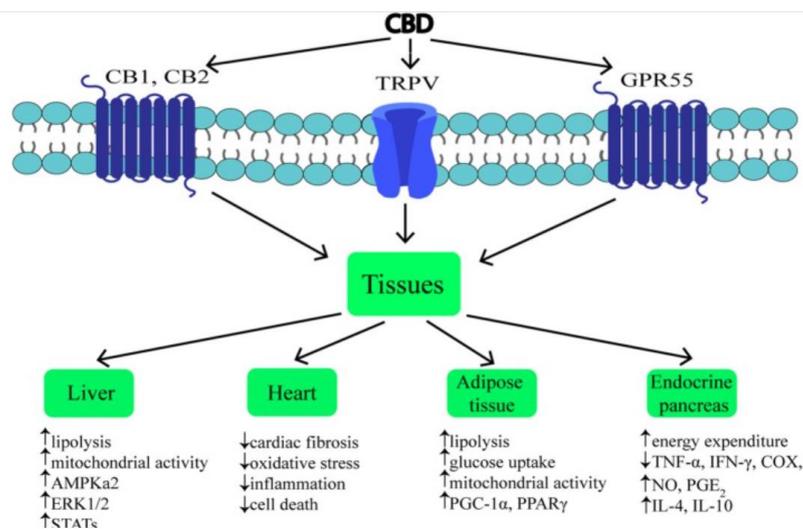
Ces études montrent la multitude d'action du CBD et justifient son caractère pléiotrope. (44)

3 ratios sont applicables en termes de thérapeutique :

- THC plus élevé que CBD : effet antalgique et antiémétique principalement.
- CBD plus élevé que THC : effet anticonvulsivant et apaisant principalement.
- THC et CBD avec la même quantité : effet sur la spasticité douloureuse.

Ces 3 ratios sont donc à prendre en compte lors de la conception du traitement réalisé pour une indication précise de pathologie.

De plus, il est intéressant de relever que l'association du CBD avec le THC permet de réguler l'effet psychoactif du THC rendant donc ce couplage moins psychoactif.



Mécanisme et effets de l'action du CBD sur divers tissus pendant l'obésité. ↑, augmentation; ↓, diminuer; CBD, cannabidiol; CB<sub>1</sub>, récepteur 1 des cannabinoïdes; CB<sub>2</sub>, récepteur cannabinoïde 2; TRPV1, canal potentiel de récepteur transitoire de type vanilloïde 1; GPR55, récepteur 55 couplé à la protéine G; AMPKa2, sous-unité catalytique de la protéine kinase activée par l'AMP; ERK1 / 2, kinase régulée par le signal extracellulaire; STAT, transducteurs de signaux et activateurs de transcription; PGC-1α, coactivateur gamma 1-alpha du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes; PPARγ, récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes; TNF-α, facteur de nécrose tumorale alpha; IFN-γ, interféron gamma; COX, cyclooxygénase; NO, oxyde d'azote; PGE<sub>2</sub>, prostaglandine E2; IL-4, interleukine 4; IL-10, interleukine 10.

*Figure 10 : Exemple de mécanisme d'action du CBD sur l'obésité*

## **1.8 Indications (AMM)/ Investigations (recherches) :**

De nombreuses études scientifiques ont été menées afin d'évaluer les bénéfices et les risques du cannabis et depuis peu du cannabidiol sur la santé.

Beaucoup d'essais pré-cliniques mais peu d'essais cliniques ne permettent pas toujours d'avoir une conclusion formelle sur la pertinence de son efficacité.

La science du cannabis ne fait que commencer mais le fait qu'il reste illégal majoritairement dans le monde le rend difficile d'accès. Il faudrait considérer le cannabis médical comme un traitement personnalisé selon chaque patient, chaque maladie afin d'obtenir un effet précis. Il y a un besoin urgent de mener des études à grandes échelles dont fait preuve le Royal College of Psychiatrists au Royaume-Uni qui soutient une étude sur deux ans avec 20 000 patients atteints de 7 pathologies différentes (douleurs chroniques, troubles anxieux épilepsies, sclérose en plaques, syndrome de stress post-traumatique, addictions et syndrome de Gilles de la Tourette).

Nous allons dans cette partie recenser les principales indications du CBD ainsi que les études intéressantes encore en recherches qui ont été mené à ce sujet.

Le CBD est le deuxième cannabinoïde le plus courant après le THC. Chez les rats, il a conduit au soulagement des blessures nerveuses ou encore des inflammations (pour sclérose en plaque notamment). Le CBD a un effet neuroprotecteur en capturant les radicaux libres qui est utile lors d'une sciatique par exemple. Il est aussi utilisé comme antiépileptique, anti-nauséux, et tue les cellules cancéreuses dans le cancer du sein. Il agit aussi de manière anti-bactérien contre certains germes à haute résistance et atténue le risque de développement du diabète sucré. Il influence la multiplication des cellules de la peau ce qui laisse présager un certain potentiel pour des pathologies dermatologiques.

L'un des principaux effets est l'inhibition des effets du THC. 20 mg de THC vont permettre de stimuler le rythme cardiaque, des effets psychiques sur le cerveau et stimuler l'appétit et sédatif. Tous ces effets seront atténués par l'ingestion simultanée de 20 mg de CBD. Cependant le CBD seul a aussi un effet sédatif, mais moins puissant que le THC.

Dans cette partie, nous allons voir les recherches effectuées à ce jour sur différentes pathologies. Il faudra distinguer le CBD utilisé avec des médicaments possédant l'AMM (Sativex®, Epidyolex®), du CBD utilisé encore en recherche et donc faire la distinction entre les indications (AMM) et les recherches en cours.

### **1.8.1 Au niveau douleur**

Le CBD réduit les douleurs (NASEM 2017), chez des patients cancéreux ou souffrant d'arthrite sans qu'il n'altère le traitement (ex : chimiothérapie). Il réduit aussi la douleur dans la fibromyalgie et la sclérose en plaque. C'est aussi un très bon anti-inflammatoire (maladie de Crohn).

#### ***1.8.1.1 Fibromyalgie (recherches) :***

La fibromyalgie est un processus pathologique complexe et mal compris. Elle est caractérisée par une douleur chronique généralisée, de la fatigue et des épisodes dépressifs sans diagnostic organique. Elle est fréquemment associée à des comorbidités psychiatriques. Le diagnostic est clinique.

Une étude portant sur 102 patients atteints de fibromyalgie a été réalisée en 2020. Ils se sont vu prescrire deux extraits de cannabis dilué dans l'huile, du bedrocan® (THC : 22%, et CBD <1%) et du bediol® (THC : 6,3% et CBD : 8%). Après 6 mois de traitement, on retient une amélioration significative de l'indice de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) ainsi qu'une réduction de gravité de la fibromyalgie (évaluée à l'aide d'un questionnaire) chez respectivement 44% et 33% des patients ( $p=0,017$ ). 50% des patients ont montré une amélioration modérée des échelles d'anxiété et de dépression. Un tiers des patients ont présenté des événements indésirables légers n'entraînant aucune modification du traitement.(45)

Une large étude, publiée en janvier 2021 aux Etats-Unis comportait 2701 patients atteints de fibromyalgie.

Sur l'ensemble de ces patients, 38% ont déclaré ne jamais utiliser de CBD, 29% ont déclaré une utilisation antérieure de CBD et 32% une utilisation actuelle de CBD pour soulager les symptômes de la maladie. Parmi ceux qui n'en n'ont jamais pris, la raison qui revenait le plus souvent était à cause des problèmes de sécurité du CBD.

Pour les deux-tiers restant des patients de l'enquête, le CBD a permis de diminuer les symptômes de douleur lié à leur fibromyalgie dont 33% d'entre eux ont été conforté par leur médecin sur l'utilisation du CBD.(46)

### ***1.8.1.2 Sclérose en plaque (indication) :***

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie auto-immune neuro-inflammatoire dégénérative qui infecte le système nerveux central (SNC). Elle se caractérise par la présence de plaques démyélinisantes dans la substance grise et blanche induisant une dysfonction du système immunitaire et provoquant des lésions motrices, sensibles, cognitives et visuelles ce qui peut conduire à un handicap irréversible.

Avec une prévalence de 150 cas/100 000 habitants (dont 110 000 personnes concernées en France) et une incidence de 4000 cas/an, c'est la première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. La pathologie touche majoritairement les trentenaires de sexe féminin.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de signes cliniques et sur l'observation des lésions par un IRM. Le caractère inflammatoire de ces lésions repose par l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire.(47)

A ce jour les traitements sont simplement symptomatiques et donc ne permettent pas de guérir de la maladie. On retrouve le baclofène (LIORESAL®), le dantrolène (DANTRIUM®), des antiépileptiques et des benzodiazépines (hors AMM).

Deux analogues du THC ont une AMM hors Europe (Marinol® et Cesamet®).

Le Sativex® (THC-CBD) qui a une AMM en France depuis 2014 mais qui n'est toujours pas commercialisé faute d'un accord sur le prix entre le laboratoire et les autorités de santé est indiqué dans le traitement des symptômes liés à la spasticité de la maladie. Il est administré en spray sous la langue.

Le CBD est un puissant anti-inflammatoire (active TRPV1 et inhibe COX).

Une étude randomisée en double aveugle contrôlé par placebo a voulu évaluer l'efficacité du sativex en tant que traitement d'appoint dans la spasticité résistante de la sclérose en plaques.

Sur 191 patients ayant reçu le sativex pendant 1 mois, 106 ont vu une amélioration de spasticité de 20%.

Sur ces 106 patients, 53 ont reçu de nouveau du Sativex® (groupe A) et 53 ont reçu un placebo (groupe B) pendant 3 mois. Les résultats ont montré une amélioration de 30% des symptômes

(douleurs, spasticité) chez 77% du groupe A contre 32% du groupe B ( $p < 0,0001$ ). Les événements indésirables étaient légers.(48)

Un essai clinique (GWPCARE) sur la sclérose en plaque tubéreuse a eu lieu en 2019 par l'équipe de Thiele et al. Les patients ( $n=201$ ) ont été randomisés en trois groupes avec du Sativex® (25 ou 50 mg/kg/jour) ou un placebo. Une diminution des fréquences des crises de 48% ( $p=0,00013$ ) et d'intensité de 50% dans 36% ( $p=0,0692$ ), 40% ( $p=0,0245$ ) et 22% des trois groupes (20mg/kg/jour, 50mg/kg/jour et placebo respectivement).

Une amélioration globale (échelle CGI) a été rapportée pour 69% ( $p=0,0074$ ), 62% ( $p=0,580$ ) et 40% dans le même ordre pour les trois groupes.

Les effets indésirables survenus ont été diarrhées, somnolence et diminution de l'appétit et ont été classés comme légers à modérés par 93% des patients qui ont en eu (11%).

### ***1.8.1.3 Douleur chronique (recherches) :***

La douleur est dite chronique lorsqu'elle est récurrente ou constante, qu'elle dure plus que 3 mois et peut potentiellement entraîner une invalidité, des souffrances et des troubles physiques. Avec 20% de la population atteinte de douleur chronique, (qu'elle soit post-traumatique, neuropathique, viscérale, musculosquelettique ou liée au cancer) il est maintenant admis qu'elle est sa propre maladie et pas seulement le résultat d'une pathologie ou d'une blessure. La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur impliqué dans la douleur, la dépression et l'anxiété.

Rappelons que la douleur est divisée en trois catégories : douleur nociceptive, douleur neuropathique et douleur centralisée.

Il existe 3 échelles de de traitements médicamenteux antalgiques :(50)

- Classe I : analgésiques non opioïdes : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'utilisation à long terme favorise les ulcères gastriques et le paracétamol qui détruit le foie à haut dosage.
- Classe II : opioïdes faibles : codéine et tramadol.
- Classe III : opioïdes forts : morphine, oxycodone et fentanyl.

Enfin, il existe aussi d'autres familles de molécules : les antidépresseurs (tricycliques, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), les antiépileptiques (gabapentine et pregabaline) utilisées en particulier pour les douleurs neuropathiques.

En raison de « l'épidémie » d'opioïdes, de leurs effets secondaires, de leur mésusage et de leur potentiel abus entraînant de fortes dépendances voir des overdoses, le CBD suscite un réel intérêt comme thérapie alternative.

Le CBD active PPARgamma et TRPV1 (qui régulent l'inflammation), active 5HT1a (qui agit comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine en diminuant le déclenchement des neurones 5-HT1a), bloque GPR55 (ce qui régule les interleukines pro-inflammatoires) et bloque COX (ce qui inhibe la prostaglandine et donc l'inflammation).(51)

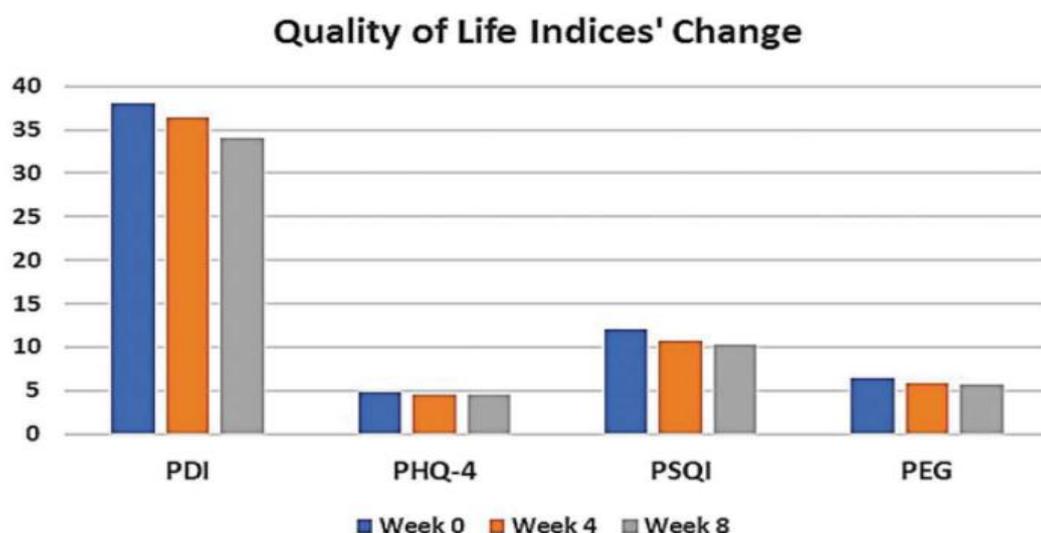
En effet de nombreuses études ont démontré l'efficacité du CBD à diminuer les douleurs chez les patients depuis les années 2000.

Une étude prospective à un bras menée en 2020 aux Etats-Unis vise à étudier l'impact du CBD sur l'utilisation d'opioïdes chez des patients souffrant de douleur chronique. 131 patients ont été recruté au sein d'un centre privé de gestion de la douleur et a duré 8 semaines. Les critères d'inclusion étaient un âge de 30 à 65 ans souffrant de douleur chronique depuis au moins 3 ans et sont traités par opioïdes depuis au moins 1 an. Ils ont également évalué l'indice de douleur (PDI), l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI), l'intensité de la douleur (PEG) et un questionnaire sur la santé des patients (PHQ).

3 dosages de CBD (15mg, 30mg et 60mg) ont été proposé, mais la plupart ont choisi de prendre deux gélules de 30 mg par jour soit 60mg par jour.

97 patients sur 131 ont terminé les 8 semaines d'essai (33 hommes et 64 femmes) et plus de la moitié d'entre-eux (53%) ont réduit ou éliminé leurs opioïdes suite à la prise de CBD et 94% des patients ont signalé une amélioration de qualité de vie avec une fiabilité moyenne de 80% sur les critères évalués (PDI, PSQI, PEG et PHQ).

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de l'étude.(52)



*Figure 11 : Graphique démontrant les indices d'évaluation de la douleur sous CBD*

#### **1.8.1.4 Douleur neuropathique (recherches) :**

Le CBD agit également sur la diminution des douleurs neuropathiques périphérique. Cette pathologie qui résulte d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux périphérique touche les nerfs périphériques qui transportent l'information entre le système nerveux central et le reste du corps. Elle touche 7% de la population française et est généralement causée par des pathologies déjà présente comme le diabète, une maladie rénale chronique, la polyarthrite rhumatoïde, une mauvaise circulation sanguine dans les jambes ou une carence vitaminique en B12 et une alcoolémie trop importante. Elle est à l'origine de fourmillements, d'engourdissement, de sensation de brûlure, de douleur constante, de crampes et de problèmes musculaires.

Le CBD inhibe la libération de glutamate ce qui empêche la production de la substance P (neuropeptide responsable de la perception de la douleur).

Une étude randomisée a été publié en 2020 et a englobe 29 patients atteints de neuropathie périphérique symptomatique et de 68 ans d'âge moyen.

15 patients ont reçu une dose de 250mg de CBD (sous forme d'huile et administré par voie topique) et 14 patients ont reçu un placebo.

Un mois après, ils ont noté une diminution significative de la douleur, des sensations de froid, et de démangeaisons dans le groupe CBD par rapport au groupe placebo. Aucun évènement indésirable n'a été signalé. (53)

#### ***1.8.1.5 Maladie de Crohn (recherches) :***

C'est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), où sont classés la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique en fonctions des caractéristiques cliniques. Son étiologie, mal comprises, est le résultat d'une interaction complexe entre le fond génétique, le microbiote intestinal, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire de l'hôte entraînant une inflammation persistante de l'intestin. L'incidence des MICI a augmenté (200 000 personnes en France) ces dernières années mais les traitements restent assez limités (corticoïdes, anti-TNF alpha et anti-cytokines pour bloquer l'inflammation).

Des douleurs abdominales, diarrhées fréquentes parfois sanglantes, de la fièvre et de la fatigue sont les principaux symptômes cliniques. La principale complication est un rétrécissement de l'intestin pouvant aboutir à son occlusion (sténose digestive), dont la chirurgie sera nécessaire. Ces patients sont donc soumis à un risque accru de cancer colorectal. Le diagnostic repose sur les symptômes cliniques et biologiques (protéines CRP (protéine C réactive) qui apparaît dans le sang lors d'inflammations et de la calprotectine retrouvée dans les selles. (54)

CB1 est identifié dans l'épithélium du colon et CB2 dans les cellules de Paneth (cellules absorbantes de l'épithélium).

On retrouve une mutation fréquente de FAAH (expression réduite) et donc une diminution de AEA chez les personnes atteintes de MICI. Les cellules gliales entériques (EGC), qui jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie du système nerveux entérique, interviennent activement dans l'inflammation de l'intestin en libérant des neurotrophines, des facteurs de croissance et des cytokines.(55)

Chez les patients atteints de MICI, on observe des anomalies du réseau entéroglial avec des surexpressions de la neurotrophine S100B.

Le CBD agit en contrôlant la gliose réactive dans le SNC en réduisant l'expression inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS), de la neurotrophine S100B associée aux mastocytes et macrophages de l'intestin, de TNF alpha et de la caspase 3 (enzyme pro-apoptotique) observables dans les biopsies coliques en culture des patients atteints de MICI. Ces effets dépendent du PPARgamma et conduisent à une réduction des inflammations et dommages intestinaux.

Le CBD hautement concentré serait efficace par voie orale et intrapéritonéal.

Des études chez le rat traité par du CBD ont conduit à une réduction de S100B (analyse par immunotransfert), des mastocytes (analyse western blot), des macrophages (analyse par immunocoloration sur des biopsies intestinales), de TNFalpha (analyse par immunotransfert), de la caspase 3 clivée (analyse immunohistochimique) et iNOS (analyse immunotransfert).(56)

En ce qui concerne l'Homme, les quelques études menées n'ont rien apporté de réellement significatif, mais le CBD exerce toutefois une action anti-inflammatoire via le système endocannabinoïde.

#### ***1.8.1.6 Polyarthrite rhumatoïde inflammatoire (recherches) :***

C'est une pathologie chronique, auto-immune, entraînant des inflammations de plusieurs articulations (mains, genoux, poignets, pieds) et touche plus souvent les femmes que les hommes. Elle est due en partie à des fibroblastes synoviaux qui sont des destructeurs des articulations car ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et des enzymes dégradant la matrice. TRPA1 (canal ionique potentiel de récepteur transitoire de l'ankyrine 1) est exprimé dans les neurones sensibles à la douleur et ses agonistes induisent une inflammation et des douleurs. Il est une cible thérapeutique intéressante pour traiter des pathologies inflammatoires.

Le CBD active les récepteurs TRPA1 et TRPV1 responsable de la régulation de TNF et d'interleukines (agents inflammatoires), ce qui augmente les niveaux de calcium intracellulaire, perturbent l'homéostasie calcique et induisent la mort cellulaire des fibroblastes synoviaux. Ceci engendre une réduction la viabilité cellulaire et la production d'interleukine 6, 8 et de cytokines. Ces effets ont été prononcés dans des conditions inflammatoires en activant l'ankyrine (TRPA1) et en ouvrant les pores de transition de perméabilité mitochondriale. Les concentrations en calcium intracellulaire et la viabilité cellulaire ont été déterminées par colorations fluorescentes et la production de cytokines évaluées par le test ELISA.(57)

La capacité du CBD à agir sur les récepteurs CB2 et PPAR lui permet d'apporter aussi un effet anti-inflammatoire.

### **1.8.2 Au niveau psychique :**

Le CBD a des vertus anxiolytiques et réduit donc le stress ainsi que des propriétés sédatives permettant une amélioration du sommeil. Il a également une action positive sur l'humeur et une action antipsychotique pouvant apporter un recours dans la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression ou d'autres troubles mentaux. De plus, il aurait beaucoup moins d'effets secondaires que certains médicaments antipsychotiques. D'après une étude (*Volkow 2015 et Grotenhermen 2017*)(58), il semble que des effets anxiolytiques ont été observés chez des patients atteints de stress post-traumatique ainsi que des effets hypnotiques en réduisant les troubles du sommeil paradoxal (*Morabito, soyster 2016*). Ces effets seraient d'après *Russo en 2017*(59) dus aux myrcènes (terpène le plus abondant dans le cannabis). Ces mêmes études ont démontré une amélioration des symptômes associés à la schizophrénie (*Hahn 2017*), avec des doses de CBD 1 gramme par jour pendant 6 semaines.(60)

#### **1.8.2.1 Schizophrénie (recherches) :**

C'est un trouble mental psychotique sévère et chronique. Il débute assez tôt car il se déclare entre 15 et 30 ans et il touche environ 1% de la population (soit 600 000 personnes). La schizophrénie se manifeste par une perte de contact avec la réalité, une souffrance dont la personne n'a pas conscience (anosognosie), des hallucinations et des délires. Les traitements pharmacologiques sont les neuroleptiques permettant de diminuer l'intensité des symptômes.(61)

McGuire a réalisé un essai randomisé en double aveugle en groupes parallèles sur des patients schizophrènes. 43 patients ont reçu 1 gramme par jour de CBD et 48 patients ont reçu un placebo en plus de leurs traitements antipsychotiques actuels. Les patients ont été évalués avant et après l'essai à l'aide de l'échelle du syndrome positif et négatif (PANSS), de la brève évaluation de la cognition (BACS), de l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (GAF) et des échelles d'amélioration et de gravité des impressions cliniques globales (CGI).

