



HAL
open science

L'usage du cannabidiol (CBD) chez les sportifs

Camille Trouiller

► **To cite this version:**

Camille Trouiller. L'usage du cannabidiol (CBD) chez les sportifs. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03815086

HAL Id: dumas-03815086

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03815086v1>

Submitted on 14 Oct 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 07 OCTOBRE 2022 À 15H00

PAR

M^{lle} TROILLER Camille

Née le 31 Mai 1995 à AVIGNON (France)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'usage du cannabidiol (CBD) chez les sportifs

JURY :

Président : Pr Caroline SOLAS-CHESNEAU

Membres : Dr Carole DI GIORGIO (Directeur de thèse)
Dr Sabine BARON

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, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<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. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<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 M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON 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 Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

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 M. Romaric LACROIX
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. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	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 BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

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

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

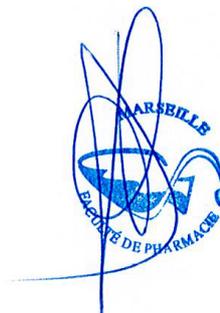
A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, 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
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Je tiens à remercier ma Directrice de thèse, le Dr Carole Di Giorgio pour le suivi constant durant la rédaction de ce travail. Merci pour votre patience, votre accompagnement ainsi que votre compréhension.

Je remercie sincèrement, le Dr Caroline Solas Chesneau pour me faire l'honneur de bien vouloir présider cette thèse. Merci pour votre accord sans hésitation.

Un grand merci, à Sabine Baron qui a aussi chaleureusement accepté de participer au jury de cette thèse. J'apprécie réellement de travailler avec toi et ce depuis bientôt une année déjà.

Kévin,

Il y a un peu plus de dix ans nos chemins se sont croisés. C'était donc ça le chemin du véritable Amour. Alors je remercie déjà le destin de t'avoir mis sur mon chemin. Merci de m'avoir supporté durant toutes ces longues années d'études qui m'ont paru interminables parfois. Comment faire sans ta positivité au quotidien. Il nous reste encore tant à construire ensemble alors continuons sur ce beau et même chemin qui est le nôtre.

Maman, Papa, et mes sœurs d'amour Jessy & Julie,

A ma petite famille de m'avoir toujours soutenue quoi qu'il arrive et d'avoir cru en moi jusqu'au bout. Je vous aime profondément. Merci d'être vous et de me rendre fière. Vous êtes ma force.

Ma belle-famille, Isabelle, Jean-Louis, Luc, mes belles-sœurs et beaux-frères,

Une grande belle-famille que j'aime de tout mon cœur et dont je suis fière d'y faire partie. Merci à tous de m'avoir accepté, accompagné et soutenue durant ces longues années pas toujours faciles. Vous en êtes aussi les premiers témoins. Alors merci pour tout.

Lysis,

Ma plus belle rencontre de ces années Pharmacie, mon amie Lysis. Merci pour le partage de ta bonne humeur quoi qu'il arrive et de ton amitié.

Mon cousin Lucas & Papy,

Vous êtes partis trop tôt. J'aurai tant aimé que l'on puisse partager ensemble les moments importants de nos vies. Mais je n'oublie pas vos sourires.

Notre petite Kiki, le plus fofou des Jack Russell,

Notre fidèle compagnon qui a accompagné la famille pendant 15 années. Un petit chien qui prenait et avait la place d'un gros chien dans la famille. Tu nous manques mais ton repos est bien mérité.

A toutes mes rencontres professionnelles,

Merci à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer lors d'expériences professionnelles et notamment lors de stage. Merci à vous pour votre bienveillance et tous les précieux conseils qui m'ont aidé et m'aident toujours à avancer plus sereinement dans mon métier.

« 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. »

Table des matières

Liste des annexes.....	17
Liste des tableaux et figures.....	17
Liste des abréviations	19
Introduction	20
Première partie : Définition et présentation des termes du sujet :	
Sport, Sportifs, Cannabis et Cannabidiol (CBD)	22
I. Le sport	23
II. Le sportif	23
1. Les critères pour qualifier une personne « sportive ».....	23
2. Les différents types de pratique sportive dans la population.....	24
a. La pratique « hédoniste »	24
b. La pratique de haut niveau	24
c. La pratique professionnelle	25
III. Le cannabis	26
1. L'origine de la plante.....	26
a. Le cannabis dans l'antiquité.....	26
2. La description botanique de la plante	27
3. La composition chimique de <i>Cannabis Sativa L.</i>	29
a. Les cannabinoïdes naturels majoritairement présents dans la plante ; les phytocannabinoïdes	29
i. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC).....	29
ii. Le cannabidiol (CBD)	30
iii. Le cannabinoïde (CBN)	31
iv. Les autres cannabinoïdes naturels	31
IV. Le système endocannabinoïde (SEC)	32
1. Les récepteurs du SEC.....	32

a.	La répartition dans l'organisme	33
i.	Des récepteurs CB 1	33
ii.	Des récepteurs CB 2	33
2.	L'activation des récepteurs du SEC.....	34
a.	Par les endocannabinoïdes	34
b.	La cascade de signalisation cellulaire	35
V.	Le cannabidiol	37
1.	L'historique de la molécule jusqu'à aujourd'hui.....	37
2.	La pharmacologie du CBD	37
a.	Les interactions du CBD le système endocannabinoïde	37
i.	Sur les niveaux d'endocannabinoïdes.....	37
ii.	Sur les récepteurs CB 1	37
iii.	Sur les récepteurs CB 2	38
b.	Les interactions du CBD avec d'autres systèmes de signalisation	38
3.	La pharmacocinétique du CBD	39
a.	L'absorption	39
b.	La distribution	40
c.	Le métabolisme	41
d.	L'élimination.....	41
4.	Le profil toxicologique du CBD.....	42
5.	Le statut réglementaire du CBD	43
a.	En Europe et au Royaume-Uni	43
b.	Aux Etats-Unis.....	47
c.	Dans le reste du monde	51
6.	La disponibilité des produits contenant du CBD sur le marché	54
a.	En France	54
i.	Les médicaments	54

ii.	Les autres produits (Hors médicaments)	54
b.	En Europe.....	54
c.	Aux Etats-Unis.....	57
i.	Les médicaments	57
ii.	Les autres produits (Hors médicaments)	57
7.	Les formes galéniques des principaux produits contenant du CBD.....	59
a.	Les formes dermiques ; huiles, crèmes, gels,	60
b.	Les formes orales ; capsules, gélules, comprimés,	60
8.	Les différentes extractions d’huiles de CBD.....	61
a.	Sous forme de spectre complet (ou « full spectrum »)	61
b.	Sous forme d’isolat (ou « <i>isolate</i> »).....	61
9.	Etat des lieux de la consommation du CBD en population générale.....	62
a.	En France	62
b.	En Europe et au Royaume-Uni	63
c.	Dans le reste du monde	64
10.	Les usages thérapeutiques avérés et approuvés du CBD.....	65
a.	Dans le traitement des formes épileptiques graves.....	66
b.	Dans la spasticité de la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques.....	67

Deuxième partie : La place du cannabidiol (CBD) dans le monde du sport :

Réglementation et contrôle, usages et intérêts potentiels pharmacologiques/ thérapeutiques, et risques associés 68

I. L’évolution du statut réglementaire du CBD dans le monde du sport : Le CBD est-il interdit ? 69

1. L’établissement d’une réglementation sur les cannabinoïdes
2. L’actualisation de la liste des substances interdites par l’AMA.....

II. Les principales disciplines sportives concernées par l’usage de CBD 70

1. Les sports de combat

2.	Le rugby.....	71
3.	Le football américain.....	72
4.	Le basket.....	73
III. Les cibles pharmacologiques et thérapeutiques pertinentes pour les sportifs		74
1.	Le sommeil	74
a.	Description et caractérisation du trouble chez les sportifs.....	74
b.	Lien avec le SEC et le CBD.....	74
c.	Les données pré-cliniques	74
d.	Les données cliniques	74
2.	L'anxiété et le stress	75
a.	Description et caractérisation du trouble chez les sportifs.....	75
b.	Lien avec le SEC.....	76
c.	Lien avec le CBD.....	76
d.	Les données pré-cliniques.....	77
e.	Les données cliniques	77
3.	L'inflammation et les douleurs inflammatoires.....	79
a.	Description et caractérisation du trouble chez les sportifs.....	79
b.	Lien avec le SEC.....	80
c.	Lien avec le CBD	80
d.	Les données pré-cliniques.....	81
e.	Les données cliniques	82
4.	La neuroinflammation	83
a.	Description et caractérisation du trouble chez les sportifs.....	83
b.	Lien avec le SEC.....	84
c.	Lien avec le CBD.....	84
d.	Les données pré-cliniques.....	85
e.	Les données cliniques	85

5.	Le système digestif et la prise alimentaire.....	86
a.	Description et caractérisation du trouble chez les sportifs.....	86
b.	Lien avec le SEC et le CBD.....	87
c.	Les données pré-cliniques.....	87
d.	Les données cliniques.....	87
IV. Les principaux risques auxquels s'exposent les sportifs lors de l'utilisation de produits contenant du CBD.....		89
1.	Positivité à d'autres substances lors des contrôles.....	89
2.	Effets indésirables et intoxication.....	90
3.	Inefficacité.....	91
Troisième partie : La place du Cannabidiol (CBD) en officine : Responsabilités légales et pratiques du pharmacien d'officine.....		93
I. Des responsabilités déontologiques et légales.....		94
1.	Une responsabilité vis-à-vis du droit pharmaceutique.....	94
2.	Une responsabilité vis-à-vis de la loi anti-dopage.....	95
3.	Une responsabilité vis-à-vis des vigilances sanitaires.....	96
II. Le CBD à l'officine : aspects pratiques et points de repères pour le pharmacien		97
1.	Les différents produits à base de CBD.....	97
a.	Les préparations magistrales.....	97
b.	Les produits cosmétiques.....	97
c.	Les compléments alimentaires.....	98
2.	Les interactions médicamenteuses avec le CBD.....	100
3.	Les contre-indications.....	100
4.	Les schémas d'administrations posologiques.....	101
III. Les conseils : face aux pathologies courantes du sportif à l'officine.....		103
1.	Les douleurs musculaires et courbatures.....	103
a.	Avec le CBD.....	103

b.	Traitement non médicamenteux.....	103
c.	Prophylactique	103
2.	La fatigue	104
a.	Avec le CBD	104
b.	Traitement non médicamenteux.....	104
c.	Prophylactique	104
3.	Le stress avant une compétition.....	105
a.	Avec le CBD	105
b.	Traitement non médicamenteux.....	106
4.	Les douleurs articulaires	106
a.	Avec le CBD	106
b.	Traitement non médicamenteux.....	107
c.	Prophylactique	107
	Conclusion.....	108
	Références bibliographiques.....	110
	Annexes.....	125
	<i>SERMENT DE GALIEN.....</i>	130

Liste des annexes

Annexe 1 : Synthèse non exhaustive des indications thérapeutiques et des potentielles applications thérapeutiques du CBD	125
Annexe 2 : Critères à prendre en compte pour sélectionner des produits (hors médicaments) en officine	126
Annexe 3 : Liste non exhaustive de médicament (NOM COMMERCIAL® (substance active)) qui pourraient avoir une interaction médicamenteuse avec le CBD (183)....	127
Annexe 4 : Equivalence entre le nombre de gouttes et le dosage en CBD (en mg) pour un format de 10 ml* (184).....	129

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Actions du CBD sur les récepteurs CB 1 et 2 et impacts pharmacologiques potentiels.....	38
Tableau 2 : Synthèse des différents schémas d'administrations de CBD et des effets indésirables associés issus de la littérature (42)	42
Tableau 3 : Les différents statuts réglementaires de la marijuana et du CBD aux Etats-Unis (60).....	50
Tableau 4 : Régulation canadienne des produits extraits de Cannabis (61).....	52
Tableau 5 : Disponibilité des produits contenant du CBD dans les Etats membres (hors brexit) (70).....	57

Liste des figures

Figure 1 : Extrait du <i>Shen nung pen Ts'ao king</i>	27
Figure 2 : Différences morphologiques (tailles et feuilles) entre les trois principales sous-espèces de Cannabis sativa L. (11)	28
Figure 3 : Molécule de THC (16).....	29
Figure 4 : Molécule de CBD (16).....	30
Figure 5 : Molécule de CBN (18).....	31

Figure 6 : Répartition des récepteurs cannabinoïdes (CB 1 et CB 2) dans le corps humain (21)	34
Figure 7 : Le système endocannabinoïde dans le système nerveux (23).....	36
Figure 8 : Fixation et activité du CBD sur différents récepteurs (29)	39
Figure 9 : Mesure de la concentration plasmatique issue de trois cohortes de patients après administration orale de différents dosages de CBD (35)	40
Figure 10 : Les différents statuts réglementaires et formulations des produits extraits de cannabis/cannabinoïdes disponibles au sein de l'UE	45
Figure 11 : Total (en million de dollars) des ventes de CBD aux USA par marché (71)	58
Figure 12 : Pourcentage des revenus brut issus du marché US des produits dérivés du chanvre (CBD) en 2018 (72)	58
Figure 13 : Les différents types de produits proposant du CBD disponibles en vente libre (74).....	59
Figure 14 : Différence entre spectre complet (full spectrum) et isolat (isolate).....	62
Figure 15 : Les formes les plus consommées par genre	63
Figure 16 : Les principaux motifs de consommation de produits à base de CBD	64
Figure 17 : Présentation pharmaceutique de la spécialité EPIDYOLEX® (cannabidiol) 100 mg/mL (90).....	66
Figure 18 : Tendances de recherche Google pour les termes « THC » et « CBD »,...	67
Figure 19 : Gel « KAMOL® » au CBD, rafraîchissant pour application cutanée, disponible en officine (175).....	98
Figure 20 : Huile « ABSOLU® », 500 mg de CBD disponible en officine et sur le site aeroma-prostore.fr (177).....	99
Figure 21 : Huile « EUTRA® », 2000 mg de CBD disponible en officine (179).....	100
Figure 22 : Roll-on contenant du CBD et des huiles essentielles de lavande et menthe sauvage (182).....	106

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMA : Agence Mondiale Antidopage

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

CJUE : Cour de Justice Européenne

CNSHN : Commission Nationale du Sport de Haut Niveau

CSA : Controlled Substances Act (*La loi sur les substances contrôlées*)

CSP : Code de la Santé Publique

CYP : Cytochromes

EMA : European Medicines Agency (*Agence Européenne des Médicaments*)

ETC : Encéphalopathie Traumatique Chronique

FDA : Food and Drug Administration

NFL : National Football League (*Ligue Nationale de Football*)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SNC : Système Nerveux Central

THC : Tétrahydrocannabinol

UGT : Glucuronyl-transférases

USA : United States of America (*Etats-Unis d'Amérique*)

Δ 9-THC : Δ 9-tétrahydrocannabinol

Introduction

Le cannabidiol, plus souvent connu et dénommé par son acronyme « CBD » dans la presse, est le deuxième cannabinoïde constituant de la plante *Cannabis Sativa L.* après le delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). Bien que le Δ 9-THC et le CBD proviennent de la même plante et ont des structures moléculaires quasiment similaires, ils ne produisent pas les mêmes effets sur le corps humain. Le CBD, contrairement au Δ 9-THC, ne provoque pas d'effets euphorisants et n'affecte pas la fonction motrice, la mémoire, la température corporelle, le pouls ou la tension artérielle (1). C'est cette substance active, qui depuis quelques années suscite un intérêt grandissant dans le monde de la recherche et dans la population, en raison de ses propriétés reportées comme anti-inflammatoires et anxiolytiques (2). De nombreux pays ont dû opérer des changements législatifs afin notamment de réguler l'arrivée en abondance de cette molécule sur de multiples canaux de distribution tels que la grande distribution (supermarchés) et les pharmacies d'officines. Le CBD est retrouvé dans de nombreux produits de santé (hors médicaments) comme les produits d'hygiène, les cosmétiques, les compléments alimentaires et sont accessibles par tous. Le domaine du sport n'est pas épargné non plus, puisqu'en 2018 l'Agence Mondiale Anti-Dopage a retiré le CBD de la liste des substances interdites. Le CBD, est également la nouvelle substance active plébiscitée par de nombreux sportifs y compris professionnels car il participerait à améliorer la qualité du sommeil, il pourrait être une alternative aux anti-inflammatoires classiques, il pourrait être neuroprotecteur et améliorerait la récupération musculaire à la suite d'efforts intenses ou de blessures. Par exemple, le joueur de la National Football League, Rob Gronkowski considère que le CBD est le traitement le plus efficace pour la prise en charge des douleurs chroniques résultant de sa carrière de footballeur (3). Ces propos sont notamment soutenus par des résultats d'études pré-cliniques et cliniques et dont les publications sont en constante augmentation dans les bases de données bibliographiques. Même si le cadre des publications scientifiques est expérimental et médical avec des patients et des pathologies complexes, il est utile d'évaluer ces données afin de pouvoir pré juger de l'utilité du CBD dans le cadre de l'exercice physique. De plus, en pratique, le pharmacien doit être en mesure d'orienter, de conseiller et de répondre aux attentes des sportifs et de leurs pathologies fréquemment rencontrées lors de la dispensation en officine de produits de santé contenant du CBD.

La question de l'usage du CBD et de ses présumés bénéfices et risques dans le contexte de la pratique sportive, se pose. Pour cela voici les questions qui guideront cette thèse : *Les données de la littérature permettent-elles de soutenir les nombreux effets que les sportifs attribuent au CBD ? Est-ce bénéfique et sans risques de consommer du CBD pour les sportifs qu'ils soient professionnels ou amateurs ? Enfin, comment le pharmacien d'officine peut-il conseiller les sportifs en fonction de leurs pathologies tout en leur garantissant une sécurité face aux différents produits de santé contenant du CBD ?*

En premier lieu, les définitions et les principales connaissances nécessaires à la bonne compréhension des termes du sujet (le sport, les différents types de sportifs, le cannabis et le CBD) seront présentées. La deuxième partie, détaillera la place que le CBD occupe dans le monde du sport en termes de réglementation et de contrôle, les différents usages, les intérêts potentiels pharmacologiques et thérapeutiques en fonction des disciplines sportives ainsi que les potentiels risques associés. Enfin, la troisième et dernière partie s'articulera autour des responsabilités du pharmacien d'officine en termes de réglementation et de conseils pharmaceutiques appliqués aux sportifs avec les produits de santé contenant du CBD.

Première partie :

Définition et présentation

des termes du sujet :

Sport, Sportifs, Cannabis et

Cannabidiol (CBD)

I. Le sport

Définir ce terme peut s'avérer être un exercice assez difficile, car son histoire repose sur un débat opposant deux courants de pensées. Ce débat historiographique témoigne d'une représentation divergente de ce qu'est le sport et donc de sa définition dans l'esprit de la population.

De nos jours, les termes « *pratique sportive* », « *sport* » et « *activité sportive* », font partie intégrante du langage courant et de ce fait sont utilisés par la population afin de faire référence à de nombreuses activités physiques.

L'article 2.1 de la Charte européenne du sport en 2001, établie par le Conseil de l'Europe, définit le sport comme « *toutes formes d'activités physiques qui, à travers une participation organisée ou non, ont pour objectif l'expression ou l'amélioration de la condition physique et psychique, le développement des relations sociales ou l'obtention de résultats en compétition de tous niveaux* » (4).

II. Le sportif

1. Les critères pour qualifier une personne « sportive »

Généralement, une personne est considérée comme sportive lorsqu'elle pratique une activité physique pouvant varier en fonction des :

- Conditions de l'exercice,
- De l'environnement dans lequel le sport est pratiqué,
- Du rapport physique et psychique engagé lors de la pratique.

La pratique d'une activité physique est conditionnée par deux systèmes de valeurs. Le premier englobe les notions de bien-être, de santé et d'équilibre. Le second est plutôt centré sur la performance et l'esprit compétitif. Ces deux systèmes de valeurs, que le sport impose aux individus, s'expriment dans la société sous plusieurs aspects et amènent à établir une classification des différents types de sportifs.

2. Les différents types de pratique sportive dans la population

a. La pratique « hédoniste »

L'étymologie du mot « *sport* » est tiré de l'ancien français « *desport* » (ou *déport*) qui signifie le jeu, l'amusement. En effet, cette notion d'amusement fait écho au sport dit « loisir » ou « santé ». Le pratiquant, généralement citadin, est dans une démarche volontaire associant plaisir, divertissement et partage. Le but principal de ce type de pratique, dit « *sport-loisir* » ou « *sport-santé* », est la recherche du bien-être tout en luttant contre la sédentarité (5).

b. La pratique de haut niveau

En 1975, le sport de haut niveau est reconnu pour la première fois par la loi Mazeaud. En France, il est piloté par la Commission Nationale du Sport de Haut Niveau (CNSHN). Le sport de haut niveau, implique une notion de performance et c'est cette notion qui l'oppose au « *sport-loisir* » ou « *sport-santé* » précédemment défini. L'entraînement d'un sportif de haut niveau est régi par ses performances sportives avec une volonté de vouloir les maintenir et surtout de les améliorer. Par la recherche de la performance, le sportif de haut niveau désire atteindre des résultats élevés notamment dans le cadre de compétitions auxquelles il participe.

La charte du sport définit les principaux critères de reconnaissance d'un sport de haut niveau (6) :

- La reconnaissance du caractère de haut niveau des disciplines sportives,
- L'existence de compétitions de référence (c'est à dire les Jeux Olympiques et Paralympiques, les championnats du Monde et d'Europe),
- La liste des sportifs de haut niveau,
- L'organisation de filières d'accès au sport de haut niveau.

Néanmoins, il est important de noter qu'être le meilleur des sportifs d'une fédération de haut niveau reconnue n'est pas suffisant pour être qualifié comme sportif de haut niveau. En effet, la CNSHN doit dans un premier temps rendre son avis pour qualifier un sportif de haut niveau. Dans un second temps, le Ministère chargé des Sports publiera la liste des sportifs du sport de haut niveau. L'avis de la CNSHN prend en compte les critères suivants :

- La discipline du sportif doit être reconnue de haut niveau,
- La compétition doit s'étendre à l'internationale,

- Le sportif doit justifier d'un niveau suffisant selon la catégorie à laquelle il souhaite être reconnu (Elite, Senior, Jeune et Reconversion).

A noter que les catégories mentionnées ci-dessus ne sont pas systématiquement corrélées à des classes d'âges déterminées ni à des collectifs homogènes.

Être un sportif de haut niveau est donc un statut reconnu par l'Etat puisqu'il est inscrit sur des listes ministérielles et celui-ci peut lui verser une aide financière.

c. La pratique professionnelle

A la différence du sportif de haut niveau, le sportif professionnel n'est pas forcément inscrit sur les listes ministérielles.

Le rapport KARAQUILLO (2015) (7) retient la définition suivante « [...] *Une approche plus globale, réunissant tant les sportifs salariés que les sportifs travailleurs indépendants dès lors que leur activité sportive rémunérée s'exerce à titre de profession.* ». Cette définition, différencie le sportif professionnel du sportif de haut niveau par la notion de rémunération.

En fonction du sport et de sa situation juridique, le sportif peut être salarié d'une fédération impliquant ainsi une rémunération lorsqu'il participe à des compétitions, des matches, des meetings ou à des démonstrations. On parle alors de sport fédéral et c'est ce modèle qui domine aujourd'hui. Il est retrouvé dans les sports collectifs tels que le basket-ball, le football, le handball, le rugby, ...

Dans l'autre cas, si le sportif n'est pas employé d'une fédération ou d'un club, alors il perçoit des primes lors de son activité sportive et/ou à l'issue de contrats conclus avec des sponsors.

III. Le cannabis

1. L'origine de la plante

a. Le cannabis dans l'antiquité (8)

Le cannabis fait partie des plantes les plus anciennement connues et utilisées par l'homme. Ses propriétés médicinales sont documentées dans la médecine occidentale depuis le 19^{ème} siècle (et probablement depuis beaucoup plus longtemps dans d'autres traditions). La plus ancienne utilisation de cannabis date de plus de 10 000 ans et provient de Chine. Des pots décorés de fibres spiralées de chanvre ont été retrouvés dans un village chinois. Ces derniers témoignent d'un tout premier indice quant à l'utilisation matérielle du cannabis et ce depuis les premiers jours de l'histoire. Dès le néolithique, le cannabis et notamment ses graines ont été utilisées à des fins alimentaires. Avec le riz, l'orge, le millet et le soja, les graines de cannabis sont donc les premières graines à être cultivées et consommées par l'homme.

La révolution néolithique, considérée comme la première révolution agricole du fait de la transition des tribus de chasseurs-cueilleurs vers des communautés d'agriculteurs, a accélérée la culture du cannabis. C'est au début de cette période que les premiers agriculteurs ont utilisé les fibres et les graines de la plante afin de confectionner des vêtements, des cordages, des voiles de bateaux, du papier, etc... C'est une des raisons pour laquelle le cannabis est au centre des premiers échanges commerciaux entre l'Europe et l'Asie (9).

La première preuve d'une utilisation thérapeutique du cannabis se trouve dans les premiers écrits dont le plus ancien traité pharmacologique de médecine traditionnelle chinoise (connu sous le nom de « *Shen nung pen Ts 'ao king* ») (figure 1) qui daterait de 2700-2800 avant notre ère. Le cannabis y est décrit parmi les 364 drogues de ce recueil, pour ses vertus thérapeutiques dans le traitement des rhumatismes, de la constipation et également pour ses propriétés analgésiques.



Figure 1 : Extrait du *Shen nung pen Ts'ao king*

2. La description botanique de la plante

Le mot « chanvre » est dérivé du latin *cannabis* ainsi les appellations suivantes telles que « chanvre », « cannabis » et « marijuana » font référence à une seule et même espèce qui n'est autre que, *Cannabis Sativa L.* ou « chanvre cultivé ». Le nom *Cannabis Sativa* est attribué pour la première fois à la plante, par Car von Linné en 1753. Il lui attribue la classe des dicotylédones, la famille des cannabinaées et le genre cannabis. L'espèce *Cannabis Sativa*, est subdivisée en plusieurs sous-espèces dont *Cannabis Sativa Sativa*, *Cannabis Sativa Indica* (chanvre indien) et *Cannabis Sativa Ruderalis* (10). Cette classification autour d'une seule

espèce, *Cannabis Sativa*, est celle dite originale, la plus communément admise par les botanistes. Néanmoins certains experts considèrent plus juste de séparer le cannabis en trois espèces différentes ; *C. Sativa*, *C. Indica* et *C. Ruderalis*.

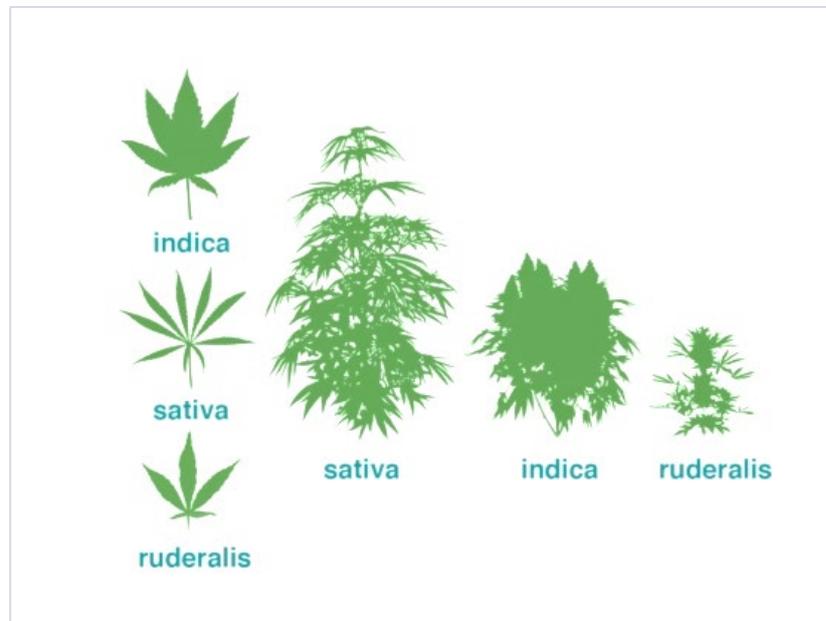


Figure 2 : Différences morphologiques (tailles et feuilles) entre les trois principales sous-espèces de *Cannabis sativa* L. (11)

Selon les botanistes, les variations morphologiques ne sont pas suffisamment significatives et stables pour qu'elles puissent être considérées comme de véritables espèces.

Le chanvre est une plante herbacée, dressée, à forte odeur fait un à deux mètres de hauteur et pouvant atteindre jusqu'à cinq mètres de hauteur. La plante s'érige grâce à une tige dressée qui est parfois raide. Ses fleurs sont caractérisées par une couleur verte et sont divisées en cinq à neuf lobes inégaux dentés.

La plante de cannabis pousse sous la majorité des climats terrestres expliquant sa large répartition géographique. Cette capacité d'adaptation aux divers climats et terrains propres à chaque continent permet de comprendre la variété des sous-espèces attribuées à *Cannabis sativa* L. et par conséquent les différences en termes de propriétés, de morphologies et de biologie de chacune de ces sous-espèces (12).