Après 6 semaines d'essai, le groupe CBD présentait des niveaux inférieurs de symptômes psychotiques positifs (PANSS = - 1,4)  $p=0,09$  et était même susceptible d'avoir été amélioré (GCI = - 0,3)  $p=0,044$ . Ils ont également montré des améliorations plus importantes au niveau des performances cognitives (BACS = 1,31)  $p=0,068$ , dans le fonctionnement global (GAF = 3,0)

$p=0,08$ . Le CBD était bien toléré et les taux d'évènements indésirables étaient similaires entre les groupes CBD et placebo et concernaient un tiers des patients de chaque groupe.

Le CBD ne dépendant pas de l'antagonisme des récepteurs à la dopamine, il peut présenter une nouvelle classe de traitement intéressante.(62)

### **1.8.2.2 Anxiété (recherches) :**

L'anxiété ou le « stress » touche un grand nombre de la population mondiale, entraînant une mauvaise qualité de sommeil, un changement d'humeur et de comportement. Elle peut être due au travail, à la pression sociale, à la famille et au fait que chaque personne réagisse à différents degrés au stress.

La peur génère de l'anxiété et l'anxiété génère des troubles. On retrouve des troubles d'anxiété généralisée (TAG), de troubles de panique, des troubles d'anxiété sociale (TAS), des troubles obsessionnel-compulsifs (TOC) et les syndromes de stress post-traumatique (SSPT)

Les traitements pharmacologiques actuels sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (ISRNA), les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et les agonistes 5-HT<sub>1a</sub>. Ces traitements sont souvent associés à des taux de réponses limités, des symptômes résiduels, des effets secondaires importants et peut même générer une dépendance et une tolérance.

Le CBD suscite donc un intérêt majeur via son mécanisme d'action sur les récepteurs 5-HT<sub>1a</sub> qui joue un rôle dans l'anxiété. De plus, un examen des effets secondaires a révélé que le CBD était bien toléré jusqu'à 1500mg par jour en voie orale sans ralentissement psychomoteurs, ni effets négatifs sur l'humeur.(63)

Une étude en double aveugle de Zuardi (2017) compare l'effet du clonazépam et du CBD. L'objectif était de tenir un discours devant un public (ce qui génère du stress, donc une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle). 60 sujets masculins et en bonne santé ont reçu soit du clonazépam à 1mg, soit du CBD à 100, 300 et 900mg soit un placebo.

Les résultats ont montré un plus grand effet anxiolytique avec le CBD dosé à 300mg où l'on ne constate pas d'augmentation de la fréquence cardiaque ni respiratoire. Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que le CBD activait les régions limbiques et para limbiques du cerveau en modulant le flux sanguin et avait donc le potentiel pour être efficace dans les troubles anxieux.(64)

Plus tard, des études ont montré que le CBD réduisait les effets anxiogènes induites par du THC. (65)

### ***1.8.2.3 Syndrome de stress post-traumatique (SSPT) (recherches) :***

C'est un trouble anxieux qui se caractérise par un stress psychologique permanent après un évènement traumatisant. Il se manifeste par des flash-backs et des cauchemars. Les patients souffrent d'insomnies, de difficultés de concentration, des troubles anxieux et voir même des tentatives de suicides.

Les médicaments indiqués sont des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et noradrénaline et les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération qui ont une efficacité discutable et des effets secondaires importants.

Le CBD est connu pour être un agoniste des récepteurs 5-HT1a, il a des propriétés anxiolytiques intéressantes pour ce type de pathologie.

Dans cette étude menée en 2018, du CBD oral dosé à 25mg a été donné en plus de leur traitement de base à 11 personnes atteintes de SSPT dans une clinique psychiatrique pendant 2 mois. Ces patients ont rempli un questionnaire de 20 questions (score PCL-5) visant à évaluer leurs symptômes et leur gravité. L'âge moyen était de 40 ans.

10 patients ont connu une diminution significative de 28% de la gravité des symptômes dont l'anxiété et les cauchemars (score PCL-5) et 38% ont rapporté une amélioration de la qualité de leur sommeil à la fin de l'étude. Aucun patient n'a interrompu son traitement de CBD et quelques cas ont déclaré une fatigue passagère.(66)

### ***1.8.2.4 Sommeil (recherches) :***

L'insomnie est une maladie très répandue qui est associée à des risques accrus pour la santé. Fatigue diurne, difficulté de concentration, stress et le changement d'humeur sont les principales conséquences des troubles du sommeil. L'insomnie se caractérise par des troubles du sommeil (difficulté d'endormissement, réveil nocturne, sommeil non réparateur). Le risque majoritaire est de développer une dépression.

Les traitements actuels sont nombreux et sont utilisés pour leur effet secondaire comme les benzodiazépines, les antidépresseurs sédatifs, mais il existe aussi des plantes (valériane, passiflore) et la mélatonine (hormone du sommeil) que l'on peut retrouver en pharmacie.

Les traitements chimiques sont associés à des effets indésirables secondaires (effet sédatif résiduel diurne et troubles cognitifs), des effets de tolérance et de dépendance.

Le CBD affecte le système endocannabinoïde qui est impliqué dans la régulation du cycle veille-sommeil circadien. Il agit sur CB1 et CB2 en augmentant l'anandamide et agit aussi sur le GABA.

En effet le CBD améliore la qualité du sommeil, diminue le temps d'endormissement et augmente la durée du sommeil profond.

Une étude sur 72 patients a eu lieu dans le Wholeness Center, une clinique psychiatrique dans le Colorado (USA) pendant 2 mois. Ces patients présentaient des troubles d'anxiété et de mauvais sommeil. Ces troubles ont été évalués à l'aide de l'indice de qualité du sommeil de Pittsburg et l'échelle de l'anxiété de Hamilton.

Des doses de CBD allant de 25 à 175mg/jour ont été donné aux patients.

Au 1<sup>er</sup> mois 67% des patients ont ressenti une amélioration du sommeil, mais 20% ont ressenti une aggravation de l'insomnie.

Au 2<sup>ème</sup> mois, 56% des patients ont signalé une amélioration par rapport au mois précédent et 19% une aggravation de l'insomnie.

Le CBD a bien été toléré et seulement 3% ont déclaré une fatigue.(67)

Une autre étude croisée en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo est menée en 2020 sur 18 mois avec 20 patients atteints d'insomnie chronique et en cours.

Les patients ont reçu soit un mélange (THC-CBD 1 :20) soit un placebo.

Les résultats seront observés par IRM et par polysomnographie avec EEG haute densité afin d'évaluer leur sommeil.

Ils passeront ensuite une évaluation de la somnolence (test de Karolinska), un test à la conduite, un dépistage salivaire des drogues, une évaluation cognitive et un test de maintien de l'état de veille.(68)

Ce qui est intéressant de souligner, c'est que l'entreprise israélienne « Tikun Olam » a développé en 2012 une variété de cannabis a fort taux de CBD (16,3%) et bas taux de THC (< 0,2%) appelé « Avidekel® ». Cette variété de plante est utilisée pour les troubles du sommeil (et aussi le stress et les inflammations en général).(69)

### **1.8.2.5 Dépression (recherches) :**

C'est une maladie qui se caractérise par une perte de motivation, une diminution du sentiment de plaisir, des troubles alimentaires, des insomnies et des pensées morbides. Les causes sont génétiques, biologiques (déséquilibre de certains neurotransmetteurs), environnementales ou due à des traitements thérapeutiques. Elle touche près d'une personne sur dix en France. C'est l'échelle d'Hamilton qui est utilisée pour évaluer l'intensité des symptômes de la dépression (avec 17 ou 21 items)(70).

Les traitements actuels reposent sur des antidépresseurs imipraminiques (clomipramine), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) et le millepertuis mais il interagit avec tous les médicaments antidépresseurs ce qui rend son utilisation très encadrée.

L'hippocampe, partie du cerveau responsable des émotions, est souvent réduit chez une personne dite dépressive. Le cerveau a la capacité de se rétablir par la formation de nouvelles cellules nerveuses (neurogénèse). Les antidépresseurs stimulent la neurogénèse de l'hippocampe et augmente les taux de sérotonine voire de noradrénaline tous deux responsables du bien-être cognitif.

La dépression peut être due en partie à une neuro-inflammation (liée à une baisse en sérotonine et une augmentation du stress oxydatif).

Le CBD protège les cellules nerveuses de l'hippocampe (neuroprotecteur) en augmentant la concentration d'anandamide dans le cerveau. De plus il active les récepteurs 5HT1A (sérotoninergiques) permettant une concentration plus élevée en sérotonine et une expression hippocampique accrue du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF).(71)

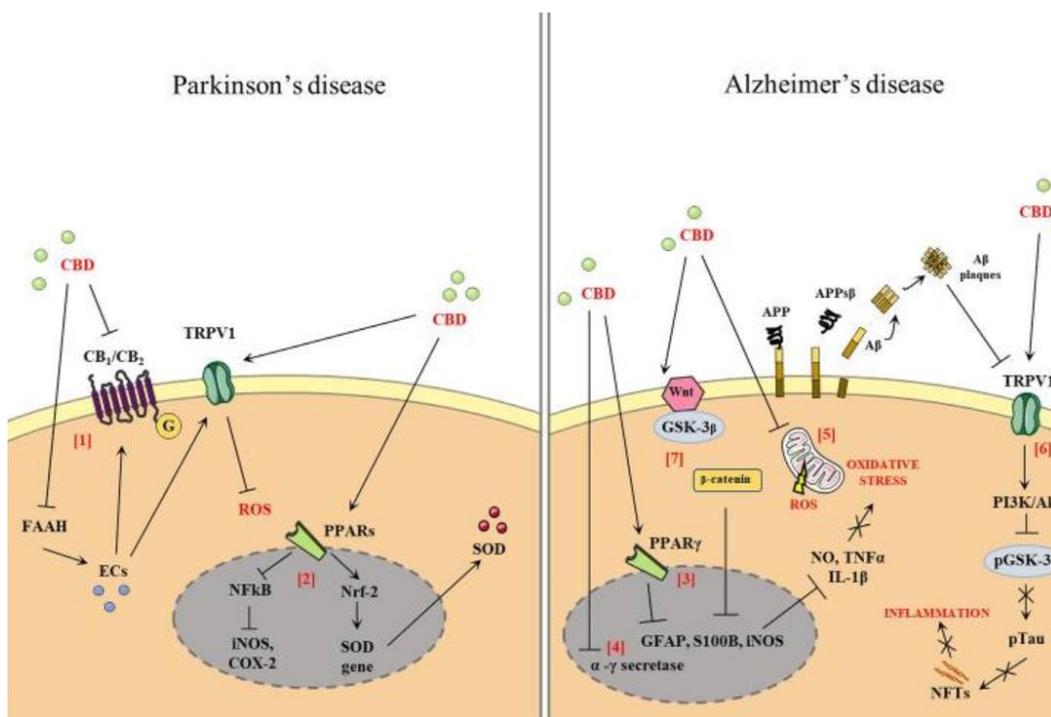
Son action antioxydant permet aussi de diminuer le stress oxydatif apportant un effet neuroprotecteur.

Des souris ont reçu de 3 à 100 mg/kg de CBD et ont 30 minutes après été soumises à un test de nage forcée. Les résultats montrent que le CBD réduit le temps d'immobilité des souris (dont l'effet est similaire aux antidépresseurs). Cependant, le CBD n'était efficace qu'à 30mg/kg.

Le stress oxydatif joue un rôle crucial dans le vieillissement cellulaire et survient de manière brutale lorsque les enzymes antioxydantes ne sont pas suffisantes pour contrebalancer les espèces

réactives de l'oxygène (ROS). Une production élevée de ROS peut altérer la structure des protéines, lipides conduisant à une mort cellulaire programmée. Le système nerveux central (SNC) est extrêmement sensible à ce type de problème. Il contient un faible niveau d'enzyme antioxydantes et une grande quantité de ROS. Le stress oxydatif contribue à la neurodégénérescence des cellules puisque les radicaux libres attaquent les cellules neurales et provoquent des lésions aux protéines et à l'ADN aboutissant à une inflammation et à l'apoptose cellulaire. Par conséquent on observera un processus neurodégénératif conduisant aux maladies de Parkinson et d'Alzheimer(72)

Les endocannabinoïdes agissent sur le système cannabinoïdes qui modulera les récepteurs TRPV1, PPAR, GPR55 et sur les enzymes antioxydantes amortissant ainsi le stress oxydatif et éliminant les radicaux libres.



→ Active le récepteur

—| Bloque le récepteur

Figure 12 : Comparatif du mécanisme d'action du CBD entre Parkinson et Alzheimer

### **1.8.2.6 Parkinson (recherches) :**

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative dont sa caractéristique principale est la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques dans la substance noire de l'encéphale. C'est la protéine alpha-synucléine (corps de Lewy) qui serait la cause de cette pathologie dont environ 120 000 personnes en souffrent en France. C'est la deuxième maladie dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (où c'est la protéine tau qui est en cause).(73)

La triade symptomatique caractéristique de cette pathologie est moteur et regroupe les tremblements au repos, l'akinésie (lenteur des mouvements) et l'hypertonie (rigidité des mouvements) et le diagnostic est clinique mais peut se faire par IRM pour éliminer d'autres causes. Il n'y a actuellement aucun traitement capable de guérir cette maladie, mais seulement des médicaments permettant à l'organisme de créer de la dopamine afin d'atténuer les symptômes (L-dopa, agonistes dopaminergiques).

Certains endocannabinoïdes (AEA), interagissent avec les récepteurs TRPV1 qui sont exprimés dans les neurones dopaminergiques. Les récepteurs CB1 et CB2 sont retrouvés dans les neurones dopaminergiques nigrostriataux humains. La co-expression CB1 et GPR55 a montré une neuroprotection significative sur les neurones GABAergiques (réduit le stress oxydatif) contre la toxine MPP induisant le parkinsonisme. De plus l'inhibition de la FAAH réduit la mort neuronale dopaminergique conduisant à une amélioration des symptômes moteurs.

Le CBD active le récepteur 5-HT1A qui se trouve être dans le striatum (région du cerveau qui contrôle le mouvement), qui lorsqu'il est défaillant est responsable de dyskinésies et donc de la maladie dégénérative de Parkinson. Il est aussi agoniste inverse de GPR6 permettant une diminution de la dyskinésie en modifiant les concentrations en dopamine.

Zuardi, dirige un essai pilote ouvert en 2009 où 4 hommes et 2 femmes atteints de la maladie de Parkinson reçoivent 150mg de CBD par jour pendant 1 mois en plus de leur traitement habituel. Les symptômes psychotiques évalués par le Parkinson Psychosis Questionnaire et la Brief Psychiatric Rating Scale ont diminué significativement sous traitement au CBD. Aucun effet indésirable n'a été observé.(74)

En 2020, une étude menée au Brésil en double aveugle, randomisée, montre qu'une dose de 300mg/jour de CBD diminue l'anxiété, la dépression et les effets psychotiques de patients atteints par la maladie de Parkinson et favorise une action anti-dyskinétique (75).

Dans le striatum, CB1 est exprimé avec un fort taux de GABA et un faible taux de glutamate et va donc être désensibiliser par le CBD qui confère sa propriété neuroprotectrice. Il peut aussi diminuer les dyskinésies (dysfonctionnement moteur avec rigidité musculaire) dans le syndrome de Meige (dystonie avec perte de tensions des paupières, crispation des muscles masticateurs de la mâchoire).

#### ***1.8.2.7 Alzheimer (recherches) :***

La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente en France (1,2 millions de personnes). Elle est caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles (cognitives). Son incidence augmente avec l'âge et touche de plus fréquemment les femmes que les hommes. Cette maladie est due à des lésions dans le cerveau (plaques amyloïdes) et la présence anormale de la protéine Tau. Le diagnostic est clinique mais des examens complémentaires peuvent être réalisés par imagerie cérébrale appelée tomographie par émission de positons (TEP) afin d'observer les plaques amyloïdes et la protéine Tau. Il n'existe aucun traitement curatif mais des inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine), des antidépresseurs et des neuroleptiques sont actuellement prescrits pour agir sur la qualité de vie du patient et retarder les complications de cette pathologie.(76)

L'inflammation semble jouer un rôle important dans cette maladie et le CBD réduit l'hyperphosphorylation de la protéine Tau et atténue la neuro-inflammation induite par les plaques amyloïdes (en activant PPARgamma). Le CBD réduit aussi la production de ROS (stress oxydatif) en agissant sur les mitochondries.(77)

Récemment on a découvert que le CBD avait un effet agoniste inverse sur GPR3, ce qui réduisait la charge de la plaque bêta-amyloïde et améliorant ainsi la mémoire des souris.

Une étude montre que les niveaux d'expression du récepteur CB1 augmente avec l'âge et que CB1 peut induire une neuroprotection sur les neurones pyramidaux de l'hippocampe via l'inhibition des canaux calcium-dépendants.

Une étude sur les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer et traitées par du CBD pendant 7 jours a montré une réduction significative de l'expression de la protéine bêta-amyloïde (responsable de la progression de la maladie) avec pour conséquence une neuroprotection.(78)

#### **1.8.2.8 Maladie de Huntington (recherches) :**

C'est une maladie neurodégénérative progressive mortelle caractérisée par des dysfonctionnements moteurs, une perte cognitive et des manifestations psychiatriques. Elle est causée par l'inclusion de tri nucléotides (CAG) dans les exons du gène de la huntingtine sur le chromosome 4. La neurodégénérescence affecte la région striatale et cette perte neuronale entraîne des symptômes moteurs. Son diagnostic est clinique (basé sur les signes moteurs) accompagné de preuves génétiques (test génétique pour l'expansion du gène de la huntingtine). Le traitement est seulement symptomatique et repose sur des antipsychotiques et des agonistes dopaminergiques.

Le CBD et ses effets neuroprotecteurs (protège la mort cellulaire contre la huntingtine) et hypokinétiques et donc mis en avant dans cette pathologie. En effet le CBD atténue les altérations induites par 3-NP (acide 3-nitropropionique), un inhibiteur du complexe II de la chaîne respiratoire induit par les lésions striatales qui réduit les teneurs de GABA et les niveaux d'ARNm pour les enzymes antioxydantes superoxydes dismutases (SOD). Il réduit également l'expression du gène iNOS (marqueur de l'inflammation).

Le couplage du CBD avec du THC (Sativex®) a été testé sur cette pathologie. Un essai pilote sur 25 patients traités avec Sativex pendant 12 semaines a eu lieu mais n'a pas réussi à améliorer les symptômes de façon significative. Néanmoins il n'a pas provoqué d'effets indésirables ni d'aggravation clinique.

Les chercheurs suggèrent plus d'études, avec des dosages plus élevés et sur des périodes plus longues.(79)

#### **1.8.2.9 Dystonie (recherches) :**

C'est une maladie neurologique entraînant un trouble du tonus musculaire. Les personnes atteintes souffrent de contractions involontaires traduisant des postures anormales. Elle peut toucher les jambes, les bras, le visage, le cou et la colonne vertébrale. Certaines dystonies ont été identifiées comme la dystonie oro-mandibulaire appelée syndrome de Meige.

La dystonie touche 45 000 personnes en France et il n'existe actuellement aucun traitement curatif mais seulement des traitements symptomatiques.

Elle est le symptôme clinique de la maladie de Huntington.

Une première étude en 1986 a évalué l'efficacité du CBD sur les troubles du mouvement. 5 patients atteints de dystonie et traités par du CBD seul pendant 6 semaines ont vu leurs symptômes s'améliorer de 20 à 50%. De plus, le CBD associé à la capsazépine (antagoniste TRPV1) diminue l'expression des marqueurs inflammatoires en augmentant PPARgamma.

Dans une étude plus récente sur sept patients et traité par du Sativex, le score moteur de l'échelle Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) est passé de 70 à 60 avec une variation moyenne de 10 ( $p = 0,018$ ).<sup>(80)</sup>

#### ***1.8.2.10 Syndrome de Gilles de la Tourette (recherches) :***

Ce trouble neurologique découvert par un français en 1885, parfois héréditaire, commence dès l'enfance et est caractérisé par des tics moteurs et vocaux. Ces personnes peuvent également développer un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). Elle remet en cause la qualité de vie, l'autonomie, la vie sociale du patient. L'excès de récepteurs dopaminergiques dans le cerveau pourrait aussi être une cause.

Il n'existe actuellement aucun réel traitement curatif, mais des neuroleptiques (rispéridone, aripiprazole) sont prescrits pour limiter les fréquences des tics.

Mais en 2017, le professeur Müller-Vahl a publié des résultats d'une étude sur un sujet de 22 ans atteint du syndrome de la Tourette. 24mg de THC et 22,5mg de CBD, trois fois par jour ont considérablement amélioré sa qualité de vie. Une autre personne a été traité avec du Sativex® (10,8 mg de THC pour 10 mg de CBD) deux fois par jour et ses symptômes ont également largement diminué.<sup>(81)</sup>

#### **1.8.3 Au niveau épileptique :**

Le CBD est connu pour avoir un effet anticonvulsivant via son médicament ayant une AMM en France, l'Epidyolex®. Il a été popularisé en 2013 grâce à un reportage de CNN où une petite fille (Charlotte Figi) atteinte du syndrome de Dravet a été traité avec ce médicament et a diminuée ses crises de 300 par semaine à une seule.

En effet, un bon nombre d'articles scientifiques reprennent les différentes études qu'il y a eu entre le CBD et l'épilepsie infantile.

Par exemple, une étude de 2014 est menée sur 58 enfants et jeunes adultes présentant un syndrome épileptique et traités par de l'Epidiolex® (médicament à base de CBD) pendant 3 mois à 25mg/kg/jour. Douze patients ont réduit leurs crises (dues au syndrome de Dravet) de 51 à 72% et douze autres patients ont réduit leurs crises atoniques (chute de tension musculaire du au syndrome de Lennox-Gastaut) de 45 à 52%.