3. La composition chimique de Cannabis Sativa L. (13), (14)

a. Les cannabinoïdes naturels majoritairement présents dans la plante ; les phytocannabinoïdes

Les cannabinoïdes naturels ou phytocannabinoïdes, sont des molécules d'origine exogènes issues de la plante *Cannabis Sativa L.* et caractérisées par une structure chimique composée de 21 atomes de carbone. Les concentrations en phytocannabinoïdes varient notamment en fonction de l'origine de la plante et de l'espèce. Les phytocannabinoïdes sont au nombre minimum de 70 et ils se fixent sur les récepteurs dit cannabinoïdes présents dans l'organisme humain. Le cadre de cette thèse s'applique aux phytocannabinoïdes produits en concentration significative par la plante et qui sont donc les plus étudiés pour leurs multiples applications thérapeutiques potentielles et pour certaines avérées et reconnues.

i. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), est plus communément dénommé par l'abréviation « *THC* ». Pour note, c'est cette abréviation THC qui sera utilisée dans la suite de la thèse pour désigner le Δ^9 -THC. En médecine, il est aussi dénommé « *dronabinol* » lorsqu'il est issue d'une voie chimique synthétique.

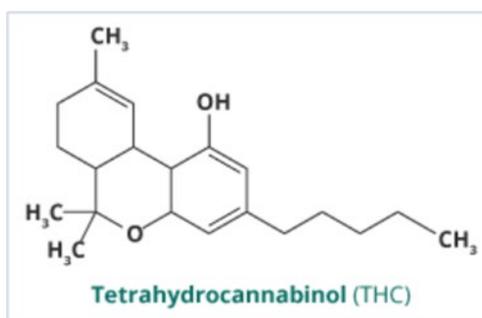


Figure 3 : Molécule de THC (16)

Il s'agit d'une molécule liposoluble (hydrophobe) responsable des effets psychotropes et addictifs du cannabis. Le THC provoque une sensation d'ébriété, altère la vigilance, les capacités psychomotrices, la perception du temps ainsi que la mémorisation. Sa liposolubilité lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique du cerveau et d'agir à la fois en tant que psychostimulant et psycho-dépresseur du système nerveux central (SNC) en se fixant comme agoniste sur les récepteurs CB 1 et CB 2 (détaillés dans la partie IV. Système endocannabinoïde). Cette liposolubilité du THC entraîne une séquestration intense dans les graisses corporelles, qui sont les principaux sites de stockage. Cette pharmacocinétique

explique pourquoi il n'y a pas de lien étroit entre la concentration sanguine en substance active et les effets ressentis. Dans l'organisme le THC est transformé en un métabolite actif le 11-OH-THC qui est formé après l'inhalation ou la prise orale (15). L'élimination du THC et de ses nombreux métabolites dont le principal est le THC-COOH se fait essentiellement dans les selles et dans les urines pendant plusieurs semaines. De ce fait, l'analyse urinaire du THC-COOH constitue l'examen de choix pour confirmer l'abstinence des consommateurs. Tout résultat positif pourra être contrôlé grâce à un dosage sanguin du THC à la recherche d'une exposition récente.

La teneur en THC est dépendante du type de sous-espèces de la plante (*Cannabis Sativa Sativa*, *Cannabis Sativa Indica*, *Cannabis Sativa Ruderalis*) et donc de son origine géographique. L'espèce *Indica* est naturellement plus concentrée en THC que *Ruderalis* qui est presque exempte de THC.

Le spectre des propriétés thérapeutiques attribuées au THC est large. Voici ci-dessous, les propriétés actuellement reconnues suite à de nombreuses évaluations cliniques, en plus des effets psychoactifs (notamment à type de sédation et somnolence) :

- Antiémétique,
- Antispastique,
- Analgésique,
- Antiépileptique,
- Anti-inflammatoire,
- Augmentation de l'appétit chez des patients HIV+ (stade Sida).

ii. Le cannabidiol (CBD)

Il s'agit du deuxième principal composé, après le THC et peut représenter jusqu'à 45% des cannabinoïdes présents dans la plante, *Cannabis Sativa L.*

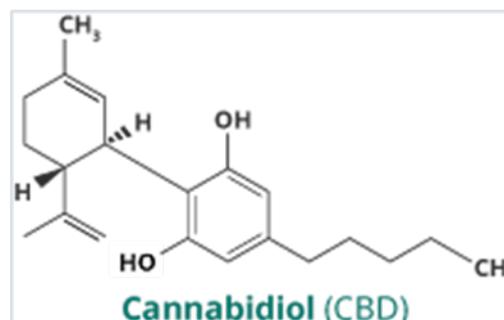


Figure 4 : Molécule de CBD (16)

Généralement les variétés de cannabis pauvres en THC et riches en CBD destinées à un usage industriel s'appellent « chanvre ». L'espèce *Sativa* est plus concentrée en CBD qu'en THC. Depuis sa découverte en 1963 par le Professeur Mechoulam, plus de 1500 publications scientifiques sont répertoriées dont environ la moitié d'entre elles ont été publiées au cours des cinq dernières années. Le CBD n'agit pas ou très peu sur les récepteurs où se fixe le THC, raison pour laquelle ce cannabinoïde suscite l'intérêt de la communauté scientifique et de la population. Le nombre grandissant d'évaluations cliniques menées renforcent les connaissances sur les propriétés antipsychotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, analgésiques et antispasmodiques du CBD. Son action au niveau du SNC en fait ainsi une substance psychoactive à part entière. Les cibles d'action du CBD sont multiples et sont détaillées plus loin.

iii. Le cannabinoïde (CBN)

Le cannabinoïde (CBN), n'est pas présent dans la plante fraîche ni produit directement par celle-ci. La concentration en CBN augmente avec l'exposition à la lumière et à l'air car il est issu de l'oxydation du THC. Il est très légèrement psychoactif et dix fois moins puissant que le THC (17). Le potentiel pharmacologique du CBN n'a pas pour l'instant été suffisamment étudié.

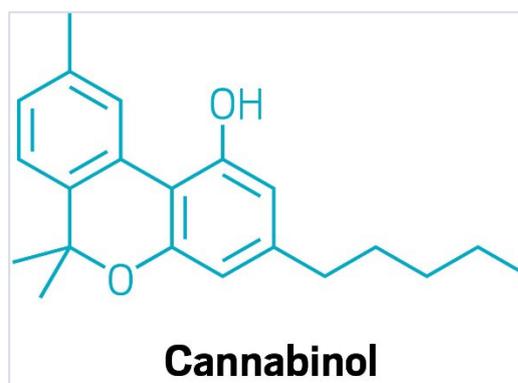


Figure 5 : Molécule de CBN (18)

iv. Les autres cannabinoïdes naturels

Le THC, le CBD et le CBN sont les trois cannabinoïdes présents en concentration significative dans la plante. Les autres cannabinoïdes sont présents qu'en quantités infimes, voire en quantité de traces, c'est pourquoi ils ne sont pas détaillés.

IV. Le système endocannabinoïde (SEC)

Le système endocannabinoïde (SEC), est un ancien système cellulaire de signalisation lipidique ubiquiste, jouant un rôle de régulation important pour le corps humain. Ce vaste réseau cellulaire est impliqué dans plusieurs processus physiologiques (et physiopathologiques) tels que :

- Le développement du système nerveux,
- L'inflammation,
- L'appétit,
- La digestion,
- Le développement osseux,
- Les fonctions immunitaires et cardiovasculaires,
- Le métabolisme et l'homéostasie énergétique,
- L'apprentissage,
- La douleur,
- La reproduction,
- La régulation du stress,
- La mémoire,
- L'état émotionnel,
- L'humeur, etc...

Le SEC est composé à la fois de récepteurs cannabinoïdes, d'endocannabinoïdes (ligands des récepteurs cannabinoïdes), de systèmes de synthèses (avec les enzymes), de transports et de dégradation de ces derniers.

1. Les récepteurs du système endocannabinoïde

Les récepteurs cannabinoïdes qui composent le SEC sont les récepteurs ; CB 1 et CB 2. Ces récepteurs cannabinoïdes sont couplés aux protéines G de type Gi et Go (22) et ils n'interagissent pas avec les mêmes types de protéines G. Le récepteur CB 1 interagit avec deux types de protéines G (Gi et Go) tant dis que le récepteur CB 2, interagit préférentiellement avec la protéine Go, ce qui explique la différence d'action entre ces deux récepteurs.

a. La répartition dans l'organisme

i. *Des récepteurs CB 1*

La répartition des récepteurs CB 1 dans le corps humain est très large puisqu'en effet ils sont principalement localisés au niveau du SNC et dans une moindre mesure au niveau des tissus périphériques (intestin, foie, tissus adipeux, cellules immunitaires) et des voies de la douleur (neurones afférents primaires et de la moelle épinière). Les CB 1 sont présents très tôt dans les phases de l'ontogenèse, notamment dès l'embryogenèse, et semblent jouer un rôle important dans le développement neuronal. Leur quantité augmente sensiblement entre l'adolescence et l'âge adulte (19).

ii. *Des récepteurs CB 2*

La répartition des récepteurs CB 2 dans le corps humain est plus restreinte. Ils sont retrouvés plutôt au niveau des tissus périphériques (rate, amygdales, cellules immunitaires, cellules gliales et neuronales), responsables des fonctions immunitaires (20). Néanmoins à noter que ces récepteurs CB 2 sont retrouvés au niveau de ces tissus périphériques dans une proportion nettement inférieure aux récepteurs CB 1. En conditions normales, la quantité de CB 2 dans le SNC est faible. Avec des conditions pathologiques telles que l'inflammation, les blessures, mais aussi les maladies neurodégénératives, les récepteurs CB 2 peuvent être jusqu'à cent fois plus présents. Ils font donc partie d'un mécanisme de défense du corps humain induit par certaines conditions (19).

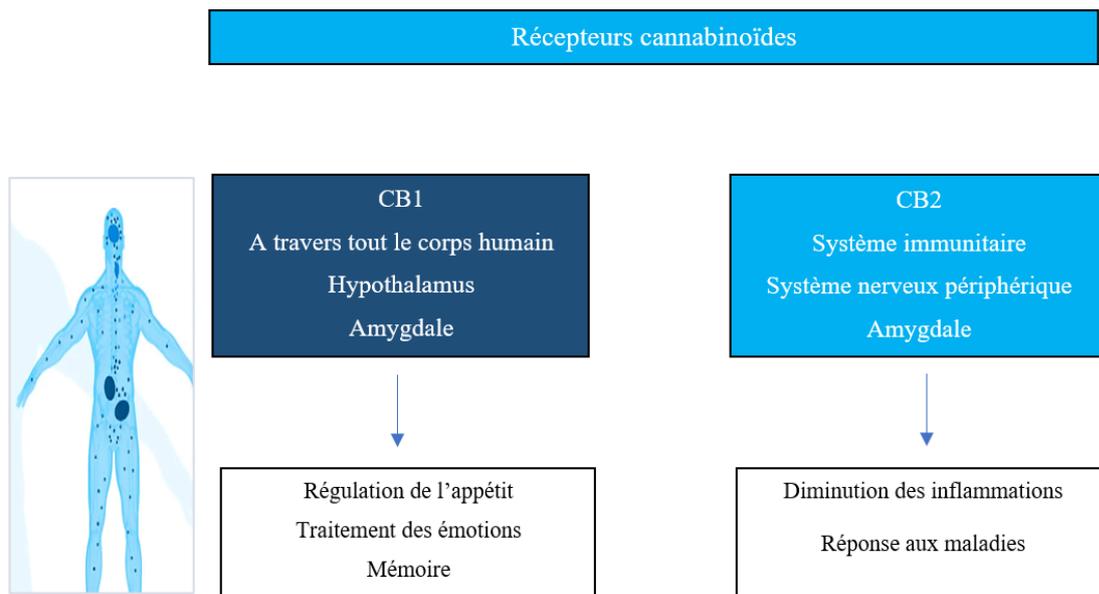


Figure 6 : Répartition des récepteurs cannabinoïdes (CB 1 et CB 2) dans le corps humain (21)

2. L'activation des récepteurs du SEC

a. Par les endocannabinoïdes

L'activation de ce système et donc des récepteurs cannabinoïdes est médié par des molécules endogènes. Il s'agit d'endocannabinoïdes qui sont des dérivés d'acides gras, notamment de l'acide arachidonique. Les deux principaux endocannabinoïdes isolés sont :

- l'anandamide (l'arachidonyléthanolamide), agoniste des récepteurs CB 1,
- le 2-arachidonyl glycérol-2-AG, agoniste à la fois des récepteurs CB 1 et des récepteurs CB 2.

Ces molécules agissent comme neuromodulateurs plutôt que neurotransmetteurs. Du fait de leur nature lipidique ils ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques et sont donc synthétisés « sur demande » (c'est-à-dire en réponse à un potentiel d'action neuronal ou à un autre type de stimulus biologique) à partir de précurseurs phospholipidiques. Ce mode de fonctionnement sur demande permet ainsi d'assurer une signalisation contrôlée des endocannabinoïdes.

b. La cascade de signalisation cellulaire

Les endocannabinoïdes, en se liant aux récepteurs CB 1 et CB 2 (avec des affinités différentes) les activent et déclenchent ainsi de multiples voies de signalisation. Les endocannabinoïdes entraînent principalement trois voies de signalisation intracellulaire :

- 1) **La voie des protéines kinases** ; pour les récepteurs CB 2 principalement l'activation de cette voie conduit à moduler l'expression de certains gènes codant pour des protéines, notamment celles liées aux mécanismes d'inflammation ou d'apoptose cellulaires.
- 2) **La voie de l'adénylate cyclase** ; pour les récepteurs CB 1 principalement, cette voie est inhibée via la protéine Gi entraînant de nombreuses conséquences sur le fonctionnement neuronal.
- 3) **La voie des canaux ioniques** ; pour les CB 1 principalement, la protéine Gi régule la perméabilité des canaux ioniques calciques et potassiques. Comme les CB 2 interagissent plus faiblement avec la protéine Gi, ils entraînent peu ou pas d'effets sur ces canaux ioniques. Par l'inhibition des canaux calciques, la concentration intracellulaire en calcium est diminuée et conduit à une libération diminuée de neurotransmetteurs inhibiteurs et/ou excitateurs dans l'espace synaptique. L'excitabilité des neurones post-synaptiques est donc réduite. La libération des neurotransmetteurs dans l'espace synaptique est régulée par un système de rétrocontrôle.

Cette cascade de signalisation qui combine des signaux à la fois activateurs et inhibiteurs, permet de moduler l'activité synaptique. Les endocannabinoïdes sont synthétisés au niveau des terminaisons post-synaptiques et se répandent vers l'arrière dans la fente synaptique afin de se lier aux récepteurs CB 1 situés sur les terminaisons pré-synaptiques. C'est par ce mécanisme de signalisation rétrograde que la neurotransmission des endocannabinoïdes est finement régulée. Pour présenter le fonctionnement du système endocannabinoïdes il a été choisi de prendre l'exemple des ligands naturels c'est-à-dire les endocannabinoïdes. Toutefois, il faut noter que le ligand peut également être des phytocannabinoïdes (composés issus de la plante) ou des cannabinoïdes synthétiques (composés créés en laboratoire) (22).

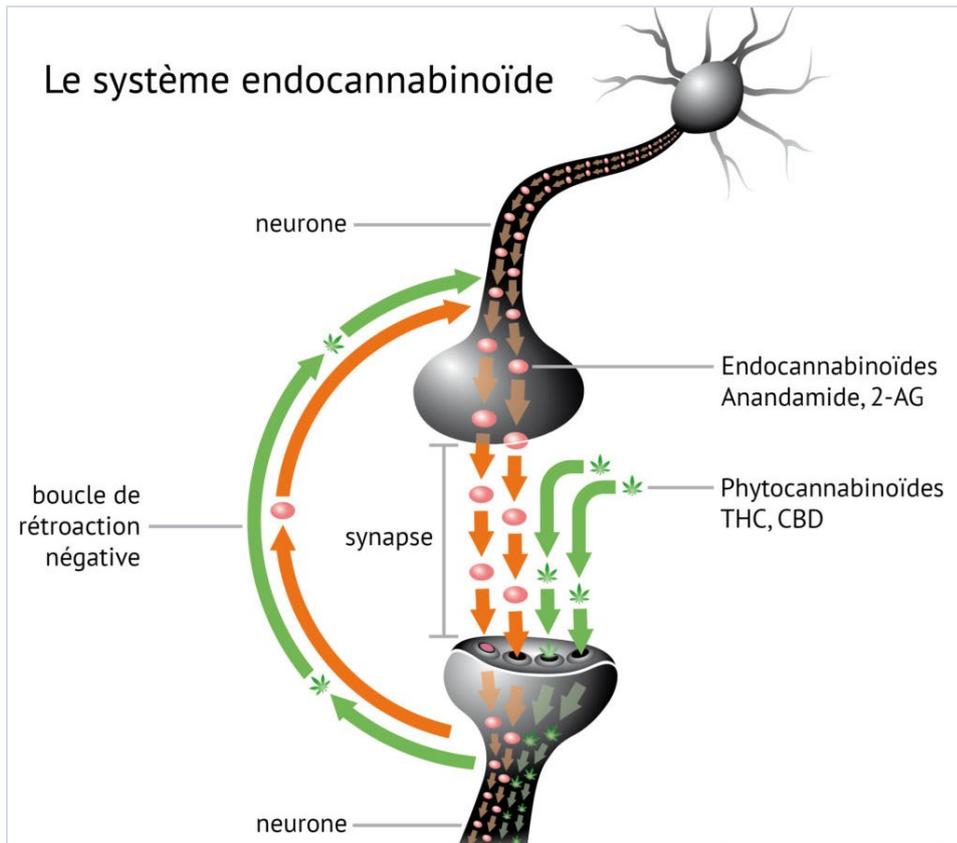


Figure 7 : Le système endocannabinoïde dans le système nerveux (23)

V. Le cannabidiol

1. L'historique de la molécule jusqu'à aujourd'hui (24)

Le CBD est isolé pour la première fois en 1940, à partir d'extrait de la plante, *Cannabis Sativa L.* par une équipe de chercheurs universitaire aux Etats-Unis. Cette première découverte n'est qu'une étape dans la recherche autour du CBD. A la suite de cette découverte, ces mêmes chercheurs publient un article dans lequel ils assurent entre autres que le CBD est très toxique mais qu'il n'exerce pas d'activité psychotrope.

Il a fallu attendre vingt années après cette première découverte pour que la structure chimique exacte du CBD, c'est-à-dire sa stéréochimie, soit identifiée à Jérusalem en 1963 par le chercheur Raphael MECHOULAM. Cette avancée scientifique permet d'ouvrir les recherches sur le profil pharmacologique du CBD. La découverte, dans les années 1990, du système endocannabinoïde a participé à l'accélération de cette recherche. En effet, le nombre de publications scientifiques n'a cessé d'augmenter depuis le début des années 2000. Parallèlement, l'intérêt du grand public pour le CBD s'est également développé.

2. La pharmacologie du CBD

Un nombre important et croissant de publications détaillent les nombreux mécanismes d'action du CBD. Mais tous ces mécanismes d'actions ne sont pas totalement élucidés. Néanmoins il est communément admis que la plupart de ses effets au niveau du SNC, sont dus à une activation du système endocannabinoïde (décrit ci-dessous).

a. Les interactions du CBD le système endocannabinoïde

En tant que ligand exogène des récepteurs CB 1 et CB 2, le CBD agit donc sur le système endocannabinoïde.

i. Sur les niveaux d'endocannabinoïdes

Le CBD bloque la recapture des deux principaux endocannabinoïdes, l'anandamide et le 2-arachidonylglycérol. Il exerce cette activité par l'inhibition de l'enzyme qui dégrade l'anandamide, l'enzyme FAAH (25).

ii. Sur les récepteurs CB 1

Sur les récepteurs CB 1, il agit comme un modulateur allostérique non-compétitif négatif (23) (c'est-à-dire comme un antagoniste non compétitif). Par conséquent, le CBD diminue l'activité de ces récepteurs en bloquant la recapture des deux principaux

endocannabinoïdes (l'anandamide et le 2-arachidonylglycérol). Cette activité d'antagonisme non compétitif soutient l'hypothèse que le CBD peut diminuer les effets indésirables du THC. En effet, en se liant aux récepteurs CB 1 et CB 2 le CBD diminue la capacité des agonistes comme le THC de s'y lier.

iii. Sur les récepteurs CB 2

Sur les récepteurs CB 2, le CBD agit comme un agoniste inverse (c'est-à-dire comme un antagoniste) (27). Cet effet d'antagonisme sur les récepteurs CB 2 bloque ou inhibe potentiellement la migration des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules microgliales et les neutrophiles, et diminue donc l'inflammation (1).

Récepteurs	Actions	Résultats pharmacologiques potentiels
CB 1	Modulateur allostérique non-compétitif négatif (Antagoniste non compétitif)	Atténuation des troubles de l'apprentissage, de la mémoire, des effets hypothermiques et psychotiques induits par le THC
CB 2	Agoniste inverse (Antagoniste)	Effets anti-inflammatoires

Tableau 1 : Actions du CBD sur les récepteurs CB 1 et 2 et impacts pharmacologiques potentiels

b. Les interactions du CBD avec d'autres systèmes de signalisation (28)

Le CBD module et cible d'autres systèmes de signalisation endogènes par différents mécanismes :

- Activité d'agoniste au niveau du récepteur sérotoninergique (5-HT1a),
- Activité d'agoniste au niveau des récepteurs vanilloïdes (TPVR-1) de la douleur,
- Activité d'antagoniste du récepteur orphelin couplé à protéine G (GPR55),
- ...

Ces diverses cibles pharmacologiques entraînent une large gamme d'actions pharmacologiques et donc de potentiels intérêts thérapeutiques pour le CBD.

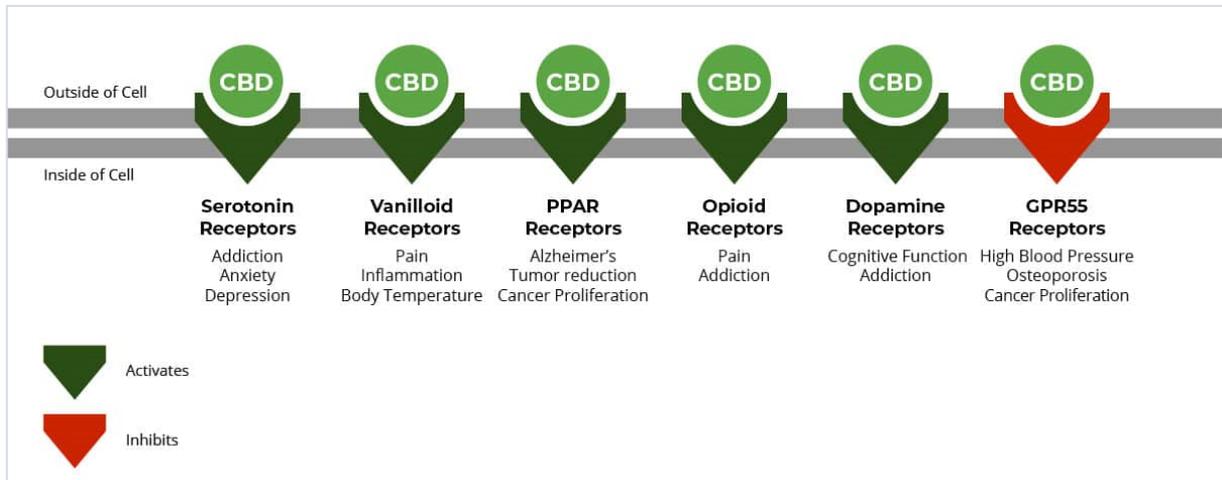


Figure 8 : Fixation et activité du CBD sur différents récepteurs (29)

3. La pharmacocinétique du CBD (30,31)

a. L'absorption

La quantité de CBD et la vitesse à laquelle il rejoint la circulation sanguine, c'est-à-dire la biodisponibilité orale, est très faible et variable. Elle est estimée à environ 6%. Parce que le CBD est lipophile et donc peu soluble dans l'eau, l'ingestion ne permet pas une absorption optimale. Le CBD absorbé subit un métabolisme de premier passage digestif et hépatique causant cette faible biodisponibilité (31,32). Ainsi une formulation de type huileuse permet d'obtenir une biodisponibilité plus importante par l'augmentation de la vitesse et de la quantité absorbée de CBD. Cette augmentation d'absorption du CBD avec un corps gras s'explique par la formation de micelles dans l'intestin grêle par le mélange de sels biliaires et d'acides gras (issus d'un repas riche en graisses ou d'une formation à base d'huile). Les micelles ont pour rôle de transporter le CBD dans les cellules épithéliales intestinales et dans la circulation porte (33). Un repas riche en graisses (ou calories) entraîne une multiplication par 5 de la concentration plasmatique maximale par l'aire sous la courbe du CBD, c'est-à-dire la quantité et le temps passé dans la circulation sanguine (34). De la même façon la prise concomitante d'alcool entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique du CBD. La concentration

plasmatique du CBD augmente donc proportionnellement à la dose chez des individus ayant pris un repas.

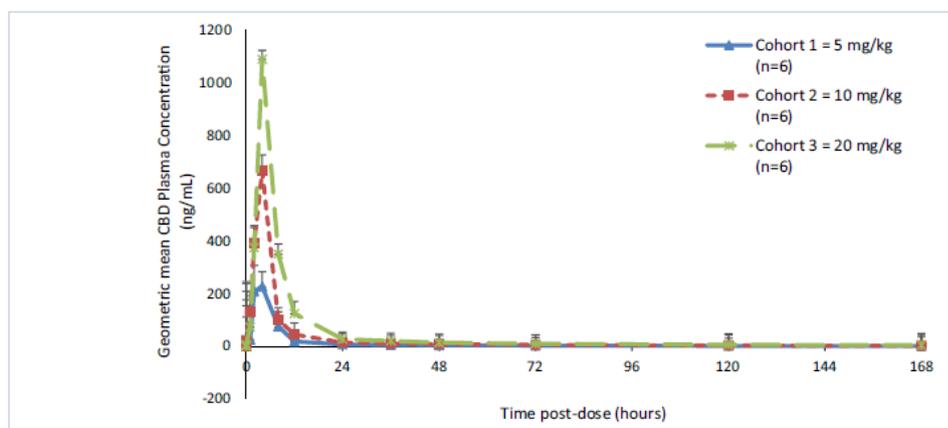


Figure 9 : Mesure de la concentration plasmatique issue de trois cohortes de patients après administration orale de différents dosages de CBD (35)

Néanmoins, il semble qu'en condition de jeûne l'absorption du CBD est saturable. En effet, l'exposition plasmatique augmente moins rapidement que la dose après l'administration de dose unique variant de 750 à 6000 mg (équivalent à 10-85 mg/kg pour un adulte pesant 70 kg). La concentration plasmatique du CBD décroît très rapidement et s'ensuit d'une augmentation de la concentration au niveau des tissus. La lipophilie du CBD et donc le phénomène de stockage au niveau du tissu adipeux explique le possible phénomène de relargage plasmatique pouvant survenir ultérieurement. Ainsi cette pharmacocinétique de type non linéaire du CBD permet d'expliquer l'absence de lien entre la concentration sanguine en CBD et ses effets.

Les différents effets (anti-inflammatoire, analgésique, anti émétique, anti psychotique, anti ischémique, anxiolytique, anti épileptique) suivent une courbe dose-réponse en forme de cloche suggérant que la dose est un facteur clé dans la pharmacologie du CBD.

b. La distribution

La distribution tissulaire du CBD dépend principalement de ses propriétés physico-chimiques. En effet, sa lipophilie lui permet de rentrer directement dans les cellules sans l'intervention de transporteurs spécifiques. Le CBD pénètre rapidement dans les tissus hautement vascularisés tels que le cœur, le foie, les poumons, le jéjunum, les reins, la rate et le cerveau. Le volume de distribution du CBD est élevé avec un volume moyen de 32 L/kg en raison de sa lipophilie (32,36).

c. Le métabolisme

Le CBD est largement métabolisé au niveau du foie par l'intervention d'enzymes de la famille des cytochromes (CYP) 450 (dont les isoformes sont le CYP2C19 et le CYP3A4) et des glucuronyl-transférases (UGT). Il s'agit du métabolisme de phase I. Les études menées chez les sujets sains n'ont pas montré de différences majeures en termes d'exposition plasmatique entre les différents profils de métaboliseurs (intermédiaires, rapides et ultra-rapides du CYP2C19). Au niveau du foie, le CBD peut causer des interactions médicamenteuses par l'inhibition de l'expression de la glycoprotéine-P. Le CBD peut également affecter l'activité de plusieurs autres enzymes CYP telles que la 2D6, la 2C9 et la 3A4, et donc causer des interactions supplémentaires avec des médicaments tels que les anti épileptiques et anti psychotiques (37,38).