En moyenne, les 58 patients, résistants aux médicaments et traités par du CBD, ont réduit leurs crises d'épilepsie de 36 à 51%.(82)

#### ***1.8.3.1 Syndrome de Lennox-Gastaut (indication) :***

Le syndrome Lennox-Gastaut est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmaco résistante chez l'enfant entre 3 et 5ans (2%) et 5 à 10% des patients épileptiques. Son incidence est estimée à 0,1/ 100 000 cas par an et sa prévalence à 15/100 000 en Europe avec une survenue plus fréquente chez le garçon (83). C'est une épilepsie généralisée cryptogénique ou symptomatique caractérisée par des crises (toniques, atoniques et myocloniques) dont un tracé particulier contenant des pointes-ondes lentes (< 3 hertz) est observable à l'électroencéphalogramme (EEG). On recense aussi un ralentissement du développement mental avec des troubles de la personnalité et du comportement (traits d'autisme) et dont la qualité de vie est fortement impactée. La fréquence des crises diminue avec l'âge mais un retard cognitif est généralement observé pour la plupart des patients.

Le taux de mortalité est d'environ 5%.(84)

Son étiologie est majoritairement (80%) dû à des antécédents ou à une atteinte cérébrale existante.

En 2018, deux essais contrôlés par placebo, en double aveugle ont eu lieu avec respectivement 171 et 225 patients qui ont reçu 20mg/kg/jour pendant 14 semaines. Le CBD dans une solution buvable ou le placebo administré en complément d'antiépileptiques ont été donné. L'étude à enregistrée une diminution de crises de 41% (vs 13,7% pour le placebo) pour le premier essai et 42% (vs 17% pour le placebo) pour le deuxième essai. Dosé à 10mg/kg/jour, cette étude a montré également une réduction de 36% des crises (contre 18% pour le placebo). Cette étude a aussi démontré une réduction de crises de goutte de 37%. *Etude devinsky et al et Thiele et al en 2018.*(49)

### ***1.8.3.2 Syndrome de Dravet (indication) :***

Le syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmaco résistante apparaissant vers l'âge de 5 mois. Sa prévalence est estimée à 2,5/100 000 naissances dont deux fois plus chez les garçons que chez les filles(83).

Cette pathologie est dans 80% des cas dû à une mutation génétique (de novo) du gène SCN1A entraînant un dysfonctionnement des canaux sodiques voltages dépendants et générant des perturbations de transmission nerveuse à l'origine de crises épileptiques et retard de développement. Les crises (tonico-cloniques ou cloniques) faisant souvent suite à une infection ou une vaccination peuvent conduire à un pronostic vital engagé de l'enfant et donc constitue une urgence pédiatrique. Le syndrome de Dravet entraîne un décès prématuré dans 15% des cas. On observe à l'adolescence un déficit de croissance avec notamment une difficulté de langage, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement et de la concentration.

A la différence du syndrome de Lennox-Gastaut, il n'y a pas de tracé caractéristique lors de l'EEG (Electroencéphalogramme).(85)

Une étude (GWPCARE) comprenant aussi deux essais contrôlés par placebo en double aveugle (n=120) à des patients atteints du syndrome de Dravet sur 14 semaines et un programme d'extension (n=189) sur 48 semaines ont prouvé l'efficacité du CBD. En effet les patients (comme pour le syndrome de Lennox-Gastaut) ont reçu 20mg/kg/jour de CBD (Epidyolex®).

Pour le premier essai, on compte une diminution des crises de 39% (contre 13% pour le placebo) et de 51% pour le programme d'extension.

Le programme d'extension à finalement duré 144 semaines et a englobé des patients atteints du syndrome de Dravet mais aussi des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Les crises motrices ont été réduites de 50% et les crises totales de 44%. Sur l'échelle CGI (Clinical Global Impressions), des améliorations ont été rapportées pour 62% des patients pour le premier essai et pour 85% des patients dans le programme d'extension. *Etude de Devinsky et al et Laux et al en 2019.*(49) Les effets indésirables rapportés ont été principalement somnolence, diarrhée, vomissements, pyrexie ou encore fatigue ou diminution de l'appétit mais aucune aggravation des crises n'est survenue. Ces effets indésirables ont été classés comme légers à modérés pour par 86% des patients qui ont en eu.

	Syndrome de Dravet				Syndrome de Lennox-Gastaut			
	Devinsky <i>et coll.</i> , 2017		Devinsky <i>et coll.</i> , 2018a		Devinsky <i>et coll.</i> , 2018b		Thiele <i>et coll.</i> , 2018	
	CBD (n = 61)	Placebo (n = 59)	CBD (n = 27)	Placebo (n = 7)	CBD (n = 149)	Placebo (n = 76)	CBD (n = 86)	Placebo (n = 85)
[CBD] mg / kg / jour	20	-	5, 10 ou 20	-	10 ou 20	-	20	-
EI signalés (%) EI graves signalés (n) Abandonné (n)	93108	7531	7452	861-	89267	72131	862012	6941
Somnolence (n) * <sup>a</sup>	22	6	5	1	39	4	25	15
Diminution de l'appétit (n)	17	3	5	0	32	6	19	3
Pyrexie (n) *	9	5	6	0	16	12	12	8
Diarrhée (n)	19	6			19	6	27	dix
Transaminases élevées (n) * <sup>b</sup>	12	1	6	-	14	0	20	1
Vomissements (n)	9	3	3	0	dix	9	15	18
Fatigue (n)	12	2	1	2				
Infections des voies respiratoires supérieures (n)	7	5			21	11		
Pharyngite (n)			3	2	12	5		
Convulsion (n) *	7	3	1	2				
Sédation (n)			4	0				
Ataxie (n)			3	0				
Éruption cutanée (n) *			2	0				

\* Événements indésirables graves signalés chez ≤ 2 patients par ECR. <sup>a</sup> majorité des patients prenaient également du clobazam. <sup>b</sup> > 79% des patients prenaient du valproate (les transaminases étaient élevées > 3 fois la limite supérieure de la normale).

*Figure 13 : Tableau récapitulatif des effets indésirables du CBD sur les pathologies épileptiques*

La prise en charge de ses deux pathologies repose sur les antiépileptiques réduisant la fréquence et l'intensité des crises. En première intention c'est le valproate de sodium et la lamotrigine associés à une benzodiazépine (clobazam ou lorazépam) qui est recommandé pour le syndrome de Lennox-Gastaut alors que la lamotrigine et la phénytoïne sont contre-indiquées pour le syndrome de Dravet.

A noter aussi qu'il y a d'autres antiépileptiques qui sont contre-indiqués avec les deux pathologies car ils peuvent aggraver les crises (carbamazépine, gabapentine, pregabaline, vigabatrine, tiagabine).(86)

Le traitement par CBD (Epidiolex®) va être une alternative intéressante pouvant agir sur ces deux pathologies. En effet, il réduit l'hyperexcitabilité des neurones en modulant le calcium intracellulaire via les récepteurs GPR55 et TRPV-1 ainsi qu'en inhibant la recapture de l'adénosine via l'ENT-1 (équilibratrice nucleoside transporter 1). Ce traitement est généralement associé au clobazam.

Le CBD n'étant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, cette alternative ne peut pas être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

## 1.8.4 Au niveau métabolique

### 1.8.4.1 Diabètes (*recherches*) :

L'obésité et le diabète sont devenus des véritables épidémies dans le monde au cours de la dernière décennie. Le diabète touche 460 millions d'adultes et fait partie des maladies les plus mortelles au monde et l'obésité, selon l'OMS, est l'une des affections médicales les plus courantes et des plus négligées dans le monde. Le diabète (accumulation de sucre dans le sang) est la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale et d'AVC.(87)

#### 1.8.4.1.1 Pour le diabète de type 1 (maladie auto-immune) :

Les lymphocytes T attaquent les cellules bêta du pancréas ne produisant plus d'insuline et donc pas d'action hypoglycémisante.

Le CBD a des aptitudes auto-immunes et prévient la destruction des cellules bêta du pancréas permettant un maintien du métabolisme normal dans le corps et donc une amélioration de la tolérance du glucose. L'effet anti-inflammatoire du CBD permet de limiter l'attaque des lymphocytes T sur les cellules pancréatiques et donc de libérer l'action de l'insuline.

#### 1.8.4.1.2 Pour le diabète de type 2 (maladie métabolique) :

Le CBD a des propriétés anti-inflammatoires pouvant être bénéfiques à la régulation du sucre dans le sang et à l'amélioration de la résistance à l'insuline.

Une des causes principales du diabète de type 2 est l'obésité (un excès de surcharge pondérale caractérisé par un IMC (indice de masse corporelle comprenant le poids divisé par la taille au carré) supérieur à 30 et du tour de taille.

Lors d'un jeûne, les taux d'AEA et de 2-AG augmentent entraînant l'activation des récepteurs CB1 et donc une augmentation de l'appétit. Chez les personnes obèses, on observe une mutation de la FAAH entraînant une augmentation d'AEA et de 2-AG.

Le CBD via son action sur CB1 et sur 5-HT1A diminue la consommation de nourriture et donc diminue le poids corporel. De plus, il entraîne un brunissement des adipocytes blancs 3T3-L1 via

l'activation de PPARgamma et P13K permettant l'augmentation de la lipolyse, la réduction de la lipogenèse (favorise le métabolisme des lipides) et de limiter l'appétit.(88)

Comme dans le diabète de type 1, le CBD a une action anti-inflammatoire permettant de diminuer l'inflammation chronique retrouvée dans le diabète de type 2, ce qui joue un rôle clé dans la résistance à l'insuline.

De plus, une étude de 2016, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo sur 62 patients atteints de diabète de type 2 montre que le CBD et THCV utilisés à différents dosages (CBD 200mg/jour, THCV 10mg/jour, CBD-THC 200/10mg/jour et CBD-THC 10/10mg/jour) et sur 13 semaines ont permis de réguler la glycémie à jeun ( $p<0,05$ ), d'améliorer les cellules bêta pancréatiques ( $p<0,01$ ) et d'augmenter le peptide insulinothéropé glucose-dépendant ( $p<0,05$ ) permettant d'aider la régulation glycémique des diabétiques de type 2.(89)

#### **1.8.4.2 Cancer (recherches) :**

Le cancer est une maladie caractérisée par la présence d'une ou plusieurs tumeurs malignes formées à partir de la transformation par mutations ou par instabilité génétique d'une cellule initialement normale. La transformation cellulaire se traduit par une perte de contrôle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose (mécanisme permettant de détruire la cellule), des anomalies de réparation de l'ADN rendant la cellule néfaste pour l'organisme. Le clonage de ces « mauvaises cellules » de façon anarchique et excessif provoque des tumeurs malignes potentiellement cancérogènes qui lorsqu'elles migrent vers un autre organe sont appelées métastases.(90)

Dans les cancers, l'équilibre redox est modifié ce qui engendre une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) favorisant la progression et l'expansion de la tumeur. De plus le réticulum endoplasmique (RE) joue un rôle important dans le repliement des protéines et dans l'homéostasie calcique. L'accumulation de protéines mal repliées déclenche une réponse protéique dépliée permettant le repliement correct de ces dernières ou leur destruction. Les tumeurs dépendent de la réponse protéique dépliée car elle peut entraîner leur mort. Enfin, le microenvironnement tissulaire joue un rôle important dans l'expansion de la tumeur car il influence le système immunitaire essentiel à l'évasion de l'attaque des cellules cancéreuses. C'est dans ce microenvironnement que les récepteurs aux cytokines se trouvent. Les cytokines (cellules inflammatoires) et les médiateurs inflammatoires (NF-kB, l'activateur de transcription 3 (STAT3),

l'interleukine 1 et 6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha)) permettent la survie et la prolifération des tumeurs.

CB1 et CB2 se sont révélés être exprimés dans de nombreux cancers.

Le CBD et ses effets anticancéreux sur :

#### 1.8.4.2.1 Gliome :

C'est une malignité cérébrale primaire. Le stade IV appelé glioblastome est l'un des cancers les plus sévères avec seulement 5% de survie en 5ans. Le traitement actuel est le témozolomide ou la carmustine mais la plupart des tumeurs y sont résistantes. Le CBD induit la mort cellulaire (active NF-kB), inhibe la migration et l'invasion des cellules in vitro, diminue la taille, la vascularisation, la croissance et le poids des tumeurs. De plus le CBD inhibe la voie PI3K/AKT régulant TRPV2 qui est responsable de l'autophagie des cellules souches du gliome. Le CBD active la voie pro-apoptotique de la MAP kinase et inhibe la production de médiateurs inflammatoires. Il a aussi un effet antiprolifératif sur les cellules du gliome et accentue l'effet du témozolomide.(91)

Neuf patients atteints de glioblastomes ont reçu en plus de leur traitement 100 à 450mg/jour du CBD par voie orale pendant 2 ans. Aucune progression de la maladie n'a eu lieu pendant cette période pour deux patients et la survie moyenne a été prolongée de 22 mois.(92)

#### 1.8.4.2.2 Cancer du sein :

C'est la première cause de cancer et la deuxième cause de décès chez les femmes aux USA. Le CBD génère des ROS qui inhibent la prolifération et induisent la mort cellulaire. Il exerce aussi un effet pro-apoptotique en abaissant mTOR et en augmentant PPARgamma. Il induit donc l'apoptose et l'autophagie des cellules cancéreuses (mort cellulaire) en activant un stress au réticulum endoplasmique et en favorisant un équilibre complexe aux mitochondries.

Il inhibe également la migration des métastases et supprime l'activation de la voie EGF/EGFR et de ses cibles (AKT, ERK et NF-kB). De plus, le CBD régule la protéine Id-1 retrouvée en quantité importante dans les cellules malignes.

La diminution de l'angiogenèse est due à un changement du microenvironnement tumoral empêchant la migration. Les cellules cancéreuses du sein traitées par du CBD ont une sensibilité plus accrue au cisplatine (anticancéreux).(93)

#### 1.8.4.2.3 Cancer du poumon :

C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'Homme. Il en existe deux, le cancer du poumon à petites cellules (13%) et le cancer du poumon non à petites cellules (87%). Les lignées cellulaires de ce cancer expriment CB1, CB2 et TRPV1.

Le CBD diminue la taille de la tumeur et des nodules métastatiques pulmonaires (d'une moyenne de 6 à 1 nodule) dans un modèle de tumeur de xénogreffe A549 (lignée cellulaire d'adénocarcinome pulmonaire). De plus en inhibant COX-2 (voie de dégradation des endocannabinoïde) et en activant PPARgamma résulte un effet pro-apoptotique.(94)

Le CBD active, par l'intermédiaire de CB1 et CB2, p38 MAPK (cible de TRPV1) induisant ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire impliquée dans les métastases tumorales) et TIMP-1 (inhibiteur tissulaire) permettant la lyse des cellules tumorales et métastatiques du cancer du poumon.

Il n'y a pas réellement d'étude clinique à ce jour, mais dans un rapport de cas récent en 2016, un homme de 81 ans s'est vu refuser une chimiothérapie compte tenu de son âge et du profil de toxicité de son traitement. Il s'est alors auto-administré de l'huile de CBD à 2% à raison de 9 gouttes deux fois par jour. Un an plus tard lors de sa tomodensitométrie, les praticiens ont observé une régression de la tumeur et des ganglions lymphatiques de son adénocarcinome pulmonaire.(95)

#### 1.8.4.2.4 Cancer colorectal :

Troisième cause de décès par cancer chez l'Homme aux USA et 15% des cancers en France.

Le tissu colorectal humain normal exprime CB1, CB2 ainsi que l'AEA et le 2-AG. Les polypes adénomateux cancéreux ont des niveaux accrus de 2-AG par rapport aux tissus normaux et expriment des lignées cellulaires CRC (cellules du cancer colorectal), Caco-2.

Le CBD détruit les cellules CRC et Caco-2 de façon dose-dépendante et induit les ROS mitochondriales permettant l'apoptose (voie de mort cellulaire) lui conférant un effet antiprolifératif. Cet effet pro-apoptotique passe par l'intermédiaire du système endocannabinoïde. De plus il augmente la voie PI3K/AKT et baisse la caspase-3 permettant un effet antitumoral.(96)

Le cancer colorectal est habituellement traité de façon chirurgicale en association avec l'oxaliplatine, le fluorouracile et le leucovorine (FOLFOX®). Le CBD est capable d'améliorer l'autophagie médiée par l'oxaliplatine évitant sa résistance (en diminuant la production d'oxyde nitrique) et provoque un dysfonctionnement mitochondrial. En augmentant l'activation des gènes liés au stress du réticulum endoplasmique, il induit l'apoptose. Le ligand inducteur de l'apoptose est lié au TNF et peut montrer une certaine résistance.

Le CBD atténue cette résistance en augmentant les cellules apoptotiques qui de ce fait diminue la croissance tumorale et la prolifération des cellules malignes et diminue TNF alpha.

Le CBD peut donc être considéré comme un traitement d'appoint pour travailler en synergie avec le FOLFOX® et autres chimiothérapies conventionnelles.

Il n'y a pas d'essais cliniques à ce jour.

#### 1.8.4.2.5 Leucémie/Lymphome :

Les lignées cellulaires couramment utilisées sont EL-4 (pour le lymphome) et Jurkat (pour la leucémie). Le CBD induit un effet destructeur dose-dépendant sur ces lignées.

McKallip a constaté que EL-4 et Jurkat étaient médiés par CB2. Le CBD réduit la charge tumorale et induit l'apoptose in vivo permettant une autophagie des cellules leucémiques. Kalenderoglou et Olivas-Aguirre, eux, ont constatés que le CBD induit un arrêt du cycle cellulaire et entraîne des modifications de la taille des cellules avec des mitochondries enflées dues à l'induction des ROS et à la libération du cytochrome C vers le cytosol. Les cellules Jurkat marquées à un fluorochrome ont diminuées d'intensité en présence de CBD et ont montré une activité accrue des caspases 9 et 3 confirmants le déclenchement de la voie apoptotique.(97) Le CBD active donc la voie apoptotique en entraînant la libération de cytochrome C et de calcium dans les mitochondries. Pour le lymphome, le CBD induit ICAM-1 permettant d'atténuer considérablement l'effet chimio-résistant des cellules infectées et donc leur prolifération.

#### 1.8.4.2.6 Cancer de la prostate :

C'est le cancer le plus courant chez l'homme. Les lignées cellulaires sont divisées en récepteurs aux androgènes (AR) positifs et négatifs et dépendent de CB1, de CB2 et du canal cationique potentiel du récepteur transitoire de la sous famille M membre 8 (TRPM8). Le CBD inhibe l'expression de AR positif et a également un effet antiprolifératif en induisant la mort cellulaire via l'apoptose. Il diminue l'antigène prostatique spécifique (PSA), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et les cytokines pro-inflammatoires. De plus, il entraîne un arrêt du cycle cellulaire et potentialise les effets du bicalutamide et du docétaxel contre les tumeurs des xénogreffes cancéreuses.(98) Aucune étude sur l'homme n'a encore eu lieu.

Le CBD agit aussi sur d'autres cancers mais à moindre mesure comme dans le cancer du col de l'utérus, dans le carcinome hépatocellulaire, cancer de la thyroïde, cancer gastrique, le mélanome et le cancer du pancréas.(91)

Le CBD a donc des mécanismes antitumoraux variables mais toujours plus ou moins semblables en fonction des types de tumeurs : arrêt de cycle cellulaire, autophagie ou apoptose en augmentant considérablement les ROS ce qui améliore la réponse immunitaire. De plus, il peut inhiber la progression tumorale et affecter leur microenvironnement.

Il est donc primordial d'approfondir des recherches cliniques afin de pouvoir peut-être un jour, développer des médicaments oncologiques à base de CBD

Type de tumeur	Cibles cellulaires potentielles							Voie anti-tumorale			
	ROS	Stress ER	Inflammation	CB 1	CB 2	TRPV1	TRPV2	GPR55	PI3K / AKT / mTOR	MAPK	Autophagie
Glioblastome	↑	↑	↑	X	X	X	↑		↓	↑	↑
Sein	↑	↑		X	X	X			↓		↑
Poumon				↑	↑	↑				↑	
Côlon	↑	↑		↑	↑	↑			↓		↑
Leucémie / lymphome	↑	↑		X	↑	X			↓	↑	
Prostate	↑	↑	↑	X	↑					↑	
Cervical				↑	↑	↑				↑	
Gastrique	↑	↑									
Pancréatique									↓		↓

↑ : augmenter l'activité / la quantité; ↓ : diminuer l'activité / la quantité; X: pas impliqué.

(91)

*Figure 14 : Récapitulatif des effets du CBD sur les différents cancers*

Actuellement un essai clinique multicentrique parallèle randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo sur 180 jours et portant sur 160 patients cancéreux à lieu. Les patients sont atteints de différents cancers et prendront du CBD sous forme d'huile.(99)

Le CBD est aussi utilisé pour réduire les effets secondaires des traitements anticancéreux ou de chimiothérapies (nausées/vomissements, anxiété, insomnie, douleur, perte d'appétit).

### **1.8.5 Autres (recherches) :**

#### ***1.8.5.1 Glaucome :***

Le glaucome est l'une des principales causes de cécité irréversible dans le monde. Elle est caractérisée par la perte progressive du nerf optique et associée à l'augmentation de la pression oculaire (accumulation de l'humeur aqueuse). La pression intraoculaire (PIO) est le principal facteur de risque modifiable de progression de la maladie. Il existe deux types de glaucome, celui à angle fermé ou aigu (fermeture brutale qui est considéré comme une urgence) et à angle ouvert ou chronique (fermeture lente, progressive et asymptomatique avec altération du champ visuel périphérique).(100)

Il y a des récepteurs cannabinoïdes dans la rétine (CB1), dans le corps ciliaire et dans l'épithélium pigmentaire rétinien (CB2). Le CBD pourrait donc jouer un rôle en modulant la transduction du signal rétinien et la pression intraoculaire. Le CBD inhibe le stress oxydatif offrant un effet neuroprotecteur primordial pour ralentir la progression du glaucome.

L'activation des récepteurs endocannabinoïdes rétiniens entraîne une modulation des canaux ioniques conduisant à la libération de dopamine, noradrénaline et glutamate.

Le CBD à 20mg/jour engendre (via CB1) une vasodilatation du muscle ciliaire, une dilatation du canal de Schlemm et une facilitation de l'écoulement conduisant à une diminution de la PIO.

Le CBD inhibe aussi la libération de glutamate conduisant à une meilleure excitabilité neuronale et une meilleure plasticité synaptique lui conférant une propriété neuroprotectrice. En effet le glutamate est connu pour augmenter la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes via l'activation d'oxyde nitrique.

A l'heure actuelle, aucune étude a prouvé que le CBD réduisait significativement la PIO, mais des recherches sont encore en cours.

### **1.8.5.2 Endométriose :**

Elle touche une femme sur dix en âge de procréer. Cette maladie chronique est provoquée par la migration de l'endomètre en dehors de l'utérus. Comme la muqueuse utérine, les cellules grossissent au fur et à mesure du cycle en fonction des variations des hormones ovariennes. Des lésions (fibroses) se créent et des douleurs pelviennes et gastro-intestinales se font ressentir ce qui conduit à un handicap et potentiellement à une infertilité. Une diminution de CB1 et une forte activité de TRPV1 sont en partie à l'origine de l'inflammation et des douleurs perçues par les patientes.

Les traitements médicaux reposent sur l'hormonothérapie bloquant la fonction ovarienne. La résection chirurgicale des lésions est le seul traitement curatif.

Le CBD agit à la fois sur l'hyperprolifération, la fibrose et la douleur chronique. En raison de leur action sur la prolifération (agit sur l'apoptose et l'angiogenèse et sur les ROS), il contrôle la croissance cellulaire (inhibe les facteurs de croissance et dérégule les voies de signalisation P13K-Akt qui sont les mêmes voies que dans le cancer puisque les cellules endométriales ont un phénotype hyperprolifératif et des propriétés pro-angiogéniques. De plus, le CBD a un effet antifibrotique ce qui permettrait une chirurgie moins étendue. Enfin, le CBD a des propriétés antalgiques (via TRPV1) et anti-inflammatoires (ralentit la libération des cytokines) permettant de diminuer la douleur chronique.(101)

Une enquête transversale en ligne a été distribuée en Australie où sur 484 patientes atteintes d'endométriose, le CBD sous forme d'huile a fait partie des stratégies d'autogestion les plus appréciées et efficaces pour soulager leur douleur.(102)

### **1.8.5.3 VIH (Sida) :**

Les personnes vivant avec le VIH sont généralement multi consommateurs. Ils prennent des médicaments pour leur maladie et peuvent consommer des drogues afin de se détendre et de lutter contre les nombreux symptômes qui sont le stress, l'insomnie, les douleurs et la perte d'appétit. Ces personnes ont des taux plus élevés de maladies chroniques non infectieuses du fait qu'ils aient des niveaux d'inflammation chronique plus élevés. De plus il a été démontré que les agonistes CB2 inhibent l'infection par le VIH dans les cellules T CD4+ primaires.(103)

Le CBD remplit toutes les cases pour subvenir aux besoins de ces patients (diminue l'inflammation et augmente les défenses immunitaires) d'autant plus que son effet neuroprotecteur protégerait contre cette infection (opportuniste) dont le SNC et le système immunitaire sont atteints.

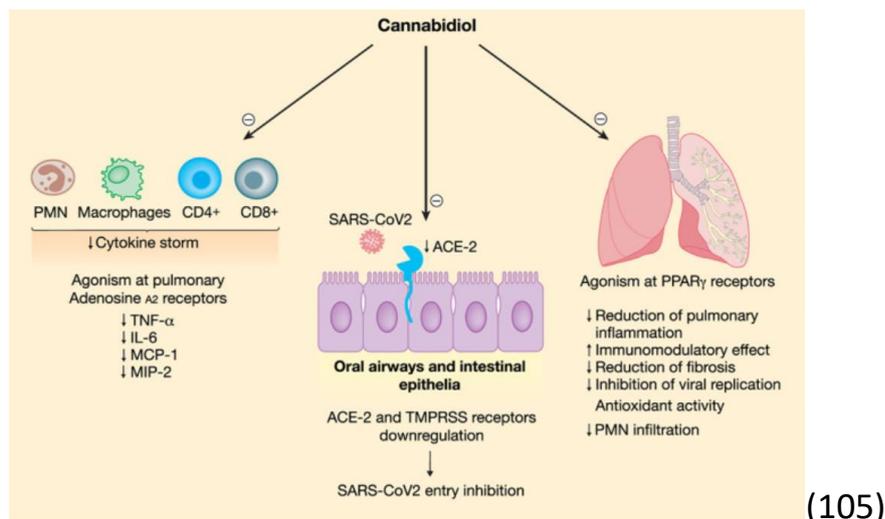
Une étude pilote est menée actuellement, où 26 patients atteints de VIH sont randomisés afin de recevoir soit des capsules (THC 1-1 CBD) soit des capsules (THC 1-9 CBD) pendant 3 mois avec des doses croissantes allant de 5mg à 25mg de THC et de 5mg à 225mg de CBD par capsule. L'innocuité et la tolérance de ses capsules seront évaluées par des dosages sanguins, hépatiques et rénaux et par des questionnaires sur la qualité de vie (WHO Quality of Life) et sur l'humeur (Profile of Mood States) des patients. Les marqueurs de l'inflammation ont été évalués avant l'étude et seront évalués pendant et à la fin des 3 mois. Cette étude est approuvée par le Centre de santé McGill. C'est la première étude visant à prendre du CBD sous forme orale, car les quelques études précédentes portaient sur du THC à fumer.(104)

#### **1.8.5.4 Covid-19 :**

Cette pandémie mondiale qui a bouleversé le monde en 2020 et toujours à l'heure actuelle, ne trouve pas vraiment de traitement officiel et même si les vaccins développés dernièrement ont pu diminuer l'épidémie nous ne connaissons pas encore les éventuels effets indésirables qui peuvent produire.

Des rapports récents montrent que les « survivants » du Covid-19 développent souvent des séquelles post-infectieuses avec une altération de la fonction pulmonaire ainsi qu'une fibrose pulmonaire. Les récepteurs PPAR gamma sont mis en cause du fait qu'ils ont la capacité de réguler l'activation des fibroblastes. Il a été démontré que sur les modèles murins, le CBD réduisait l'inflammation pulmonaire et la fibrose. Il agit aussi sur les récepteurs de l'adénosine A2a permettant une amélioration de la fonction pulmonaire réduite.

Il est donc possible que le CBD (agoniste de PPARgamma), puisse limiter la fibrose pulmonaire tardive chez les patients qui ont eu le Covid-19 en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1B, IL-6 et TNF alpha) et donc le développement d'une détresse respiratoire. Cette partie reste évidemment une hypothèse mais une voie intéressante à étudier.



*Figure 15 : Effets du CBD sur la Covid-19*

#### 1.8.5.5 Aide contre les addictions (alcool) :

Le trouble de la consommation d'alcool est une forme de dépendance avec une perte progressive de contrôle. Il est responsable d'un lourd fardeau de comorbidité. Ces critères cliniques sont une tolérance à l'alcool, du sevrage, des besoins impérieux, des troubles du comportement, de l'humeur, et des conséquences médicales, psychosociales et comportementales importantes. En 2018, l'OMS recense 3 millions de décès dans le monde soit 5% des décès totaux. De plus, l'alcool provoque des maladies hépatiques et des lésions cérébrales sur le corps.

Une lésion hépatique provoque une accumulation de graisse dans le foie (stéatose) puis une perte progressive de cellule (fibrose) conduisant à une insuffisance hépatique (cirrhose) pouvant aller jusqu'au cancer du foie.

Une lésion cérébrale réduit les volumes de matière grise et les fonctions cognitives (mémoire, émotions, reconnaissance) sont altérées.

Ces deux types de lésions sont des processus inflammatoires liés à l'alcool.

Le traitement actuel est le sevrage alcoolique dont quelques médicaments peuvent aider le patient comme l'acamprostate, le naltrexone, le topiramate, le disulfirame et le baclofène.(106)

Le CBD via ses nombreux effets sur le système endocannabinoïde (antagoniste partiel de GPR55 qui diminue l'excitabilité neuronale et agoniste sur le Récepteur adénosine et PPARgamma qui régule l'inflammation) agit donc sur le cerveau et sur le processus inflammatoire lié à l'alcool. Il pourrait donc aider les patients à réduire leur niveau de consommation d'alcool et également de réduire le risque de cirrhose hépatique en agissant sur le foie.

Des études sur les animaux (rats) ont montré que des doses de 30 à 120mg/kg de CBD diminuait la préférence d'éthanol de 75% à 55% sur une souche de souris préférant l'éthanol. La dose d'éthanol était distribuée en activant un levier démontrant aussi la motivation de la souris à appuyer dessus.

Les souris nourries de force avec de l'éthanol ont ensuite été séparé en deux groupes. Un groupe recevant 5mg/kg de CBD et l'autre groupe recevant un véhicule. Après analyse du foie, le CBD a empêché l'augmentation de l'aspartate aminotransférase sérique (AST), un marqueur de lésion hépatique, et a considérablement atténué l'augmentation du taux de triglycérides hépatiques (TG). Il a aussi une action sur l'atténuation de l'accumulation des lipides, sur la diminution du stress oxydatif induit par l'éthanol.

Les souris ayant reçu le CBD ont également montré une réduction significative de la mort cellulaire induite par l'éthanol.

Le CBD a pu agir sur les symptômes hépatiques (hépatoprotecteur) et cérébrales (neuroprotecteur) causés par l'alcool mais aussi sur la diminution des rechutes lors des phases de sevrage.(107)

Des études chez l'homme devraient voir le jour rapidement.

#### ***1.8.5.6 Aide contre les addictions (opioïdes) :***

Les antalgiques, dont le tramadol, font l'objet d'une surveillance en France compte tenu du risque addictif que contient ces médicaments. D'ailleurs, le 15 avril 2020, la durée maximum de prescription du tramadol est passé de 12 mois à 3 mois. Ce type de médicament (antalgique synthétique) agit comme la morphine et est donc très addictif. Les USA sont le pays qui consomment le plus les opiacés au monde (1 Américain sur 5) et ils sont même devenu la première cause de décès aux Etats-Unis devant les accidents de voiture, les armes et le cancer chez les moins de 55ans.

En France, on recense 200 décès dus aux opiacés et leur prescription a triplé entre 2000 et 2020. Le tramadol est l'opioïde le plus prescrit en France avec 7 millions de français qui en ont déjà consommé au moins une fois. Il agit à la fois comme antidouleur mais aussi comme antidépresseur ce qui explique son potentiel addictif dont le sevrage sera complexe.

#### **1.8.5.7 Anti-oxydant :**

Le stress oxydatif est un mécanisme physiologique responsable du vieillissement cellulaire et de la dégénérescence de l'organisme. Les tissus utilisent de l'oxygène pour brûler les aliments afin de les transformer en énergie pour l'organisme. Cette transformation produit alors des particules instables et toxiques (déchets), appelés radicaux-libres. Les radicaux libres ne possèdent qu'un électron et vont s'attaquer aux cellules saines de l'organisme afin d'acquérir un autre électron pour former une paire et assurer la stabilité du radical libre. La perte de l'électron de la cellule saine va endommager cette dernière et accélérer le vieillissement de la cellule. Ce principe de stress oxydatif peut altérer l'ADN des cellules saines et peut être à l'origine de pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer) ou même de cancers.

Un antioxydant est une molécule qui va apporter un électron permettant d'aller capter l'électron du radical libre et ainsi de former une paire d'électrons permettant de stabiliser le radical libre et d'éviter tout risque d'altération de l'ADN donc d'éviter un stress oxydatif responsable du vieillissement cellulaire et donc de l'apparition de certaines pathologies.(108)

On retrouve des antioxydants fabriqués par l'organisme mais ne sont généralement pas en quantité suffisante. Il faut donc en apporter en plus par l'alimentation où la vitamine C et E et les acides gras oméga 3 ont un véritable pouvoir antioxydant.

Le CBD active CB2 qui entraîne une diminution de ROS et de TNF alpha et active TRPV1 visant à réduire le stress oxydatif. En effet, il affecte l'équilibre redox et interrompt les réactions en chaîne des radicaux libres en les capturant. Il réduit les conditions oxydatives en empêchant la formation de radicaux superoxydes et de ROS en chélatant les ions métaux de transition dans la réaction de Fenton (même réaction qui permet de réduire la formation de plaque de bêta-amyloïde dans les neurones). Le CBD possède une activité antioxydante beaucoup plus importante (30 à 50%) que la vitamine C.(109)

#### **1.8.5.8 Migraine :**

La migraine est une véritable maladie, causée par l'apparition de céphalées et parfois accompagnée de nausées et de vomissements. Il existe la migraine avec aura (symptômes caractéristiques) et sans aura. Ces crises peuvent durer jusqu'à 72 heures.

Pour traiter une migraine, on utilise généralement du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des triptans.

Le CBD améliore l'activité du système endocrinien en ralentissant la dégradation des endocannabinoïdes. Ethan Russo (docteur en médecine et chercheur sur le cannabis et ses dérivés), pense qu'une carence en endocannabinoïdes pourrait contribuer à favoriser la survenue de migraine.

Le CBD inhibe l'enzyme FAAH et donc la dégradation d'anandamide permettant d'agir sur CB1 et CB2 qui jouent un rôle clé sur la perception de la douleur.

Une récente étude a été présentée au 3<sup>e</sup> congrès de l'Académie européenne de neurologie en 2017. Cette étude a été réalisée sur 127 participants souffrants de migraines qui ont reçu des gélules composées de THC et de CBD, avec des dosages différents. Au bout de 3 mois, les patients ayant reçu 200mg de CBD ont vu l'intensité des crises réduites de 55% et la fréquence de 40% avec des effets indésirables moins importants qu'avec des traitements médicamenteux.(110)

#### **1.8.5.9 Ostéoporose :**

L'ostéoporose est une maladie osseuse dégénérative qui touche 50% des femmes et 20% des hommes de plus de 50 ans. Cette pathologie détruit la microarchitecture du tissu osseux et empêche le remodelage osseux, ce qui réduit la densité minérale osseuse conduisant à la survenue de douleurs et de risque de fractures. Elle est due généralement à une carence en vitamine, en minéraux ou en hormones (ménopause). C'est l'ostéodensitométrie qui mesure à l'aide rayons X la densité minérale osseuse (T-score).(111)

Les traitements habituels sont les biphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERM), le denosumab et la thérapie hormonale de substitution (THS).

En prévention une cure de vitamine D et de calcium est préconisée.

Les récepteurs CB1 et CB2 et GPR55 se trouvent dans les ostéoclastes (cellules destructrices de l'os) et dans les ostéoblastes (cellules de formation de l'os). Il est important de garder un bon équilibre entre les ostéoclastes et les ostéoblastes pour maintenir une santé osseuse optimale.

Les cellules osseuses sécrètent l'anandamide et le 2-AG (endocannabinoïdes) qui améliorent la formation d'ostéoclastes et d'ostéoblastes. Le CBD inhibe la FAAH permettant d'augmenter les effets des endocannabinoïdes sur leurs récepteurs. Un manque de récepteurs endocannabinoïdes dans le cerveau serait lié à un renouvellement osseux important. Le CBD active aussi CB2 et donc favorise l'activité et la quantité des ostéoblastes et inhibe l'expression des ostéoclastes.

Le CBD bloque le récepteur GPR55 qui est exprimé dans les ostéoclastes ce qui diminue la résorption osseuse.

Une étude en 2015 est réalisée sur des rats souffrant de fractures fémorales qui pendant 8 semaines ont eu des injections de CBD. Le CBD stimule la réparation osseuse et améliore donc la guérison de fractures. (112)

Le CBD a donc un rôle préventif mais aussi curatif dans l'ostéoporose. En effet le système endocannabinoïde joue un rôle dans le remodelage osseux. Il reste cependant à déterminer si le CBD a des effets sur le remodelage osseux chez l'Homme.

## **1.9 Profil pharmacologique :**

Le cannabis est certes reconnu comme une plante stupéfiante mais son avantage majeur et qu'il est peu addictif.

L'addiction se définit comme une affection cérébrale qui repose sur la consommation répétée d'un produit (tabac, drogue, alcool) ou la pratique anormalement excessive d'un comportement conduisant à une modification de l'équilibre émotionnel, des perturbations de vie et une perte de contrôle de soi-même (Cf INSERM). De plus l'addiction passe par le système dopaminergique qui est modulé par le système endocannabinoïde, le CBD peut donc avoir une action intéressante pour traiter d'autres addictions comme l'alcool et la prise d'opiacés.

Le CBD a une dépendance physique et psychique faible et une toxicité très faible. Bien moindre que certains médicaments (benzodiazépines, opioïdes) qui sont prescrits des millions de fois par

jour dans le monde. De plus, il ne modifie pas les paramètres physiologiques du corps, ni la fréquence cardiaque ou la tension artérielle.

Il manque malgré tout plus de temps et plus de recherches afin de pouvoir confirmer ces données.



*Figure 16 : Dangerosité des différentes « drogues »*

Au niveau de l'addiction du CBD sur l'organisme, une étude récente (2018) a été réalisée lors d'un essai croisé à dose unique, double aveugle, à double mannequin, contrôlée par placebo et par traitement actif.

Le CBD (Epidiolex® à 750mg, 1500mg et 4500mg) a été comparé à l'alprazolam (2mg), au dronabinol (10mg et 30mg) et à un placebo.

L'administration de CBD a montré un potentiel d'abus significativement ( $p < 0,004$ ) faible dans une population très sensible d'usagers polytoxicomanes et donc proche de celui du placebo (aucun effet cognitifs ou psychomoteurs). Les fortes doses (1500mg et 4500mg) ont eu des effets subjectifs détectables par rapport au placebo mais restent significativement inférieurs à ceux observés avec l'alprazolam et le dronabinol.(113)

Mais attention au CBD en cas de prise de benzodiazépines car il y a un risque de dépression respiratoire concomitant.

Il n'existe, aujourd'hui, aucun antidote au CBD ou à la toxicité du cannabis.(42)

Actuellement, on n'a pas assez de travaux de recherches pour affirmer quoi que ce soit en termes de potentiel d'abus et de dépendance chez l'animal ou chez l'Homme.(32)

Chez l'animal, une étude rapporte que le CBD en micro-dialyse dans l'hypothalamus du rat peut induire une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens.

Chez l'Homme, des effets subjectifs ont été décrits tels qu'une euphorie, une impression d'esprit vif ainsi qu'une modulation du cycle veille/sommeil en favorisant l'éveil.(114)

En parlant de toxicité, il est important de connaître des points essentiels concernant le THC et le CBD.

Tout d'abord les effets secondaires : Bien évidemment le THC est psychoactif et module CB1 donc nous retrouvons un effet psychoactif « recherché » avec ce composant qu'on ne retrouvera pas avec l'usage du CBD car il n'a que très peu d'affinité avec CB1.

On recense aussi une psychose, paranoïa, vision floue et yeux rouges, troubles de la mémoire, hallucinations sensorielles (auditives, olfactives, visuelles et sensitives) qui seront bien moindre avec le CBD.

(Rappel : le CBD atténue les effets du THC).

Rappel des effets secondaires communs : bouche sèche, vertiges, somnolences, tachycardie, hypotension, fatigue, nausées et vomissements et quelques diarrhées (à forte dose), troubles hépatiques capables de créer des lésions au niveau du foie.

Sur le cerveau, le THC réduit le volume de matière grise mais augmente la connexion entre neurones.(115) Il réduit également le taux de dopamine qui provoque la baisse de mémoire et de concentration.

Ensuite les contre-indications majeures à connaître sont celles portant sur la grossesse et sur l'allaitement. En effet le THC influence la mauvaise croissance et le mauvais développement cérébral du fœtus, il faut donc mettre en place une contraception efficace tout au long du traitement chez la femme en âge de procréer. Une étude montre la corrélation entre la prise de cannabis durant la grossesse et le retard de croissance du cerveau et du foie (20%), le faible poids (8%) et une vulnérabilité aux infections du nouveau-né.(116)

De plus il doublerait le risque d'accouchement prématuré (12% au lieu de 6%)(117)

En ce qui concerne l'allaitement, le THC passe dans le lait maternel qui est ingéré par le nouveau-né pouvant causer des risques sur le développement de son cerveau.(118)

Le CBD étant lipophile, il peut se retrouver aussi dans le lait maternel. Son utilisation n'est donc pas recommandée en cas de grossesse ou d'allaitement.

### **1.10 CBD vs THC :**

Le THC et le CBD sont les deux composants majeurs de la plante de cannabis. Le THC lui est connu depuis quelque temps maintenant et est recherché par la plupart de la population pour ses effets secondaires (récréatifs). Il est évidemment listé dans la catégorie des stupéfiants et est interdit en France et dans plusieurs pays du monde.

Le THC est aussi indiqué pour usage médical et donc à doses prescrites (qui ont été étudiés par de nombreux chercheurs dans le monde). Il faut donc bien différencier l'usage médical de l'usage récréatif.

Il faut également prendre en compte que le THC « de rue » est coupé avec des composants impurs potentiellement toxiques, ce qui peut provoquer des effets secondaires inattendus.

Les effets secondaires recherchés dans le cannabis « de rue » sont minimisés dans le cannabis médical.

Le CBD, quant à lui, est plus récent malgré une découverte qui reste ancienne (dans les années 1960) car même si au départ cette molécule était considérée comme sans-intérêt médical, elle a finalement apporté une avancée majeure dans le traitement du cannabis médical. En effet, le CBD limite les effets néfastes du THC, en apportant des effets quasiment similaires mais aussi en ayant d'autres propriétés inverses très intéressantes.

Le CBD « médical » est donc intéressant car associé au THC, il permet une meilleure efficacité du traitement tout en limitant les effets secondaires du patient.

Quelques médicaments ont notamment vu le jour dans certains pays et sont utilisés pour quelques pathologies bien précises.

Le CBD « non pharmaceutique » a également fait son apparition au grand public dans les années 2018 avec des « CBD shop » en ville où sa vente est légale. Pour rappel, il doit être issu d'un plant contenant moins de 0,2% de THC et ne doit pas contenir de THC dans le produit fini. Son usage est limité et contrôlé malgré tout.

Le cannabis médical (THC-CBD) sera bien évidemment prescrit lorsque la situation s'y prêtera et que la balance bénéfice-risque sera favorable (certains patients, certaines pathologies, certains pays...).