Le métabolisme de phase I, transforme le CBD en son métabolite actif le 7-OH-CBD. Puis il subit un métabolisme de phase II par les UGT et est excrété dans les fèces (31). Le CBD n'est pas transformé en THC dans l'organisme.

d. L'élimination

La demi-vie moyenne d'élimination du CBD c'est-à-dire le temps qu'il met pour perdre de moitié son activité pharmacologique, est de 70 h (3 jours). Quel que soit la voie d'administration, son élimination totale est très lente, environ 2 à 3 semaines sont nécessaires pour éliminer complètement le CBD (30). Néanmoins, les données de la littérature soulignent une variation inter-individuelle de la demi-vie du CBD. Sa demi-vie varie de 2 à 50 jours selon les individus après une prise orale quotidienne (39).

Il est essentiellement éliminé par le métabolisme au niveau du foie et des intestins pour être ensuite excrété principalement dans les selles (65 % à 80 %) et à un moindre degré par voie urinaire. La clairance rénale du CBD est mineure et n'interagit pas avec les principaux transporteurs rénaux, ainsi le risque d'interactions médicamenteuses à ce niveau est réduit.

4. Le profil toxicologique du CBD

Le CBD est régulièrement associé voir même confondu avec le THC parce qu'ils sont issus tous les deux de la même plante, *Cannabis Sativa L.*. Pourtant, à la différence du THC le CBD entraîne moins d'effets secondaires (40). Cette observation est désormais admise par la communauté scientifique (28).

Les résultats d'études cliniques tendent à mettre en avant une bonne tolérance du CBD chez l'homme à moyen terme et à haute dose (40,41). Néanmoins, il est important de noter que chaque étude a un protocole spécifique avec des dosages et des voies d'administration différents.

Voies d'administrations	Dosages	Fréquences d'administration	Biodisponibilités	Effets indésirables
Intraveineuse	5-30 mg	Unique	100% (5-10 mg)	Pas d'effets indésirables observés
Orale	50 – 1500 mg	Chronique (plusieurs mois)	8% (4-96 mg)	Somnolence
Inhalation	50 mg	Unique	20% (10 mg)	Irritation subjective des voies respiratoires

Tableau 2 : Synthèse des différents schémas d'administrations de CBD et des effets indésirables associés issus de la littérature (42)

Les effets indésirables observés suite à l'administration de CBD sont une somnolence ainsi qu'une irritation des voies respiratoires. A noter que ces effets indésirables sont observés à un dosage en CBD supérieur ou égal à 50 mg et jusqu'à 1500 mg.

Concernant le risque de développement d'une dépendance ou d'un abus avec le CBD, il semble que celui-ci soit quasiment inexistant en comparaison au THC (43). Néanmoins ce potentiel addictogène du CBD reste insuffisamment évalué pour le moment pour pouvoir écarter tout risque d'addiction.

Cependant, il convient d'appréhender ces données en tenant compte de la qualité du produit, celle-ci pouvant être variable en fonction de sa provenance et du respect ou non des réglementations en vigueur (les différentes réglementations sont présentées en partie 5).

5. Le statut réglementaire du CBD

A la différence du THC, le statut réglementaire du CBD est très variable selon les pays et évolue rapidement depuis ces dernières années. Les préparations contenant du CBD disponibles en vente libre sont souvent dénommées "*huiles de cannabis*". Ces préparations peuvent être achetées dans différents magasins commercialisant notamment des produits de santé et/ou des pharmacies et sont soumises à diverses lois et réglementations en fonction des pays.

a. En Europe et au Royaume-Uni

Le cadre juridique de l'UE pour les médicaments à usage humain autorisés est établi par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil et ses modifications (44). Tous les médicaments à base de cannabinoïdes qui passent la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent être commercialisés dans tous les États membres de l'UE et prescrits par des médecins selon leurs indications et posologies approuvées.

Selon l'article 3, la directive 2001/83/CE ne s'applique pas aux préparations magistrales ni aux préparations officinales et laisse leur réglementation aux juridictions des États membres, qui peuvent inclure une large gamme de produits contenant des cannabinoïdes. Dans la plupart des pays de l'UE, cette exemption permet aux pharmaciens de faire des préparations magistrales à utiliser conformément à une prescription médicale spécifiée pour un seul patient. Elle permet également la production de lots plus importants (c'est-à-dire de préparations officinales, dites stocks ou préparations standardisées) conformément à la pharmacopée nationale et/ou aux formulaires nationaux. Il n'existe donc pas d'harmonisation européenne pour les préparations magistrales ou standardisées à base de cannabis à usage médical. Il n'existe pas non plus d'harmonisation européenne sur l'usage des produits à base de CBD.

Au sein de l'UE et au Royaume-Uni, l'huile de CBD est classée comme « *nouvel aliment* » depuis janvier 2019 (45). Les nouveaux aliments sont définis comme des aliments n'ayant pas été largement consommés par les citoyens de l'UE avant le 15 mai 1997. Ils sont soumis à une réglementation et ne peuvent pas faire la publicité d'avantages médicaux. D'après le Règlement UE 2015/2283 (46) sur les « *nouveaux aliments* », tout extrait de *Cannabis Sativa L.* ainsi que tout produit contenant du CBD synthétique ou non, ajouté comme ingrédient à une préparation doit être considéré comme un « *nouvel aliment* ». L'UE exige également que les quantités de THC dans ces produits soient inférieures à 0,2 % (47).

De plus, conformément au Règlement UE n° 1223/2009 (48) relatif aux produits cosmétiques, les autres produits dérivés du cannabis et contenant du CBD peuvent être utilisés dans les cosmétiques à condition :

- D'être « *sans danger pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions d'utilisation préalablement définies* »,
- De ne pas contenir de substances décrites à l'annexe II du Règlement,
- D'être « *obtenus à partir de cannabis, de la résine de cannabis, de la teinture de cannabis provenant uniquement des graines et des feuilles* ».

Malgré ces Règlements européens, le rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies rendu en 2019, souligne les divergences réglementaires européennes entre les différents états membres. Certains pays de l'UE considèrent les produits à faible teneur en THC comme pouvant donner lieu à des sanctions d'ordre pénales. D'autres pays européens considèrent ces produits comme médicaments ne pouvant donc pas être vendus sans AMM, et quelques autres pays européens les classent dans une autre catégorie ne nécessitant pas d'AMM (49). L'obtention d'une AMM donne ainsi à ces produits une place en pharmacothérapie dans les Etats membres de l'UE.

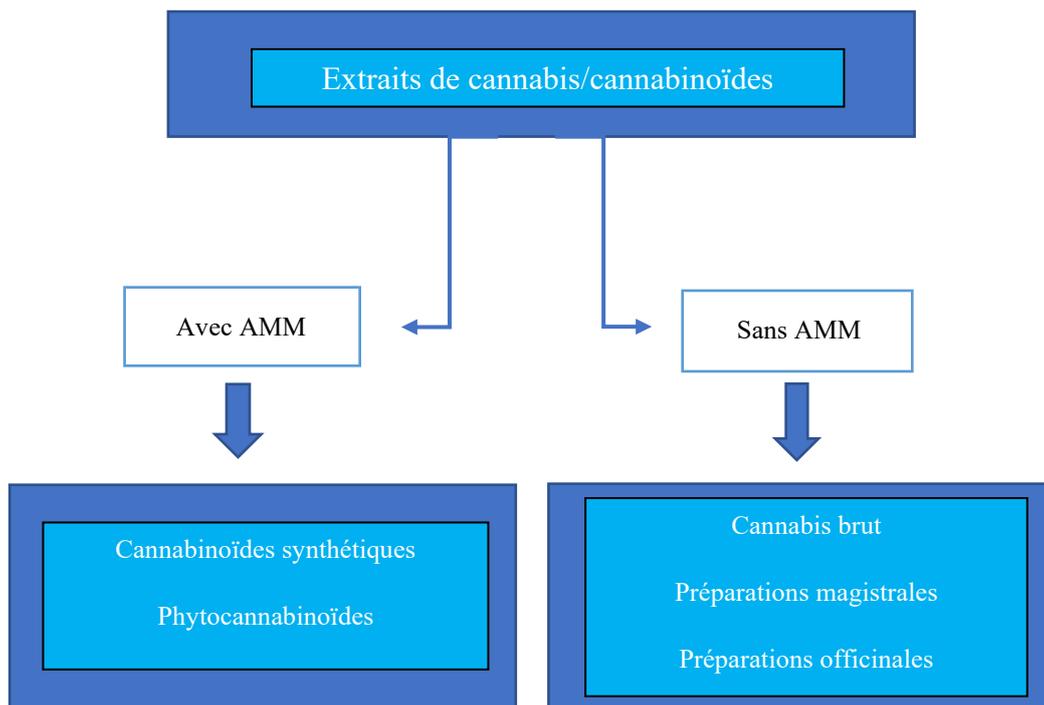


Figure 10 : Les différents statuts réglementaires et formulations des produits extraits de cannabis/cannabinoïdes disponibles au sein de l’UE

En France, pour ce qui concerne la commercialisation d’herbe ou de résine contenant du THC, la prohibition juridique est claire et de fait incontestable. La situation juridique demeure bien moins claire lorsqu’il s’agit du CBD. En effet, la législation pour le CBD et notamment sa commercialisation ainsi que sa distribution, alimente un débat complexe et persistant. Ce débat porte notamment sur les nombreux sites sur lesquels le CBD est vendu sous de multiples formes (huiles, crèmes, herbes, ...) au grand public. S’ajoute à ce débat, les nombreuses boutiques florissantes dans les villes françaises, renforçant ainsi cette impression de légalité dans l’esprit du grand public. L’article 1^{er} de l’arrêté du 22 août 1990 du Code de la Santé Publique (CSP) (50), limite la culture, l’importation et l’utilisation commerciale et industrielle du chanvre dans plusieurs domaines (le textile, la papeterie, la cosmétique, l’alimentation humaine, etc...) uniquement aux fibres et graines de la plante. Ainsi par l’interprétation de cet arrêté, l’importation et la commercialisation d’huile de CBD est interdite. De plus, ce même arrêté, précise les trois conditions cumulatives à remplir, pour que tout produit obtenu, à partir de la plante *Cannabis Sativa L.*, soit autorisé par dérogation :

1. La variété de chanvre doit être inscrite sur la liste de l'article R.5132-86 du CSP,
2. Seules certaines parties de la plante sont autorisées telles que les graines et fibres ; l'utilisation des fleurs est interdite*,
3. La teneur en THC de la plante doit être inférieure à 0,2%** et la présence de THC quel que soit son taux dans le produit fini, est interdite.

*La publication d'un nouvel arrêté le 30 décembre 2021, élargit l'utilisation industrielle du chanvre à toutes les parties de la plante, jusqu'alors limitée aux fibres et graines. Ce même arrêté prévoyait initialement l'interdiction de la vente aux consommateurs des fleurs et feuilles brutes de chanvre. Cette interdiction est finalement suspendue jusqu'à ce que le Conseil d'Etat se prononce définitivement sur la légalité de l'arrêté contesté.

**La publication d'un nouvel arrêté le 30 décembre 2021, modifie la teneur maximale en THC qui passe de 0,2 % à 0,3 %. Cette valeur maximale s'applique également au produit fini et non plus seulement à la plante (jusqu-là les produits finis ne pouvaient pas contenir de THC).

Par ailleurs, les seuls compléments alimentaires contenant du CBD pouvant être commercialisés, car non considérés comme « Novel food » ou « nouvel aliment » sont les graines, les huiles de graines, la farine de graine et les graines dégraissées. Le CBD peut faire l'objet de publicité uniquement s'il répond à la réglementation des médicaments et donc s'il dispose d'une AMM (51,52). La question concernant la légalité des sites internet et des boutiques proposant de tels produits en France se pose. C'est dans ce contexte que plusieurs affaires ont été jugées et notamment le procès de la société KANAVAPE en 2018 porté devant la Cour de Justice Européenne (CJUE) et dont l'arrêt a été rendu le 19 novembre 2020 par la CJUE. Cette affaire C-663/18, dite Kanavape, porte sur la conformité au droit de l'UE de l'article 1^{er} de l'arrêté du 22 août 1990, interdisant l'importation et la commercialisation de toutes autres formes que les fibres et les graines pouvant être obtenues à partir du chanvre. La CJUE a donc interprété le droit de l'Union et considère qu'en l'état des connaissances scientifiques et que sur la base des conventions internationales en vigueur, le CBD ne peut être considéré comme un produit stupéfiant. Plus particulièrement, le CBD n'est pas mentionné dans les deux conventions des Nations unies sur les substances psychotropes et stupéfiantes. Toujours selon la CJUE, la libre circulation des marchandises est applicable à ce produit, et que par conséquent une mesure nationale interdisant la commercialisation du CBD, issu de la plante entière, constitue une entrave aux dispositions relatives à la libre circulation. Cependant, elle

ajoute qu'une telle mesure peut être justifiée si elle est nécessaire et proportionnée dans un objectif de protection de la santé publique.

Finalement, même si la Cour ne tranche pas sur le litige national, il appartient à la juridiction nationale de résoudre l'affaire conformément à la décision de la Cour. Ce jugement pourrait avoir un impact notable sur la commercialisation sur CBD en Europe, en obligeant les pays membres à revoir leurs restrictions quant à la circulation dans l'UE des produits dérivés du chanvre et conformément au principe de libre circulation des marchandises au sein de l'UE.

Devant cet arrêt les autorités françaises rappellent que les produits contenant du CBD sont soumis au respect des dispositions législatives suivantes :

- Ils ne peuvent revendiquer des allégations thérapeutiques sauf autorisation comme médicament par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou par la Commission européenne,
- Les publicités pour les produits contenant du CBD ne doivent pas entretenir de confusion entre le cannabis et le CBD, la promotion du cannabis étant interdite.

Les autorités françaises concluent sur la nécessité d'élaborer une approche commune au niveau européen des produits à base de CBD. Cette intervention de la CJUE devrait ainsi contribuer à l'évolution de la législation française autour du CBD.

b. Aux Etats-Unis

Le cannabis est apparu dans la pharmacopée des États-Unis d'Amérique (USA) de 1851 à 1942 en référence à son utilisation comme analgésique, hypnotique et anticonvulsivant. Malgré cela, la plupart des États ont interdit le cannabis au début du XX^{ème} siècle, et le gouvernement fédéral a emboîté le pas en 1937. La Convention unique et les amendements ultérieurs ont créé un système de contrôle pour plusieurs substances dont le cannabis, et les parties criminalisant la possession de ces drogues.

Aux USA, le statut réglementaire d'une substance est sous contrôle d'une loi fédérale dite « *la Loi sur les substances contrôlées* » ou le « *Controlled Substances Act (CSA)* ». Cette loi est inscrite dans le Code des Etats-Unis depuis 1970. En vertu de la CSA, le cannabis est devenu l'une des drogues les plus réglementée de la loi américaine. Elle classe les substances contrôlées en 5 catégories permettant de réglementer ou prohiber la production, la distribution, la dispensation ou la possession d'une substance. La CSA a placé le cannabis (« *marihuana* » dans le langage réglementaire) à l'annexe I, signifiant que le cannabis :

- Présente un potentiel élevé d'abus (attribuable en grande partie aux effets psychoactifs et psychotropes du THC que peuvent contenir le cannabis et le chanvre),
- Ne fait l'objet d'aucune utilisation médicale (était) acceptée dans le traitement aux USA (ce n'est plus le cas actuellement),
- Présente un manque de sécurité pour une utilisation sous surveillance médicale.

La modification de cette liste peut être entreprise par le Congrès ou le procureur général sous recommandation du secrétaire à la Santé. L'annexe I liste également d'autres drogues telles qu'une variété d'opiacés puissants, l'héroïne, les hallucinogènes (par exemple, le LSD) et, à depuis 2012, plusieurs nouvelles drogues illicites synthétiques, y compris les cannabinoïdes synthétiques (parfois appelés « K2 » ou « épice »). Le CBD extrait de souches de cannabis autres que le chanvre reste une substance contrôlée de l'annexe I du CSA (53). Ce point a conduit à un intérêt croissant quant à l'utilisation de la chimie afin de produire du CBD synthétique puisque le CBD seul n'est pas identifié dans la CSA. Peu de temps après la promulgation de la CSA, une dizaine d'États ont réduit leurs sanctions pénales pour possession de cannabis. En 1996, la Californie est devenue le premier État à légaliser le cannabis à usage médical puis 7 autres États ont emboîté le pas en 2000.

C'est la loi agricole « *Farm Bill* » en décembre 2018, qui a participé à accélérer l'évolution du statut du CBD aux USA. Elle retire définitivement le chanvre de la liste du CSA et rend ainsi légal la culture du chanvre industriel et du CBD, sous réserve d'un taux de THC inférieur à 0,3%. Pour rappel, le CBD peut être dérivé à la fois de la plante *Cannabis Sativa L.* et du chanvre. Cette loi ne renseigne pas sur la façon dont le CBD peut être commercialisé et maintient le rôle de la Food and Drug Administration (FDA) pour le contrôle du chanvre et d'autres produits dérivés du cannabis y compris le CBD. Par ailleurs, cette nouvelle réglementation qui laisse une interprétation libre quant à la commercialisation du chanvre et du cannabis, a conduit à l'abondance de nouveaux produits avec des allégations médicales non fondées sur le marché. Le 16 juin 2019, soit un peu moins d'un an plus tard après l'adoption de cette loi agricole, la FDA publie un rapport dans lequel elle reconnaît l'intérêt grandissant du public pour les composés à base de dérivés de cannabis. La FDA exprime sa préoccupation face à une augmentation exponentielle de la population à ce type de produits illégaux, en déclarant que « *les allégations thérapeutiques non fondées [sont] une violation de la loi [et] peuvent mettre les patients en danger* » (54). Entre 2015 et 2019, la FDA a envoyé plusieurs alertes par courriels aux entreprises commercialisant des produits contenant du CBD comme médicaments

ou compléments alimentaires sans autorisation au préalable (55). Toutefois, aucune autre mesure majeure n'a été prise, peut-être par manque de données disponibles permettant de justifier des mesures plus strictes. Lors d'un témoignage au Congrès, le commissaire de la FDA a déclaré que l'agence prendrait des mesures plus fortes et de plus grande envergure si les patients souffrant d'affections pouvant être diagnostiqués utilisaient du CBD comme substitut ou complément aux thérapies approuvées (56).

Selon l'article 201 de la « *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* » (57), les produits à base de CBD sont exclus de la définition de compléments alimentaires. Seuls les ingrédients tels que les graines décortiquées, les poudres de protéine, les huiles de graines, de chanvre provenant de parties de la plante et ne contenant pas de CBD peuvent être commercialisés comme compléments alimentaires ou être ajoutés à des aliments. En ce qui concerne la présence de CBD dans les cosmétiques, aucune réglementation n'est définie à ce jour (25).

Finalement, la loi agricole Farm Bill n'a pas de pouvoir sur les programmes des différents Etats puisque l'amendement « *Rohrabacher-Farr* », en vigueur depuis 2014, permet aux Etats d'appliquer leurs propres lois quant à l'utilisation notamment de cannabis thérapeutique et sous réserve que les produits ne soient pas acheminés ni échangés entre les différents Etats. Le statut réglementaire des produits à base de cannabis et de CBD est donc variable selon les Etats. À la fin de 2018, 20 États ont décriminalisé la possession de petites quantités de cannabis, 15 États ont légalisé des formes limitées de cannabis médical (par exemple, des produits à forte teneur en CBD et à faible teneur en THC), 33 États ont entièrement légalisé le cannabis médical et 10 États ont légalisé la consommation de cannabis par les adultes. En 2019, seuls 4 États (Idaho, Kansas, Nebraska et Dakota du Sud) interdisent totalement le cannabis (58).

Comme en Europe, la loi fédérale américaine autour du cannabis et donc du CBD est complexe, variable et évolutive. Néanmoins, il est à noter qu'actuellement, la FDA ne recommande pas l'utilisation de produits contenant du CBD n'ayant pas d'autorisation préalable de la FDA (59). La commercialisation de produits contenant CBD avec des allégations médicales non prouvées est interdite.

Etats	Marijuana légalisée pour usage médicale*	Décriminalisation de la marijuana	CBD**
Alabama	Non	Non	Oui
Alaska	Oui	Oui	Oui
Arizona	Oui	Non	Oui
Arkansas	Oui	Non	Oui
Californie	Oui	Oui	Oui
Colorado	Oui	Oui	Oui
Connecticut	Oui	Oui	Oui
Delaware	Oui	Oui	Oui
Floride	Oui	Non	Oui
Georgie	Non	Non	Oui
Hawaii	Oui	Oui	Oui
Idaho	Non	Non	Oui (EPIDYOLEX® uniquement)
Illinois	Oui	Oui	Oui
Indiana	Non	Non	Oui
Iowa	Non	Non	Oui
Kansas	Non	Non	Oui
Kentucky	Non	Non	Oui
Louisiane	Oui	Non	Oui
Maine	Oui	Oui	Oui
Maryland	Oui	Oui	Oui
Massachusetts	Oui	Oui	Oui
Michigan	Oui	Oui	Oui
Minnesota	Oui	Oui	Oui
Mississippi	Non	Oui	Oui
Missouri	Oui	Oui	Oui
Montana	Oui	Non	Oui
Nebraska	Non	Oui	Non
Nevada	Oui	Oui	Oui
New Hampshire	Oui	Oui	Oui
New Jersey	Oui	Non	Oui
New Mexico	Oui	Oui	Oui
New York	Oui	Oui	Oui
Caroline du Nord	Non	Oui	Oui
Dakota du Nord	Oui	Oui	Oui
Ohio	Oui	Oui	Oui
Oklahoma	Oui	Oui	Oui
Oregon	Oui	Oui	Oui
Pennsylvanie	Oui	Non	Oui
Rhode Island	Oui	Oui	Oui
Caroline du Sud	Non	Non	Oui
Dakota du Sud	Non	Non	Oui
Tennessee	Non	Non	Oui
Texas	Non	Non	Oui
Utah	Oui	Non	Oui
Vermont	Oui	Oui	Oui
Virginie	Non	Oui	Oui
Washington	Oui	Oui	Oui
Virginie-Occidentale	Oui	Non	Oui
Wisconsin	Non	Non	Oui
Wyoming	Non	Non	Oui
Washington D.C	Oui	Oui	Oui
American Samoa	Non	Non	Non
Guam	Oui	Oui	Oui
Iles Mariannes du Nord	Oui	Oui	Oui
Puerto Rico	Oui	Non	Oui
Iles vierges des Etats-Unis	Oui	Oui	Oui

* Le CBD est inclus

**Le CBD issu du chanvre

Tableau 3 : Les différents statuts réglementaires de la marijuana et du CBD aux Etats-Unis (60)

c. Dans le reste du monde

En Uruguay, en Géorgie et au Canada la consommation de cannabis à des fins récréatives est légale. Dans ces pays, les consommateurs peuvent acheter dans les dispensaires de cannabis des souches de cannabis à forte teneur en CBD et à faible teneur en THC.

Au Canada, l'usage du cannabis récréatif et médical est légalisé depuis 2018. Cette légalisation a permis au CBD de devenir un produit commercial populaire, et donc de plus en plus utilisé à des fins thérapeutiques. Néanmoins, les produits contenant du CBD sont soumis à des réglementations spécifiques concernant la production, la teneur en THC, l'étiquetage et l'emballage (61).

	Cannabis comestible (à manger/boire)	Extrait de cannabis (à ingérer)	Extrait de cannabis (à inhaler)	Cannabis topique (peau, cheveux, ongles)
Limite autorisé en THC	10 mg de THC par produit	10 mg de THC par unité 1000 mg par paquet	1000 mg de THC par paquet	1000 mg de THC par paquet
Règlementation applicable au produit	Pas d'ajout de vitamines, de minéraux, Pas de nicotine ou d'alcool L'ajout de caféine est limité	Pas d'ajout de vitamines, de minéraux, de sucres, de colorants, d'édulcorants Pas de nicotine, ni de caféine	Pas d'ajout de vitamines, de minéraux, de sucres, de colorants, ni d'édulcorants Pas de nicotine, ni de caféine, ni d'alcool	Pas de nicotine, ni d'alcool Uniquement pour usage sur la peau, les cheveux et les ongles Pas dédié à un usage pour les yeux ou sur une peau endommagée/abîmée
Conditionnement	Résistant aux enfants Simple	Résistant aux enfants Simple Contenance maximale de 90 mL pour les liquides > 3% THC Doit contenir un dispositif approprié si liquide et ne pas être en forme unitaire Contenance maximale de 7.5 g pour les extraits > 3% THC	Résistant aux enfants Simple Contenance maximale de 90 mL pour les liquides > 3% THC Contenance maximale de 7.5 g pour les extraits > 3% THC	Résistant aux enfants Simple
Étiquetage/ Notice	Un symbole standardisé indiquant la présence de THC Message d'avertissement relatif à la santé Quantité THC/CBD indiquée Equivalent en cannabis sec pour déterminer la limite de possession Liste des ingrédients (allergènes) Tableau des valeurs nutritives	Un symbole standardisé indiquant la présence de THC Message d'avertissement relatif à la santé Quantité THC/CBD indiquée Equivalent en cannabis sec pour déterminer la limite de possession Liste des ingrédients (allergènes) Usage prévu	Un symbole standardisé indiquant la présence de THC (et directement sur les accessoires telles que les cartouches pour vapotage) Message d'avertissement relatif à la santé Quantité THC/CBD indiquée Equivalent en cannabis sec pour déterminer la limite de possession Liste des ingrédients (allergènes) Usage prévu	Un symbole standardisé indiquant la présence de THC Message d'avertissement relatif à la santé Quantité THC/CBD indiquée Equivalent en cannabis sec pour déterminer la limite de possession Liste des ingrédients Usage prévu
Autres	Ne doit pas attirer les adolescents Ne doit pas contenir des allégations de santé, nutritionnelles ni cosmétiques Pas d'éléments qui pourraient associer le produit aux boissons alcoolisées, tabac, ou produits de vapotage	Ne doit pas attirer les enfants Ne doit pas contenir des allégations de santé, ni cosmétiques Pas d'éléments qui pourraient associer le produit aux boissons alcoolisées, tabac, ou produits de vapotage	Ne doit pas attirer les adolescents Ne doit pas contenir des allégations de santé, ni cosmétiques Pas d'éléments qui pourraient associer le produit aux boissons alcoolisées, tabac, ou produits de vapotage	Ne doit pas attirer les adolescents Ne doit pas contenir des allégations de santé, ni cosmétiques Pas d'éléments qui pourraient associer le produit aux boissons alcoolisées, tabac, ou produits de vapotage

Tableau 4: Régulation canadienne des produits extraits de Cannabis (61)

Pour que les vendeurs puissent présenter leurs produits avec des allégations médicales, la loi impose une autorisation préalable de l'Agence de Santé Publique Canadienne, comme aux USA. Au Canada, il existe trois produits approuvés contenant du cannabis (SATIVEX®, MARINOL® et le cannabinoïde synthétique NABILONE®) (62). Depuis MARINOL® a été retiré du marché.

La Suède interdit la vente de tout produit contenant du THC. En Slovaquie, tous les produits contenant du CBD sont illégaux.

En Australie et en Nouvelle-Zélande, les produits contenant du CBD ne sont pas disponibles en vente libre comme suppléments car ils nécessitent une ordonnance. En Australie, pour que les produits à base de chanvre soient légaux, ils doivent contenir des concentrations minimales de CBD (inférieure à 75 mg/kg) et de THC (inférieure à 50 mg/kg) (63,64).

En Suisse, depuis 2017, la culture et la commercialisation de CBD sont autorisées. Pour cela, il faut que le produit final ne contienne pas plus d'1% de THC. Cela représente plus de trois fois la teneur en THC autorisée (inférieure à 0,2%) dans les autres pays européens. Dès lors qu'un producteur débute une culture de chanvre, il est soumis à un autocontrôle et doit fournir à l'Office fédéral de la santé publique un rapport de laboratoire qui atteste d'un taux de THC inférieur à 1% dans ses plantes (65).

Pour conclure sur cette partie réglementaire, le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2018, souligne l'absence de propriétés psychotropes du CBD et ajoute qu'aucun cas d'abus ou de dépendance avec cette substance n'ont été rapporté. Par conséquent l'OMS, recommande que les préparations contenant majoritairement du CBD et un taux de THC inférieur à 0,2 % ne soient pas sous contrôle international (66). Cette recommandation a été présentée pour vote lors de la 63^{ème} Session de la Commission des Stupéfiants en mars 2020 à Vienne (67). Il a été décidé de reporter le vote afin de laisser davantage de temps aux différents pays d'apprécier la portée de cette recommandation proposée par l'OMS ainsi que d'en évaluer l'impact des changements associés. Pour les produits autorisés et commercialisés dans les différents pays, il est tout de même difficile de vérifier si le produit respecte bien la teneur seuil de THC recommandée, c'est-à-dire inférieure à 0,3% (pour les USA) et inférieure à 0,2 % (pour l'UE).