Mais ce qui est évident c'est que malgré tout l'engouement et la crainte de la population lorsqu'on parle de « cannabis », il faut savoir tout de même qu'il est moins dangereux que le tabac, l'alcool et que certains médicaments au niveau pharmacologique.(1)

Un essai randomisé, en double aveugle, croisé, contrôlé par placebo a été mené chez 16 sujets masculin en bonne santé. Le THC oral en 10mg, le CBD oral en 600 mg ou un placebo ont été donnés. Le THC a été associée à de l'anxiété, des symptômes psychotiques positifs et une sédation physique et mentale ainsi qu'à une augmentation de la fréquence cardiaque ( $p < 0005$ ). Aucune différence entre le CBD et le placebo.

Le CBD s'est avéré sûr et bien toléré.(119)

## **1.11 Statut du CBD et du THC pour les médicaments actuels :**

### **1.11.1 Sativex® (Nabiximols) :**

Avec une AMM déposée en 2014, il est le premier médicament à base de CBD à s'être implanté en France. C'est un mélange équimolaire de THC (2,7mg) et de CBD (2,5mg) commercialisé par GW Pharmaceuticals au Royaume-Uni. Il est sous forme de spray buccal et est utilisé pour traiter la spasticité liée à la sclérose en plaques. (120)

Son dosage maximum est de 12 doses par jour dont 2 pulvérisations espacées de 6 heures le premier jour et ensuite par dosage progressif les jours suivants.(121)

Ce médicament n'est cependant toujours pas commercialisé en France, faute d'un service médical rendu (SMR) faible et d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) absente (type V) ne justifiant pas le prix élevé demandé par les laboratoires et faute d'un accord sur le prix de son

remboursement (15%) il n'est donc pas en vente dans les officines. Le Sativex® est néanmoins commercialisé dans 17 pays européens et d'autres pays du monde tel que le Canada.(122)

Il reste stable 48 jours après ouverture.

### **1.11.2 Epidiolex® (Cannabidiol) :**

Il est accessible sur prescription médicale dans le cadre d'une ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation) depuis fin 2018 et a obtenu l'AMM en septembre 2019. Il est également commercialisé par le laboratoire GW pharmaceuticals. On le retrouve sous forme de suspension buvable (100mg/ml) car il est indiqué chez l'enfant de 2 ans et plus dont le traitement de première intention ne suffit pas à calmer les crises d'épilepsies.

Il est utilisé à la dose de 20mg/kg/jour et peut être associé au clobazam et à un traitement antiépileptique indiqué (valproate, lamotrigine ou topiramate) si syndrome de Lennox-Gastaut ou (stiripentol) si syndrome de Dravet). Il est distribué en France depuis le 7 Août 2019.(123)

Dans les indications AMM, son service médical rendu (SMR) est important.

Son amélioration du service médical rendu (ASMR) est mineur (type IV).(124)

L'arrêt du traitement nécessite une diminution progressive des doses (diminution de 10% de la dose tous les 10 jours).

Le flacon d'Epidiolex® doit être jeté 12 semaines après ouverture, car le CBD est une molécule sensible à l'oxydation et à la lumière ce qui fait de lui un produit instable dans le temps.

### **1.11.3 Marinol® (Dronabinol) :**

Analogue de synthèse du THC, il est disponible en ATU nominative depuis 2003 en France, sous forme de capsule de 2,5 mg et produit par le laboratoire Alkem et commercialisé par Solvay Pharmaceuticals (Belgique). Il a une AMM hors Europe et il est indiqué dans les douleurs neuropathiques d'origine centrale et périphérique et après échec des traitements habituels pour la dépression, l'épilepsie ou la douleur mais aussi pour l'anorexie lié au SIDA et les nausées ou vomissements causés par la chimiothérapie (20). Il est classé parmi les stupéfiants.(125)

On le retrouve sous différents dosages de THC : 2,5mg, 5mg ou 10mg.

La dose usuelle est de 2,5 à 20mg par jour.

#### **1.11.4 Syndros® (Dronabinol) :**

C'est une formulation liquide approuvé en 2016 par le FDA pour le traitement des patients souffrants de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, mais aussi pour traiter l'anorexie induite par le SIDA.

Il existe aussi le levonantradol (dérive du marinol) développé par le laboratoire Pfizer dans les années 1980. Il est 30 fois plus puissant que le THC.

#### **1.11.5 Cesamet® (Nabilone) :**

Lui aussi est un dérivé synthétique du THC qui est distribué par le laboratoire Valeant Pharmaceuticals International. Il est indiqué pour les nausées et vomissements causés par une chimiothérapie et aide à stimuler l'appétit. Il dispose d'une ATU nominative pour être prescrit comme somnifère ou pour soulager les douleurs chroniques. Il est disponible en gélule de 0,25mg ; 0,5mg et 1mg. La dose usuelle est de 1 à 2mg deux fois par jour.(126)

#### **1.11.6 Arvisol® (Cannabidiol) :**

C'est un médicament produit par le laboratoire Echo Pharmaceuticals (Pays-Bas), et est indiqué pour l'épilepsie et la schizophrénie. Ce sont des comprimés et sont en cours d'essais cliniques de phase 1.

#### **1.11.7 Namisol® (THC) :**

C'est aussi un médicament produit par le laboratoire Echo Pharmaceuticals (Suisse) qui est en essais clinique de phase 3 sur les indications suivantes : sclérose en plaques, démence et douleur.(127)

Son but est d'améliorer l'absorption des cannabinoïdes par l'intermédiaire d'une technologie innovante de libération émulsifiante (Alitra). En effet cette technique améliore l'absorption et la biodisponibilité des composés lipophiles dans le sang humain tout en minimisant l'utilisation de tensioactifs.

#### **1.11.8 Cannador :**

Il contient 2,5mg de THC et 1,25mg de CBD mais sa production a été arrêtée. Il fait tout de même l'objet de recherches sur ses effets concernant les douleurs post-opératoires.

**Tableau 2** Utilisations thérapeutiques des cannabinoïdes dans le monde.

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Principes actifs	Voie d'administration	Indications	Pays concernés
Nabiximols	Sativex®	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol et cannabidiol Contient d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes à des doses standardisées et 0,04 g d'éthanol. Obtenu à partir de 2 extraits mous de <i>Cannabis sativa</i> (feuilles et fleurs)	Oromucosale	Spasticité dans la sclérose en plaques (SEP)  Douleurs neuropathiques de la SEP Traitement analgésique d'appoint chez les adultes souffrant de cancer	France (AMM janvier 2014 mais en attente de commercialisation en 2019) 17 pays européens (AMM en Europe depuis 2010) États-Unis Canada
Dronabinol	Marinol®	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol synthétique	Orale	Douleurs neuropathiques d'origine centrale Nausées et vomissements chimio-induits Anorexie avec perte de poids chez les patients atteints du Sida	France (ATU depuis 2001) Canada États-Unis (depuis 1986) Suisse Allemagne Autriche Nouvelle-Zélande
Nabilone	Césamet® Canemes®	Analogue synthétique du $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol	Orale	Nausées et vomissements chimio-induits	États-Unis Canada Royaume-Uni Espagne Pays-Bas Belgique Autriche République Tchèque Slovénie
Cannabidiol	Epidiolex®	Obtenu à partir de <i>Cannabis sativa</i> (fleurs). Selon les variétés de cannabis cultivées (en France les variétés doivent contenir moins de 0,2 % de THC) les fleurs renferment une teneur variable en cannabidiol, <i>Cannabis Sativa var indica</i> : fleurs de chanvre médicinales	Voie orale : suspension buvable, capsule, sirop	Épilepsies réfractaires (syndromes de Dravet et de Lenox Gastaut) Schizophrénie Troubles anxieux et état de stress post traumatique Douleurs chroniques	France (ATU nominative depuis 2018) Production en Autriche Royaume-Uni, en Suisse
<i>Cannabis sativa var. indica</i>	Sativa Bedrocan® Sativa Bedrobinol flos	<i>Cannabis Sativa var indica</i> : fleurs de chanvre médicinales	Voie inhalée	Douleurs chroniques	Production à visée médicale sous contrôle gouvernemental : États-Unis ; Canada ; Uruguay 11 pays européens

*Figure 17 : Les différents médicaments dans le monde*

MÉDICAMENTS À BASE DE CANNABINOÏDES			
	Substance	Voie d'administration	La description
Composés dérivés de produits naturels	Cannabidiol (CBD)	Capsule orale Spray buccal	Cannabinoïde extrait de la plante de <i>cannabis</i>
	Cannabis	Plusieurs	Plusieurs cannabinoïdes actifs
	Cannador	Capsule orale	THC et CBD d' extrait de <i>cannabis</i>
	Epidiolex® (FDA Fast Track)	Huile	CBD concentré à partir d' extrait de <i>cannabis</i>
	Nabiximol (Sativex®) (FDA Fast Track)	Spray bucco-muqueux	Extrait de THC et CBD de deux variétés de plantes de <i>cannabis</i>
	Tétrahydrocannabinol (THC)	Gélule buvable Spray buccal fumé	Cannabinoïde actif de la plante de <i>cannabis</i>
	THC/CBD	Capsule orale	Combinaison de cannabinoïdes
Composés synthétiques	Acide ajulémiq (AjA) (FDA PHASE II Active)	Capsule orale	Cannabinoïde synthétique non psychoactif
	Dronabinol (Marinol®; Syndros®) (approuvé par la FDA)	Capsule orale	THC synthétique
	Nabilone (Cesamet®) (approuvé par la FDA)	Capsule orale	Cannabinoïde synthétique — analogue du THC

*Figure 18 : Les médicaments à base de cannabinoïdes*

## **AU NIVEAU LEGISLATIF :**

### **1.12 Conventions internationales et nationales**

L'Organisation des Nations Unies (ONU) a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les stupéfiants et les psychotropes au niveau mondial. Il y a à ce jour trois conventions bien établies.

La première convention a été adoptée et ouverte à la signature par la conférence des nations unies pour l'adoption d'une convention unique sur les stupéfiants, qui a eu lieu au siège de l'organisation des nations-unies à New-York en 1961 et amendée par le protocole de 1972. Elle est de compétence nationale et a été signée par 61 pays. (128) (129)

En 1971, la conférence des nations-unies s'est à nouveau réunie à Vienne, cette fois, afin d'adopter de nouvelles mesures, celles de limiter la production et le commerce des substances psychotropes. Cette convention est de compétence nationale et a été signée par 34 pays.(130)

Enfin, la convention de 1988 également établi à Vienne concerne le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes avec 87 pays signataires. Elle est cette fois ci de compétence communautaire.(131)

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), est responsable de l'évaluation des substances des conventions de 1961 et 1971. Elle se doit d'être en permanente collaboration avec les institutions scientifiques, services de santé, organisme de réglementation, autorités sanitaires, de police, organismes gouvernementaux et organisations non gouvernementales (ONG). Elle doit aussi s'appuyer sur les compétences de son comité d'experts de pharmacodépendance.

L'OICS (Organe International de Contrôle de Stupéfiants) est chargé d'évaluer les substances relevant de la convention de 1988.

### 1.12.1 Convention des Nations Unies de 1961 :

Le classement des stupéfiants (convention de 1961) est sous forme de 4 tableaux :

- **Tableau I** : concerne les abus et effets nocifs importants comparables à la morphine, la cocaïne ou le cannabis.
- **Tableau II** : concerne les abus et effets nocifs moins importants comparables à la codéine ou au dextropropoxyphène.
- **Tableau III** : rassemble les préparations des substances classées dans les tableaux I et II mais qui sont sans risque d'abus ni d'effets nocifs ainsi que les substances non aisément « récupérables » ou extractibles comme une préparation à base de codéine.
- **Tableau IV** : rassemble les substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable comme l'héroïne ou le cannabis.

### 1.12.2 Convention des Nations Unies de 1971 :

Le classement des psychotropes (convention de 1971) est également sous forme de 4 tableaux :

- **Tableau I** : substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible (ex : LSD ou THC).
- **Tableau II** : substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique faible à moyenne (ex : Amphétamine)
- **Tableau III** : substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est grande (ex : Buprénorphine)
- **Tableau IV** : substances avec un potentiel d'abus présentant un faible risque pour la santé publique mais avec une valeur thérapeutique faible à grande (ex : Diazépam).

### 1.12.3 Convention des Nations Unies de 1988 :

Enfin, le classement des stupéfiants et psychotropes contre le trafic illicite (convention de 1988) est sous forme de 2 tableaux :

- **Tableau I** : précurseurs de substances psychotropes (éphédrine, pipéronal, acide lysergique) et quelques réactifs essentiels (anhydride acétique qui sert à transformer la morphine en héroïne et le permanganate de potassium qui sert à l'extraction de la cocaïne).
- **Tableau II** : réactifs et solvants pouvant servir à la production illicite de stupéfiants et de psychotropes mais d'usage industriel très commun (acétone, éther éthylique, toluène et acide sulfurique).(132)

En France, c'est l'ANSM qui est désignée responsable par le gouvernement, de la mise en place des mesures de contrôles des stupéfiants et substances psychotropes.

Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) recueillent les données de pharmacodépendance, les évaluent et décident ou non de les traiter lors des réunions en Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP).

La CNSP, au vu des travaux d'expertise présentés, donne son avis au directeur général de l'ANSM qui le prendra en compte pour décider des mesures directement applicables ou pour le transmettre au ministre de la Santé.

Le classement français est quelque peu différent. Depuis l'arrêté de février 1990 modifié, ce classement a été transposé en droit français.

### 1.12.4 Classement des stupéfiants en France :

Pour les stupéfiants on retrouve des annexes :

- **Annexe I** : correspondent aux tableaux I et IV de la convention internationale des stupéfiants de 1961 (ex : morphine, cannabis)

- **Annexe II** : correspond au tableau II de la convention internationale des stupéfiants de 1961 (ex : codéine)
- **Annexe III** : correspond aux tableaux III et IV de la convention des stupéfiants de 1961 et certaines substances des tableaux I et II de la convention des psychotropes de 1971 (ex : LSD, THC, amphétamines)
- **Annexe IV** : constituée de substances psychoactives non classées au plan international et de certains précurseurs (ex : cannabinoïdes, kétamine).(133)

### 1.12.5 Classement des psychotropes en France :

Ensuite il y a le classement français des psychotropes qui se compose de 3 parties :

- **Partie 1** : correspond aux tableaux III et IV de la convention internationale des psychotropes de 1971 (ex : benzodiazépines, buprénorphine et zolpidem).
- **Partie 2** : correspond aux préparations de substances classées comme stupéfiants en France (ex : benzphétamine et méféronex ou leurs sels).
- **Partie 3** : classement à titre français (non classées au niveau international comme le zopiclone). (134)

### 1.12.6 Sanctions :

Au niveau des mesures de contrôles : concernant le commerce extérieur (importation ou exportation), la distribution (grossistes répartiteurs) et la fabrication sont sous la responsabilité de l'ANSM.

Au niveau du contrôle de commerce illicite c'est l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants) qui est en charge de la lutte contre le trafic des stupéfiants.

Les peines applicables sont citées dans les articles L. 3421-1 (pour les stupéfiants), L. 5432-1 (pour les substances vénéneuses) et L. 1343-2 (pour les substances dangereuses) du Code de la Santé Publique.

- 3 750 euros d'amende pour usage illicite avec 1 an d'emprisonnement possible.
- 4 500 euros d'amende si conduite de véhicule avec 2 ans d'emprisonnement possible
- 75 000 euros d'amende et 5 ans d'emprisonnement possible pour trafic.
- Le fait de diriger, organiser une production, fabrication, importation, exportation, transport, détention, de produits illicites de stupéfiants est puni de 20 ans d'emprisonnement et de 7 500 000 euros d'amende.(135)

Ce qui est intéressant de souligner c'est que le THC est classé comme psychotropes au niveau de la convention internationale de 1971 et comme stupéfiant en France alors que le cannabis est classé comme stupéfiant à l'international comme en France.

Le CBD, lui, n'est inscrit ni sur la liste des stupéfiants ni sur la liste des psychotropes ni sur celle des substances vénéneuses en France. Mais comme il est extrait de la plante de cannabis qui contient des traces de THC (<0,2%) il est tout de même réglementé.

Trois types de CBD sont à différencier :

- CBD cristal (isolate) : sous forme moléculaire (pure), il est donc autorisé sur le marché.
- CBD Broad Spectrum : à large spectre, c'est un extrait de CBD comportant des terpènes, du CBD, du CBG, du CBN qui est dénué de THC et donc également autorisé sur le marché.
- CBD Full Spectrum : à spectre complet, il contient des terpènes et l'ensemble des cannabinoïdes présents dans la matière végétale initiale et contient donc des traces de THC. Ce produit est interdit sur le marché sauf si la dose de THC < 0,2%.

Rappelons que l'intérêt des terpènes et des flavonoïdes est de jouer sur les saveurs et les arômes mais aussi sur « l'effet d'entourage » qui optimise les vertus (synergie d'action) du CBD.

Fin 2020, la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) a jugé illégale l'interdiction en France de la commercialisation de CBD. Elle a déclaré que le CBD n'était pas un produit stupéfiant et a donc autorisé sa libre circulation dans des conditions bien précises.(114)

L'entreprise Kanavape, condamnée en 2015, pour avoir commercialisé du e-liquide pour les cigarettes électroniques contenant du CBD extrait à partir de la plante de cannabis (alors que l'arrêté de 1990 n'autorisait que les graines et les fibres), va certainement être blanchit grâce au rapport rendu par la CJUE.

Il faut cependant distinguer deux formes de CBD : le CBD « pharmaceutique » issu de la plante ou de synthèse (Sativex®, Epidyolex®) et le CBD « non pharmaceutique » retrouvé dans les produits dérivés : compléments alimentaires, crème, e-liquide.

Rappel : la loi française interdit la culture, la production, la fabrication, le transport, la détention, la cession et l'acquisition de cannabis (article R-5132-86) (136). Que ce soit la plante de cannabis ou sa résine. Le cannabis est classé en annexe I (stupéfiant) et le THC en annexe IV de l'arrêté de 1990.

Depuis le décret du 5 juin 2013, l'usage du cannabis n'est autorisé en France qu' à but thérapeutique, on le retrouve donc dans certaines spécialités pharmaceutiques (ayant obtenu l'AMM comme le Sativex®).(137)

L'usage industriel autorisé ne concernait que les fibres et graines de cannabis faisant partie de la liste de l'arrêté de 1990.

Mais à la suite de l'expansion rapide du CBD sur le marché européen, sa commercialisation est désormais autorisée mais réglementée en France. Seul l'usage thérapeutique est possible uniquement si le produit fini dispose d'une AMM. L'usage de CBD « non pharmaceutique » est aussi autorisé s'il est dépourvu totalement de THC dans le produit fini et qu'il provient d'un plant contenant moins de 0,2% de THC dont sa variété est issue du catalogue européen.

Ce CBD « non pharmaceutique » ne peut cependant pas revendiquer d'indications thérapeutiques sans AMM et les publicités ne doivent pas entretenir de confusion entre le cannabis et le CBD sous peine d'infraction pénale.(138)

## **1.13 Etudes à l'étranger et réglementation**

### **1.13.1 Hors Europe :**

Les USA (1996), Le Canada (2001), les Pays-Bas (2003) et l'Israël (2006) ont été les premiers pays au monde à autoriser le cannabis médical thérapeutique.

Aux Etats-Unis, c'est la Californie qui a été le premier Etat à donner accès au cannabis médical. 1,5 millions de personnes, soit 3% des californiens ont eu accès à ce traitement. Aujourd'hui 33 Etats sur 50 autorisent le cannabis médical. Chaque Etat définit son mode de production, de distribution et de consommation ainsi que les indications définies. Certains Etats imposent une prescription, d'autres non. Les pathologies principalement retrouvées dans la littérature sont : sclérose en plaques, autisme, cancers, dépendance aux opioïdes, douleurs chroniques, épilepsie, glaucome, MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin), neuropathies, Parkinson, soins palliatifs, Alzheimer, syndrome stress post-traumatiques, spasmes et VIH/Sida.

Au Canada, les citoyens n'ont besoin que d'un « papier » (ressemblant à une ordonnance) signé par un professionnel de santé stipulant la posologie, le dosage et la durée de traitement. 300 000 canadiens sont inscrits auprès de Santé Canada et sont autorisés à prendre du cannabis médical pour certaines pathologies bien décrites (soins palliatifs, nausées dus aux chimiothérapies, anorexie dus aux cancers, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique, épilepsie, douleurs chroniques, dystonie, glaucome, syndrome de Gilles de la Tourette, anxiété et dépression, troubles du sommeil, syndrome de stress post-traumatique, syndrome de sevrage à l'alcool et aux opioïdes, MICI et certains symptômes de la maladie d'Alzheimer). Les patients, une fois « l'ordonnance » en main peuvent se fournir dans 3 lieux différents : chez un vendeur licencié par le gouvernement fédéral, s'auto-cultivé pour une quantité propre à ses besoins médicaux ou désigner une personne cultivant pour eux.

Enfin, en Israël, pays qui a isolé le THC et le CBD par les travaux de Mechoulam, se positionne en leader et en véritable défenseur de la légalisation du cannabis. Le cannabis est prescrit par des médecins agréés et distribué par des pharmacies habilitées. Il se présente sous différentes formes (huile, fleurs sèches, gélules, spray buccal ou suppositoire ou patch). L'Israeli Medical Cannabis Agency (IMCA), supervise et coordonne le cannabis médical au sein du pays. Il établit une procédure et de bonnes pratiques de culture, de distribution et de dispensation afin que le cannabis soit délivré de la même manière que certains médicaments.

En avril 2019, le gouvernement décide même de mener une réforme sur le prix du cannabis via l'industrialisation et faire jouer la concurrence pour en baisser le prix. Mais cette réforme n'a pas eu l'effet souhaité car les prix ont augmenté. Ils ont alors fait machine arrière et se sont réorganisés à la demande du peuple et des patients en manquant de moyens financiers pour bénéficier tout de même du traitement. Des ruptures de stocks se sont produites ce qui a engendré la contestation des malades. Ici le cannabis médical n'est pas pris en charge par l'Etat ni par les mutuelles mais des discussions sont à l'ordre du jour pour envisager un remboursement.

Donc comme le Canada et les Pays-Bas, la charge financière reste un enjeu économique important.

### **1.13.2 En Europe :**

En Allemagne, où le cannabis médical est disponible depuis 2017. Il n'y a pas d'indication prédéfinie et cela reste sous la responsabilité du médecin prescripteur. La sécurité sociale et les assurances maladies remboursent intégralement la dispensation de ces produits à base de cannabis médical. On y retrouve des fleurs de cannabis avec 4 ratios de THC-CBD différents, le Sativex®, le dronabinol et des vaporisateurs. Les indications les plus fréquentes restent la douleur, la sclérose en plaques, la dépression et la spasticité. Les prescripteurs sont des généralistes, des neurologues et des psychiatres.

En Italie, le pays a autorisé la culture de cannabis pour consommation personnelle et il peut être prescrit par tout médecin. En 2017, on compte 10 000 patients traités. La sécurité sociale et les mutuelles prendront en charge à 100% tous les produits à base de cannabis médical.

Au Royaume-Uni, en 2018, le cannabis médical a été autorisé suite à une pétition lancée par deux familles dont les enfants souffraient d'épilepsie sévère. Une ordonnance est nécessaire à la délivrance de cannabis médical mais les fabricants étant hors Europe, il est difficile d'avoir du stock dans les pharmacies agréées. C'est une enquête lancée en 2020 qui va révéler que 2,8% de la population adulte britannique se soigne avec du cannabis « de rue » illégal. C'est alors que le gouvernement prend les choses en main afin d'accélérer les procédures de livraison et de délivrance pour ne plus manquer de cannabis médical dans le pays.

Au Pays-Bas, le cannabis médical est autorisé pour des patients atteints de maladies graves. Sur ordonnance et dans des pharmacies agréées, le cannabis médical est dispensé au patient. Toutes les voies d'administration sont autorisées. Plus de 2000 pharmacies en possèdent comme le Marinol®

ou le Sativex®. Cinq variétés de fleurs sont commercialisées (Bedrocan, Bedrobinol, Bediol, Bedica et Bedrolite) qui sont composées de THC et de CBD. C'est le ministère de la Santé et des Sports qui est chargé d'assurer la production et le contrôle de la distribution de ces médicaments. Seules quelques mutuelles prennent en charge ce type de traitement. Du fait du prix et du taux de remboursement bas, les consommateurs se fournissent dans des « coffee-shop » mais la qualité est bien différente.

Au Danemark, le programme pilote lancé en 2018 a connu un franc succès. 2000 patients recrutés et 430 médecins prescripteurs sont convaincus du projet. Les patients ont accès au Sativex®, Marinol® et Cesamet® mais ces trois médicaments sont hors du projet pilote. Les faiblesses de ce projet ont été le manque de production locale ce qui a augmenté les coûts et l'absence de formation aux prescripteurs et aux pharmacies concernées.

En Irlande, ils ont mis en place, en 2019, un système basé sur l'expérimentation où les patients seront traités avec du cannabis médical et suivis dans un registre électronique. Une prescription sera nécessaire à la délivrance du traitement et les régimes d'assurances prendront en charge une partie. Cette expérimentation sera réévaluée 5 ans plus tard et la France s'en inspirera en 2020. (1)

#### **1.14 Etude en France et réglementation**

La France est un des derniers pays d'Europe à avoir autorisé le cannabis médical. Ce retard s'explique entre autres par la crainte de se lancer vers une dépénalisation voire une légalisation du cannabis qui marquerait un tournant majeur dans l'histoire française. La France est pourtant un des pays où l'on consomme le plus de cannabis à usage récréatif et dont la loi est la plus répressive. C'est ce déséquilibre qui a mené le pays à rassembler les mots « cannabis médical » « cannabis récréatif » et « CBD » et donc à générer un amalgame important sur les bienfaits de cette plante.

Le cadre législatif classe donc en 1990 le cannabis comme un stupéfiant et le code de santé publique déclare « interdire la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession et l'emploi du cannabis, de sa plante ou de sa résine ».(136)

En France c'est en 2013 que la ministre de la santé Marisol Touraine permet que certains médicaments dérivés du cannabis puissent faire l'objet d'une demande d'autorisation (AMM) sur le marché français. C'est un an plus tard que le Sativex® fut commercialisé pour traiter la sclérose en plaque mais faute d'accord sur le prix de remboursement il n'est toujours pas disponible en officine.

En 2017 des documentaires sortent sur les télévisions françaises (Arte) développant l'usage et l'efficacité du « cannabis sur ordonnance ».

En 2018, alors que quasiment toute l'Europe a autorisé le cannabis médical, Olivier Veran (à l'époque député de l'Isère et défenseur du cannabis médical) organise à l'Assemblée nationale des auditions avec patients, médecins, et juristes.

La ministre de la santé, Agnès Buzyn déclare « il n'y a aucune raison d'exclure, sous prétexte que c'est du cannabis, une molécule qui peut être intéressante pour le traitement de certaines douleurs très invalidantes »(1)

L'Agence mondiale antidopage retire le CBD de la liste des substances interdites dans le sport en France.

Fin 2018, l'ANSM crée un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) afin d'étudier la pertinence et la faisabilité du cannabis médical auprès de médecins, pharmaciens et patients. Le CSST va évaluer le bon déroulement du circuit de prescription et de délivrance des médicaments ainsi que l'adhésion des professionnels de santé et des patients à l'usage du cannabis médical.

L'enquête prend fin en juin 2019 et l'ANSM rend un avis favorable à une expérimentation prenant en compte 3 000 patients sur deux ans (2020-2021) concernant 5 pathologies : douleurs neuropathiques, épilepsies sévères et récidivantes malgré un traitement médicamenteux antiépileptique (le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet chez les enfants), symptômes récidivant en oncologie (nausées, vomissements, perte d'appétit...), soins palliatifs et spasticité douloureuses de sclérose en plaques et autres pathologies du SNC (système nerveux central). Les patients concernés seront essentiellement les mal tolérants ou les insuffisamment soulagés de leur traitement initial. Les enfants peuvent également faire partit de l'expérimentation si le bénéfice est supposé favorable.

Fin 2019, Mr Olivier Veran déclare « cette expérimentation permettra, je l'espère, d'apporter un soulagement à de très nombreux malades qui souffrent de douleurs et qui ne sont pas ou peu soulagés par leurs traitements déjà très lourds ».(139)

L'expérimentation permettra aux 3000 patients incluant les 5 pathologies de recevoir du cannabis médical pendant 2 ans. Les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclues de l'expérimentation et une vigilance a été mise en place pour les femmes prenant une contraception orale et les personnes conduisant un véhicule.

Cette expérimentation se déroulera dans les hôpitaux de référence des pathologies concernées avec des médecins spécialistes formés à la prescription de cannabis médical (sur ordonnance sécurisée comme pour les dérivés morphiniques). Ces médecins seront les seuls à pouvoir prescrire l'ordonnance initiale du traitement qui comprendra des doses progressives jusqu'à stabilisation du patient. Le renouvellement d'ordonnance devrait pouvoir se faire en ville avec des médecins généraliste et des pharmaciens d'officine formés également.

Des formes à effet immédiat (sublinguale ou inhalé) et à effet prolongé (solution buvable et capsules d'huile) seront disponibles.

5 ratios THC-CBD différents seront également disponibles en fonction des patients et des pathologies à traiter :

- THC 1-1 CBD : pour les douleurs neuropathiques.
- THC 1-20 CBD pour les cas d'épilepsies rares et sévères.
- THC 1-50 CBD également pour les cas d'épilepsies rares et sévères.
- THC 5-20 CBD pour les cas d'épilepsies dont le traitement doit être adapté.
- THC 20-1 CBD pour les douleurs neuropathiques, soins palliatifs, nausées et vomissements suite à la chimiothérapie et spasticité douloureuses de sclérose en plaque.

Cette expérimentation est prise en charge à 100% par l'ANSM. Evidemment le cannabis « à fumer » est exclu du protocole.

Un registre sera mis en place afin d'y inscrire les recueils de données (efficacité, posologie, doses, effets indésirables, interactions médicamenteuses, effets sur la qualité de vie du patient...)

La description des patients y sera aussi renseignée (sexe, âge, taille poids, sexe, pathologie, traitements médicamenteux et traitements à base de cannabis médical prescrit)

Les consultations de suivi se feront les 1, 3, 6 et 12 mois et les patients pourront récupérer leur traitement dans les PUI (pharmacie interne de l'hôpital partenaire à l'expérimentation), ou dans les

officines agréées et formées à la délivrance de produits à base de cannabis médical pour l'expérimentation.(140)

Janvier 2020, lancement d'une mission d'information d'auditions d'experts, de médecins, de psychiatre, d'addictologues, de juristes, de militants et de criminologues sur l'utilisation médical du cannabis (THC et CBD).

En revanche, le chanvre dont la concentration en THC est inférieure à 0.2% est autorisé en France comme sa culture, son importation, son exportation et son utilisation commerciale (fibres et graines). Mais les fleurs (concentrées en substance active) doivent être considérées comme un « déchet » et doivent donc être jetées. Au total 24 variétés de chanvre industriel (*Cannabis Sativa L.*) sont autorisées sur le marché français et utilisées pour le textile, le bâtiment, la papeterie ...

Par contre, la teneur en THC inférieure à 0.2% est valable pour la plante mais pas pour un produit fini qui là, doit être égale à 0%. (141)

C'est donc en 2019-2020 qu'ont pu voir le jour les premiers distributeurs de CBD en France totalement légal où le CBD vendu sous forme de plante et non de produit fini ne doit être associé à aucune forme d'allégation thérapeutique pour rester dans le cadre légal car seuls les produits autorisés par l'ANSM le sont (Sativex® et Epidiolex®).

Le code pénal sanctionne sur la détention de cannabis THC et /ou sur la mauvaise utilisation de CBD (les peines encourues sont à retrouver dans la partie sur les sanctions).

Le célèbre journal « le moniteur des pharmaciens » édite le 16 janvier 2021 un article (tiré du journal officiel) concernant la future formation obligatoire, pilotée par l'ANSM, qui s'effectuera en ligne permettant aux pharmaciens d'officine d'acquérir les compétences pour accompagner au mieux le patient traité par cannabis médical. Seront abordés notamment, le système endocannabinoïde, les formes et voies d'administration, les effets secondaires et interactions médicamenteuses de cette molécule.

Le pharmacien devra pour chaque patient l'inscrire sur le registre de suivi. La dispensation sera facturée 3,57 euros TTC à l'assurance maladie en plus de la facturation d'honoraire liée à l'ordonnance et à la boîte du médicament. (142)

## 1.15 Avantages et limites du CBD

Nous avons vu que le CBD était une molécule en plein essor dans le monde de par ses indications et des allégations dans plusieurs pathologies dont les effets sont réellement prometteurs. Le CBD peut servir de traitement ou de complément de traitement et même être pris en prévention de maladies. De plus au niveau toxicologie, il ne présente pas d'effet récréatif ni de dépendance ou d'accoutumance, il ne présente pas non plus d'effets indésirables graves, il est bien toléré.

Cependant nous n'avons pas encore assez de recul pour déterminer réellement ses effets et les études n'ont pas été réalisées dans toutes les pathologies indiquées ni à grande échelle.

Nous avons vu qu'il était un inhibiteur enzymatique puissant et qu'il pouvait rentrer en interactions avec certains médicaments.

Son action pourrait être améliorée avec la prise de THC mais il reste toujours illégal en France. Les patients commencent petit à petit à faire la distinction entre le THC et le CBD mais il reste encore trop proche de celui-ci.

De plus la réglementation française reste assez floue entre les fleurs, les feuilles, les tiges, la culture, l'exportation et le taux de THC que peuvent contenir les produits commercialisés.

Cette molécule voit sa notoriété augmentée de jour en jour et pourrait dans quelques années être un véritable moteur à la science de la santé.

En revanche, le CBD « non pharmaceutique » pose problème. Il est vendu sans condition de conservation ce qui signifie qu'en milieu acide il pourrait produire une conversion en THC (appelé cyclisation du CBD en THC), notamment dans les e-liquides. Des études de stabilité à long terme devraient être mises en place afin d'éviter de vendre un produit potentiellement illicite en France. Ce CBD « non pharmaceutique » ne fait l'objet d'aucune étude préclinique ou clinique et les doses sont potentiellement plus importantes qu'avec le CBD « pharmaceutique » qui est retrouvé dans l'Epidyolex® ou le Sativex® par exemple. Les voies d'administrations n'ont pas été étudiées en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamique avec ce type de CBD et nous ne connaissons pas non plus la qualité pharmaceutique de sa composition.

C'est un problème de santé publique car cette prolifération de produits non contrôlés avec une composition de CBD non réellement établie peut représenter un réel danger. Comme nous l'avons

vu le CBD possède tout de même des interactions médicamenteuses et des effets indésirables potentiellement graves.

Aujourd'hui plus de 300 000 personnes vapotent du CBD en France (CBD non référencé), il est donc fortement recommandé d'appliquer des réglementations plus strictes afin de favoriser une consommation de CBD via un circuit légal sur le plan scientifique. La santé publique doit prendre le dessus sur l'économie.

Il ne faut pas oublier tout de même que le CBD est psychoactif et qu'il a des effets psychotropes mais qui sont différents du THC.(114)

## **A L'OFFICINE :**

### **1.16 Usage non médicamenteux :**

A l'officine ou en dehors nous observons qu'il y a de plus en plus d'utilisation du CBD. En effet depuis quelques mois le CBD est vendu dans des « CBD shop » et dans les officines en libre-service et en toute légalité.

On trouve beaucoup de produits à base de CBD que ça soit en infusion, à fumer, en huile, en graine, ou même intégré dans des cosmétiques, des shampoings ou dans la gamme vétérinaire.

Nous allons voir toutes les possibilités d'utiliser le CBD à l'heure actuelle.

#### **1.16.1 A) Les différentes formes du CBD :**

##### ***1.16.1.1 Voie sublinguale :***

Meilleure absorption, sans dégradation par le foie.

- L'huile (ou en spray) : la forme la plus utilisée actuellement. Le CBD est extrait et dilué dans de l'huile porteuse (olive ou graine de chanvre). On l'utilise en prenant quelques gouttes à mettre sous la langue pendant 1 minute ou directement sur le

corps (voie topique possible aussi) ou en spray (Sativex®). Les effets se ressentent 15 à 20 minutes après la prise et durent quelques heures.

- Les cristaux : ils contiennent la forme la plus pure de CBD. Les cristaux sont à mettre directement sous la langue.

#### ***1.16.1.2 Voie orale :***

C'est le plus simple mais pas le plus efficace car le foie dégradera 20% de la dose absorbée. Les effets se ressentiront 30 à 45 minutes après la prise et peuvent durer 6 heures.

- Les gélules : C'est tout simplement de l'huile de CBD encapsulé dans une gélule, qui apporte une utilisation plus simple mais moins efficace.
- L'infusion aux fleurs de CBD : respecter les conseils et dosages de préparation et rajouter un corps gras (lait entier) dans la tisane car étant lipophile, le CBD aura du mal à se dissoudre dans l'eau pure. Laisser infuser 4 minutes dans de l'eau chaude à 60 degrés.
- La pâte : Extraits de CBD dissous dans une substance végétale. A frotter contre les gencives pour qu'elle soit efficace.

#### ***1.16.1.3 Voie respiratoire :***

Les effets sont presque immédiats mais ne durent pas très longtemps. La biodisponibilité est quasiment aussi efficace que la voie sublinguale.

- E-liquide : A mettre dans la cigarette électronique qui va chauffer le liquide et dégager de la vapeur afin de reproduire les saveurs du cannabis. Cette utilisation est utile dans le sevrage du tabac ou du « joint », mais reste très discutée sur le plan législatif (en effet le CBD « non pharmaceutique » peut déclencher une cyclisation qui le transforme en THC si la stabilité chimique n'est pas garantie).

- En diffusion : Le CBD est chauffé en fleur, résine ou huile à une température basse afin de dégager de la vapeur.

#### ***1.16.1.4 Voie cutanée :***

Les crèmes, lotions, pommades ou baumes sont utiles pour une application locale et n'atteignent pas la circulation sanguine. A passer deux à trois fois par jour.

- Cosmétiques : Prêt à l'emploi et à passer sous forme de massage sur la zone à soulager. Utile dans les douleurs osseuses, affections cutanées, inflammations, infections, blessures, brûlures, piqûres d'insectes et maladies de la peau.(143)

#### **1.16.2 Le CBD a l'officine :**

Les compléments alimentaires en officine sont présents désormais dans les officines avec notamment des gélules, des huiles ou des infusions. Ils sont à prendre sous conseils (médical ou pharmaceutique) et sont à utiliser sur une période bien définie avec des pauses entre chaque cure. Les produits sont constitués avec différents dosages allant de 1% à 40% de CBD.

##### ***1.16.2.1 Compléments alimentaires :***

Généralement ils servent aux patients stressés, nerveux, avec des troubles du sommeil, un manque d'appétit ou des insomnies.

Dernièrement la marque « Valdispert® » a commercialisé un produit à base de graines de chanvre appelé « Cannabis Sativa ». Il est à prendre comme ceux à base de mélatonine ou de passiflore c'est-à-dire 30 min avant le coucher.(144)

L'avantage de ce produit est qu'il est constitué essentiellement d'extraits de plantes et l'on ne trouve pas d'hormones (ex : mélatonine).

Le CBD à l'officine existe aussi sous forme d'infusions où le laboratoire « Stilla® », par exemple, met en avant des sachets d'infusion contenant 10% de CBD mélangé avec d'autres plantes ou fruits afin d'obtenir différentes indications et différents parfums. On retrouve les gammes : détox, sommeil, vitalité, digestion ou agrumes.(145)

### ***1.16.2.2 Huile :***

Les huiles qu'elles soient à des fins alimentaires ou sublinguales auront des dosages de CBD plus puissant allant de 5% à 40% de CBD.

Les indications sont nombreuses : défenses immunitaires, détente, digestion, sommeil, récupération musculaire, douleur.

Prenez 2 à 4 gouttes maximum 4 fois par jour.

Les huiles alimentaires sont utiles afin d'utiliser le CBD comme réel condiment dans l'alimentation et apportera ses effets recherchés de manière plus douce et moins concentré mais tout aussi efficace. Il est également enrichi en oméga-3 et oméga-6 qui rappelons-le est cardioprotecteur.(146)

Les huiles de CBD sont aussi efficaces par voie topique lors d'efforts intenses pour une récupération musculaire optimale.

En effet après une ou plusieurs séances de sport, les muscles se frottent, se déchirent, s'endommagent (fibres musculaires subissent des dommages microscopiques) et s'ensuit alors des inflammations douloureuses.

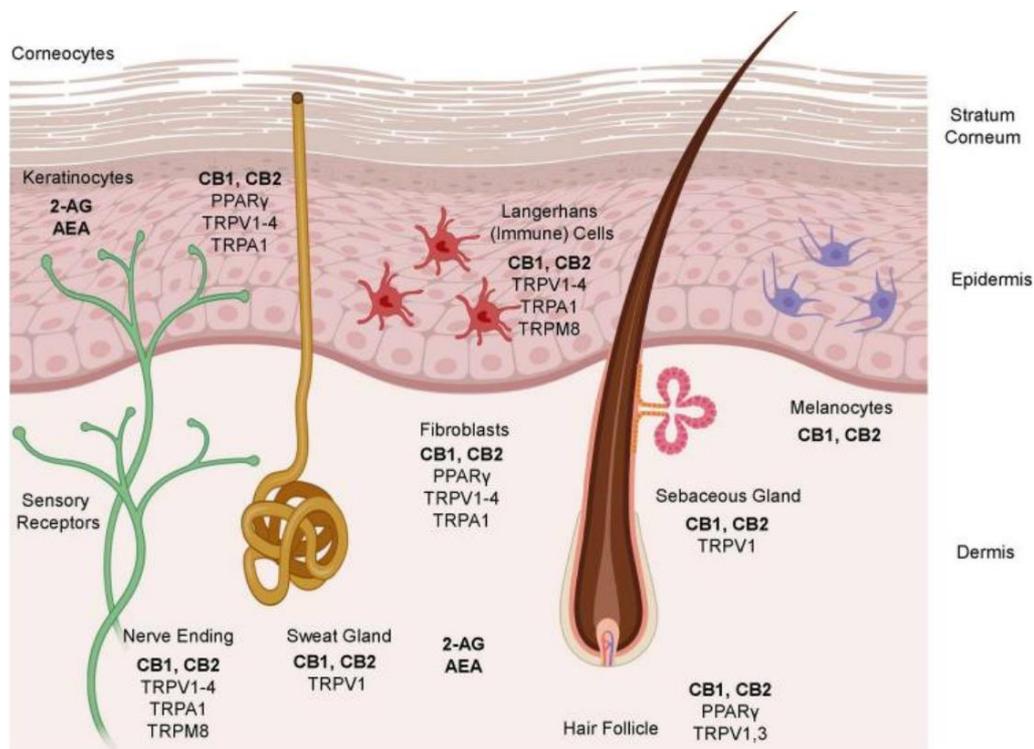
Le CBD et ses nombreuses vertus notamment inflammatoires est très efficace pour prendre en charge les douleurs musculaires et permet aussi d'avoir une meilleure récupération musculaire en agissant sur le sommeil, vital pour le bon rétablissement des muscles. (147)

### ***1.16.2.3 Cosmétiques :***

Le CBD a de nombreuses vertus également au niveau de la peau (en surface) et au niveau des muscles et articulations (en profondeur). En effet, la biologie cutanée est modulée par le système endocannabinoïde dont ses récepteurs (CB1 et surtout CB2) ont été identifiés au niveau des kératinocytes épidermiques, des fibres nerveuses cutanées, des cellules dermiques et dans les follicules pileux.

Les récepteurs se lient aux TRP et aux PPAR et sont impliqués dans le maintien des différentes fonctions de la peau dont la barrière cutanée, la croissance cellulaire et les processus

inflammatoires. Le SEC (système endocannabinoïde) a donc des récepteurs dans les cellules de la peau permettant la prolifération, la croissance, la différenciation et la mort cellulaire. Il est donc intéressant d'agir sur ce SEC pour observer les effets du CBD sur la peau. Pour optimiser l'effet, on utilise des liposomes (vésicules artificielles grasses) qui encapsulent (et protègent) les molécules de CBD, qui avec un corps gras (huile) permettent une meilleure pénétration à travers la peau. De plus, les vitamines (surtout A) par voie topique, permettent une multiplication des cellules saines et des acides gras qui favorisent la santé auto-immune.(148)



*Figure 19 : Effets du CBD sur la peau*

Il est possible d'utiliser du CBD pour des soins hydratants (quotidien), régénérants (anti-âge) et pour soulager les lésions cutanées (eczéma, acné et psoriasis).