6. La disponibilité des produits contenant du CBD sur le marché

a. En France

Deux médicaments dont la substance active est le CBD ont une AMM en France.

i. Les médicaments

➤ **SATIVEX® (Δ^9 -THC, CBD)**

L'AMM nationale est accordée en 2014 pour SATIVEX® (ratio THC/CBD de 1,08). Ce médicament est indiqué dans les symptômes liés à la spasticité de la sclérose en plaques. Mais en raison d'un désaccord sur son prix, entre le Comité Economique des produits de santé et le laboratoire distributeur, le médicament n'est actuellement toujours pas disponible en officine (68).

➤ **EPIDYOLEX (CBD)**

La seconde autorisation pour un médicament dont la substance active est le CBD est la spécialité, EPIDYOLEX® (cannabidiol). Ce médicament a obtenu une AMM centralisée en 2019 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le traitement de l'épilepsie infantile réfractaire.

ii. Les autres produits (Hors médicaments)

Pour les autres produits autorisés par le CSP (issus de la plante ayant un taux de THC inférieur à 0,2% et 0% dans le produit fini et extraits uniquement à partir des graines et des fibres de cannabis, sans allégations thérapeutiques), ils sont disponibles dans des boutiques ou sites internet et présentés sous divers conditionnements (huiles, e-liquides, herbes, pommades etc..). Ces produits s'ils répondent aux critères ci-dessus peuvent donc être sur le marché sans AMM.

b. En Europe

A ce jour, le seul médicament à base de cannabinoïdes approuvé par l'EMA est EPIDYOLEX®. En 2014, il avait reçu la désignation de médicament orphelin puis en 2018 il a reçu une autorisation temporaire et nominative d'utilisation.

L'Observatoire Européen des drogues et des toximanies, a constaté au cours des dernières années une augmentation de la disponibilité des produits (herbe, chanvre et huiles) contenant du CBD (69). Par exemple l'Italie ne bénéficie d'aucune loi interdisant le CBD, de

ce fait de nombreux magasins vendent des produits contenant du CBD sous forme d'huiles, de cristaux, etc...

Etat membre (avant Brexit)	SATIVEX®	EPIDYOLEX®	Préparation magistrale	CBD	Commentaire
<i>Autriche</i>	Oui	Oui	Non	Oui	CBD introduit en 2019 en tant que nouveau médicament expérimental
<i>Belgique</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	CBD autorisé uniquement avec prescription médicale
<i>Bulgarie</i>	Non	Oui	Non	Oui	CBD autorisé en tant que complément alimentaire uniquement
<i>Croatie</i>	Non	Oui	Oui	Oui	Les préparations d'herbe de cannabis sont limitées à des utilisations médicales pour un patient
<i>République Chèque</i>	Oui	Oui	Non	Oui	CBD autorisé pour utilisation médicale comme nouveau médicament expérimental sous forme d'huile concentrée à 3%
<i>Danemark</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	CBD autorisé uniquement avec prescription médicale
<i>Finlande</i>	Oui	Oui	Oui	Non	Les préparations standardisées à base de cannabis sont autorisées
<i>Grèce</i>	Non	Oui	Oui	Oui	CBD peut être utilisé qu'après décision d'un comité national spécialisé
<i>Hongrie</i>	Non	Oui	Oui	Oui	CBD autorisé si concentration en THC < 10 mg/kg ; ou tout autre dérivé de graine de cannabis dont la concentration en THC est < 0,2 mg/kg
<i>Irlande</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Les produits à base de cannabis sont autorisés pour des conditions médicales précises et destinés à des patients participant à un programme spécial
<i>Italie</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	CBD autorisé par voie orale et inhalation sous forme de préparations standardisées
<i>Norvège</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Les produits à base de cannabis contenant du THC sont considérés comme narcotiques
<i>Pays-Bas</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Les médicaments contenant du CBD sont distribués dans les pharmacies en tant que préparations standardisées. D'autres formes de produits contenant du CBD sont disponibles telles que les huiles, capsules, cristaux, extraits, thé, aliments
<i>Portugal</i>	Oui	Oui	Non	Non	CBD est considéré comme une substance contrôlée
<i>Slovaquie</i>	Oui	Oui	Non	Non	CBD est considéré comme une substance contrôlée et le THC comme un narcotique
<i>Slovénie</i>	Non	Oui	Oui	Non	CBD est disponible sous forme de préparations magistrales
<i>Suède</i>	Oui	Oui	Non	Oui	CBD est disponible sous forme de préparations standardisées telles que formes de solutions orales et huiles
<i>Grande-Bretagne</i>	Oui	Oui	Non	Oui	CBD considéré comme Nouveau médicament expérimental

Tableau 5 : Disponibilité des produits contenant du CBD dans les Etats membres (hors brexit) (70)

Ce tableau illustre la complexité de la situation européenne pour les produits contenant du CBD. Les indications thérapeutiques, les formulations et les présentations varient d'un pays à un autre.

c. Aux Etats-Unis

i. *Les médicaments*

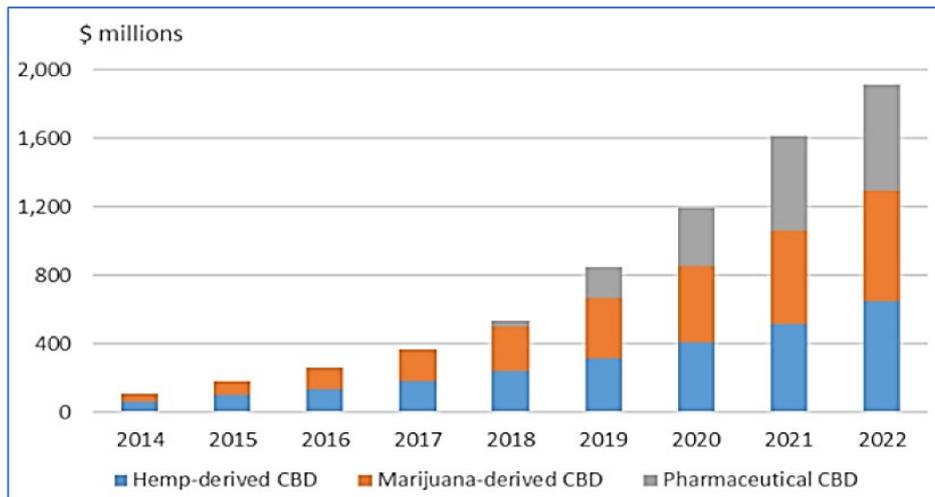
Le 25 juin 2018, la FDA a approuvé la spécialité EPIDYOLEX®, dans le traitement de deux formes rares et sévères d'épilepsie en pédiatrie. Il s'agit du premier médicament approuvé par la FDA contenant une substance dérivée de *Cannabis Sativa L.* inscrit à l'annexe I de la CSA. Pour cette raison, la FDA a publié un rapport dans lequel elle justifie la nécessité de modifier la catégorie de la CSA attribuée au CBD, en raison des données scientifiques attestant de ses bienfaits thérapeutiques. Quelques mois plus tard, le département de Justice et la Drug Enforcement Administration, décide de placer l'EPIDYOLEX® à l'annexe V, en tant que « *drogue (médicament) avec un potentiel d'abus inférieur à celui de l'annexe IV contenant des quantités limitées de certains stupéfiants* », l'annexe la moins restrictive de la CSA.

ii. *Les autres produits (Hors médicaments)*

Les changements de la loi Américaine agricole de 2018 relative au chanvre précédemment détaillée, ont généré des opportunités pour le marché américain et donc pour les producteurs et les consommateurs. Le marché américain pour le CBD est scindé en trois groupes :

- Le CBD dérivé du chanvre,
Le CBD dérivé de la marijuana (substance contrôlée de l'annexe I),
- Le CBD pharmaceutique (médicament).

En 2018 les ventes totales de CBD c'est-à-dire en prenant en compte les trois groupes mentionnés ci-dessus, étaient estimées à 534 millions de dollars. Depuis 2014, ces ventes ont quintuplé aux Etats-Unis. Il est prévu que les ventes atteignent près de 2 milliards de dollars en 2022 avec une répartition à peu près égale entre les trois marchés. La croissance du marché du chanvre aux USA est principalement due au CBD. En effet les ventes de CBD issues du chanvre représentent environ un quart des ventes totales annuelles du marché du chanvre aux USA.



Les ventes pharmaceutiques du CBD sont représentées par le médicament autorisé aux USA, EPIDYOLEX®

Figure 11 : Total (en million de dollars) des ventes de CBD aux USA par marché (71)

En tant que produit agricole, le chanvre peut être cultivé afin de produire plusieurs types de produits tels que des produits de consommation courants (aliments, boissons, compléments alimentaires) et des produits de soins (cosmétiques). Ces produits sont commercialisés sous de multiples formes (sirops, capsules, bonbons, teintures, ...) et vendus à travers différents canaux (épiceries naturelles, bureaux de tabac, studio de yoga, ventes en ligne, marchés, grands détaillants, ...). La diversité des canaux de vente et des présentations de ces produits aux USA est illustrée par la figure suivante.

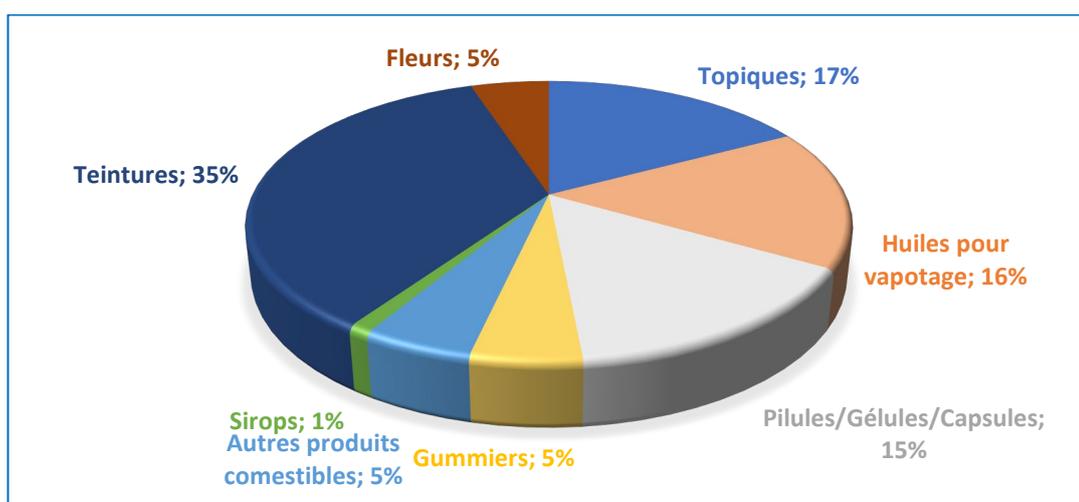


Figure 12 : Pourcentage des revenus brut issus du marché US des produits dérivés du chanvre (CBD) en 2018 (72)

7. Les formes galéniques des principaux produits contenant du CBD

Une étude canadienne, a identifié les différentes formes galéniques dans lesquels le CBD est retrouvé sur des sites de vente en ligne. Selon cette étude la forme la plus plébiscitée par les consommateurs est d'abord la forme liquide avec les huiles, suivie par la forme orale avec les produits comestibles (73). Ces différentes mises en forme présentées dans la figure ci-dessous offrent aux consommateurs une multitude de voie d'administration. Chacune de ces voies impactent la pharmacocinétique du CBD et par conséquent sa pharmacodynamie. Le choix d'une voie en particulier va ainsi dépendre du type d'effet et de la rapidité de l'effet recherché.

L'inhalation de vapeur et/ou de fumée par l'utilisation de vaporisateur ou de pipe est peu utilisée par les sportifs car le dosage est moins précis et qu'ils souhaitent préserver leurs capacités pulmonaires. En effet, les sportifs plébiscitent plutôt les formes dermiques et orales.

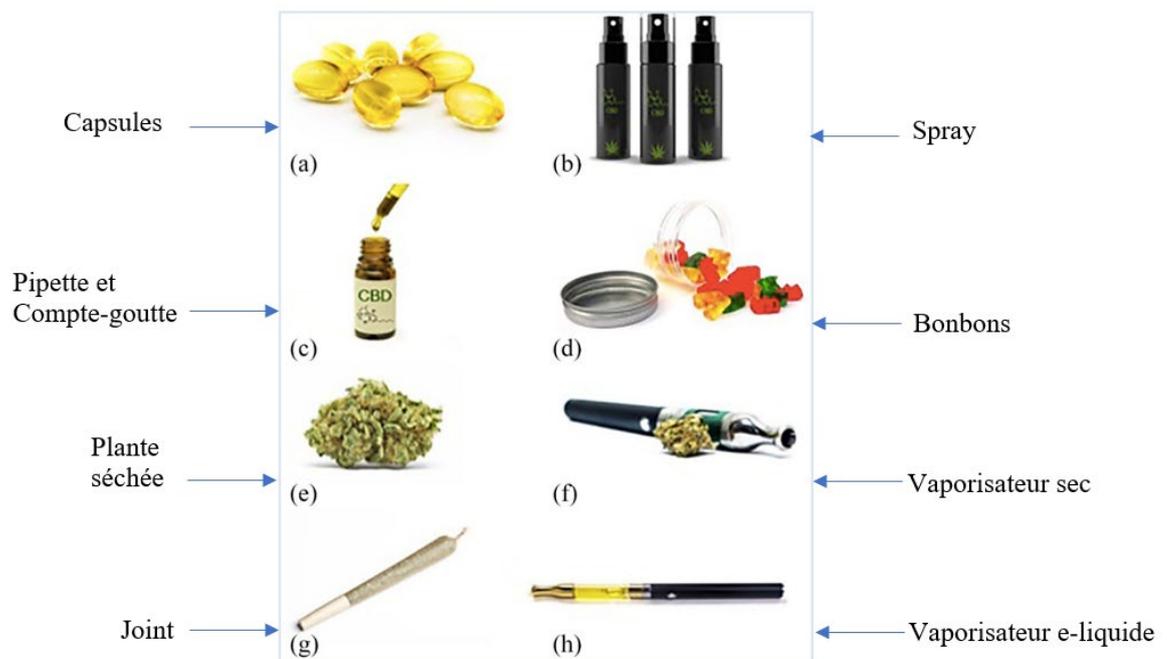


Figure 13 : Les différents types de produits proposant du CBD disponibles en vente libre (74)

a. Les formes dermiques ; huiles, crèmes, gels, ...

➤ La voie cutanée

Le CBD peut être retrouvé sous forme d'huiles, de crèmes, et de gels. Ces formes permettent d'appliquer le produit directement sur la peau. La voie cutanée est utilisée pour soulager localement des symptômes tels que les douleurs musculaires et articulaires, les courbatures, les inflammations locales et notamment dorsales, les traumatismes bénins tels que des bosses et toutes formes de contusions mineures. L'utilisation de cette voie permet d'obtenir une action locale avec une interaction au niveau des récepteurs cannabinoïdes présents dans l'épiderme (75). Généralement, les topiques auront un effet local plus rapide que les produits administrés par voie orale.

A noter que l'huile peut également permettre une administration par voie orale, par inhalation de vapeur, par dilution dans une boisson ou par l'administration de gouttes.

b. Les formes orales ; capsules, gélules, comprimés, ...

➤ La voie orale

Avec les gouttes, les capsules, les comprimés et les gélules sont les premières formes arrivées sur le marché pour le CBD. En effet, il s'agit de formes connues et employées quotidiennement par les consommateurs. Les formes orales permettent de masquer le goût qui peut être désagréable.

A noter que la voie sublinguale est également possible avec les teintures et les gouttes. Cette voie permet d'obtenir l'effet le plus rapide.

L'huile est donc la forme la plus utilisée par les consommateurs puisqu'elle peut être utilisée à la fois par voie orale et par voie cutanée, mais celle-ci peut être retrouvée sous différentes formes c'est-à-dire sous forme d'isolat ou de spectre complet.

8. Les différentes extractions d'huiles de CBD

A partir de la plante, le CBD peut être extrait à partir de différentes méthodes d'extraction et qui vont ainsi déterminer la composition des huiles en CBD. Pour chacun de ces produits, le CBD peut être extrait sous forme de spectre complet (« *full spectrum* ») ou d'isolat (« *isolate* »).

a. Sous forme de spectre complet (ou « *full spectrum* »)

Apposée sur l'étiquette des huiles, la mention « *full spectrum* », signifie que le CBD est extrait avec d'autres cannabinoïdes présents dans la plante tels que le THC, le cannabigérol et le cannabinol ainsi que les terpénoïdes tels que le limonène, le myrcène, l' α - pinène et linalol. Par ailleurs, il peut y être ajouté des vitamines et/ou des minéraux essentiels. Cette combinaison du CBD avec d'autres composés cannabinoïdes et terpénoïdes pourrait conduire à des effets synergiques ou complémentaires, produisant un effet appelé « l'effet d'entourage ». Celui-ci serait supérieur à celui du CBD seul (76). Les études menées n'ont toujours pas réussi à démontrer les preuves d'un tel effet (77,78). Néanmoins, ce concept reste populaire et est utilisé comme argument de vente par certains marchands (79) et de façon pas toujours légale puisqu'ils y associent parfois des allégations santé.

b. Sous forme d'isolat (ou « *isolate* »)

Apposée sur l'étiquette des huiles, la mention « *isolat* », signifie que seulement le CBD est extrait. Aucune autre substance n'est présente dans le produit.

Ainsi, la composition et la concentration des différentes huiles varient en fonction de :

- La **variété** de la plante utilisée,
- La **partie** de la plante utilisée,
- La **méthode de raffinement** utilisée par le fabricant,
- La **préparation** du produit (80).

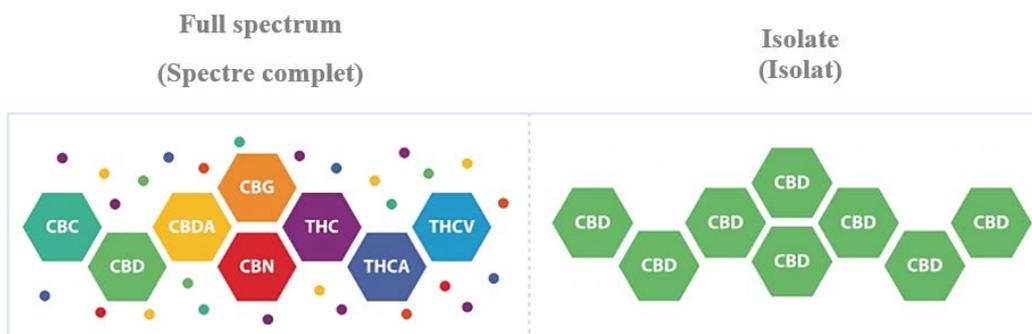


Figure 14 : Différence entre spectre complet (full spectrum) et isolat (isolate)

9. Etat des lieux de la consommation du CBD en population générale

a. En France

Comme vu précédemment la législation Française et Européenne concernant le CBD présentent quelques divergences. Quantifier précisément le nombre de consommateurs en France par une autre méthode que les questionnaires en ligne s'avère difficile. Il est plus simple de constater l'augmentation continue de consommateurs puisque celle-ci est liée au nombre grandissant d'ouverture de boutiques proposant des produits contenant du CBD. D'autant plus que l'ouverture de ces dernières est encouragée par le cadre législatif européen. Le bilan de l'enquête « *OPPIDUM* » (dispositif de pharmaco-surveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives) de 2018 (81), a mis en évidence une augmentation multipliée par 4 du nombre de consommateurs de CBD en 1 an. Pour 1/3 des sujets la consommation est quotidienne et avec une consommation en association avec du cannabis.

Un site en ligne a réalisé en 2018 une enquête sur un panel de 759 consommateurs Français interrogés et âgés de 18 à 70 ans, sur la période du 01 septembre au 30 septembre 2018 (82). Parmi ce panel, 69% sont des hommes et 31% des femmes. Pour 74% la consommation est quotidienne et 17% déclarent en consommer chaque semaine. Au total 37% du panel de consommateur est âgé de 25 à 34 ans et 28% de 35 à 44 ans. Les plus de 55 ans sont peu nombreux avec 8% et 16% pour les 18 – 24 ans. A noter, que cette enquête a été réalisée par un site en ligne qui propose à la vente du CBD.

b. En Europe et au Royaume-Uni

Un rapport sur les consommateurs de CBD dans l'UE en 2019 (83), a également utilisé la méthode du questionnaire en ligne et a permis de récolter 3101 questionnaires complétés. En moyenne, les consommateurs masculins ont déclaré dépenser plus dans les produits à base de CBD que les femmes. En ce qui concerne les formes utilisées, les huiles et les teintures sont les formes les plus populaires avec une utilisation majoritaire par les femmes. Tant dis que les hommes, ont déclaré être plus majoritaire que les femmes à consommer d'autres formes telles que les pilules, les capsules, les fleurs de cannabis etc... Au total, 46 % des consommateurs utilisent le CBD pour des raisons d'ordre médicale. Le reste des consommateurs, c'est-à-dire 53 % utilise le CBD pour se détendre et/ou pour le bien être général. Ces données sont illustrées dans les deux figures suivantes :

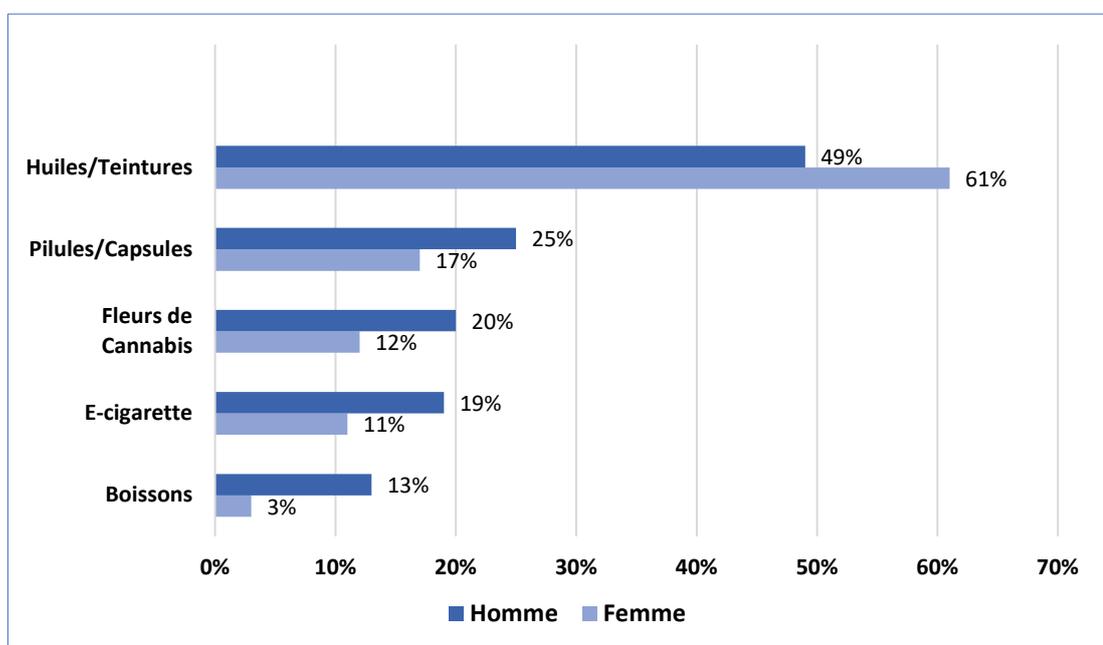


Figure 15 : Les formes les plus consommées par genre

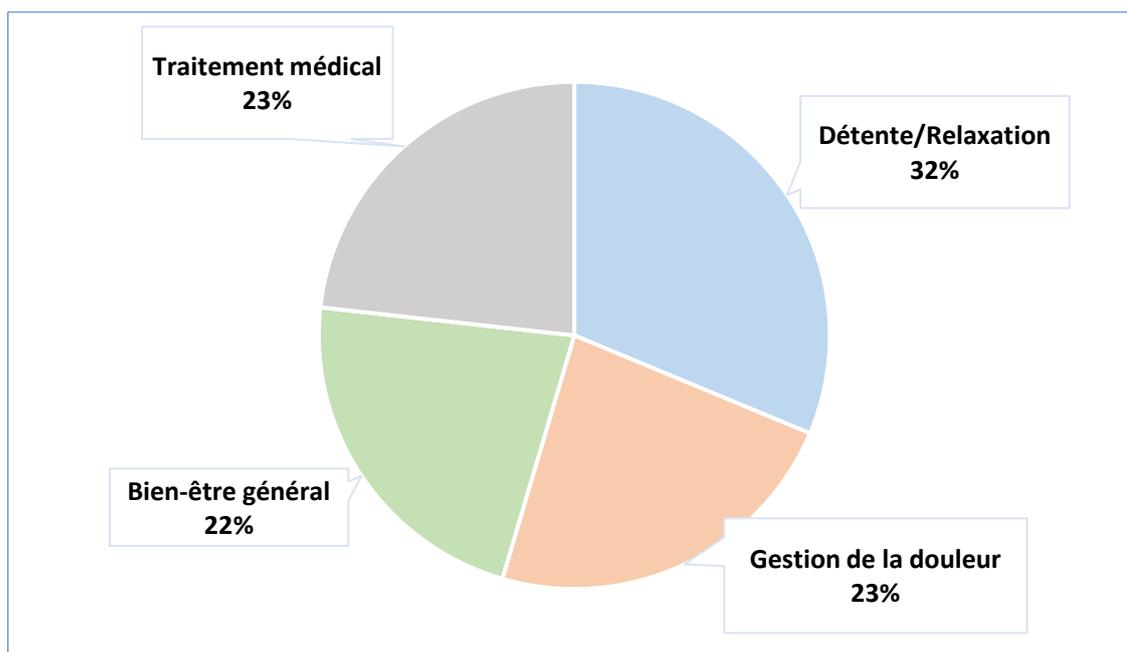


Figure 16 : Les principaux motifs de consommation de produits à base de CBD

Au Royaume-Uni, depuis les cinq dernières années, l'intérêt des consommateurs pour le CBD suit une augmentation exponentielle. On estime que les produits contenant du CBD disponibles en vente libre sont utilisés par 1 adulte sur 10 au Royaume-Uni (84,85).

c. Dans le reste du monde

Des études sur les résultats de recherches Google ont montré une augmentation considérable de l'intérêt de la population pour le CBD, avec 6,4 millions de recherches aux États-Unis pour le mois d'avril en 2019 (86). Par exemple, une analyse des publications sur le réseau social « *Reddit* » au sujet du CBD a recensé 1973 publications en 2016, 6234 en 2017, 13 752 en 2018 et 11 602 de janvier à août 2019 (87). Une nouvelle fois un questionnaire anonyme diffusé en ligne sur plusieurs réseaux sociaux (Facebook, LinkedIn et ResearchGate) a permis de recenser des informations sur les consommateurs de CBD (88). Au total, 2409 réponses collectées entre 2017 et 2018. Les résultats montrent cette fois-ci que les répondants en termes de sexe sont équilibrés, 50 % pour les femmes et 47 % pour les hommes. Environ 40 % des répondants ont déclaré avoir entre 55 et 74 ans et 91 % d'entre eux résident aux États-Unis. Près de 62 % des utilisateurs de CBD ont déclaré l'utiliser pour des raisons médicales. Les trois principales raisons sont la douleur, l'anxiété et la dépression. La voie d'administration la plus fréquemment rapportée est la voie sublinguale. Cette méthode comprend les liquides

sous formes de gouttes, de sprays et de teintures. La méthode la moins utilisée est la voie topique. Pour ceux ayant déclaré une voie d'administration, 51% ont déclaré utiliser qu'une seule voie d'administration. Pour ces derniers, ils sont 1,6 fois plus susceptibles d'utiliser le CBD pour une raison médicale que pour la santé et/ou le bien-être. Ceux consommant du CBD pour des raisons médicales déclarent être 2,4 fois plus susceptibles d'utiliser la voie topique, 2 fois plus susceptibles d'utiliser la voie orale et 1,8 fois plus susceptibles d'utiliser la voie sublinguale et/ou sous forme de comprimés et/ou de capsules. Enfin, concernant la fréquence d'utilisation, et pour tout type d'utilisation confondu, pratiquement la moitié des répondants déclarent avoir une utilisation quotidienne de CBD. En termes de durée d'utilisation celle-ci est plus variable, néanmoins la probabilité de consommer du CBD pour des raisons médicales est plus élevée chez les usagers ayant une consommation de CBD inférieure à 5 ans.

En Suisse, le rapport de recherche N°97 « *Cannabidiol (CBD) : analyse de situation* » (89) réalisé par le centre national indépendant de Lausanne « *Addiction Suisse* », apporte des données complémentaires et comparatives. Cette enquête réalisée en 2018 a réuni environ 1200 questionnaires complétés en ligne par des consommateurs de CBD d'origine suisse. Près de 62 % des répondants sont des hommes et 39 % des femmes. Près de 69 % sont âgés de 18 à 29 ans et 19 % de 30 à 39 ans. Les 50 ans et plus représentent 5 %. La très nette majorité des répondants sont des consommateurs actuels, avec parmi-ceux-ci, plus d'1/4 de consommateur quotidien c'est-à-dire au moins 20 jours de consommation de CBD sur un mois. Enfin les fleurs de la plante représentent le produit majoritairement consommé lors de la première utilisation (80 %) ce qui peut être en partie expliqué par la grande visibilité et disponibilité de ces parties de la plante dans les kiosques, les stations-services et les supermarchés Suisses.

10. Les usages thérapeutiques avérés et approuvés du CBD

Le cannabis utilisé comme traitement de l'épilepsie est l'une des plus anciennes utilisations thérapeutiques de la plante dans cette maladie.

Dès 1975, des études sont menées afin d'évaluer l'effet du CBD sur la fréquence des crises. C'est au début des années 1970, que sont découvertes les propriétés anticonvulsives du CBD sur des modèles animaux expérimentaux. Suite à cette découverte, les études se poursuivent afin d'évaluer l'effet du CBD sur la fréquence des crises. Les résultats de recherche concluent que les effets du CBD sont comparables aux anticonvulsivants tels que la phénytoïne et le phénobarbital (91).

a. Dans le traitement des formes épileptiques graves

Aujourd'hui, un médicament dont la seule substance active est le CBD est autorisé et disponible sur le marché. Il s'agit de la spécialité EPIDYOLEX® (cannabidiol) 100 mg/mL qui se présente sous forme d'une solution buvable.



Figure 17 : Présentation pharmaceutique de la spécialité EPIDYOLEX® (cannabidiol) 100 mg/mL (90)

Ce médicament est approuvé par plusieurs agences nationales du médicament dont la FDA aux USA et l'ANSM en France et est indiqué dans (91):

- Le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, en association au clobazam,
- Le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

L'EPIDYOLEX® est donc l'équivalent du CBD contenu dans la plante *Cannabis Sativa L.*, mais produit chimiquement. Il entraîne une réduction importante du nombre total de crises pour les patients (versus placebo) âgés de 2 ans et plus qui présentent des convulsions pharmacorésistances dans le syndrome de Dravet (forme d'épilepsie sévère et génétique de l'enfant) et le syndrome Lennox-Gastaut (encéphalopathie épileptique sévère de l'enfant). Actuellement, la recherche clinique sur ces conditions médicales avec le CBD est la plus approfondie puisque son efficacité sur ces formes d'épilepsies graves et réfractaires a été confirmée chez l'homme.

A ce jour, le mécanisme d'action antiépileptique du CBD est inconnu.

b. Dans la spasticité de la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques

Une autre spécialité qui se nomme SATIVEX® est autorisée comme médicament en France sous forme de solution pour pulvérisation buccale dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques chez des patients adultes après échec des autres thérapeutiques. Ce médicament contient deux substances actives extraites du cannabis que ce sont le THC et le CBD.

La première partie, a permis de constater l'intérêt grandissant que le grand public et les scientifiques portent au CBD.

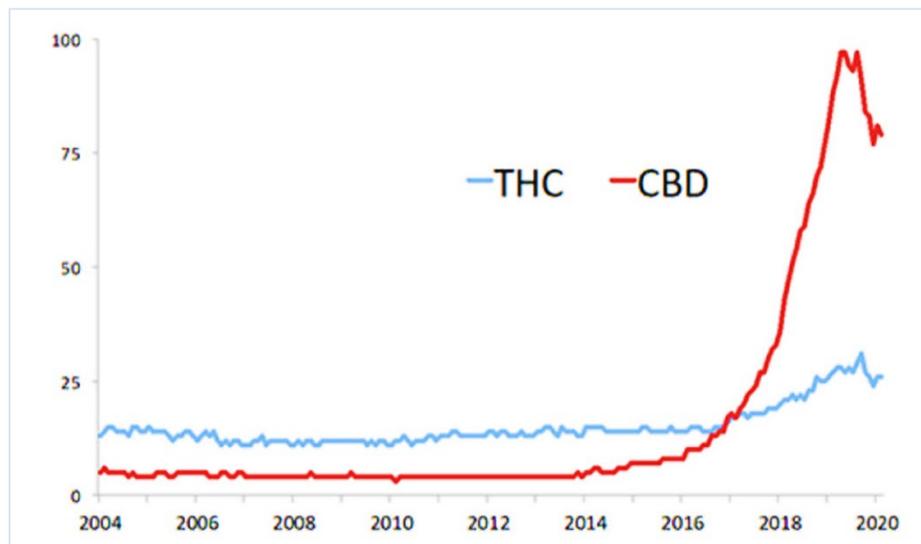


Figure 18 : Tendances de recherche Google pour les termes « THC » et « CBD », dans le monde entier entre janvier 2004 et février 2020 (74)

La principale conséquence est l'apparition croissante sur les marchés à la fois européens et américains de produits contenant du CBD sous diverses formes telles que les huiles, les teintures, les cires, etc... Ces marchés étant accessibles par tout type de consommateurs, et donc les sportifs. Les entraînements réguliers et répétés sont souvent la cause de douleurs et de blessures. Dans ces cas la gestion de la douleur suit le schéma classique avec l'usage notamment d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). L'utilisation chronique d'AINS, peut entraîner des conséquences délétères avec notamment la majoration d'effets indésirables. De plus dans un contexte épidémique de dépendance aux opioïdes notamment aux USA, les sportifs sont à juste titre curieux et à la recherche d'une alternative pour pallier aux douleurs et réduire l'inflammation associée.

Deuxième partie :

La place du cannabidiol (CBD) dans le monde du sport :

**Réglementation et contrôle,
usages et intérêts potentiels
pharmacologiques/
thérapeutiques, et risques
associés**

I. L'évolution du statut réglementaire du CBD dans le monde du sport : Le CBD est-il interdit ?

Dans un premier temps, les organisations et fédérations sportives se sont intéressées au cannabis car celui-ci peut en effet, améliorer la performance sportive et accélérer le processus de récupération après effort. Puis celles-ci se sont très vite penchées sur la question du CBD.

1. L'établissement d'une réglementation sur les cannabinoïdes

Au lendemain d'une affaire de dopage rendue publique dans le cyclisme, le Comité International Olympique a décidé de réunir tout le milieu sportif et les gouvernements afin de mettre un point final au dopage en publiant une déclaration. Cette déclaration a donné lieu en 1999, à la création de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA). Dès lors, la question de la prohibition des cannabinoïdes dans le sport a été l'une des questions les plus controversée et débattue par l'Agence et les autorités. Il a donc été décidé d'interdire les cannabinoïdes uniquement dans certains sports et de laisser les fédérations statuer pour les autres sports. En conséquence, un nombre limité d'athlètes ont été testés et sanctionnés pour dopage au cannabis durant cette période.

A partir de 2004, l'AMA a pris la responsabilité d'établir et de tenir à jour une liste des substances et des méthodes interdites dans le sport basée sur trois critères. L'interdiction de l'usage de cannabinoïdes lors de compétition a été étendue à tous les sports. La liste des interdictions de l'AMA peut donc inclure toute substance ou méthode remplissant au moins deux des trois critères suivants :

- 1) A le potentiel d'améliorer ou améliore effectivement la performance sportive ;
- 2) Est un risque avéré ou potentiel pour la santé du sportif ;
- 3) Est contraire à l'esprit sportif.

2. L'actualisation de la liste des substances interdites par l'AMA

En 2018, l'AMA retire le CBD de la liste interdite et rend ainsi son usage possible hors et/ou pendant les compétitions. Néanmoins les athlètes doivent être conscients que le statut réglementaire du CBD dans le monde est complexe et change régulièrement. De plus, la composition du produit fini utilisé doit respecter un taux maximal de THC pour être légal. Ainsi,

son usage peut être autant légal qu'illégal selon l'état/pays puisque son statut dépend des réglementations nationales et ce même si l'AMA l'a retiré de la liste des substances interdites.

Le site de l'AMA précise que « *tous les cannabinoïdes naturels et synthétiques sont interdits, à l'exception du CBD. ... les athlètes doivent savoir que certaines huiles et teintures de CBD extraits de plantes de cannabis peuvent également contenir du THC et des autres cannabinoïdes, ce qui pourrait donner un résultat positif aux cannabinoïdes lors d'un test antidopage.* » (92)

II. Les principales disciplines sportives concernées par l'usage de CBD

1. Les sports de combat

Les cannabinoïdes représentent la deuxième substance consommée chez les athlètes pratiquant des sports de combat en remplacement de la nicotine (93). Les sports de combat tels que la boxe et les arts martiaux font partis des sports dont les effets négatifs sont médicalement reconnus depuis 1928 pour causer des traumatismes crâniens et jusqu'à la mise en évidence d'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) lors d'examen post-mortem. En effet, ces sports soumettent les athlètes à des contacts répétitifs ainsi qu'à des impacts cérébraux de divers degrés. Les traumatismes crâniens cumulatifs altèrent à la fois la structure cérébrale, la plasticité cérébrale et la fonctionnalité cérébrale. Les recherches radiologiques soutiennent l'existence d'un développement d'ETC parmi les boxeurs vivants et les pratiquants d'art martiaux. Une échelle basée sur la durée de la pratique des sports de combats et au nombre de compétitions, a mis en avant une diminution du volume cérébral (zones du thalamus et du noyau caudé) pour les athlètes ayant un score élevé de cette échelle d'exposition au combat (94).

Une enquête réalisée sur un total de 170 combattants professionnels de MMA issus de différentes organisations sportives telles que Bellator et UFC indique que 76 % des combattants professionnels de MMA utilisent du CBD pour la récupération et à des fins thérapeutiques (95).

Par ailleurs, l'UFC a débuté un partenariat de plusieurs millions de dollars avec la société Love Hemp, basée au Royaume-Uni pour cinq années. Ce partenariat intervient deux ans après que l'organisation UFC ai conclu un accord de recherche clinique sur le CBD sur huit années avec la société canadienne Aurora Cannabis. Les recherches menées dans le cadre de

cet accord ont pour but de démontrer l'efficacité du CBD et des formulations spécifiques dans le soin des plaies, la récupération, les blessures, la douleur et l'inflammation. Les athlètes sont invités à participer à l'étude sur la base du volontariat (96,97). L'UFC, affiche ouvertement son intérêt quant à l'usage du CBD par les athlètes avec ce partenariat mondial qui a débuté le 1^{er} juin 2021 et pour une durée de cinq ans minimum.

2. Le rugby

Le rugby est un sport de contact qui se caractérise par des collisions fréquentes et de haute intensité. Ces dernières étant responsables de douleurs musculaires fréquemment ressenties par les joueurs. Les joueurs de rugby recherchent également des stratégies pour réduire les courbatures et accélérer le temps de récupération. Comme les sports de combat, le rugby semble avoir une certaine longueur d'avance dans son approche autour du CBD. Le club professionnel canadien de rugby à XIII basé à Toronto, le Wolfpack de Toronto, a lancé sa propre marque de CBD sur le marché britannique et canadien (98). Il s'agit d'une crème au CBD, exempte de THC et destinée aux sportifs.

Une étude publiée en 2020 a permis d'étudier notamment la prévalence et la justification de l'usage du CBD par les professionnels de ce sport (99). Cette étude a recensé les réponses de 517 joueurs professionnels dont 472 ont affirmé connaître le CBD. Parmi ces 472 joueurs seulement 133 joueurs (26 %) ont déclaré en avoir utilisé (8 % actuellement et 18 % dans le passé). Les raisons de l'usage du CBD par ces joueurs sont assez variées mais semblables aux précédentes c'est-à-dire pour améliorer la récupération, la douleur (80 %), le sommeil (78 %), l'anxiété (32%) et d'autres problèmes médicaux plus spécifiques au rugby (c'est-à-dire pour 14% en cas de commotion cérébrale et de blessures à plus long terme). Cette même étude a également permis de constater que l'usage du CBD par les joueurs de rugby est significativement différent selon les groupes d'âge celui-ci étant croissant avec l'âge. Le groupe le plus âgé c'est-à-dire de 28 ans à 33 ans présente la proportion la plus importante de consommateur de CBD suivi par la tranche d'âge inférieure, 23 à 28 ans. En effet, il est probable que les joueurs plus âgés soient plus soumis aux douleurs chroniques suite à des années de pratique et donc plus susceptibles à rechercher un moyen de traiter les douleurs. Environ 80 % des joueurs ont cité la gestion de la douleur comme motif principal d'utilisation du CBD. Malgré le nombre élevé de joueurs de rugby prenant du CBD pour moduler la douleur, seuls 14 % des joueurs ont signalé un effet bénéfique. Ce résultat peut s'expliquer par la disparité des

doses rapportées et consommées. Dans la tranche des 28-33 ans les principales raisons d'utilisation du CBD sont la récupération, le soulagement de la douleur et l'amélioration de la qualité du sommeil. Fait intéressant, plus de la moitié des joueurs rapportent des bénéfices suite à l'utilisation du CBD parmi lesquels une amélioration du sommeil et une amélioration de la douleur/récupération. Aucun joueur n'a signalé d'effets indésirables. L'étude révèle que la principale source d'information sur le CBD provient d'internet pour 73 % des répondants et seulement 16 % auprès d'un nutritionniste de l'équipe. Cela peut s'expliquer par une méfiance et/ou une méconnaissance des professionnels de santé en charge des équipes à l'égard du CBD.

3. Le football américain

Le football américain est la discipline sportive qui présente le risque le plus élevé de commotion cérébrale pour les pratiquants. Le risque de subir des lésions cérébrales suite à un traumatisme est supérieur à 75 % pour les joueurs de football américain (100). En effet la force de l'impact d'un tête à tête est une source courante de commotion, d'inflammation progressive et de lésion traumatique cérébrale augmentant le risque de développer une ETC. Les résultats d'une étude universitaire de Boston ont indiqué une incidence de 91 % d'ETC chez des joueurs décédés (101). L'imagerie devient une pratique courante afin d'identifier une ETC chez les joueurs. Dans une collision impliquant un tête à tête entre deux joueurs la force augmente avec la vitesse et le poids des joueurs. Si deux athlètes pèsent environ 110 kg chacun, alors le poids total peut excéder 725 kg lorsqu'ils entrent en collision à une vitesse de 4,5 m/s. Un tel impact provoque immédiatement un déplacement rapide du cerveau au niveau de la région fronto-occipitale ainsi qu'un rebond interne du cerveau. Lorsque deux joueurs sont casque contre casque sans vitesse et force significative exercée alors la possibilité de commotion cérébrale est relativement réduite.

Déjà à partir de 2020, l'association des équipes professionnelles de football américain plus connue par son sigle de la National Football League (« NFL ») s'est intéressée à l'utilisation du CBD en tant qu'outil de gestion de la douleur. Cet intérêt prouve en effet la préoccupation, voir l'inquiétude de la NFL concernant l'utilisation croissante d'analgésiques et d'opioïdes par les joueurs afin de soulager leurs douleurs. La NFL a créé un comité de gestion de la douleur pour rencontrer des fabricants de CBD et dont le but est de rassembler autant d'informations que de recherches scientifiques (102). En complément, l'association d'anciens joueurs de la NFL s'est associée avec une société canadienne, Canopy Growth qui est

spécialisée dans le développement de produits à base de cannabis et de chanvre, dans le cadre d'un partenariat de recherche clinique. Le but de cette association est d'investiguer l'efficacité des cannabinoïdes en tant que partie intégrante d'un nouveau traitement des maladies neurologiques post-commotion cérébrale chez les anciens joueurs de la ligue national de Hockey (103).

4. Le basket

Même si ce sport n'est pas considéré comme un sport de contact, le nombre de commotions cérébrales et de traumatismes crâniens ont augmenté de 100 % depuis les deux dernières décennies chez les joueurs de basket. Le basket féminin arrive en deuxième position après le football américain pour le nombre de traumatismes crâniens et suivi en troisième position par le basket masculin (94). Pour les deux sexes, comme vu précédemment avec les joueurs de football américain les traumatismes crâniens sont liés aux contacts directs entre les joueurs mais également aux rebonds répétitifs caractéristiques de cette discipline. Ces rebonds forcent la colonne à exercer un mouvement vers le haut et donc à exercer une force supplémentaire du cerveau contre la partie frontale du crane. Même si à première vue ce traumatisme est léger et modéré, la répétition augmente la probabilité de développer des troubles cognitifs ainsi qu'une ETC. Plus de 375 000 jeunes joueurs de basket sont admis aux urgences chaque année suite à des blessures liées à la pratique du basket dont 70% sont liées à un traumatisme crânien (94).

La BIG3, une ligue américaine de basket-ball à trois (trois contre trois) qui réunit d'anciens joueurs de la NBA et internationaux, a signé un accord en 2019 avec une société qui développe et commercialise des produits à base de CBD. Il s'agit de la première ligue professionnelle à autoriser ouvertement et officiellement l'utilisation de CBD pour la gestion de la douleur. Le logo de la marque apparaît donc sur les maillots de chaque équipe dont les matchs sont diffusés sur les chaînes nationales américaines et s'exposent donc à un public massif (104). Outre l'aspect marketing, ces collaborations de ligues et d'associations sportives professionnelles avec l'industrie du CBD présentent l'avantage de participer à l'avancement de la recherche clinique sur l'éventuel impact positif du CBD dans la récupération et la gestion de la douleur.

III. Les cibles pharmacologiques et thérapeutiques pertinentes pour les sportifs

1. Le sommeil

a. Description et caractérisation du trouble chez les sportifs

Pour tout sportif, bénéficier d'un sommeil de bonne qualité est un point essentiel puisqu'il impacte la récupération et la performance à venir. Le sport est largement connu et recommandé par les professionnels de santé pour améliorer la qualité du sommeil. En effet, un sommeil optimal augmente les chances de réussir l'entraînement. Une diminution du sommeil liée principalement au surentraînement et/ou à l'anxiété avant la compétition peut impacter négativement les fonctions cognitives et physiologiques. Les athlètes qui pratiquent la compétition sont plus affectés par un sommeil de qualité inférieure à celui de non-athlètes de même âge et de même sexe (105). En effet, un niveau élevé de cortisol associé à un rythme circadien décalé participe à ralentir la récupération et provoque des effets cataboliques en gênant notamment la régénération et la croissance musculaire (106). De plus, la réduction du sommeil s'est avérée être un facteur prédictif de blessure chez les jeunes athlètes, plus que les heures de pratique (107).

b. Lien avec le SEC et le CBD

Le SEC joue un rôle primordial dans le cycle de sommeil et d'éveil du corps. L'interaction du CBD avec le SEC et d'autres récepteurs comme celui de la sérotonine, pourrait participer à la régulation du sommeil.

c. Les données pré-cliniques

Les études avec des modèles murins, ont montré que le CBD peut agir comme un activateur d'éveil ou au contraire comme un somnifère. L'effet semble être biphasique c'est-à-dire avec de faibles doses qui augmentent l'éveil et des doses plus élevées qui induisent une sédation. Les courbes dose-réponses dans cette situation sont en forme de cloche ou d'un U inversé c'est-à-dire avec des réponses maximales aux doses intermédiaires (108).

d. Les données cliniques

La potentielle activité sédative du CBD chez les humains est rapportée dans la littérature dès le début des années 70. Une étude réalisée sur des patients souffrants d'insomnie publiée en 1981 a permis d'observer les effets sédatifs du CBD avec des doses élevées (c'est-à-dire 160 mg/jour) en comparaison à un placebo. Les patients ayant reçu 160 mg de CBD ont dormi significativement plus que ceux ayant reçu le placebo (109).

Une autre étude réalisée sur des patients psychiatriques a évalué l'effet du CBD sur les troubles du sommeil (et l'anxiété) en complément de leur traitement habituel. Sur l'échantillon final composé de 72 patients, les scores permettant d'évaluer le sommeil se sont améliorés au cours du premier mois chez 48 patients (soit 66, 7%) mais ces résultats ont fluctué les mois suivants (110). Les doses utilisées dans cette étude (entre 25 mg/jour et 175 mg/jour) sont nettement inférieures à celles généralement rapportées dans la littérature clinique (plutôt entre 300 mg/j et 600 mg/j).

Les résultats d'une étude en double aveugle conduite cette fois-ci sur des volontaires sains a également permis d'observer un effet sédatif mais cette-fois ci avec des doses élevées de CBD (c'est-à-dire à partir de 600 mg/jour) (111).

Les résultats des observations pré-cliniques et cliniques concluent bien à un effet sédatif du CBD mais avec des doses élevées c'est-à-dire au moins supérieures à 100 mg/jour. Le CBD serait donc un outil potentiel pour améliorer le sommeil et réduire l'insomnie chez les athlètes.

2. L'anxiété et le stress

a. Description et caractérisation du trouble chez les sportifs

Les sportifs peuvent souffrir de stress et d'anxiété. Le stress est une réponse physiologique déclenchée par l'organisme lorsque celui-ci fait face à une perturbation réelle, physique ou psychologique (112). Lors d'une compétition sportive le stress permet de garder le corps en alerte afin de mobiliser suffisamment d'énergie pendant l'effort.

A la différence du stress, l'anxiété est l'anticipation d'une menace future accompagnée d'un sentiment désagréable d'appréhension. L'anxiété n'est pas forcément négative, car elle peut contribuer à l'amélioration de la performance physique et intellectuelle. Dans un contexte sportif, l'anxiété est caractérisée comme une réponse typique à une situation où les compétences des athlètes sont évaluées. Les symptômes sont physiques (par exemple, la transpiration et l'accélération du rythme cardiaque), comportementaux (par exemple, gigoter, se ronger les ongles), et/ou cognitifs (par exemple, des pensées négatives, une difficulté à se concentrer). La manifestation de l'anxiété peut intervenir avant, pendant et après une performance ou une compétition. L'anxiété liée à la pratique physique dépend entre autres de l'intensité de l'activité physique, de la personnalité des sportifs, l'historique et l'intensité des facteurs de stress, etc (113). L'anxiété est l'un des principaux facteurs qui affecte l'apparition de blessures sportives. En fonction de leurs propres capacités à répondre à des situations générant de

l'anxiété, les sportifs peuvent augmenter ou diminuer les risques éventuels de subir des blessures. La réponse au stress et à l'anxiété peut devenir inappropriée, excessive et/ou prolongée avec des risques d'augmentation des troubles somatiques et/ou mentaux.

La réponse au stress est généralement mesurée cliniquement en évaluant les niveaux de cortisol, qui augmentent avec le stress aigu. Les niveaux de cortisol chez des individus en bonne santé ont un schéma diurne, avec un pic tôt le matin et un point bas tôt dans la nuit. Le stress chronique peut provoquer un aplatissement de ce schéma diurne, abaissant le pic tôt du matin et élevant les niveaux nocturnes qui doivent être bas en condition physiologique (114). La réponse au stress peut être mesurée également en évaluant le taux d'augmentation des catécholamines circulantes, l'augmentation de la fréquence cardiaque, la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et l'augmentation de l'alpha-amylase salivaire (121).

b. Lien avec le SEC

Le SEC est l'un des principaux régulateur physiologique de la réponse au stress et de l'anxiété. Cette régulation du SEC passe par une inhibition de la réponse au stress et de l'anxiété. La sécrétion de cortisol induite par des facteurs stressants et anxiogènes entraîne une rétroaction négative en augmentant la production du 2-arachidonylglycérol (cannabinoïde endogène). Ce cannabinoïde endogène augmente la signalisation des récepteurs CB 1 et met fin à la réponse au stress et à l'anxiété. Le stress chronique, entraîne une régulation négative des récepteurs CB 1 ce qui facilite la persistance de la réponse au stress et à l'anxiété avec des niveaux élevés de cortisol. Une tolérance de la réponse au stress et à l'anxiété s'installe lorsque celle-ci est répétée et/ou continue. Le bon fonctionnement du SEC est donc important pour garantir un retour rapide à l'état non stressé. Une déficience chronique du tonus endocannabinoïde est associée aux complications pathologiques du stress chronique (116).

c. Lien avec le CBD

Le CBD augmente la signalisation des récepteurs CB 1 et CB 2 et empêche la dégradation de l'anandamide (cannabinoïde endogène). Par conséquent la réponse au stress et ses manifestations (anxiété, neuroinflammation et troubles digestifs) sont inhibées.

Le CBD agit également indépendamment de la signalisation des récepteurs CB 1 et CB 2 en augmentant la signalisation sérotoninergique 5HT1A, en augmentant la signalisation PPAR γ et en désensibilisant TPRV1, qui inhibent respectivement l'anxiété, la neuroinflammation et les troubles digestifs associés au stress (116,117).

d. Les données pré-cliniques

Les données pré-cliniques supportent un rôle du CBD dans le processus de mémoire lié à des situations provoquant la peur, en limitant les phénomènes d'apprentissage et d'acquisition de la peur (118,119). Cette propriété peut être intéressante pour les athlètes soumis à un stress-post traumatique telles qu'une blessure musculosquelettique ou une commotion cérébrale liée à l'activité sportive.

e. Les données cliniques

Une étude en double aveugle menée sur des volontaires sains a évalué le possible effet anxiolytique du CBD. Les volontaires sains ont été soumis à un test reproduisant une prise de parole en public. Le CBD (300 mg par voie orale en prise unique) a été comparé à deux anxiolytiques par voie orale en prise unique, 5 mg d'ipraspirone, 10 mg de diazépam et un placebo (par voie orale en prise unique). Le traitement avec le CBD a considérablement limité l'augmentation de la réponse au stress et d'une ampleur similaire au diazépam et à l'ipraspirone, sans la sédation associée au diazépam. Les résultats de cette étude sont toutefois observés dans un contexte particulier, c'est-à-dire une prise de parole en public étant une situation considérée comme stressante par les volontaires (120). La mesure de l'anxiété avant la réponse au stress n'est pas mesurée dans cette étude.

Le même groupe de chercheur a confirmé ces précédents résultats en 2017. L'étude a été conduite une nouvelle fois sur des volontaires sains. La prise unique de 300 mg de CBD a une efficacité comparable à la prise unique d'1 mg de clonazépam pour réduire l'anxiété et la fréquence cardiaque induite par le stress (121). Cette nouvelle étude réalisée de façon similaire à la précédente a permis de confirmer la courbe en forme de U inversé dose-dépendante du CBD, et avec une efficacité moindre pour les doses de 100 mg et 900 mg.

Une autre étude, conduite en double aveugle sur des volontaires sains a conclu à un effet anxiolytique du CBD avec une prise unique de 400 mg de CBD par voie orale par rapport au placebo (122). Dans cette étude l'effet anxiolytique a été évalué en utilisant l'imagerie neuro-fonctionnelle permettant la mesure du débit sanguin cérébral. Cet examen est considéré dans l'étude comme un élément pouvant être interprété comme une situation anxiogène par les volontaires. Le CBD a diminué la quantité de flux sanguin vers l'amygdale dans le cerveau et ce dans des circonstances où le flux sanguin devrait normalement augmenter. L'amygdale est une des parties les plus primitives de notre cerveau qui contrôle nos réponses face à une situation de peur. Une diminution des flux sanguins à ce niveau est à l'origine d'une diminution

du niveau d'anxiété. Ces effets neurophysiologiques du CBD sur l'anxiété sont liés à une activation des zones cérébrales limbique et paralimbique (123).

En complément, les résultats d'une étude réalisée cette-fois sur des patients sont cohérents avec ceux obtenus par les précédentes sur des volontaires sains. Au total, 37 adolescents japonais souffrants d'anxiété sociale ont reçu 300 mg d'huile de CBD par voie orale en prise unique. La prise de CBD sur une période totale de quatre semaines a réduit les symptômes chez ces jeunes patients après mesure par deux échelles largement utilisées en psychiatrie (l'échelle de peur de l'évaluation négative et l'échelle de l'anxiété sociale de Liebowitz) (124).

Une étude plus récente, a permis d'apporter des éléments supplémentaires quant au dosage du CBD. Par rapport au placebo, un pré-traitement avec 300 mg de CBD en prise unique a considérablement réduit l'anxiété pendant le discours (125). Aucune différence significative dans les scores obtenus après la mesure de l'anxiété en utilisant l'échelle visuelle analogique validée n'a été observé entre les groupes recevant une dose unique de 150 mg, ou de 600 mg de CBD ou du placebo. La prise unique de 300 mg de CBD pourrait être le dosage optimal pour réduire l'anxiété. L'utilisation d'une dose unique ne permet pas toute fois d'évaluer l'impact du CBD sur l'anxiété à plus long terme. Seulement des généralisations peuvent être faites concernant l'usage prophylactique du CBD avant ou après la survenue d'un évènement anxiogène.

Au moins sept essais cliniques contrôlés par placebo et en double aveugle ont été menés afin d'évaluer le potentiel effet anxiolytique du CBD. Ces essais cliniques ont tous montré une efficacité du CBD sur la réduction significative de la réponse au stress et celle-ci n'est pas inférieure aux comparateurs pharmaceutiques (lorsqu'ils sont inclus dans l'étude). Ces résultats sont supportés par les mécanismes d'action bien décrits (y compris l'augmentation des niveaux de N-arachidonyléthanolamine). In fine, en diminuant tout forme d'anxiété et de stress le CBD pourrait jouer en faveur d'une optimisation du mental avant la pratique physique et notamment lors de compétitions.