- L'eczéma ou dermatite atopique, est une maladie inflammatoire chronique de la peau associée à des causes environnementales, microbiennes, génétiques et immunitaires provoquant des démangeaisons (prurit) par poussées, une sécheresse et des lésions cutanées. Il existe aussi l'eczéma de contact qui se produit lors d'un contact entre la peau et un allergène externe provoquant les mêmes effets.(149)

Les lésions se trouvent généralement aux plis de flexion (coudes, genoux), sur le visage et dans le cou.

Les traitements actuels sont les corticoïdes et les immunomodulateurs topiques (tacrolimus).

Le CBD réduit IL-6, TNF alpha ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires en activant CB2, ce qui réduit considérablement l'inflammation dans cette pathologie. De plus il inhibe la prolifération des kératinocytes et réduit la sécheresse cutanée et donc les démangeaisons.

Le CBD est impliqué dans le maintien de l'homéostasie cutanée et dans la régénération de sa barrière.(150)

- L'acné est une pathologie inflammatoire du follicule pilosébacé où le sébum, sécrété en excès, devient épais et bouche partiellement le canal pilaire. L'acné provoque une peau grasse (hyperséborrhée), des comédons (points noirs), des boutons rouges et des lésions inflammatoires cutanées (papules, pustules, nodules et kystes). Elle touche principalement le visage et le dos de l'adolescent. Elle touche 5 millions de personnes en France et peut être génétique, hormonale ou liée à l'hygiène de vie. L'acné évolue également par poussées et a généralement un impact sur la qualité de vie de la personne et sur l'estime de soi.(151)

Le SEC joue un rôle clé dans l'homéostasie de la peau et dans la lipogenèse. Les traitements actuels sont à base d'antibiotiques (doxycycline) ou d'isotrétinoïnes. Le CBD peut inhiber la synthèse de lipides étrangers et normaliser la lipogenèse (via TRPV), réduisant la prolifération globale des sébocytes, la production de sébum et pouvant entraîner une apoptose(152). Il empêche les médiateurs pro-acné d'augmenter l'expression de TNF alpha, diminue NF-kB, augmente A2 (récepteur à l'adénosine) et normalise IL6 conduisant à un effet anti-inflammatoire. Un effet antimicrobien du CBD peut également jouer un rôle dans la prise en charge de l'acné car ce sont des staphylococcus aureus qui sont à l'origine des boutons acnéiques et propionibacterium acnes à l'origine de l'inflammation.

De plus le CBD agit sur la douleur et le stress permettant de diminuer le risque de survenue de l'acné.

Des études cliniques sont en cours actuellement.(153)

- Le psoriasis est une maladie auto-immune et inflammatoire de la peau évoluant aussi par poussées et potentiellement chronique. On retrouve des plaques rouges recouvertes de squames. Il peut provoquer de graves atteintes cutanées associées à des douleurs articulaires (rhumatisme psoriasique). Le psoriasis est le renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme (tous les 3 jours au lieu de tous les 30 jours) accompagné d'une réaction inflammatoire provoquant de fortes démangeaisons. Une prédisposition génétique est certaine, et les facteurs aggravants sont le stress, des infections, le soleil, l'alcool et le tabac. Les parties concernées sont les coudes, genoux, cuir chevelu et bas du dos.(154)

Dans cette pathologie, les plaques psoriasiques se caractérisent par une hyperprolifération des kératinocytes et une inflammation chronique caractérisée par une surproduction de ROS dans les neutrophiles. NF-kB joue aussi un rôle important dans l'inflammation et son expression est fortement induite par TNF alpha.

Les traitements actuels sont à base de corticoïdes.

Le CBD inhibe la transcription de NF-kB, réduit l'activité des neutrophiles et donc la production de ROS et exerce une action antiproliférative des kératinocytes.

Il diminue aussi le niveau d'oxydants en modifiant l'équilibre redox et lui confère une propriété antioxydante très intéressante dans cette pathologie.(155)

Comme pour les autres pathologies, le CBD diminue le stress (via 5HT1), ce qui diminue le risque de survenue.

Une récente étude montre que le CBD en pommade diminue les symptômes inflammatoires sur des patients l'utilisant quotidiennement pendant 3 mois.(156)

#### ***1.16.2.4 Muscles et articulations :***

Le CBD est utilisé pour la récupération sportive chez de nombreux patients. Pour rappel, depuis 2018, il ne fait plus partie de la liste des substances interdites par les fédérations pour ou hors compétitions. La récupération sportive est un élément crucial pour la performance physique et physiologique du sportif. A la fin de la séance, on retrouve de la fatigue centrale et périphérique, des douleurs, des courbatures, une inflammation, une perte de mobilité temporaire, et une concentration réduite, le sommeil peut également être altéré.

En effet le CBD inhibe la dégradation des endocannabinoïdes (AEA et 2-AG par exemple), qui agissent sur CB1 et CB2.

Le CBD (300mg), induit des changements dans les glucocorticoïdes sous forme de cortisol permettant de réguler la réponse inflammatoire. C'est due en partie par son action sur les récepteurs A2 (adénosine), sur des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF alpha) ce qui permet de diminuer le stress oxydatif conduisant à l'effet anti-inflammatoire.(157) La capacité de guérison va être induite par la libération d'acide arachidonique, provoquée par le CBD, entraînant une régulation des signaux de croissance.

Le CBD a aussi des effets antalgiques agissant sur les douleurs et courbatures. Avec 300 mg de CBD, l'activation des récepteurs vanilloïdes permettent une réduction de la perception de la douleur en diminuant également les cytokines pro-inflammatoires vu précédemment (ex : Sativex approuvé pour les douleurs neuropathiques centrales et périphériques).(158)

Le CBD ayant une action sur 5HT1A permet un effet anxiolytique qui peut aider le sportif à se détendre avant une compétition.

De plus le CBD module le cycle veille-sommeil car en agissant sur FAAH, l'anandamide se retrouve en plus grande quantité dans le cerveau ce qui favorise le sommeil via CB1.(159)

Tous ces effets appartenant au CBD permettent au sportif d'optimiser leur récupération musculaire. Il faut cependant faire plus de recherches et plus d'études afin de confirmer les premiers effets trouvés. Prudence aussi aux produits achetés en ville pour qu'ils ne contiennent pas plus que des « traces de THC », car le sportif pourrait devenir positif au contrôle anti-dopage.

Au niveau articulation, les quelques études présentes portent sur l'arthrose (pathologie dégénérative articulaire chronique qui dégrade le cartilage qui se propage entre l'os et le tissu synovial). On a comme signes cliniques, une perte de souplesse et de mobilité avec inflammation intermittente aux genoux, doigts, hanches. En revanche l'arthrite est une inflammation des extrémités (ex : polyarthrite rhumatoïde).

Le CBD apporte ses qualités anti-inflammatoires, antalgiques au service des douleurs de l'arthrose et de l'arthrite (diminue TNF alpha). Une étude sur des souris atteintes d'arthrite induite par le collagène a eu lieu. Du CBD a été injecté en intrapéritonéale à des concentrations allant de 2,5 mg/kg à 20 mg/kg. Ce traitement a été donné aussi par voie orale (dissous dans l'huile d'olive) à des concentrations allant de 10 mg/kg à 50mg/kg.

C'est le dosage en injection intrapéritonéale à 5mg/kg qui s'est avéré très efficace contre l'arthrite et sans causer d'effets secondaires.

Par voie orale c'était celle à 25mg/kg qui a permis de supprimer la progression de la maladie après 1 mois de traitement. Le CBD a supprimé la libération de TNF alpha par les cellules synoviales, a supprimé la production IFN-gamma (cytokine), a supprimé la prolifération des LNC (cellules ganglionnaires), a supprimé la production de réactifs en oxygène permettant un effet antiarthritique(160).

### ***1.16.2.5 Vétérinaire :***

Le chanvre est une plante très utile car on utilise toutes ses parties, rien n'est gaspillé. Les fibres de la tige pour l'industrie du textile, du papier et de la construction, des graines pour l'alimentation humaine (huile) et les fleurs de CBD pour un usage médical humain mais aussi vétérinaire.

En effet le CBD aussi de très bonnes vertus concernant, la douleur, le stress, l'obésité, l'inflammation, l'arthrose, l'épilepsie et le cancer chez l'animal et en particulier chez le chien, le chat et le cheval. La présence du système endocannabinoïde a été identifiée chez de nombreuses espèces animales et permet alors au CBD de jouer un rôle dans certaines pathologies en agissant sur CB1 et CB2.



*Figure 20 : Récepteurs cannabinoïdes dans l'organisme du chien*

A l'heure actuelle seules quelques études publiées sont véritablement significatives et intéressantes.

Par exemple Gamble a publié en 2018, un essai randomisé, en double aveugle, croisé et contrôlé par placebo sur 16 chiens atteints d'arthrose et de douleurs sur les zones articulaires ainsi qu'une boiterie. De l'huile de CBD a été donnée avec comme concentration 2mg/kg ou un placebo toutes les 12 heures pendant 1 mois pour remplacer les AINS qui provoquent en particulier des effets secondaires gastro-intestinaux.

A la fin de l'étude, les chiens traités avec le CBD ont montré une réduction significative par rapport au placebo de la douleur ( $p < 0,02$ ) et une augmentation de l'activité ( $p < 0,01$ ). (161)

Ensuite, le CBD a été utilisé par McGrath sur 26 chiens épileptiques en 2019. Cet essai clinique contrôlé et randomisé en double aveugle évalue la fréquence des crises chez le chien atteint d'épilepsie idiopathique. Les chiens ont reçu soit 2,2mg/kg de CBD sous forme d'huile, soit un placebo en plus de leur traitement antépileptique pendant 12 semaines. A la fin de l'étude, deux chiens ont été retirés de l'étude pour cause d'ataxie mais les autres chiens traités par le CBD ont vu une réduction significative de plus de 50% des crises par rapport au placebo ainsi qu'une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline sérique. (162)

Etant une nouveauté sur le marché, il faut être extrêmement prudent avec les produits à base de CBD et démarrer avec une dose très faible de 0,2mg/kg de CBD et ensuite d'augmenter par palier progressif

## **CE QUE PENSENT LES PATIENTS :**

**Sexe :** Homme Femme

**Age :** 18-25 26-50 51-65 66 et +

1) **Connaissez-vous le CBD (cannabidiol) ?** Oui Non

2) **Le CBD est-il légal pour vous ?** Oui Non

3) **Connaissez-vous la différence avec le cannabis ?** Oui Non

4) **Connaissez-vous quelqu'un dans votre entourage qui a été traité à base de CBD ?**

**Si oui, pour quelle pathologie et était-ce efficace ?**

5) **Seriez-vous intéressé pour trouver du CBD en pharmacie sous forme d'huile essentielle, complément alimentaire ou en traitement médical ?** Oui Non

6) **Pourriez-vous en prendre et pour quelles raisons ?**

Douleur Troubles du Sommeil Stress/Anxiété Récupération musculaire

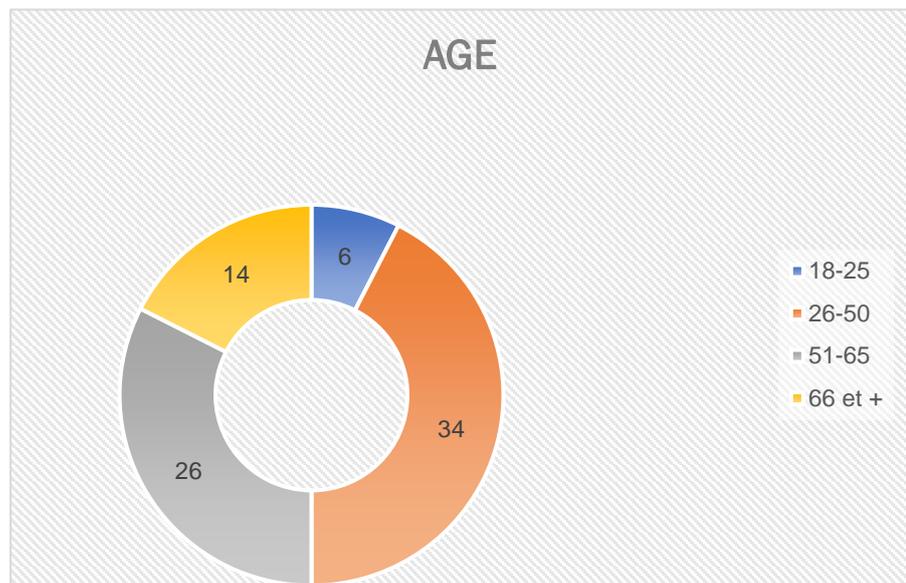
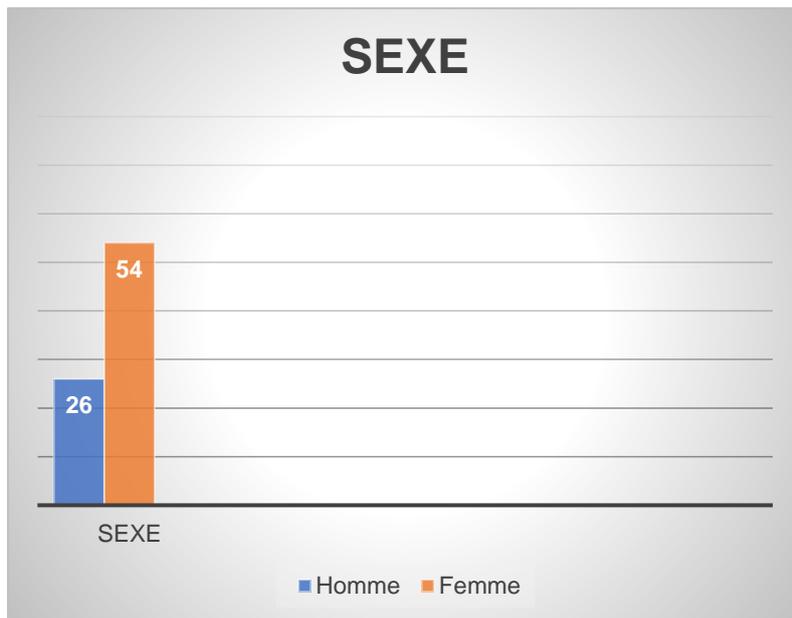
Traitement médical (Epilepsie, Parkinson, Cancer). Bien-être de la peau

Ce questionnaire a été distribué dans le but d'en savoir davantage sur les connaissances des patients au sujet du CBD.

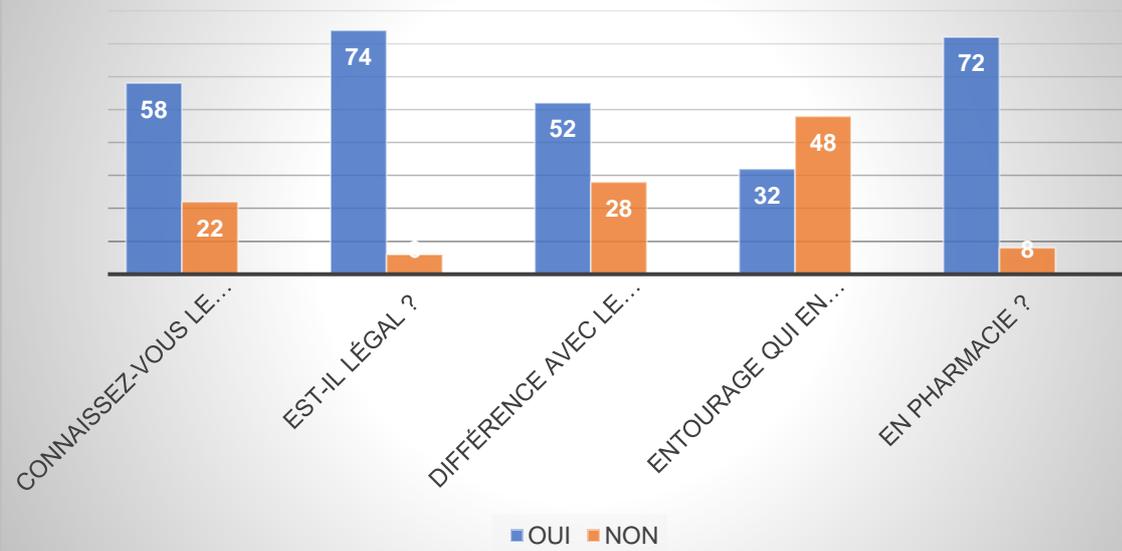
Le questionnaire a été donné à plus de 100 personnes et sur une durée de 6 mois mais seuls 80 patients y ont répondu et ont pris le temps d'échanger avec moi sur des questions ou des cas concrets qu'ils avaient dans leur entourage.

Les résultats seront exprimés en unité (sur 80) et non en pourcentage.

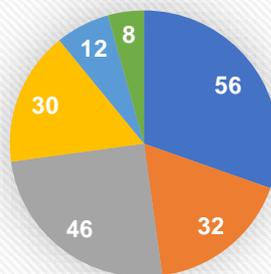
### 1.17 Résultats :



## Graphique reprenant le Questionnaire



## Allégations



- Douleur
- Sommeil
- Stress
- Récup musculaire
- Traitement médical (épilepsie, parkinson, cancer)
- Peau

## 1.18 Interprétations :

- Plus de femmes que d'hommes ont répondu à ce questionnaire.
- La majorité avait entre 26 et 65 ans.
- En général, les patients connaissent le CBD et il est légal pour eux (connaissance personnelle, publicité, informations).
- Ils connaissent aussi la différence entre le CBD et le cannabis (qui comporte du THC) mais leur réponse est plus confuse car beaucoup pensent qu'il s'agit quand même de drogue et restent réticents.
- Peu de personnes en prennent ou connaissent quelqu'un qui en prend mais ce qui reste encourageant c'est que ceux qui en prennent (infusion, huile) en sont très satisfaits car ça leur permet de diminuer les antalgiques, la mélatonine voir même le « joint ». Les indications les plus redondantes étaient : douleur articulaire, douleur lombaire, rhumatisme, hernie discale, dystonie musculaire, fibromyalgie, fractures, entorses, sevrage cannabis, migraine, insomnie, sevrage alcool et pour l'arthrose du chien.
- En ce qui concerne les allégations, on peut remarquer que les patients en prennent généralement pour les douleurs, le stress et les insomnies en majorité et également pour la récupération musculaire.

Ce questionnaire permet de voir que les patients sont de plus en plus intéressés par le CBD qui commence petit à petit à faire sa place dans le monde de la santé. En parapharmacie déjà (infusions, huiles, crèmes, gélules, produits vétérinaires), dans les « CBD shop » et peut-être un jour prescrit par des médecins.



- La deuxième personne que j'ai rencontrée est une sportive de 30 ans pratiquant le cross fit à haut niveau. Elle utilise du CBD pour faire face aux inflammations quotidiennes des muscles et pour la récupération nerveuse. De plus le CBD l'aide à obtenir un sommeil plus réparateur permettant une meilleure récupération des muscles. Elle utilise le CBD tous les soirs, après l'entraînement ou en repos, en ingérant 8 gouttes d'huile de CBD sous la langue et attend 1min30 avant de l'avaler afin d'obtenir un effet maximal. Son ressenti est une diminution des douleurs musculaires et articulaires et une récupération optimisée lui permettant notamment d'être encore plus performante à l'entraînement.
  
- Enfin la dernière personne est une jeune fille de 23 ans qui dans le cadre d'un projet sur le sommeil, s'est lancée sur le CBD. Son projet baptisé « CBD Dreams », est une marque de literie composé de matelas, coussins et couettes avec du CBD intégré à l'intérieur. Le but du projet est de proposer aux consommateurs une alternative liée à la médecine douce afin d'aider au mieux les personnes en cas de problèmes d'endormissement ou avec des troubles du sommeil. Elle a réalisé une enquête de satisfaction quantitative et qualitative afin de mesurer les comportements et les opinions des gens. Elle a analysé, autour de questions, la qualité de sommeil et les difficultés d'endormissement des personnes ainsi que leurs connaissances sur les vertus du CBD. Elle les a également questionnés sur leur literie.

Après 2 mois de questionnement et 1280 réponses, les personnes étaient favorables à cette enquête avec plus de 30% de réponses positives.

Elle continue donc de développer son projet en espérant un jour pouvoir commercialiser un produit pouvant aider les personnes avec des troubles du sommeil, sans prendre aucun complément alimentaire ni médicament.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES :

- **Evolution :** Une évolution qui part de la plante de cannabis avec sa feuille comme emblème, connu depuis de nombreux siècles et déjà très utilisé dans certains pays du monde au niveau récréatif mais de plus en plus au niveau thérapeutique. Déjà très utilisé en Amérique, le cannabis médical commence à faire sa place petit à petit en Europe pour certaines pathologies. Il reste très réglementé mais pourrait voir le jour dans quelques années dans certaines prescriptions de ville ou dans plusieurs essais cliniques à l'hôpital afin de pouvoir le considérer comme un vrai médicament « stupéfiant » au même titre que ceux qui existent déjà.

Le CBD, lui, a fait son apparition au grand jour il y a quelques années, malgré une découverte assez ancienne (dans les années 1960). On en parle beaucoup en ce moment à différents niveaux et pour différentes raisons.

Chaque jour, de plus en plus de recherches et d'essais cliniques avec le CBD se développent afin de pouvoir utiliser cette molécule naturelle le plus possible, dans toutes les conditions et sous toutes les formes. Il faut continuer d'étudier cette molécule ainsi que ses effets bénéfiques et indésirables et ne pas confondre le « CBD pharmaceutique » dont les preuves et la qualité pharmaceutique existent et le « CBD de ville » dont on ne connaît ni la stabilité, ni la qualité pharmaceutique requise.

Le CBD peut avoir une vraie place dans le traitement thérapeutique de bons nombres de pathologies et a déjà fait ses preuves sur l'épilepsie infantile (Dravet, Lennox-Gastaut) et sur la sclérose en plaque.

De plus, les patients comme les professionnelles de santé commencent à entrevoir le CBD comme un véritable traitement primaire ou complémentaire et non pas comme une drogue.

- **Révolution** : Une révolution de recherches scientifiques sur cette molécule. Elle est l'une des plus recherchée avec de nouveaux articles, études, expérimentations, essais pré-cliniques ou cliniques qui sortent tous le jours. Son mécanisme d'action intrigue toute la planète et son effet pléiotrope est démontré chaque jour en découvrant un site de liaison nouveau au CBD. Son action sur les récepteurs cannabinoïdes et sur le système endocannabinoïde n'est pas toujours très clair et passionne de nombreux scientifiques qui peuvent le voir comme une excellente alternative thérapeutique dans bons nombres de pathologies.