3. L'inflammation et les douleurs inflammatoires

a. Description et caractérisation du trouble chez les sportifs

Les sportifs soumettent leur corps et en particulier leurs muscles, leurs tendons et leurs articulations à de nombreuses contraintes mécaniques de façon intense, répétée et parfois sur de longues périodes. Des sollicitations répétées et/ou trop intenses peuvent induire des altérations mineures c'est-à-dire des courbatures ou plus importantes comme des claquages au niveau des muscles ou des tendinites au niveau des tendons. Dans ces cas-là, le processus inflammatoire, médié par le système immunitaire, qui est une réponse physiologique essentielle de l'organisme s'active pour se protéger et réparer les différentes atteintes et lésions musculaires. Cet état dit pro-inflammatoire a une durée dépendante de la gravité de la blessure. Les courbatures résultent principalement d'actions excentriques au niveau des muscles c'est-à-dire un allongement des muscles contractés. A noter, qu'il existe une variabilité interindividuelle des réponses et donc des douleurs ressenties associées aux courbatures. Lorsque cet allongement est trop important, les myofibrilles sont endommagées entraînant une déchirure et une fuite de protéines intramusculaires et d'enzymes sériques ce qui exacerbe la réponse inflammatoire (126). L'inflammation évolue en trois phases ;

- 1) L'initiation,
- 2) L'amplification,
- 3) La régénération.

La phase de régénération musculaire est liée à l'activation de cellules mononuclées qui prolifèrent, se différencient et pénètrent dans les myofibrilles endommagées afin de synthétiser de nouvelles fibres et/ou de cicatriser d'autres fibres moins endommagées. Parallèlement cette phase est caractérisée par une augmentation nette de la synthèse de protéines musculaires. Les symptômes locaux les plus évocateurs sont : la chaleur, une rougeur, une douleur, un œdème et parfois une raideur des articulations touchées. Les symptômes systémiques comprennent en partie la production de protéines plasmatiques comme la protéine C-réactive et l'apparition de fièvre (124).

Les douleurs musculaires qui accompagnent le phénomène inflammatoire peuvent être aiguës ou retardées selon le moment où elles surviennent. La douleur aiguë survient pendant ou immédiatement après l'exercice et peut être due à des produits métaboliques finaux qui affectent les terminaisons nerveuses libres, comme l'hydrogène (128). La douleur musculaire d'apparition retardée est une sensation d'inconfort qui est généralement ressentie au cours des 24 premières

heures après avoir effectué un exercice inhabituel, avec des pics de douleurs entre 24 et 72 heures avant de diminuer 5 à 7 jours après l'exercice (129). Les douleurs musculaires peuvent donc affecter la performance physique en réduisant la force musculaire, la puissance et la fonction articulaire.

Le syndrome de surentrainement est une situation pathologique chez les sportifs. Ce syndrome se traduit par une cicatrisation et une régénération insuffisante des dommages tissulaires par le système immunitaire. Les dommages tissulaires, sont aggravés par la poursuite des entraînements alors que la réparation n'est pas complète. On parle dans ce cas-là d'inflammation chronique et qui s'étend à l'ensemble de l'organisme par la libération de messagers cellulaires pro-inflammatoires, telles que les cytokines et notamment l'Interleukine 6.

L'inflammation peut être mesurée cliniquement de différente façon, c'est-à-dire de façon invasive ou non invasive. Les mesures invasives consistent à effectuer des biopsies musculaires et/ou des prises de sang. La méthode non invasive peut être réalisée à l'aide d'échelles visuelles, numériques ou verbales d'évaluation de la douleur. Il existe également d'autres mesures cliniques non invasives telles que la mesure de la circonférence des membres et les angles des articulations. L'avantage de ces mesures non invasives est qu'elles n'entraînent pas de dommages tissulaires supplémentaires.

b. Lien avec le SEC

Le SEC et ses ligands sont impliqués dans la modulation de la douleur et donc de l'inflammation. La transmission de la douleur est inhibée par le SEC au niveau des voies ascendantes, principalement au niveau du thalamus (130). De plus le SEC modifie l'interprétation subjective de la douleur par une modulation de l'activité neuronale dans les structures limbiques telles que l'amygdale (130). Les récepteurs CB 1 présenteraient un effet antinociceptif plus puissant que celui des récepteurs CB 2 (131). Par ailleurs, les récepteurs CB 2 entraînent une suppression des cellules pro-inflammatoires, les cytokines et régulent l'adhésion des cellules immunitaires vers le site inflammatoire (132).

c. Lien avec le CBD

Le CBD réduit l'accumulation des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules microgliales et les neutrophiles. Il stimule la production de cellules anti-inflammatoires et il inhibe la production de cellules pro-inflammatoires (133).

L'utilisation répandue par les sportifs des AINS est connue et témoigne bien d'un réel besoin d'atténuer les douleurs associées aux processus inflammatoires. Malgré cela, plusieurs résultats d'études se contredisent quant à l'efficacité des AINS dans le traitement symptomatique des courbatures. En effet, il semble que les AINS ne soient pas très efficaces pour réduire la réponse inflammatoire aiguë après l'exercice (134). C'est dans ce contexte que l'intérêt et l'éventuel bénéfice de l'usage du CBD pour la réduction des douleurs liées à l'inflammation est discutable. Avec le CBD, les athlètes souhaitent bénéficier de son activité anti-inflammatoire pour maximiser leurs prochains entraînements, diminuer les douleurs/courbatures et ainsi réduire le temps nécessaire à la récupération suite à une inflammation post-entraînement.

d. Les données pré-cliniques

Les résultats de la littérature présentent un nombre limité de données in vivo concernant l'effet anti-inflammatoire du CBD. La recherche actuelle utilise en grande partie des modèles in vitro pour évaluer cet effet.

Sur les modèles pré-cliniques d'inflammation aiguë, le CBD atténue l'accumulation de cellules immunitaires (les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages), il stimule la production de cytokines anti-inflammatoires (l'IL-4 et l'IL-10) et inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et le tumor necrosis factor (TNF)- α) et des espèces réactives de l'oxygène (135). Les modèles utilisés et qui démontrent de tels effets cellulaires sont variés : lésions pulmonaires induites par un traitement chimique et par ischémie hypoxique, atteintes hépatiques induites par ischémie-reperfusion et alimentation alcoolisée, lésions d'ischémie-reperfusion myocardique et rénale, lésions buccales induites chirurgicalement, arthrose d'origine chimique, contusion médullaire et colite etc... Les effets anti-inflammatoires sur les modèles animaux in vivo sont généralement observés à des doses de CBD $\geq 10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ par voie intra-péritonéale, bien que des doses plus faibles (par exemple $\sim 1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) aient montré une efficacité dans certaines études.

Concernant l'inflammation du muscle, l'effet du CBD est étudié à forte dose par voie intra-péritonéale (c'est-à-dire $60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) sur la transcription et la synthèse de marqueurs pro-inflammatoires (c'est-à-dire les récepteurs de l'IL-6, du TNF- α , du TNF- β 1 et du monoxyde d'azote synthase inductible) sur des modèles murins de la dystrophie musculaire de Duchenne (136). Le CBD atténue l'expression de l'ARNm de chaque marqueur et réduit les concentrations plasmatiques d'IL-6 et de TNF- α . Des améliorations de la force et de la coordination musculaire,

ainsi qu'une réduction de la dégénérescence des tissus, sont également observées avec cette dose.

Une autre étude a étudié les effets du CBD sur les dommages musculaires induits après inflammation chez des rats (137). L'hyperalgésie est mesurée à l'aide de la méthode de la chaleur radiante. L'hyperalgésie est significativement réduite avec de faibles doses de CBD (5 mg.kg⁻¹ et 7,5 mg.kg⁻¹) dans les 3 heures après induction de l'hyperalgésie. L'effet maximal est constaté avec des doses plus élevées (10, 20 et 40 mg.kg⁻¹), l'hyperalgésie est éliminée. Avec de faibles doses de CBD il a fallu six heures pour une élimination totale de l'hyperalgésie. L'œdème dans la patte des rats ayant reçu la substance inflammatoire a légèrement diminué pour toutes les doses de CBD en quelques heures après la première administration, sauf à la dose la plus faible de 5 mg.kg⁻¹.

Le CBD réduit considérablement le gonflement des articulations causé par l'arthrite sur des modèles animaux tels que les rats (138). Une diminution de la douleur spontanée et une réduction de l'épaississement du liquide synovial (permettant la lubrification des articulations) sont mises en évidence. Le CBD peut donc avoir un potentiel thérapeutique pour le soulagement de l'inflammation causée par l'arthrite, qui est une pathologie fréquente chez les sportifs professionnels. Bien sûr, il s'agit de résultats obtenus sur des modèles animaux et dont la physiopathologie s'éloigne des mécanismes d'inflammation mis en jeu lors d'activité physique chez l'humain.

e. Les données cliniques

Une étude visant à évaluer l'effet de l'huile de CBD sur la perception des douleurs musculaires, l'inflammation et la performance de force après un exercice excentrique des fléchisseurs du coude n'a pas mis en évidence d'effets sur les marqueurs non invasifs des lésions musculaires du membre supérieur (139). La dose utilisée est 150 mg d'huile de CBD par voie orale directement après l'exercice puis à 24 h et à 48 h.

Toujours dans le contexte d'un entraînement intensif, les effets d'une seule supplémentation par voie orale de 60 mg de CBD (solubilisée dans 250 mL d'eau) sur les dommages musculaires et la performance ont été évalués à 24, 48 et 72 h après entraînement (140). Il s'agit d'une étude croisée, contrôlée par placebo et menée en double aveugle. La solution contenant du CBD est administrée directement après l'exercice et en une seule prise. Aucun effet important n'est observé sur les biomarqueurs plasmatiques ou les paramètres de performance. Cependant, des effets faibles et significatifs du CBD sur les concentrations de la

créatine kinase et de la myoglobine sont observés après 72 h. Il semble que les effets du CBD soient détectés tardivement. Le taux d'absorption du CBD peut également impacter son effet sur les dommages musculaires. La prise de CBD après l'entraînement peut donc être trop tardive pour diminuer les lésions musculaires déjà présentes. L'évaluation de la prise de CBD avant l'entraînement paraît pertinente.

Au dosage de 300 mg le CBD induit des modifications au niveau des glucocorticoïdes c'est à dire le cortisol chez l'homme (143), qui est l'un des principaux régulateurs homéostatiques de la réponse inflammatoire à une blessure.

Collectivement, les preuves à ce jour sur les effets du CBD sur la fonction musculaire après une activité physique pourraient être, au mieux, décrites comme "à leurs débuts" et, par conséquent, il n'est pas possible de tirer de conclusion quant à l'efficacité du CBD sur l'inflammation après l'exercice. Des recherches supplémentaires sont nécessaires, y compris sur les données pharmacocinétiques et les mesures de concentrations sanguines afin d'explorer si le CBD peut véritablement réduire les dommages musculaires et/ou améliorer la récupération après l'exercice.

4. La neuroinflammation

a. Description et caractérisation du trouble chez les sportifs

Les sports qui impliquent des collisions à grande vitesse (par exemple, le football américain, le rugby, le hockey sur glace et la crosse) sont à l'origine des taux de commotions les plus élevés. Près de 20 % des pratiquant de sports de contact subissent une commotion au cours d'une saison. Les estimations du nombre de commotions liées aux sports varient entre 200 000 et 3,8 millions par an. Ces estimations varient beaucoup parce qu'il est difficile d'obtenir des chiffres précis lorsque l'état clinique des sportifs n'est pas évalué à l'hôpital (132).

Les commotions cérébrales sont considérées comme un type de lésion cérébrale traumatique légère. Celles-ci peuvent entraîner de nombreuses conséquences physiologiques à la fois cérébrovasculaires et cardiovasculaires. Tout type de lésion cérébrale traumatique peut entraîner un œdème des tissus lésés. La voûte crânienne est de dimensions fixes elle-même remplie d'un LCR incompressible et d'un tissu cérébral minimalement compressible. Par conséquent, lors d'un œdème ou d'un hématome intracrânien le volume et la pression intracrânienne augmentent. Lorsque la pression intracrânienne augmente (ou quand la pression

artérielle moyenne diminue), la pression de perfusion cérébrale diminue. Quand la pression de perfusion cérébrale passe en dessous de 50 mmHg, le risque principal est une ischémie cérébrale. Les complications d'un traumatisme cérébral comme l'hypotension et l'hypoxie peuvent également contribuer à une ischémie cérébrale et sont souvent appelées lésions cérébrales secondaires (142). Par ailleurs, lors d'un épisode ischémique, de grandes quantités de glutamate (neurotransmetteur excitateur) sont libérées provoquant une mort neuronale.

Les sportifs commotionnés peuvent présenter divers symptômes tels qu'une fatigue, des étourdissements, des maux de tête, une irritabilité, des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration. En principe ces symptômes se résolvent spontanément après le repos.

Néanmoins la répétition de telles lésions cérébrales sur le long terme augmente le risque de développement de troubles d'ordre neurologiques avec des complications comme l'ETC. Cette maladie neurodégénérative est caractérisée par un déclin progressif de la mémoire et des fonctions cognitives, de dépression, de comportement suicidaire, de manque de contrôle entraînant de l'agressivité et, parfois, de la démence semblable à celle de la maladie d'Alzheimer. L'ETC partage certaines caractéristiques neuropathologiques avec la maladie d'Alzheimer comme les enchevêtrements neurofibrillaires, un taux hyperphosphorylé, un dépôt d'amyloïde ($A\beta$), un stress oxydatif réactif et une neuroinflammation chronique.

b. Lien avec le SEC

Le SEC et ses endocannabinoïdes jouent un rôle important dans la neuroprotection par le biais de différents mécanismes comme l'inhibition de la neurotransmission glutamatergique, la modulation de la fonction des cellules gliales et la capacité antioxydante. Lors d'un traumatisme crânien, les niveaux d'anandamide augmentent considérablement.

c. Lien avec le CBD

La neuroprotection observée avec le CBD semble être indépendante des récepteurs cannabinoïdes et serait plutôt à l'origine d'une diminution du dépôt amyloïde, d'une inhibition du stress oxydatif et d'une diminution de la neuroinflammation (94).

Actuellement il n'existe pas de traitement unique pour améliorer la récupération des patients commotionnés. Le repos et la physiothérapie restent la norme. L'usage du CBD suite à une commotion cérébrale chez les sportifs semble intéressant puisqu'actuellement aucune pharmacothérapie n'est disponible et que la prise en charge est essentielle pour l'amélioration de l'état des sportifs.

d. Les données pré-cliniques

Une étude pré-clinique utilisant des modèles murins s'est intéressée aux effets du CBD sur les lésions cérébrales traumatiques légères (143). Une administration répétée d'huile de CBD par voie orale réduit les comportements associés au traumatisme crânien tels que l'anxiété, l'agressivité et le comportement dépressif. Une diminution de l'excitotoxicité est également observée. Les mécanismes expliquant les effets neuroprotecteurs du CBD c'est-à-dire une diminution de l'inflammation, du stress oxydatif ainsi que de l'excitotoxicité sont soutenus par plusieurs autres études (144). L'exposition de cerveau immature de nouveau-nés porcins à une hypoxie-ischémie (HI) aigue ayant reçu du CBD augmente l'activité cérébrale post-ischémique (revenue à la normale), l'oxygénation des tissus cérébraux et des réponses neurocomportementales (c'est à dire les performances motrices) (145). L'administration post-HI de CBD produit des effets positifs dans les premières heures et sont maintenus jusqu'à 72 heures après l'HI. L'administration de CBD avant et après une occlusion de l'artère cérébrale permet de rétablir un débit sanguin cérébral normal (146). Le CBD présente donc potentiellement un intérêt quant à son utilisation en prophylaxie c'est-à-dire avant la survenue de l'événement.

e. Les données cliniques

Celles-ci sont principalement conduites sur des patients atteints de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et dont la majorité sont toujours en cours.

Les données cliniques pouvant confirmer l'avantage neuroprotecteur du CBD mis en évidence sur les modèles animaux sont actuellement manquantes. Compte tenu des conséquences graves des symptômes associés aux lésions cérébrales sur le long terme il est important que des recherches supplémentaires soient entreprises afin de mieux comprendre le potentiel avantage neuroprotecteur à la fois préventif et thérapeutique que le CBD pourrait offrir aux athlètes. Selon les résultats, dans l'avenir le CBD pourrait devenir un véritable outil pharmacologique permettant d'améliorer les dysfonctionnements neurologiques à la suite de traumatismes crâniens notamment dans les sports de contact.

5. Le système digestif et la prise alimentaire

a. Description et caractérisation du trouble chez les sportifs

L'alimentation occupe une place très importante dans le quotidien des sportifs puisqu'un apport qualitatif et quantitatif de nutriments et donc d'énergie permettent de couvrir les besoins liés à l'entraînement, la performance et la récupération. Pour bénéficier des effets liés aux nutriments ingérés, les sportifs doivent disposer d'un système digestif sain. De plus en plus de recherches médicales décrivent une fonction du système digestif sur le système immunitaire au-delà de ses fonctions principales sur la digestion et l'alimentation. Ce lien entre le système digestif et le système immunitaire serait à l'origine d'un équilibre physiologique général.

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent également être une préoccupation importante pour les sportifs puisqu'au-delà d'être désagréables voir douloureux ils impactent négativement les performances (147). Les sportifs d'endurance sont ceux les plus touchés par l'incidence des symptômes gastro-intestinaux. Ils sont entre 30 et 90 % à souffrir de ces symptômes, et dont l'incidence augmente avec le nombre de kilomètres parcourus. Le risque de survenue de tels symptômes est augmenté lorsque les sportifs ont déjà préalablement subi ces symptômes. Les principaux facteurs à l'origine de ces symptômes seraient la composante mécanique liée aux mouvements répétitifs et une pression élevée aux niveaux des abdominaux, une alimentation riche en fibres alimentaires et les boissons énergétiques responsables d'un gradient osmotique élevé et d'un passage d'eau dans le tractus gastro-intestinal avec une diminution du flux sanguin gastro-intestinal durant la pratique. L'hypoperfusion splanchnique est le facteur pathogénique le plus important. Les efforts physiques entraînent une inhibition du système parasympathique, une activation du système sympathique et donc une sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline. Ainsi la perfusion sanguine est réduite aux muscles et à la peau. L'hypoxie du tractus gastro-intestinal, entraîne un dysfonctionnement de la muqueuse intestinale se traduisant notamment par une malabsorption ainsi qu'une perte de l'intégrité de la muqueuse intestinale (148). Les épisodes répétés d'ischémie-reperfusion inhérents à l'activité physique établissent des conditions favorables à une hyperperméabilité intestinale. Dès lors le passage de multiples substances telles que des protéines mal digérées, des toxines et des fragments bactériens au travers de la muqueuse peuvent induire une réaction du système immunitaire entérique et conduire notamment à une inflammation.

Les principaux symptômes cliniques sont un point de côté, des reflux, des nausées et vomissements, des ballonnements et flatulences (symptômes gastro-intestinaux hauts), des

crampes abdominales, une augmentation des selles et des diarrhées (symptômes gastro-intestinaux bas).

b. Lien avec le SEC et le CBD

Avec une présence non négligeable de récepteurs CB 2 au niveau du colon, le CBD joue un rôle dans l'équilibre du système digestif. Par ailleurs, les récepteurs CB 1 étant localisés quant à eux au niveaux des tissus adipeux, le CBD pourrait impacter la prise alimentaire c'est-à-dire l'appétit et donc le poids (149). C'est pourquoi pour certains sportifs le CBD apparaît comme un allié dans le but de contrôler et d'optimiser les apports en nutriments lorsqu'ils doivent suivre un régime alimentaire strict avant une compétition par exemple.

Le SEC est un élément clé dans le maintien de l'homéostasie gastro-intestinale puisqu'il est impliqué dans le contrôle de la motilité, de la sécrétion et de la fonction barrière épithéliale gastro-intestinale. Au sein du tractus gastro-intestinal, les récepteurs et ligands du SEC sont largement exprimés et celui-ci joue globalement un rôle inhibiteur. En effet, l'activation directe ou indirecte des récepteurs cannabinoïdes réduit la motilité gastrique et intestinale, inhibe la sécrétion gastrique et intestinale, module la sensibilité viscérale, réduit les sensations de douleurs et réduit l'activité du système immunitaire local en diminuant les réponses inflammatoires (150). En complément d'une activité anti-inflammatoire supposée, le CBD semble cibler un neurotransmetteur qui est impliqué dans la motricité intestinale, ce qui le rend intéressant dans ce type de troubles.

c. Les données pré-cliniques

Concernant la prise alimentaire, le CBD entraîne une diminution de l'apport alimentaire chez les rongeurs (151). Une administration répétée de deux dosages différents de CBD produit une diminution du poids des rongeurs (152). L'effet étant plus prononcé avec la dose la plus élevée c'est-à-dire 5 mg.kg^{-1} . Ces résultats suggèrent donc que le CBD a la capacité de réguler le poids corporel, via les récepteurs CB 2.

Pour ce qui est de l'activité du CBD sur la motilité intestinale en condition d'inflammation intestinale, le CBD normalise l'hypermotilité et les contractions induites chez des souris (153) avec des dosages par voie intra-péritonéale entre 5 mg.kg^{-1} et 10 mg.kg^{-1} . Cette réduction sélective de l'hypermotilité intestinale par le CBD implique les récepteurs CB 1.

d. Les données cliniques

Sur des échantillons intestinaux humains, le CBD réduit la sévérité de l'inflammation causée par la colite ulcéreuse et la maladie auto-immune de Crohn (154).

Par ailleurs, une étude randomisée, contrôlée contre placebo n'a pas mis en évidence d'effet positif du CBD après 8 semaines de traitement sur des patients atteints de la maladie de Crohn (155). A noter qu'au total 20 patients ont reçu 10 mg de CBD par voie orale ou un placebo deux fois par jour et qu'aucun effet indésirable n'a été observé.

La différence de résultats entre les études peut s'expliquer notamment par l'utilisation de doses différentes d'une étude à l'autre pouvant ainsi donner des résultats différents voir même opposés chez des patients souffrants de pathologies inflammatoires gastro-intestinales.

Le CBD semble être une molécule clé pour moduler et interférer avec les différentes voies de signalisation cellulaires impliquées dans l'inflammation intestinale. Les voies de signalisation cellulaire responsables des effets du CBD ne sont pas encore toutes comprises. Néanmoins le CBD permettrait de contrôler l'inflammation et l'apoptose intestinale par la restauration de l'homéostasie gliale-immune. Encore une fois, pour chacune de ces cibles les preuves cliniques sont très limitées. C'est pourquoi des études supplémentaires évaluant à la fois l'efficacité et la sécurité du CBD sont réellement nécessaires.

Toutes les recherches pré-cliniques et cliniques présentées ainsi que les potentielles indications qui en découlent ne sont bien évidemment pas exhaustives. En plus des usages thérapeutiques approuvés avec les médicaments autorisés présentés précédemment, d'autres usages dans certains types de pathologies sont explorés en recherche. Les perspectives thérapeutiques du CBD sont immenses. *L'Annexe 1* synthétise les principales indications thérapeutiques et les potentielles applications thérapeutiques du CBD.

IV. Les principaux risques auxquels s'exposent les sportifs lors de l'utilisation de produits contenant du CBD

1. Positivité à d'autres substances lors des contrôles

Le contenu des produits à base de CBD disponibles en vente libre semble de qualité variable. En 2016, une étude américaine portant sur un total de 84 produits de CBD vendus en ligne révèle que seulement 26 (31 %) de ces produits rapportent correctement la quantité et la concentration en CBD qu'ils contiennent réellement (156). Les liquides de vaporisation sont particulièrement imprécis ; seuls 3 sur 24 (13 %) des produits sont correctement étiquetés. Des études plus récentes montrent que cela continue d'être un problème majeur. Une étude réalisée en 2020 dans le Mississippi révèle que sur un total de 25 produits, seuls 3 (12 %) se situent à moins de 20 % de ce que l'étiquette affirme et 3 (12 %) sur les 25 produits ont une teneur en THC dépassant les limites légales (157).

D'autres rapports sur les produits vendus en Suisse (158), dans plusieurs pays européens (159) et aux Pays-Bas (160) trouvent des résultats similaires. De plus, tous les échantillons alimentaires (à l'exception des liquides de CBD destinés à recharger les cigarettes électroniques) sont classés comme non conformes au règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments et donc étant de nouveaux aliments non autorisés. L'étiquetage de tous les échantillons alimentaires est également non conforme au règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires. Par exemple, avec l'absence d'informations obligatoires sur les denrées alimentaires telles que la liste des ingrédients. En résumé, aucun des produits alimentaires de cette étude n'est jugé totalement conforme à la réglementation alimentaire européenne.

De plus, les produits à spectre complet entraînent la détection de plusieurs cannabinoïdes interdits et sont détectables jusqu'à 30 h après l'administration. Le risque principal pour les athlètes professionnels inclut également des tests urinaires positifs aux cannabinoïdes pendant plusieurs jours.

2. Effets indésirables et intoxication

Comme détaillé ci-dessus, la composition réelle des produits vendus en ligne n'est pas toujours fidèle à la composition indiquée sur l'étiquette. Ceci est d'autant plus inquiétant puisque la vente en ligne représente une part considérable du marché du CBD. Au Canada, environ 20 % des consommateurs de cannabis commandent leurs produits en ligne (161).

Une méta-analyse récente d'essais cliniques randomisés (donc dans le cadre d'un usage médical et thérapeutique défini) a révélé que, par rapport au placebo, le CBD en tant que médicament est associé à une tolérance réduite, à des risques accrus de pneumonie, d'anomalies des tests de la fonction hépatique, d'une diminution de l'appétit, de diarrhées, de somnolence et de sédation (162). Cependant, après avoir exclu les études sur l'épilepsie, dans lesquelles le CBD a des interactions pharmacocinétiques avec le clobazam et le valproate de sodium, la diarrhée est le seul événement indésirable constaté. Dans cette méta-analyse, la majorité des études ont utilisé des doses supérieures à 300 mg/jour ou 10 mg/kg/jour. Il est donc peu probable que le CBD contenu dans les produits en vente libre qui ne sont donc pas des médicaments puisse engendrer ce type d'effets indésirables.

Une étude de 181 échantillons de produits disponibles sur le marché allemand, a relevé que 21 (12 %) échantillons dépassent la dose ou la concentration minimale de THC à laquelle un effet indésirable est observé (163). La dose de THC qui provoque une intoxication varie de 10 mg à 20 mg pour le cannabis fumé. Pour les consommateurs réguliers celle-ci est augmentée jusqu'à 60 mg (164). Du fait d'une variabilité inter-individuelle de la résorption du THC ingéré par voie orale, les effets psychotropes observés sont très différents d'un individu à un autre. Une dose orale unique de 20 mg de THC entraîne des symptômes tels qu'une tachycardie, une irritation conjonctivale, un « sentiment de planer » ou une dysphorie chez les adultes en 1 à 4 heures. Après une dose unique de 5 mg, 1 adulte sur 5 présentent déjà ces symptômes (163). Le THC contenu dans les produits à base de CBD peut donc être une cause supplémentaire d'effets indésirables.

Les méthodes analytiques employées par les fabricants semblent inadaptées avec des limites de détection parfois douteuses. Une enquête rapporte que 22 % des 135 utilisateurs de produits à base de CBD ont déclaré « se sentir défoncés » comme effet indésirable courant (165).

Les consommateurs se retrouvent finalement face à des produits dont l'étiquetage est incomplet voir même incorrect. Notamment avec l'absence de dose quotidienne maximale

définie et recommandée (mention obligatoire sur l'étiquetage des compléments alimentaires) pouvant les exposer à des doses entraînant des effets psychotropes (pour le THC) et/ou des effets indésirables, comme précédemment noté. La toxicologie de ces produits n'est pas maîtrisée.

3. Inefficacité

Une étude sur les produits vendus au Royaume-Uni, révèle que seuls 11 (38 %) produits sur 29 contiennent moins de 10 % de la quantité de CBD annoncée et 1 produit ne contient pas du tout de CBD (166).

Par ailleurs, la FDA a elle-même constatée aux USA qu'un nombre élevé de produits à base de CBD contient peu ou pas de CBD, ce qui contraste fortement avec les quantités étiquetées par les marchands (167). L'analyse d'échantillons urinaires prélevés à 8 h, 16 h, et 32 h après administration de CBD selon la dose indiquée par la fabricant a conclu à des concentration urinaires très différentes malgré des quantités similaires de CBD dans les produits sélectionnés (168). A noter que ces produits sont issus de sites internet, de marchands ainsi que de pharmacies. Encore une fois, ces résultats peuvent être attribués à une déclaration en teneur de CBD incorrecte et/ou à des variations inter-individuelles.

Les larges gammes de concentration de ces produits témoignent bien de l'absence de consensus sur la dose minimale efficace. Etant donné que de nombreux produits annoncent des concentrations sur l'étiquetage nettement inférieures aux concentrations mesurées, il est légitime de se questionner sur l'efficacité de ces produits. Il est peu probable que ces produits atteignent des concentrations plasmatiques de CBD suffisamment élevées pour obtenir des effets pharmacologiques significatifs. Comme décrit précédemment dans la partie littérature, les doses faibles entre 100 mg et 150 mg produisent peu ou pas d'effets cliniques suggérant ainsi que les produits en vente libre dont le dosage varie entre 10 mg et 20 mg sont peu susceptibles d'être efficaces. La dose minimale efficace pour la plupart des produits disponibles en vente libre reste à déterminer et est nécessaire pour protéger les consommateurs. Mais la détermination d'une dose minimale efficace implique un changement de statut réglementaire et de catégorie de produit, une éventuelle raison de pourquoi ces produits restent dans un état de « flou » afin de ne pas être soumis aux contraintes réglementaires des médicaments notamment.

Ces risques présentés ci-dessus, découlent d'un cadre réglementaire actuel insuffisant puisque ces produits se trouvent aux bornes de médicaments et de compléments alimentaires.

Ainsi, des réglementations plus claires et strictes, sur les exigences d'étiquetage obligatoires, les normes de fabrication, les normes de production, l'évaluation de la sécurité, l'approbation avant commercialisation et une surveillance après commercialisation sont nécessaires pour mieux encadrer ces produits et protéger les utilisateurs qui sont pour certains des patients.

Pour note, les produits testés dans ces études sont principalement des produits vendus par des boutiques spécialisées en ligne ou non et représentent les principales marques de produits contenant du CBD. Il serait donc intéressant de comparer ces résultats aux produits disponibles dans les pharmacies car celles-ci ont pour responsabilité d'assurer un système de distribution sûr afin de préserver la sécurité des patients et des utilisateurs.

Troisième partie :

La place du Cannabidiol (CBD) en officine : Responsabilités légales et pratiques du pharmacien d'officine

De par sa proximité avec la population et étant un professionnel de santé accessible sans rendez-vous, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'accompagnement des sportifs. Ce rôle est d'autant plus important puisque les produits contenant du CBD sont désormais proposés en vente libre dans les officines. Comme les sportifs sont une population ayant des besoins spécifiques, le pharmacien d'officine a un rôle privilégié à jouer en termes de prévention et de conseils. Rôle qu'il doit assurer tout en respectant ses responsabilités déontologiques et vis-à-vis de la réglementation en vigueur.

I. Des responsabilités déontologiques et légales

1. Une responsabilité vis-à-vis du droit pharmaceutique

Les missions du pharmacien d'officine sont définies par l'article L5125-1-1A du CSP, et sont les suivantes :

- Contribue aux soins de premiers recours ;
- Participe à la coopération entre professionnels de santé ;
- Participe à la mission de service public de la permanence des soins ;
- Concourt aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- Peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;
- Peut assurer la fonction de pharmacien-référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
- Peut être désigné comme correspondant par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné ;
- Peut proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;
- Peut effectuer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé ;

- Peut délivrer pour certaines pathologies des médicaments dont la liste est fixée par arrêté, dans le cadre de protocoles inscrits dans le cadre d'un exercice coordonné.

La responsabilité du pharmacien d'officine est engagée sur l'ensemble des produits qu'il propose dans son officine et en particulier sur les produits n'étant pas évalués ni fabriqués par des établissements pharmaceutiques, comme pour les médicaments. Comme vu précédemment, les conditions de mise sur le marché de produits en vente libre tels que les complémentaires alimentaires et les cosmétiques sont en effet peu contraignantes ou du moins contraignantes que celles pour les médicaments. Le pharmacien ne peut vendre dans son officine que les produits figurant sur la liste des marchandises autorisées, fixée par un arrêté (169). De fait, il est responsable du référencement des produits qu'il vend dans son officine et doit conduire à une analyse lui permettant de vérifier les statuts des produits (en consultant la liste mentionnée ci-dessus) et le respect de la réglementation propre aux statuts. Il doit également s'assurer de la véracité des compositions et allégations liées aux produits qu'il vend.

L'Annexe 2 synthétise les questions et points sur lesquels le pharmacien d'officine doit s'appuyer afin de proposer des produits répondant aux normes qualité.

La responsabilité du pharmacien est également engagée et peut être recherchée lors d'un défaut de conseil. Le conseil officinal constitue une obligation dans le cadre de l'exercice pharmaceutique et a pour but de préserver la santé publique. Il englobe les conseils et les informations délivrés sur la voie d'administration, la forme pharmaceutique du produit, la posologie, les précautions d'emploi, les mises en garde avec notamment les interactions médicamenteuses et les contre-indications, l'arrêt et les mesures à prendre en cas d'effets indésirables.

2. Une responsabilité vis-à-vis de la loi anti-dopage

Au-delà de la préservation de l'éthique sportive, la lutte contre le dopage pour le pharmacien d'officine s'inscrit dans la protection de la santé des sportifs qu'ils soient de haut niveau ou amateur, et plus généralement de la santé publique. Cette lutte constitue une des obligations déontologiques du pharmacien. L'article R4235-2 du CSP stipule en effet que le pharmacien « *doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il participe notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage.* » (170)

Les sportifs de tous niveaux peuvent recourir à des compléments alimentaires ou autres produits de santé disponibles dans les officines sans ordonnance afin notamment d'améliorer leur condition physique. Le pharmacien d'officine est donc en première ligne puisque les officines constituent un circuit de distribution privilégié pour les produits de santé en France. En 2015, la convention sur la prévention du dopage liée à l'usage de compléments alimentaires a été signée par l'Ordre National des Pharmaciens. Cette convention a permis la mise en place d'outils à diffuser par les pharmaciens sur l'usage des compléments alimentaires par les sportifs ainsi qu'une sensibilisation des sportifs (171). Face à des sportifs souhaitant recourir à des compléments alimentaires, le pharmacien a donc pour responsabilité de les informer du risque lié à la présence éventuelle de substances pouvant conduire à un contrôle anti-dopage positif ainsi que les sanctions encourues.

3. Une responsabilité vis-à-vis des vigilances sanitaires (172)

Le pharmacien d'officine est également en première ligne pour identifier, recueillir et prévenir les événements sanitaires. Les vigilances sanitaires englobent les effets indésirables des produits de santé ainsi que les produits qui sont utilisés dans la vie courante. La nature du produit détermine le système de vigilance auquel il est rattaché comme la pharmacovigilance pour les médicaments, la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques, la nutrivigilance pour les compléments alimentaires etc... La déclaration d'événements indésirables par le pharmacien d'officine relève d'une obligation réglementaire. Cette obligation varie selon les produits ou les vigilances concernées. Le pharmacien a donc pour obligation de déclarer les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments, de substances ou produits psychoactifs, de dispositifs médicaux y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, de produits cosmétiques, de compléments alimentaires, de nouveaux aliments ou de boissons enrichies. La déclaration est également obligatoire et **sans délai** pour les produits cosmétiques si l'effet indésirable est grave.

II. Le CBD à l'officine : aspects pratiques et points de repères pour le pharmacien

1. Les différents produits à base de CBD

En plus du médicament disposant d'une AMM, l'EPIDYOLEX® détaillé précédemment, d'autres produits contenant du CBD peuvent être délivrés (avec ou sans ordonnance) par le pharmacien d'officine en France.

a. Les préparations magistrales

Le pharmacien d'officine est autorisé à délivrer d'autres médicaments contenant du CBD, c'est-à-dire des préparations magistrales à base de CBD. Les préparations magistrales sont en effet un type de préparation médicamenteuse. La prescription médicale associée qui est obligatoire permet d'autoriser le pharmacien à fabriquer des gélules, des liquides et/ou des suppositoires de CBD avec des dosages adaptés à une indication précise. Ce sont donc des médicaments destinés à des patients. Ces préparations doivent contenir moins de 0,2 % de THC. Pour fabriquer ces préparations les pharmaciens se fournissent généralement auprès de laboratoires qui utilisent principalement du CBD obtenu par voie synthétique. Cette voie est majoritairement utilisée par les laboratoires pour des raisons économiques et permet également de s'assurer d'une absence totale de THC.

b. Les produits cosmétiques

Les produits cosmétiques contenant du CBD figurant sur la liste des produits autorisés et qui respectent les interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques peuvent être vendus dans les officines (173). En outre, le CBD est autorisé dans les cosmétiques s'il provient des graines ou des feuilles ou s'il est obtenu par synthèse chimique. Le gel KAMOL® est un produit cosmétique disponible en officine (174). Il s'agit d'un gel destiné à une application cutanée. Il contient du CBD à hauteur de 10 % soit environ 600 mg de CBD pour un tube de 120 mL, et ne contient pas de THC. Il est également composé d'huile de menthe et de menthol.



Figure 19 : Gel « KAMOL® » au CBD, rafraîchissant pour application cutanée, disponible en officine (175)

c. Les compléments alimentaires

A la différence des médicaments et des préparations magistrales, les compléments alimentaires ne relèvent pas du monopole pharmaceutique. L'offre est donc importante et évolue rapidement notamment en fonction de la réglementation, c'est pourquoi les produits présentés ci-dessous ne sont pas exhaustifs. Les exigences de contrôle qualité de ces produits relèvent de la filière alimentaire et ne sont pas les mêmes que celles exigées pour les médicaments. Le pharmacien d'officine doit veiller tout de même à la qualité de ces compléments et est responsable d'informer et délivrer des conseils de bon usages liés aux compléments alimentaires. Pour ces produits, le pharmacien d'officine doit donc veiller à ce qu'ils ne contiennent pas de substances interdites pouvant conduire à un test positif si le sportif pratique de la compétition. La norme Afnor NF V94-001 apposée sur les emballages des compléments alimentaires garantit l'absence de substances dopantes. Dès lors que le pharmacien propose des compléments alimentaires aux sportifs il doit donc s'assurer que cette norme est bien mentionnée sur le produit et il également recommandé de conseiller des huiles qui sont sous forme d'isolat.

Actuellement, l'utilisation de CBD synthétique ou de CBD issu de la fleur de chanvre est interdite dans les compléments alimentaires et relève du statut de nouvel aliment nécessitant une autorisation de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments afin d'être autorisé à la vente. Les seuls compléments alimentaires contenant du CBD qui peuvent être commercialisés

sans autorisation au préalable doivent donc être obtenus à partir des graines, des fibres, des huiles de graines, des farines de graine et des graines dégraissées du chanvre. A ce jour, plusieurs dossiers sont en cours d'évaluation et les premières conclusions sont attendues fin 2024. De plus, la Directive 2002/46 du Parlement Européen et du Conseil concernant les compléments alimentaires, impose que l'étiquetage de ces derniers doit comporter entre autres une indication sur la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée.

Une entreprise française nommée Aeroma propose un complément alimentaire, ABSOLU® en officine (176). Il s'agit d'une huile de chanvre bio contenant 100 % de CBD et dépourvue de THC. L'huile est produite à partir des fibres et des graines de *Cannabis sativa L.*, variété autorisée en France pour des fins industrielles et commerciales. La dose journalière recommandée est 70 mg. L'huile est disponible avec plusieurs dosages par flacon : 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg, 3000 mg et 4000 mg.



Figure 20 : Huile « ABSOLU® », 500 mg de CBD disponible en officine et sur le site aeroma-prostore.fr (177)

Les laboratoires Interlac, propose également un complément alimentaire disponible en officine à base de CBD, EUTRA® CBD (178). Il s'agit d'une huile végétale de chanvre extraite à partir des graines et des fibres de *Cannabis Sativa L.*. L'huile contient uniquement du CBD et est donc dépourvue de THC. Il existe différents dosages : 500 mg, 1000 mg, 2000 mg et 2500 mg.



Figure 21 : Huile « EUTRA® », 2000 mg de CBD disponible en officine (179)

2. Les interactions médicamenteuses avec le CBD

Tout d'abord avant de conseiller et d'orienter les sportifs vers un produit en fonction de la pathologie rencontrée, le pharmacien d'officine doit questionner ces derniers sur la prise éventuelle de traitements médicaments, ponctuels ou chroniques, d'aliments ou tout autres produits de santé pouvant interagir avec le CBD puisqu'il est inhibiteur du cytochrome P450. *L'Annexe 3* présente une liste non exhaustive de médicaments qui pourraient avoir une interaction avec le CBD.

Le pharmacien d'officine doit donc s'assurer en amont, que les personnes souhaitant recourir à ces produits soient en bonne santé, sans pathologies (y compris chroniques) ou ayant des traitements médicamenteux interagissant avec le CBD.

3. Les contre-indications

Les données sont encore manquantes sur les précautions et contre-indications concernant ces produits en vente libre. Ainsi toutes les précautions et contre-indications listées ci-dessous sont issues des études qui ont été faites autour du cannabis médical par l'ANSM (180).

Ainsi l'ANSM rappelle que le cannabis médical est contre-indiqué :

- La femme enceinte ou allaitante,
- En cas d'antécédents personnels de troubles psychotiques (exemple : schizophrénie),

- En cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque grave.

4. Les schémas d'administrations posologiques

Aujourd'hui pour les produits à base de CBD disponibles en vente libre, aucune référence de dosage officielle n'est disponible. Néanmoins, le pharmacien d'officine a pour responsabilité d'apporter des conseils sur une posologie journalière maximale à respecter et qui soit sans risques. Pour cela il peut s'appuyer sur la portion journalière recommandée, celle-ci étant indiquée de façon obligatoire sur l'étiquetage des compléments alimentaires. Cependant la majorité des huiles de CBD disponibles en officines dépendent du statut réglementaire des cosmétiques, or aucune mention relative au dosage n'est nécessaire ni obligatoire sur l'étiquette des cosmétiques.

Ainsi pour sécuriser l'usage de ces produits le pharmacien d'officine se doit de prendre en compte plusieurs paramètres pouvant varier selon les individus. Voici donc ci-dessous ces paramètres que le pharmacien d'officine doit prendre en compte afin de définir une posologie adaptée et qui soit sans risques :

- *Concernant l'individu* : le poids corporel, les symptômes à traiter et la tolérance individuelle
- *Concernant le produit* : la contenance totale du produit et la concentration (souvent indiquée en %).

Tout d'abord, il est préférable de commencer par une approche progressive en recommandant de débiter avec une dose minimale. Selon Leonardo Leinow et Juliana Birnbaum (181), cette dose minimale doit être définie et adaptée en fonction des symptômes à traiter. Trois classes de dosage sont définies en fonction des symptômes :

- **Micro-dosage** ; c'est-à-dire entre 0,5 mg et 20 mg par jour pour les céphalées, les troubles du sommeil, les troubles anxieux comme le stress etc...
- **Dosage standard** ; c'est-à-dire entre 10 mg et 100 mg par jour pour les inflammations et l'anxiété généralisée,
- **Macro-dosage** ; c'est-à-dire entre 50 mg et 800 mg par jour pour d'autres pathologies (non traitées dans cette thèse).

Pour une première prise de CBD, la fourchette minimale de dosage doit être privilégiée. Après avoir évalué la catégorie de dosage en fonction des symptômes, le pharmacien doit veiller

à ce que la prise journalière totale ne soit pas supérieure à 0,5 mg de CBD/kg/jour dans le cas d'une première prise. Par exemple, un adulte de 70 kg débutera avec une prise journalière maximale de 35 mg de CBD. Cette prise journalière maximale sera donc à adapter en fonction des symptômes à traiter.

Il est possible si nécessaire d'ajuster le dosage progressivement jusqu'à une dose dite optimale en respectant la règle de 1 à 6 mg de CBD pour 5 kg de masse corporelle. Cet ajustement peut être fait par une augmentation de 0,25 mg/kg/jour.

Concernant la répartition journalière de la dose définie selon les paramètres ci-dessus, il est conseillé de la répartir en deux ou trois prises sur la journée donc par exemple, matin, midi et soir. La prise pourra être adaptée également selon les symptômes à traiter. Dans le cas d'un individu souhaitant réduire un stress avant une compétition alors une prise à proximité de l'évènement doit être privilégiée. En reprenant l'exemple d'un adulte de 70 kg, il pourra répartir ses prises sur la journée, en 3 fois c'est-à-dire 1 prise de 12 mg le matin, 1 prise de 12 mg le midi et 1 prise de 12 mg le soir. Le pharmacien d'officine peut donc orienter les sportifs vers le choix d'une huile faiblement dosée (par exemple une huile à 5%) pour une première prise afin qu'ils puissent ajuster la posologie en agissant sur le nombre de gouttes par prise.

Un tableau d'équivalence entre le dosage de CBD (en mg) et le nombre de gouttes nécessaires selon les différentes concentrations d'huiles de CBD (en %) est proposé en [Annexe 4](#).

Enfin, généralement l'arrêt du traitement doit être recommandé et envisagé dès lors que les symptômes disparaissent.

III. Les conseils : face aux pathologies courantes du sportif à l'officine

1. Les douleurs musculaires et courbatures

a. Avec le CBD

Pour soulager localement des douleurs musculaires et ou des courbatures, les topiques tels que les baumes et les pommades sont recommandés. Les baumes et les pommades sont formulés à partir d'une phase huileuse. Ainsi les cannabinoïdes dont le CBD et les lipides contenus dans ces topiques traversent les membranes cellulaires et atteignent les tissus.

Les baumes et les pommades doivent être appliqués par massage sur les zones douloureuses. Quelques minutes sont nécessaires afin qu'ils soient absorbés complètement par la peau.

Le gel KAMOL® présenté ci-dessus, permet d'apporter aux sportifs un effet rafraichissant et anesthésiant sur les zones douloureuses. Il peut donc être conseillé aux sportifs décrivant une tension musculaire, une sensation de raideur, des courbatures à la suite d'une activité physique. Le gel peut être appliqué une à plusieurs fois par jour sur une peau propre et sèche. Il ne doit pas être appliqué sur une peau endommagée ni sur les muqueuses.

Sous forme d'huile, l'isolat de CBD peut également être proposé aux sportifs seul ou en complément des pommades ou des gels. Pour ce type de douleurs, une dose standard est recommandée c'est-à-dire entre 10 mg et 100 mg par jour. Pour un adulte de 60 kg prenant pour la première fois du CBD, le pharmacien d'officine peut conseiller une huile à 10 % avec une prise de 2 gouttes par jour (soit l'équivalent de 10 mg de CBD) et jusqu'à 6 gouttes par jour (soit l'équivalent de 30 mg de CBD) à déposer sous la langue si les douleurs ne diminuent pas.

b. Traitement non médicamenteux

La mise au repos avec une bonne hydratation sont indispensables afin de favoriser la cicatrisation musculaire. En complément des massages circulaires légers et l'application de chaleur sont conseillés. Enfin, la pratique de la marche pour réactiver le flux sanguin est recommandée.

c. Prophylactique

La prophylaxie est indispensable pour prévenir les douleurs musculaires et les courbatures. L'activité physique doit être progressive c'est-à-dire débutée par un échauffement

complet qui mobilise tous les muscles. L'échauffement doit être suffisamment long et suivi par l'activité physique sans périodes d'arrêts supérieures à 5 minutes. L'hydratation doit être continue tout au long de l'exercice physique. Par ailleurs, directement après l'effort il est conseillé aux sportifs un bain froid.

2. La fatigue

a. Avec le CBD

En période d'entraînement intensif, les sportifs peuvent ressentir une fatigue physique et ou morale. Celle-ci peut être également aggravée par un sommeil de mauvaise qualité et ou des difficultés à l'endormissement, parfois causées par la prise d'excitants comme le café avant l'entraînement.

En cas de troubles de sommeil, le pharmacien d'officine peut donc orienter les sportifs vers les isolats de CBD sous formes d'huile. Pour ce type de trouble, un micro-dosage est recommandé c'est-à-dire entre 0,5 mg et 20 mg par jour. En prenant également en compte le poids individuel, pour un adulte de 70 kg prenant pour la première fois du CBD, il est alors conseillé de déposer jusqu'à 8 gouttes sous la langue d'une huile concentrée à 5 % (soit l'équivalent de 20 mg de CBD) entre 1 heure et 30 minutes avant le coucher.

b. Traitement non médicamenteux

Il est important de définir pour chaque sportif le nombre d'heures de sommeil nécessaire à une récupération optimale. Le nombre d'heures de sommeil nécessaire à la récupération varie d'un sportif à l'autre, 6 heures comme 8 heures de sommeil peuvent être suffisantes. Ainsi il convient de respecter ces heures préalablement définies avec un minimum de 6 heures par nuit.

Dès que la fatigue se fait ressentir avec notamment la présence de bâillements il est conseillé d'aller se coucher sans écrans et lumières artificielles. La prise d'excitants après 16 heures doit être évitée. Enfin, faire des siestes chaque jour de 20 minutes maximum peut être recommandé.

c. Prophylactique

Etant donné qu'une supplémentation en vitamines n'est à conseiller que lorsqu'une carence est détectée, le pharmacien d'officine doit alors plutôt appuyer son conseil sur les éventuelles carences liées à la pratique sportive, comme le risque d'anémie qui se ressent comme une fatigue intense. Il est donc également possible de rappeler aux sportifs de faire des

bilans sanguins complets périodiquement afin de faire un état des lieux sur de potentielles carences.

3. Le stress avant une compétition

a. Avec le CBD

Avant une compétition, le pharmacien d'officine peut être amené à accompagner les sportifs dans leur préparation mentale et notamment dans la gestion du stress. Il est donc nécessaire d'évaluer avec le sportif le niveau de stress auquel il fait face avant l'évènement. En cas de stress l'empêchant complètement de réaliser ses performances alors une dose standard est recommandée c'est-à-dire entre 10 mg et 100 mg par jour. Dans le cas d'un stress moins important, alors un micro-dosage c'est-à-dire entre 0,5 mg et 20 mg par jour est recommandée.

Donc face à des sportifs stressés par l'anticipation d'une compétition, l'isolat de CBD sous forme d'huile, est alors conseillé. Pour un adulte de 70 kg décrivant un stress important et prenant pour la première fois du CBD, entre 4 et 10 gouttes d'huile concentrée à 5 % (soit l'équivalent de 10 mg à 30 mg de CBD) sont déposées sous la langue, environ 30 minutes avant l'activité physique. Dans le cas d'un stress moins important alors pour ce même individu, entre 1 et 8 gouttes d'huile concentrée à 5 % (soit l'équivalent de 2,5 mg à 20 mg de CBD) sont déposées sous la langue, environ 30 minutes avant l'activité physique.

Sous forme de roll-on, le CBD en association à d'autres huiles essentielles aux propriétés apaisantes comme la lavande officinale peut être recommandé aux sportifs. Ce format permet une utilisation simple c'est-à-dire par une application sur les tempes ou les poignets en terminant avec un massage jusqu'à absorption de l'huile avant l'effort.



Figure 22 : Roll-on contenant du CBD et des huiles essentielles de lavande et menthe sauvage (182)

b. Traitement non médicamenteux

La pratique de la respiration profonde est un moyen non médicamenteux pour diminuer le stress. Il est conseillé aux sportifs de se mettre en position allongée ou assise et de placer les mains au niveau du ventre en inspirant lentement par le nez et bouche fermée tout en laissant gonfler le ventre. Lorsque l'inspiration maximale est atteinte, celle-ci doit être maintenue pendant 3 à 4 secondes. Puis, l'expiration se fait par la bouche lentement en rentrant le ventre. L'exercice peut être renouvelé 3 ou 4 fois avant la pratique.

4. Les douleurs articulaires

a. Avec le CBD

Les sportifs subissant des traumatismes répétés peuvent se plaindre d'une gêne douloureuse et évoluant par poussée. Le pharmacien d'officine peut donc proposer aux sportifs l'application d'un cataplasme d'argile avec quelques gouttes d'isolat de CBD sous forme d'huile en couche de quelques millimètres d'épaisseur recouvert d'un tissu maintenu avec une bande. Un temps de pose d'au moins 30 minutes est conseillé. Si nécessaire le cataplasme peut être posé toute la nuit.

Sous forme d'huile, l'isolat de CBD peut également être proposé aux sportifs seul ou en complément. Pour ce type de trouble, un dosage standard est recommandé c'est-à-dire entre 10

mg et 100 mg de CBD par jour. Pour un adulte de 75 kg prenant pour la première fois du CBD, le pharmacien d'officine peut conseiller une huile concentrée à 20 % avec une prise de 6 gouttes par jour (soit l'équivalent de 60 mg par jour) à déposer sous la langue.

Toutefois, en cas de douleurs intenses empêchant la mobilisation des articulations, le pharmacien doit orienter les patients vers un médecin.

b. Traitement non médicamenteux

En cas de douleurs aiguës avec des articulations douloureuses, le pharmacien d'officine peut conseiller d'immobiliser les articulations et de les protéger par le port d'attelle par exemple. L'application de froid sur les articulations douloureuses et enflées entre 15 minutes et 20 minutes est également vivement recommandée. Le froid permet d'obtenir à la fois un effet antalgique et anti-inflammatoire local.

c. Prophylactique

Le surentraînement doit être évité. Les entraînements doivent être espacés d'au moins 24 heures.

Conclusion

Aujourd'hui, en France, la vente et l'usage de produits en vente libre contenant du CBD tels que les crèmes, les gels, les huiles sont autorisés, à la différence du THC qui lui est illégal. L'usage du CBD est également autorisé par l'Agence Mondiale Anti-dopage pour les sportifs depuis 2018. Le CBD sous diverses formes est disponible dans les officines, les circuits de grande distribution et sur internet, ce qui le rend accessible par tous. Les sportifs de toutes catégories et origines géographiques confondues l'ont introduit voir même adopté comme un outil thérapeutique en faisant un usage véritable médical dans le cadre de leur pratique physique. Toutefois, face à l'abondance de ces produits sur les marchés et l'évolution constante de la réglementation, les normes qualités et réglementaires ne sont pas toujours bien comprises et/ou respectées par les fabricants exposant notamment les sportifs à des risques de positivité lors des tests anti-dopage et d'effets indésirables. Le risque d'abus (potentiel addictogène) n'a toujours pas été mis en évidence avec le CBD, les professionnels de santé et les usagers doivent donc rester vigilants et informés. Par ailleurs, l'effet placebo ne peut pas être exclu lors de l'usage de CBD par les sportifs. Il s'agit bien là d'une catégorie de personne pour laquelle la santé et la lutte contre les pathologies et les symptômes liés à l'activité physique sont des sujets importants. Leurs convictions lors de l'usage de CBD pourraient parfois suffire à conclure à un bilan positif avec le CBD sans même avoir conscience des risques pris. C'est dans ce contexte que l'intervention du pharmacien d'officine a toute son importance. Par ses conseils et son expertise il garantit la délivrance de produits répondant aux normes réglementaires et il apporte des précautions et recommandations permettant une utilisation optimale et sûre.

Les résultats de la littérature montrent que même si les recherches sur le CBD avancent rapidement, les conclusions elles restent toutefois encore limitées. Majoritairement, dans les études de fortes doses de CBD sont utilisées (entre 300 et 1200 mg), alors que dans le même temps, dans le monde, des millions d'usagers l'utilisent à des doses nettement inférieures. Une forte déconnexion existe entre la recherche clinique et l'état actuel du marché. Les actions opposées à faibles et hautes doses, la diversité des conditions pathologiques étudiées, la diversité des formes de produits et des doses proposées, ne permettent pas de statuer clairement sur les effets du CBD. A ce stade, il semble que les effets anti-inflammatoires et anxiolytiques, soit ceux pour lesquels la recherche sur le CBD a le plus avancé. L'action anti-inflammatoire intéressante pour les sportifs pourrait l'être également, voir même à prioriser dans la prise en charge de certaines maladies inflammatoires encore en impasse thérapeutique. Avec le ciblage

spécifique des récepteurs CB 2 ainsi que ses multiples autres cibles, le CBD offre ainsi un véritable espoir quant à son utilisation en tant qu'anti-inflammatoire dans de nombreuses conditions pathologiques.