Le CBD, molécule naturelle issue de la plante de cannabis, pourrait donc dans quelques temps être au centre du système de soins et apporter ses vertus pour prendre en charge ou compléter un traitement en vue de diminuer la pathologie ou d'augmenter la qualité de vie du patient.

**PERSICO Léo**

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Douek P, Benyamina AP, Fontaine-Domeizel EP. Le cannabis médical, une nouvelle chance: pourquoi ? pour qui ? comment ? Paris, France: Solar Editions; 2020. 262 p.
2. Grotenhermen F. Chanvre en médecine: redécouverte d'une plante médicinale. Soleure (Suisse): Editions Solanacée; 2017.
3. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences. 1 janv 2004;20(1):45-53.
4. claire. L'histoire du CBD en France [Internet]. CBD Dundees. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://cbd-dundees.com/histoire-du-cbd-en-france/>
5. Pourquoi la Canebière de Marseille s'appelle-t-elle ainsi ? [Internet]. CNEWS. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cnews.fr/france/2014-10-02/pourquoi-la-canebiere-de-marseille-sappelle-t-elle-ainsi-692323>
6. Plantes et botanique : Famille des Cannabaceae [Internet]. Plantes et botanique. Plantes et botanique; 2020 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.plantes-botanique.org/>
7. Cannabis sativa [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <http://rleb07.free.fr/botanic/cannabis.html>
8. Michael. Description générale du cannabis Sativa L. - [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.medicalcannabisbelgique.com/encyclopedia/description-generale-du-cannabis-sativa-l/>
9. Backes M. Cannabis médicinal: ce qu'il faut savoir ... : [mieux se soigner avec la marijuana : tous les traitements expliqués. Paris: Hugo; 2016.
10. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Curr Neuropharmacol. oct 2019;17(10):974-89.
11. Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/>
12. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. Trends Plant Sci. 1 oct 2020;25(10):985-1004.
13. National Academies of Sciences E, Division H and M, Practice B on PH and PH, Agenda C on the HE of MAER and R. Cannabis [Internet]. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. National Academies Press (US); 2017 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/>
14. Comment extrait-on le CBD de la plante de cannabis ? [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://myshopcbd.com/blog/comment-extrait-on-le-cbd-de-la-plante-de-cannabis--n9>
15. Le CBD synthétique : Qu'est ce que c'est ? [Internet]. Newsweed. 2019 [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cbd-synthetique-definition/>

16. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol.* 2020;57(11):4878-90.
17. Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Mol Basel Switz.* 25 oct 2020;25(21).
18. Mura P, Goullé J-P, Costentin J. Cannabis: ce qu'il faut savoir et faire savoir. 2019.
19. Applications thérapeutiques basées sur l'action des cannabinoïdes | Gazette médicale du Mexique [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=310](https://gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=310)
20. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicol Anal Clin.* 1 sept 2019;31(3):153-72.
21. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. [Endocannabinoids in the central nervous system]. *Med Sci MS.* janv 2004;20(1):45-53.
22. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 9 nov 2020 [cité 29 mars 2021];8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652785/>
23. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* mars 2007;150(5):613-23.
24. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> Receptors. *Neurochem Res.* 1 août 2005;30(8):1037-43.
25. bulletin\_addictovigilance\_pharmacologie\_cbd\_no\_13\_janvier\_2020.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin\\_addictovigilance\\_pharmacologie\\_cbd\\_no\\_13\\_janvier\\_2020.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_no_13_janvier_2020.pdf)
26. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D<sub>2</sub>High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry.* oct 2016;6(10):e920.
27. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* déc 2007;152(7):1092-101.
28. Laun AS, Shrader SH, Brown KJ, Song Z-H. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacol Sin.* mars 2019;40(3):300-8.
29. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* févr 2006;372(5):354-61.
30. Furgiuele A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 25 janv 2021;1-19.

31. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, De Filippis D, et al. Cannabidiol Reduces A $\beta$ -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR $\gamma$  Involvement. PLoS ONE [Internet]. 5 déc 2011 [cité 29 mars 2021];6(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230631/>
32. Barjon T, Richard N. Potentiel thérapeutique du cannabidiol et analyse critique de la réglementation. 2018.
33. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. Proc Natl Acad Sci U S A. 16 mai 2006;103(20):7895-900.
34. Ghovanloo M-R, Shuart NG, Mezeyova J, Dean RA, Ruben PC, Goodchild SJ. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. J Biol Chem. 26 oct 2018;293(43):16546-58.
35. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. ACS Chem Neurosci. 19 nov 2014;5(11):1131-41.
36. Hao E, Mukhopadhyay P, Cao Z, Erdélyi K, Holovac E, Liaudet L, et al. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. Mol Med Camb Mass. 6 janv 2015;21:38-45.
37. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol. nov 2018;84(11):2477-82.
38. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. Front Pharmacol [Internet]. 26 nov 2018 [cité 29 avr 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275223/>
39. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. Front Pharmacol [Internet]. 26 nov 2018 [cité 3 mars 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275223/>
40. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
41. Les interactions CBD / médicaments - Swiss Medical Cannabis SA [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/les-interactions-cbd-medicaments/>
42. Meissner H, Cascella M. Cannabidiol (CBD). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>
43. Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF, Joca SRL, Sales AJ, Gomes FV, et al. Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. Front Pharmacol. 2017;8:269.
44. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. Physiol Rev. 1 oct 2016;96(4):1593-659.

45. Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. févr 2020;38 Suppl 123(1):53-9.
46. Boehnke KF, Gagnier JJ, Matallana L, Williams DA. Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *J Pain*. 2 janv 2021;
47. Sclérose en plaques (SEP) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>
48. Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 1 févr 2019;129(2):119-28.
49. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 1 févr 2020;22(1):1-14.
50. Classification des antalgiques selon l’OMS. :1.
51. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. janv 2019;160(1):136-50.
52. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2 janv 2020;132(1):56-61.
53. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390-402.
54. Maladies inflammatoires chroniques de l’intestin (MICI) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
55. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System—Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? *J Crohns Colitis*. mars 2019;13(4):525-35.
56. De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol Reduces Intestinal Inflammation through the Control of Neuroimmune Axis. *PLoS ONE* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 6 avr 2021];6(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232190/>
57. Lowin T, Tingting R, Zurmahr J, Classen T, Schneider M, Pongratz G. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Dis* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 4 mai 2021];11(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463000/>
58. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 juin 2017;2(1):139-54.

59. Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 2018 [cité 4 nov 2021];0. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnint.2018.00051/full?fbclid=IwAR2hj9IMdGkg1GE5q320excHPOYndTyFDDw-J9f-VLCbqqTDQ703aaDeCEk%3Ca%20href=>
60. Hahn B. The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis. *Schizophr Bull.* janv 2018;44(1):46-53.
61. Schizophrénie : définition du schizophrène, symptômes, test, causes, traitements [Internet]. Medisite. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/maladies-schizophrenie-definition-du-schizophrenie-symptomes-test-causes-traitements.5559062.42.html>
62. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 15 déc 2017;175(3):225-31.
63. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf.* 1 sept 2011;6(4):237-49.
64. Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1 sept 2020;34(3):463-77.
65. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* 1 sept 1974;28(1):172-7.
66. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med.* 1 avr 2019;25(4):392-7.
67. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J* [Internet]. 7 janv 2019 [cité 4 mai 2021];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326553/>
68. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, D'Rozario AL, Gordon CJ, Bartlett DJ, et al. Cannabidiol (CBD) and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open* [Internet]. 18 mai 2020 [cité 4 mai 2021];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239553/>
69. L'avidekel la fleur de cannabis avec un fort taux de cbd [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://greenowl.fr/blog/blog-cbd-medicinal/lavidekel-fleur-cannabis-fort-taux-cbd/>
70. Comprendre la dépression [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression>
71. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> and CB<sub>1</sub> receptors. *Behav Brain Res.* 15 avr 2016;303:218-27.
72. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol* [Internet]. 6 mars 2020 [cité 15 avr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069528/>

73. Maladie de Parkinson : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-parkinson/symptomes-diagnostic-evolution>
74. Zuardi AW, Crippa J a. S, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2009;23(8):979-83.
75. Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PM da R, Brum L, et al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry.* 15 juill 2019;42(2):218-24.
76. Maladie d'Alzheimer : symptômes, causes, traitements, évolution [Internet]. Medisite. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.medisite.fr/maladies-neurologiques-maladie-dalzheimer-symptomes-causes-traitements-evolution.5559255.146457.html>
77. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin.* 1 oct 2017;49(10):853-66.
78. Esposito G, Scuderi C, Savani C, Steardo L, De Filippis D, Cottone P, et al. Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 $\beta$  and iNOS expression. *Br J Pharmacol.* août 2007;151(8):1272-9.
79. Peres FF, Lima AC, Hallak JEC, Crippa JA, Silva RH, Abílio VC. Cannabidiol as a Promising Strategy to Treat and Prevent Movement Disorders? *Front Pharmacol* [Internet]. 11 mai 2018 [cité 18 mai 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958190/>
80. Saft C, von Hein SM, Lücke T, Thiels C, Peball M, Djamshidian A, et al. Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. *J Huntingt Dis.* 2018;7(2):167-73.
81. Syndrome de Tourette: traitement par le cannabis médical [Internet]. Kalapa Clinic. 2020 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.kalapa-clinic.com/fr/syndrome-de-tourette-traitement-par-le-cannabis-medical/>
82. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 1 août 2019;154:13-20.
83. Prevalence\_des\_maladies\_rares\_par\_prevalence\_decroissante\_ou\_cas.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)
84. Orphanet: Syndrome de Lennox Gastaut [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=2382](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2382)
85. Dravet-FRfrPub10307v01.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>
86. CT-18189\_EPIDYOLEX\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18189.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189\\_EPIDYOLEX\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18189.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18189_EPIDYOLEX_PIC_INS_AvisDef_CT18189.pdf)

87. Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition>
88. Parray HA, Yun JW. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* mai 2016;416(1-2):131-9.
89. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care.* 1 oct 2016;39(10):1777-86.
90. Qu'est-ce que le cancer ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: [/article/26088\\_quest-ce-que-le-cancer](/article/26088_quest-ce-que-le-cancer)
91. Seltzer ES, Watters AK, MacKenzie D, Granat LM, Zhang D. Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. *Cancers* [Internet]. 30 oct 2020 [cité 26 avr 2021];12(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693730/>
92. Likar R, Koestenberger M, Stultschinig M, Nahler G. Concomitant Treatment of Malignant Brain Tumours With CBD – A Case Series and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 1 oct 2019;39(10):5797-801.
93. Elbaz M, Nasser MW, Ravi J, Wani NA, Ahirwar DK, Zhao H, et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol.* avr 2015;9(4):906-19.
94. Ramer R, Heinemann K, Merkord J, Rohde H, Salamon A, Linnebacher M, et al. COX-2 and PPAR- $\gamma$  Confer Cannabidiol-Induced Apoptosis of Human Lung Cancer Cells. *Mol Cancer Ther.* 1 janv 2013;12(1):69-82.
95. Sulé-Suso J, Watson NA, van Pittius DG, Jegannathen A. Striking lung cancer response to self-administration of cannabidiol: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 21 févr 2019 [cité 28 avr 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385325/>
96. Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett.* 10 avr 2019;447:12-23.
97. Olivas-Aguirre M, Torres-López L, Valle-Reyes JS, Hernández-Cruz A, Pottosin I, Dobrovinskaya O. Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death Dis* [Internet]. 14 oct 2019 [cité 29 avr 2021];10(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791884/>
98. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott CG, et al. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* janv 2013;168(1):79-102.
99. Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, et al. Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 25 nov 2019 [cité 29 avr 2021];20(23). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928757/>

100. Glaucome - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/yeux/glaucome.html>
101. Leconte M, Nicco C, Ngô C, Arkwright S, Chéreau C, Guibourdenche J, et al. Antiproliferative Effects of Cannabinoid Agonists on Deep Infiltrating Endometriosis. *Am J Pathol*. 1 déc 2010;177(6):2963-70.
102. Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complement Altern Med*. 15 janv 2019;19(1):17.
103. Costantino CM, Gupta A, Yewdall AW, Dale BM, Devi LA, Chen BK. Cannabinoid Receptor 2-Mediated Attenuation of CXCR4-Tropic HIV Infection in Primary CD4+ T Cells. *PLoS ONE* [Internet]. 20 mars 2012 [cité 27 mai 2021];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309010/>
104. Costiniuk CT, Saneei Z, Routy J-P, Margolese S, Mandarino E, Singer J, et al. Oral cannabinoids in people living with HIV on effective antiretroviral therapy: CTN PT028—study protocol for a pilot randomised trial to assess safety, tolerability and effect on immune activation. *BMJ Open* [Internet]. 17 janv 2019 [cité 27 mai 2021];9(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340429/>
105. Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, et al. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol*. nov 2020;177(21):4967-70.
106. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism – an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother*. 13 août 2017;18(12):1187-99.
107. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol* [Internet]. 31 mai 2019 [cité 20 avr 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554654/>
108. Le CBD est-il un antioxydant ? [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.saveurs-cbd.fr/smartblog/38\\_le-cbd-est-il-un-antioxydant.html](https://www.saveurs-cbd.fr/smartblog/38_le-cbd-est-il-un-antioxydant.html)
109. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 25 déc 2019;9(1):21.
110. CBD F. Le CBD, un traitement populaire contre les migraines [Internet]. *CBD Naturel*. 2021 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cbdnaturel.fr/cbd-traitement-migraine/>
111. Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie)
112. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, et al. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. oct 2015;30(10):1905-13.
113. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav EB*. nov 2018;88:162-71.

114. Évènement - Comité Psychotropes, stupéfiants et addictions - ANSM [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-4>
115. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E, Caprihan A, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 nov 2014;111(47):16913-8.
116. Brar BK, Patil PS, Jackson DN, Gardner MO, Alexander JM, Doyle NM. Effect of intrauterine marijuana exposure on fetal growth patterns and placental vascular resistance. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 11 nov 2019;0(0):1-5.
117. Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, et al. Association Between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA*. 9 juill 2019;322(2):145-52.
118. Skelton KR, Benjamin-Neelon SE, Young-Wolff KC. Management of Cannabis Use in Breastfeeding Women: The Untapped Potential of International Board Certified Lactation Consultants. *Breastfeed Med*. 1 févr 2020;15(2):117-20.
119. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79.
120. CANNABIS\_\_ANP\_2019.06.12\_VF.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/CANNABIS\\_\\_ANP\\_2019.06.12\\_VF.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/CANNABIS__ANP_2019.06.12_VF.pdf)
121. Les cannabinoïdes pour soulager la douleur. :3.
122. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
123. EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/EPIDYOLEX-nbsp-100-mg-ml-solution-buvable>
124. EPIDYOLEX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184448/fr/epidyolex](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex)
125. marinol-fiche-conseil-professionnel.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/17166/marinol-fiche-conseil-professionnel.pdf>
126. Cesamet - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - salutbonjour.ca [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/cesamet>
127. Development of Cannabinoid based medicines [Internet]. Echo Pharmaceuticals. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.echo-pharma.com/clinical-development/>
128. United Nations Treaty Collection [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg\\_no=VI-15&chapter=6&clang=\\_fr](https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-15&chapter=6&clang=_fr)

129. convention\_1961\_fr.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_fr.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf)
130. convention\_1971\_fr.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention\\_1971\\_fr.pdf](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf)
131. 1988Convention\_F.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/1988\\_CONVENTION/1988Convention\\_F.pdf](https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/1988_CONVENTION/1988Convention_F.pdf)
132. 2019Report\_FR\_web.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report\\_FR\\_web.pdf](https://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report_FR_web.pdf)
133. Liste des substances classées comme stupéfiants. 2017;9.
134. liste\_des\_psychotropes\_arrete\_du\_22\_fevrier\_1990\_version\_consolidee\_au\_20191120-1.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.france-galop.com/sites/default/files/liste\\_des\\_psychotropes\\_arrete\\_du\\_22\\_fevrier\\_1990\\_version\\_consolidee\\_au\\_20191120-1.pdf](https://www.france-galop.com/sites/default/files/liste_des_psychotropes_arrete_du_22_fevrier_1990_version_consolidee_au_20191120-1.pdf)
135. Article 222-34 du Code pénal : consulter gratuitement tous les Articles du Code pénal [Internet]. Juritravail. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: [//www.juritravail.com/codes/code-penal/article/222-34.html](http://www.juritravail.com/codes/code-penal/article/222-34.html)
136. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000027516352/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/)
137. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés - Légifrance [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027513604/>
138. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
139. Nationale A. Loi de financement de la sécurité sociale 2020 (no 2296) Amendement n°AS721 [Internet]. Assemblée nationale. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2296/CION-SOC/AS721>
140. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés - Légifrance [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518?r=oCDMdcEXcw>
141. Le CBD (Cannabidiol) légal en France : Résumé de la législation - Professeur-CBD.com [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://professeur-cbd.com/apprendre/legislation>
142. pharmacies.fr LM des. Cannabis à visée thérapeutique : l'expérimentation passera par l'officine - 20/06/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur:

- <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/190620-cannabis-a-visee-therapeutique-l-experimentation-passera-par-l-officine.html>
143. claire. Les conseils d'utilisation du CBD [Internet]. CBD Dundees. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://cbd-dundees.com/conseils-utilisation-cbd/>
  144. Fabrique [merken design & interactie. Valdispert - Valdispert Cannabis Sativa [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: [http://valdispert.fr/les-produits/stress/Cannabis\\_Sativa/#self](http://valdispert.fr/les-produits/stress/Cannabis_Sativa/#self)
  145. Boissons CBD [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://stilla-laboratoire.com/11-boissons-cbd>
  146. Huile de chanvre culinaire Biologique à l'ail & au CBD [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://stilla-laboratoire.com/huiles-culinaires-cbd-/141-ail-bio-cbd-huile-de-chanvre-culinaire-biologique-au-cbd-3701220304271.html>
  147. Le CBD favorise-t-il la récupération musculaire ? [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://greenowl.fr/blog/blog-cbd-medicinal/cbd-recuperation-musculaire/>
  148. Weedy. Crèmes au CBD : effets sur l'organisme, produits et composition [Internet]. <https://weedy.fr/>. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://weedy.fr/cremes-au-cbd/>
  149. Eczéma ou dermatite atopique : causes et symptômes [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique>
  150. Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the "C(ut)annabinoid" System. *Molecules*. 6 mars 2019;24(5):918.
  151. Acné : causes, symptômes et évolution [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/acne/definition-symptomes-evolution>
  152. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllősi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest*. sept 2014;124(9):3713-24.
  153. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 8 déc 2020;13:927-42.
  154. Qu'est-ce que le psoriasis ? [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/comprendre-psoriasis>
  155. Wójcik P, Garley M, Wroński A, Jabłońska E, Skrzydlewska E. Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci*. 16 sept 2020;21(18):6795.
  156. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter*. avr 2019;170(2):e93-9.
  157. McCartney D, Benson MJ, Desbrow B, Irwin C, Suraev A, McGregor IS. Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. *Sports Med - Open*. 6 juill 2020;6:27.

158. Rojas-Valverde D. Potential Role of Cannabidiol on Sports Recovery: A Narrative Review. *Front Physiol.* 3 août 2021;12:722550.
159. Murillo-Rodríguez E, Budde H, Veras AB, Rocha NB, Telles-Correia D, Monteiro D, et al. The Endocannabinoid System May Modulate Sleep Disorders in Aging. *Curr Neuropharmacol.* févr 2020;18(2):97-108.
160. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 août 2000;97(17):9561-6.
161. Gamble L-J, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci.* 23 juill 2018;5:165.
162. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1 juin 2019;254(11):1301-8.

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

- **Figure 1** : <https://sensiseeds.com/fr/blog/science-des-cannabinoides-101-le-cannabidiol-cbd/>
- **Figure 2** : <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/anatomie-cannabis>
- **Figure 3** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484504/>
- **Figure 4** : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/#ref\\_000027](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/#ref_000027)
- **Figure 5** : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/#ref\\_000027](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/#ref_000027)
- **Figure 6** : <https://www.indigo8.fr/wp-content/uploads/2020/03/SEC-AB.png?x65783>
- **Figure 7** : [https://www.google.com/search?q=systeme+endocannabinoide+&tbm=isch&ved=2ahUKEwiattH6q4DyAhWM2OAKHYpLBhcQ2cCegQIABAA&oq=systeme+endocannabinoide+&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQHIDEqwNYj7IDYNqzA2gAcAB4A1AB7AGIAdgIkgEFMC40LjKYAQCgAQGqAQnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=sXX-YNqZAYyngweKl5m4AQ&bih=577&biw=1280#imgsrc=kjSx66bzvDw4EM&imgdii=Y5MSXeLU4MBy2M](https://www.google.com/search?q=systeme+endocannabinoide+&tbm=isch&ved=2ahUKEwiattH6q4DyAhWM2OAKHYpLBhcQ2cCegQIABAA&oq=systeme+endocannabinoide+&gs_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQHIDEqwNYj7IDYNqzA2gAcAB4A1AB7AGIAdgIkgEFMC40LjKYAQCgAQGqAQnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=sXX-YNqZAYyngweKl5m4AQ&bih=577&biw=1280#imgsrc=kjSx66bzvDw4EM&imgdii=Y5MSXeLU4MBy2M)
- **Figure 8** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652785/figure/prp2682-fig-0001/>
- **Figure 9** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7829325/table/Tab1/>
- **Figure 10** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064444/>
- **Figure 11** : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2019.1685298>
- **Figure 12** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069528/figure/f1/?report=objectonly>
- **Figure 13** : [https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/epilepsy\\_and\\_cannabidiol\\_a\\_guide\\_to\\_treatment\\_316272/article.shtml?tab=texte#xref\\_cite\\_tbl3](https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/epilepsy_and_cannabidiol_a_guide_to_treatment_316272/article.shtml?tab=texte#xref_cite_tbl3)
- **Figure 14** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693730/>
- **Figure 15** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300643/figure/bph15157-fig-0001/>
- **Figure 16** : <https://blocpot.qc.ca/fr/rapport-du-professeur-bernard-roques-france-1998>
- **Figure 17** : <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S2352007819302045>
- **Figure 18** : <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S2352007819302045>
- **Figure 19** : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736837/>
- **Figure 20** : <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-cbd-pour-chiens-le-cannabis-pourrait-soulager-lanxiete-des-feux-dartifice-n379>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*