Références bibliographiques

1. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & therapeutics*. 20 févr 2017;175.
2. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1691428.
3. Press · JCH· TC. Rob Gronkowski using CBD to help right his body in retirement | CBC Sports [Internet]. CBC. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cbc.ca/sports/football/nfl/rob-gronkowski-retirement-cbd-1.5343648>
4. Conseil de l'Europe. Recommandation N° R (92) 13 sur la Charte sociale européenne du Sport [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://rm.coe.int/16804ca89a>
5. Pourquoi promouvoir la santé par le sport ? [Internet]. sports.gouv.fr. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sports.gouv.fr/pratiques-sportives/sport-sante-bien-etre/Le-Pole-Ressources-national-Sport-et-Sante-11176/Pourquoi-promouvoir-la-sante-par-le-sport>
6. Le sport de haut niveau, c'est quoi ? [Internet]. sports.gouv.fr. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sports.gouv.fr/pratiques-sportives/sport-performance/sport-de-haut-niveau/Le-sport-de-haut-niveau-c-est-quoi>
7. Statuts des sportifs [Internet]. Vie publique.fr. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/34648-statuts-des-sportifs>
8. Utilisations historiques et culturelles du cannabis et le " débat sur la marijuana " au Canada [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://sencanada.ca/content/sen/committee/371/ille/library/spicer-f.htm>
9. Colin Barras. Founders of Western civilisation were prehistoric dope dealers [Internet]. *New Scientist*. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.newscientist.com/article/2096440-founders-of-western-civilisation-were-prehistoric-dope-dealers/>
10. naturelle M national d'Histoire. Cannabis sativa L., 1753 - Chanvre cultivé, Cannabis [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788
11. Evolution Of Cultivated Cannabis Strains - Cannabis Ruderalis Transparent PNG - 440x340 - Free Download on NicePNG [Internet]. NicePNG.com. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: https://www.nicepng.com/ourpic/u2q8u2u2o0u2t4a9_evolution-of-cultivated-cannabis-strains-cannabis-ruderalis/
12. Universalis E. CHANVRE INDIEN [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/chanvre-indien/>

13. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. :56.
14. Renault J. Les Phyto-cannabinoïdes Non-psychotres : Les nouvelles Opportunités d'une plante ancienne.(NdT :considéré comme non-stupéfiants). [cité 6 mars 2022]; Disponible sur:
https://www.academia.edu/5176572/Les_Phyto_cannabino%C3%AFdes_Non_psychotres_Les_nouvelles_Opportunit%C3%A9s_dune_plante_ancienne_NdT_consider%C3%A9r%C3%A9_comme_non_stup%C3%A9fiants_
15. Masson E. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/182953/pharmacocinetique-du-delta-9-tetrahydrocannabinol->
16. Différences entre THC et CBD - Professeur-CBD.com [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://professeur-cbd.com/apprendre/difference-thc-cbd>
17. Cannabinol. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabinol&oldid=194402560>
18. Teewinot launches commercial cannabinol production [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://cen.acs.org/business/Teewinot-launches-commercial-cannabinol-production/97/i42>
19. cannabis sativa quel avenir thérapeutique.pdf.
20. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241751/>
21. Guide complet du système endocannabinoïde [Internet]. Royal Queen Seeds. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/content/140-guide-complet-du-systeme-endocannabinoide>
22. Que sont les cannabinoïdes ? Où trouve-t-on les cannabinoïdes ? | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/que-sont-les-cannabinoïdes-ou-trouve-t-les-cannabinoïdes>
23. Le système endocannabinoïde et son fonctionnement [Internet]. Sensi Seeds. 2018 [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/quest-ce-que-le-systeme-endocannabinoide-et-comment-fonctionne-t-il-notions-de-base/>
24. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry*. sept 2008;30:271-80.
25. Pharmacology and legal status of cannabidiol - PubMed [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959794/>
26. Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, et al. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2017 [cité 11 mars 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00744>

27. 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.
28. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* oct 2015;172(20):4790-805.
29. What are cannabinoid receptors? [Internet]. PNP Academy. 2019 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pnpacademy.com/cannabinoid-education/what-are-cannabinoid-receptors/>
30. Perkins D, Butler J, Ong K, Nguyen TH, Cox S, Francis B, et al. A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* oct 2020;45(5):575-86.
31. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans - PubMed [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534073/>
32. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA, Walker LA. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy.* juill 2016;36(7):781-96.
33. Mozaffari K, Willette S, Lucker BF, Kovar SE, Holguin FO, Guzman I. The Effects of Food on Cannabidiol Bioaccessibility. *Molecules.* 11 juin 2021;26(12):3573.
34. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects - PubMed [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374683/>
35. Fig. 2 Geometric mean (CV%) plasma cannabidiol concentration-time... [Internet]. ResearchGate. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Geometric-mean-CV-plasma-cannabidiol-concentration-time-profile-by-treatment-cohort_fig1_341382094
36. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration - PubMed [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2937482/>
37. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* sept 2017;58(9):1586-92.
38. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* juin 2008;9(5):410-8.
39. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* nov 1991;40(3):701-8.

40. 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.
41. 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.* 2017;2(1):139-54.
42. Dossier d'étude le CBD et ses effets [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/07/ARTICLE_CBD-et-ses-effets_FR-IS.pdf
43. Cannabidiol critical review report [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>
44. Directive 2001/83/ce du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
45. Novel Food Catalogue [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/safety/novel-food/novel-food-catalogue_en
46. Règlement (ue) 2015/ 2283 du parlement européen et du conseil - du 25 novembre 2015 - relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) no 1169/ 2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) no 258/ 97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 1852/ 2001 de la Commission. :22.
47. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis legislation in Europe: an overview. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/566650>
48. Règlement (CE) n o 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 30, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/fra>
49. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions. :100.
50. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis - Légifrance [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000033628844/>
51. Article L5122-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104773/
52. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/

53. Mead A. Legal and Regulatory Issues Governing Cannabis and Cannabis-Derived Products in the United States. *Front Plant Sci.* 14 juin 2019;10:697.
54. Commissioner O of the. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). FDA [Internet]. 18 oct 2021 [cité 18 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
55. Commissioner O of the. FDA warns 15 companies for illegally selling various products containing cannabidiol as agency details safety concerns [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-15-companies-illegally-selling-various-products-containing-cannabidiol-agency-details>
56. Commissioner O of the. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new steps to advance agency's continued evaluation of potential regulatory pathways for cannabis-containing and cannabis-derived products [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-new-steps-advance-agencys-continued-evaluation>
57. Federal food, drug, and cosmetic act [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>
58. Orenstein DG, Glantz SA. Cannabis legalization in state legislatures: public health opportunity and risk. *Marquette Law Rev.* 2020;103(4):1313-400.
59. Commissioner O of the. What You Need to Know (And What We're Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis-derived Compounds, Including CBD. FDA [Internet]. 26 oct 2021 [cité 18 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>
60. Alharbi YN. Current legal status of medical marijuana and cannabidiol in the United States. *Epilepsy Behav* [Internet]. 1 nov 2020 [cité 18 mars 2022];112. Disponible sur: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(20\)30632-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(20)30632-6/fulltext)
61. Canada H. Proposed regulations for additional cannabis products [Internet]. 2019 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/resources/regulations-edible-cannabis-extracts-topicals.html>
62. Canada H. The Cannabis Act and Cannabis regulations - Promotion prohibitions [Internet]. 2018 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/laws-regulations/promotion-prohibitions.html>
63. Medicinal Cannabis Agency - Cannabidiol (CBD) products [Internet]. Ministry of Health NZ. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicinal-cannabis-agency/medicinal-cannabis-agency-information-industry/medicinal-cannabis-agency-working-medicinal-cannabis/medicinal-cannabis-agency-cannabidiol-cbd-products>

64. fran.sheppard. Hemp products [Internet]. Office of Drug Control; 2018 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.odc.gov.au/hemp-products>
65. Swissmedic 2019 © Copyright. Produits contenant du Cannabidiol (CBD) - Vue d'ensemble [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/produkte-mit-cannabidiol--cbd---ueberblick.html>
66. WHO recommends rescheduling of cannabis | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en
67. Déclaration de la France 63ème Session de la Commission des Stupéfiants [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/discours_cds_2020_rev_1.pdf
68. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
69. Developments in the European cannabis market. :19.
70. Kirilov B, Zhelyazkova M, Petkova-Gueorguieva E, Momekov G. Regulation and marketing of cannabidiol-containing products in European countries. Pharmacists' knowledge in Bulgaria. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 1 janv 2020;34(1):1158-65.
71. FDA Regulation of Cannabidiol (CBD) Consumer Products: Overview and Considerations for Congress [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.everycrsreport.com/reports/R46189.html>
72. Johnson R. Hemp-Derived Cannabidiol (CBD) and Related Hemp Extracts. :3.
73. Zenone MA, Snyder J, Crooks V. Selling cannabidiol products in Canada: A framing analysis of advertising claims by online retailers. *BMC Public Health*. 1 juill 2021;21:1285.
74. Chesney E, McGuire P, Freeman TP, Strang J, Englund A. Lack of evidence for the effectiveness or safety of over-the-counter cannabidiol products. *Ther Adv Psychopharmacol*. 9 sept 2020;10:2045125320954992.
75. Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med*. 4 juin 2012;209(6):1121-34.
76. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1344-64.
77. Santiago M, Sachdev S, Arnold JC, McGregor IS, Connor M. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity

- of Δ^9 -THC at Human CB1 and CB2 Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019;4(3):165-76.
78. Cogan PS. The « entourage effect » or « hodge-podge hashish »: the questionable rebranding, marketing, and expectations of cannabis polypharmacy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* août 2020;13(8):835-45.
79. What is the Entourage Effect? [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://hellomd.com/articles/what-is-the-entourage-effect>
80. Cannabidiol (CBD) [Internet]. UK Anti-Doping. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ukad.org.uk/cannabidiol-cbd>
81. Principaux faits marquants de l'enquête OPPIDUM 2018 Congrès ATHS - 2 octobre 2019 [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: http://www.aths-biarritz.com/aths_2017/wp-content/uploads/2019/10/VAGUE1_ATELIER3_14h30_MALLARET.pdf
82. Enquête exclusive sur les consommateurs de CBD (e-liquide, huile...) - e-liquide cbd [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://e-liquide-cbd.info/enquete-consommateur-cbd.html>
83. The EU CBD Consumer Report: 2019 Overview [Internet]. New Frontier Data. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://newfrontierdata.com/product/the-eu-cbd-consumer-report/>
84. CBD in the UK [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://hempindustrydaily.com/wp-content/uploads/2020/04/Report_-_CBD-in-the-UK-002.pdf
85. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *Journal of Cannabis Research.* 18 févr 2021;3(1):5.
86. Leas EC, Nobles AL, Caputi TL, Dredze M, Smith DM, Ayers JW. Trends in Internet Searches for Cannabidiol (CBD) in the United States. *JAMA Network Open.* 23 oct 2019;2(10):e1913853.
87. Leas EC, Hendrickson EM, Nobles AL, Todd R, Smith DM, Dredze M, et al. Self-reported Cannabidiol (CBD) Use for Conditions With Proven Therapies. *JAMA Netw Open.* 15 oct 2020;3(10):e2020977.
88. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users | Cannabis and Cannabinoid Research [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2018.0006>
89. Zobel F, Notari L, Schneider E, Rudmann O. Cannabidiol (CBD) : analyse de situation. :56.
90. Epidyolex fiche de bon usage à l'attention du patient [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/013-EPIDYOLEX%20Fiche.pdf>

91. epidyolex-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
92. Résumé des principales modifications et notes explicatives liste des interdictions 2020 [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2020_french_summary_of_modifications_0.pdf
93. McDuff D, Stull T, Castaldelli-Maia JM, Hitchcock ME, Hainline B, Reardon CL. Recreational and ergogenic substance use and substance use disorders in elite athletes: a narrative review. *Br J Sports Med.* 1 juin 2019;53(12):754-60.
94. Reillo* MR, Levin I. Cannabidiol (CBD) in the Management of Sports-Related Traumatic Brain Injury: Research and Efficacy. *Sports Injuries & Medicine* [Internet]. 30 oct 2019 [cité 27 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/cannabidiol-cbd-in-the-management-of-sports-related-traumatic-brain-injury-research-and-efficacy>
95. 75% des professionnels de MMA consomment du CBD [Internet]. HexaVert. 2020 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hexagonevert.fr/75-des-professionnels-sportifs-de-mma-consomment-du-cbd-45-du-cannabis/>
96. Aurora Cannabis partners with UFC to research CBD use to manage pain in MMA athletes - Edmonton | Globalnews.ca [Internet]. Global News. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://globalnews.ca/news/5689002/aurora-cannabis-ufc-cbd-research/>
97. Business AW CNN. UFC teams with Aurora Cannabis on CBD study in fighters [Internet]. CNN. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cnn.com/2019/07/25/business/ufc-aurora-cannabis-cbd-study/index.html>
98. ICI.Radio-Canada.ca ZS. Le cannabidiol de plus en plus populaire auprès des athlètes [Internet]. Radio-Canada.ca. Radio-Canada.ca; [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/sports/1467729/cannabidiol-cbd-popularite-athletes-lnh-lcf-nfl-anti-inflammatoires>
99. Kasper AM, Sparks SA, Hooks M, Skeer M, Webb B, Nia H, et al. High Prevalence of Cannabidiol Use Within Male Professional Rugby Union and League Players: A Quest for Pain Relief and Enhanced Recovery. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism.* 30 juill 2020;30(5):315-22.
100. Concussions in American football. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Concussions_in_American_football&oldid=1078689132
101. Ward J, Williams J, Manchester S. 111 N.F.L. Brains. All But One Had C.T.E. *The New York Times* [Internet]. 25 juill 2017 [cité 27 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/interactive/2017/07/25/sports/football/nfl-cte.html>, <https://www.nytimes.com/interactive/2017/07/25/sports/football/nfl-cte.html>
102. The NFL Is Exploring CBD as a Potential Aid for Players [Internet]. American Football International. 2020 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.americanfootballinternational.com/the-nfl-is-exploring-cbd-as-a-potential-aid-for-players/>

103. Corporation CG. NHL Alumni Association Teams Up With Canopy Growth to Research Concussions and Cannabinoids [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/nhl-alumni-association-teams-up-with-canopy-growth-to-research-concussions-and-cannabinoids-300805451.html>
104. BIG3 Names Bigner Labs as Official CBD Partner [Internet]. BIG3. 2021 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://big3.com/news/big3-names-bigner-labs-as-official-cbd-partner/>
105. Leeder J, Glaister M, Pizzoferro K, Dawson J, Pedlar C. Sleep duration and quality in elite athletes measured using wristwatch actigraphy. *J Sports Sci.* 2012;30(6):541-5.
106. Vitale KC, Owens R, Hopkins SR, Malhotra A. Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *Int J Sports Med.* août 2019;40(8):535-43.
107. Milewski MD, Skaggs DL, Bishop GA, Pace JL, Ibrahim DA, Wren TAL, et al. Chronic lack of sleep is associated with increased sports injuries in adolescent athletes. *J Pediatr Orthop.* mars 2014;34(2):129-33.
108. Gamelin FX, Cuvelier G, Mendes A, Aucouturier J, Berthoin S, Di Marzo V, et al. Cannabidiol in sport: Ergogenic or else? *Pharmacol Res.* juin 2020;156:104764.
109. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* sept 1981;21(S1):417S-427S.
110. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J.* 7 janv 2019;23:18-041.
111. Zuardi AW, Guimarães FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res.* févr 1993;26(2):213-7.
112. Québec AC de P. Anxiété, stress et angoisse : comment les distinguer? • Clinique de Psychologie Québec [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://cliniquepsychologiequebec.com/anxiete-stress-angoisse-comment-les-distinguer/>
113. Anxiété liée au sport : perspectives actuelles [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.neuroxtrain.com/article/68703/>
114. Beins EC, Beiert T, Jenniches I, Hansen JN, Leidmaa E, Schrickel JW, et al. Cannabinoid receptor 1 signalling modulates stress susceptibility and microglial responses to chronic social defeat stress. *Transl Psychiatry.* 15 mars 2021;11(1):164.
115. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* mai 2009;34(4):486-96.
116. Henson JD, Vitetta L, Quezada M, Hall S. Enhancing Endocannabinoid Control of Stress with Cannabidiol. *J Clin Med.* 14 déc 2021;10(24):5852.

117. Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *Br J Pharmacol.* oct 2017;174(19):3242-56.
118. Song C, Stevenson CW, Guimaraes FS, Lee JLC. Bidirectional Effects of Cannabidiol on Contextual Fear Memory Extinction. *Front Pharmacol.* 16 déc 2016;7:493.
119. Raymundi AM, da Silva TR, Zampronio AR, Guimarães FS, Bertoglio LJ, Stern CAJ. A time-dependent contribution of hippocampal CB1, CB2 and PPAR γ receptors to cannabidiol-induced disruption of fear memory consolidation. *Br J Pharmacol.* févr 2020;177(4):945-57.
120. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol.* janv 1993;7(1 Suppl):82-8.
121. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Frontiers in Pharmacology [Internet].* 2017 [cité 2 avr 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00259>
122. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* févr 2004;29(2):417-26.
123. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Neural Activation During Emotional Processing. *Archives of General Psychiatry.* 1 janv 2009;66(1):95-105.
124. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology [Internet].* 2019 [cité 3 avr 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.02466>
125. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry.* 11 oct 2018;41(1):9-14.
126. Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci.* janv 2016;66(1):43-52.
127. Fatouros IG, Jamurtas AZ. Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J Inflamm Res.* 2016;9:175-86.
128. Gulick DT, Kimura IF, Sitler M, Paolone A, Kelly JD. Various treatment techniques on signs and symptoms of delayed onset muscle soreness. *J Athl Train.* avr 1996;31(2):145-52.
129. Cleak MJ, Eston RG. Muscle soreness, swelling, stiffness and strength loss after intense eccentric exercise. *Br J Sports Med.* déc 1992;26(4):267-72.
130. Rôle et implication du système cannabinoïde dans la modulation périphérique de la douleur inflammatoire et neuropathique [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur:

https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/11170/Desroches_Julie_2013_these.pdf?sequence=2&isAllowed=y

131. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* févr 2008;4(1):245-59.
132. 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.
133. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 1 avr 2015;23(7):1377-85.
134. Peterson JM, Trappe TA, Mylona E, White F, Lambert CP, Evans WJ, et al. Ibuprofen and acetaminophen: effect on muscle inflammation after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2003;35(6):892-6.
135. 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 Medicine - Open.* 6 juill 2020;6(1):27.
136. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice - PubMed [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074247/>
137. Costa B, Colleoni M, Conti S, Parolaro D, Franke C, Trovato AE, et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* mars 2004;369(3):294-9.
138. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain.* juill 2016;20(6):936-48.
139. Cochrane-Snyman KC, Cruz C, Morales J, Coles M. The Effects of Cannabidiol Oil on Noninvasive Measures of Muscle Damage in Men. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* juill 2021;53(7):1460-72.
140. Isenmann E, Veit S, Starke L, Flenker U, Diel P. Effects of Cannabidiol Supplementation on Skeletal Muscle Regeneration after Intensive Resistance Training. *Nutrients.* 30 août 2021;13(9):3028.
141. Commotion liée aux sports - Lésions et intoxications [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public.* [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/1%C3%A9sions-et-intoxications/traumatismes-cr%C3%A2niens/commotion-li%C3%A9e-aux-sports>
142. Lésion cérébrale traumatique - Blessures; empoisonnement [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/1%C3%A9sion->

143. Belardo C, Iannotta M, Boccella S, Rubino RC, Ricciardi F, Infantino R, et al. Oral Cannabidiol Prevents Allodynia and Neurological Dysfunctions in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:352.
144. Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M, Martínez-Pinilla E, Moreno E, et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic–ischemic newborn pigs: Role of 5HT1A and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 1 août 2013;71:282-91.
145. Lafuente H, Alvarez FJ, Pazos MR, Alvarez A, Rey-Santano MC, Mielgo V, et al. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatr Res.* sept 2011;70(3):272-7.
146. Hayakawa K, Mishima K, Nozako M, Hazekawa M, Irie K, Fujioka M, et al. Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *Journal of Neurochemistry.* 2007;102(5):1488-96.
147. Peters h, de vries wr, vanberge-henegouw... G, akkermans l. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut.* mars 2001;48(3):435-9.
148. Dominique C. Sport et troubles gastro-intestinaux. 2018 :9 [Internet]. 28 févr 2018 [cité 2 avr 2022];(9). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2018.03159>
149. Sanger GJ. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: what are the key questions? *Br J Pharmacol.* nov 2007;152(5):663-70.
150. Martínez V, Iriando De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, del Castillo MD, Abalo R. Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci.* 26 avr 2020;21(9):3067.
151. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology.* 1 sept 2012;223(1):117-29.
152. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: Involvement of CB2 receptors. *Neuroscience Letters.* 18 févr 2011;490(1):82-4.
153. Capasso R, Borrelli F, Aviello G, Romano B, Scalisi C, Capasso F, et al. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br J Pharmacol.* juill 2008;154(5):1001-8.
154. 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.* 6 déc 2011;6(12):e28159.
155. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 1 juin 2017;62(6):1615-20.

156. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 7 nov 2017;318(17):1708-9.
157. Gurley BJ, Murphy TP, Gul W, Walker LA, ElSohly M. Content versus Label Claims in Cannabidiol (CBD)-Containing Products Obtained from Commercial Outlets in the State of Mississippi. *J Diet Suppl*. 2020;17(5):599-607.
158. Grafinger KE, Krönert S, Broillet A, Weinmann W. Cannabidiol and tetrahydrocannabinol concentrations in commercially available CBD E-liquids in Switzerland. *Forensic Science International*. 1 mai 2020;310:110261.
159. Pavlovic R, Nenna G, Calvi L, Panseri S, Borgonovo G, Giupponi L, et al. Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. *Molecules*. 20 mai 2018;23(5):1230.
160. Hazekamp A, Epifanova S. Grote variatie in samenstelling cannabisolie noopt tot regels. *Pharmaceutisch Weekblad*. 3 nov 2017;152:16-8.
161. Canada H. Canadian Cannabis Survey 2019 - Summary [Internet]. 2019 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/canadian-cannabis-survey-2019-summary.html>
162. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. oct 2020;45(11):1799-806.
163. Lachenmeier DW, Habel S, Fischer B, Herbi F, Zerbe Y, Bock V, et al. Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? *F1000Res*. 30 juill 2021;8:1394.
164. Lachenmeier DW, Rehm J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep*. 30 janv 2015;5:8126.
165. Wheeler M, Merten JW, Gordon BT, Hamadi H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse*. 2020;55(7):1138-45.
166. Liebling JP, Clarkson NJ, Gibbs BW, Yates AS, O’Sullivan SE. An Analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom. *Cannabis and Cannabinoid Research*. avr 2022;7(2):207-13.
167. Wagoner KG, Lazard AJ, Romero-Sandoval EA, Reboussin BA. Health Claims About Cannabidiol Products: A Retrospective Analysis of U.S. Food and Drug Administration Warning Letters from 2015 to 2019. *Cannabis Cannabinoid Res*. déc 2021;6(6):559-63.
168. Mareck U, Fusshöller G, Geyer H, Huestis MA, Scheiff AB, Thevis M. Preliminary data on the potential for unintentional antidoping rule violations by permitted cannabidiol (CBD) use. *Drug Testing and Analysis*. 2021;13(3):539-49.
169. Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine.

170. Lutte antidopage – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/lutte-antidopage/>
171. Le journal Février 2016 • N° 55 de l'Ordre national des pharmaciens [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/255000/1381340/version/6/file/CNOP_055.pdf
172. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens _ décembre 2020 N°17 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/531562/2414199/version/8/file/CNOP_Cahier+th%C3%A9matique_17_Vigilances+sanitaires_interactif.pdf
173. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD) - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-CBD>
174. Kamol CBD Gel relaxant @ Pharma GDD  [Internet]. Pharma GDD. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/kamol-cbd-gel-relaxant>
175. Kamol CBD Gel Rafrâichissant 120 ml [Internet]. Pharmacie des Drakkars. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaciedesdrakkars.com/parapharmacie/sante/premiers-secours/douleurs-articulaires-et-musculaires/kamol-cbd-gel-rafraichissant-120-ml>
176. De l'huile de chanvre vendue sur le site du Comptoir des Pharmacies [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/dietetique-et-nutrition/de-lhuile-de-chanvre-vendue-sur-le-site-du-comptoir-des-pharmacies>
177. Absolu 500 cbd terpènes (CBD aromatisé au terpènes, dosé à 500 mg/fl) [Internet]. Laboratoires Aeroma. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.aeroma-prostore.fr/fr/huiles-de-cbd/286-cbd-terpenes-cbd-aromatise-au-terpenes-dose-a-500-mgfl-3700886005614.html>
178. Eutra cbd Chanvre 20 % huile végétale - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/eutra-cbd-chanvre-20-huile-vegetale-211625.html>
179. Pharmacie des fougères - Parapharmacie Eutra Cbd Chanvre 20% Huile Végétale Fl/10ml - VILLEFONTAINE [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacie-fougères-villefontaine.pharm-upp.fr/medicament-produit-parapharmacie/193096-eutra-cbd-chanvre-20-huile-vegetale-fl-10ml>
180. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expériment - ANSM [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
181. CBD_ A Patient's Guide to Medicinal Cannabis--Healing without the High (PDFDrive).pdf.

182. Granions Roll-on CBD apaisant @ Pharma GDD 🛒 [Internet]. Pharma GDD. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/granions-roll-on-cbd-apaisant>
183. Les interactions CBD / médicaments | Swiss Medical Cannabis SA [Internet]. 2020 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://swissmedicalcannabis.ch/les-interactions-cbd-medicaments/>
184. Webinar CBD Tout connaître sur le CBD ? 240322.

Annexes

Annexe 1 : Synthèse non exhaustive des indications thérapeutiques et des potentielles applications thérapeutiques du CBD

Potentiel application thérapeutique	Usage médical approuvé
<i>Troubles psychiatriques et neurologiques</i>	
Epilepsie réfractaire	Non
Déficit de l'attention et hyperactivité	Non
Maladie de Huntington	Non
Maladie de Parkinson	Non
Neuroprotecteur	Non
Schizophrénie	Non
Sclérose en plaques, lésions de la moelle épinière, paraplégies	Non
Syndrome de Dravet	Oui
Syndrome de Lennox-Gastaut	Oui
Syndrome de Tourette	Non
Troubles anxieux	Non
<i>Troubles digestifs</i>	
Nausées et vomissements radio et chimio-induits	Non
Perte d'appétit, de poids, cachexie, anorexie dans le cancer, SIDA	Non
<i>Troubles immunitaires et inflammatoires</i>	
Douleurs aiguës et chroniques	Non
Immunosuppresseur	Non
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn, rectocolite)	Non
Maladies inflammatoires de la peau (dermatite, psoriasis, prurit)	Non
Polyarthrite rhumatoïde, arthrite	Non
<i>Troubles divers</i>	
Asthme, toux	Non
Cancer	Non
Crise cardiaque, cardiomyopathie	Non

Annexe 2 : Critères à prendre en compte pour sélectionner des produits (hors médicaments) en officine

Les produits figurent -ils sur la liste des produits pouvant être vendus en pharmacie ?
Les normes internationales de qualité sont-elles suivies ?
✓ Les bonnes pratiques de fabrication en vigueur (norme ISO 22716 :2007) ✓ La norme Afnor V94-001
Les distributeurs disposent-ils d'un système de collecte des événements indésirables associés aux produits ?
Les produits sont-ils certifiés agriculture biologique ou agriculture écologique ?
Les lots de produits ont-ils été testés en laboratoire pour confirmer les taux de THC < 0.2 % ainsi que l'absence de pesticides ou de métaux lourds ?

Annexe 3 : Liste non exhaustive de médicament (NOM COMMERCIAL® (substance active)) qui pourraient avoir une interaction médicamenteuse avec le CBD (183)

- ADALAT® (nifedipine),
- ADREXAN® (propranolol),
- ADVIL® (ibuprofene),
- AMLOR® (amlodipine),
- AVODART® (testosterone),
- CELEBREX® (celecoxib),
- CELESTE® (dexaméthasone),
- CONTRAMAL® (tramadol),
- COUMADINE® (warfarine),
- COZAAR® (losartan),
- DEPAKINE® (acide valproïque),
- DILATRANE® (theophylline),
- EFFEXOR® (venlafaxine),
- ELAVIL® (amitriptyline),
- ELOXATIN® (oxaliplatine),
- EGERY® (erythromycin),
- ESPERAL® (disulfirame),
- ESTIMA® (progesterone),
- EUPANTOL® (pantoprazole),
- FELDENE® (piroxicam),
- FLECAIN® (flecainide),
- GARDENAL® (phenobarbital),
- GLUCOTROL® (glipizide),
- HALDOL® (haloperidol),
- HEMANGIOL®,
- INIPOMP® (pantoprazole),
- ISOPTINE®,
- KETAMINE® (ketamine),
- KETODERM® (ketoconazole),
- LANZOR® (lansoprazole),
- LAROXYL® (amitriptyline),

- LEPONEX® (clozapine),
- LOPRESSOR® (metoprolol),
- LOVASTATIN® (lovastatine),
- MOBIC® (meloxicam),
- MOPRAL® (omeprazole),
- NEBIDO® (testosterone),
- NEORAL® (cyclosporine),
- OGAST® (lansoprazole),
- PENTHROX® (methoxyflurane),
- PROGESTAN® (progesterone),
- RISPERDAL® (risperidone),
- SPORANOX® (itraconazole),
- TARCEVA® (erlotinib),
- TELFAST® (fexofenadine),
- TOPALGIC® (tramadol),
- UTROGESTAN® (progesterone),
- VALIUM® (diazepam),
- VOLTAREN® (diclofenac),
- VERAPAMIL® (vérapamil),
- XANAX® (alprazolam),
- ZOFRAN® (ondansetron),
- ZOLTUM® (omeprazole),
- ZUMALGIC® (tramadol).

Annexe 4 : Equivalence entre le nombre de gouttes et le dosage en CBD (en mg) pour un format de 10 ml* (184)

	Huile 3 %	Huile 5 %	Huile 10 %	Huile 20 %	Huile 30 %
Nombre de gouttes**	[CBD] en mg				
1	1,5	2,5	5	10	15
2	3	5	10	20	30
3	4,5	7,5	15	30	45
4	6	10	20	40	60
5	7,5	12,5	25	50	75
6	9	15	30	60	90
7	10,5	17,5	35	70	105
8	12	20	40	80	120
9	13,5	22,5	45	90	135
10	15	25	50	100	150

*Le flacon de 10 mL contient environ 200 gouttes

**La pipette permet de contenir un 1 mL

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.