



**HAL**  
open science

# Le cannabidiol : usages médicaux actuels et pistes thérapeutiques

Rui Miguel Da Rocha Pereira

► **To cite this version:**

Rui Miguel Da Rocha Pereira. Le cannabidiol : usages médicaux actuels et pistes thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03934518

**HAL Id: dumas-03934518**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03934518>**

Submitted on 11 Jan 2023

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

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

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2023

Thèse n° 28

Thèse pour l'obtention du

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

Présentée et soutenue publiquement

Par **DA ROCHA PEREIRA Rui Miguel**

Né le 16 mai 1996 à Viana do Castelo au Portugal

Le 12 décembre 2022

**Le cannabidiol : usages médicaux actuels et pistes thérapeutiques**

**Directrice de thèse**

Madame Isabelle PASSAGNE

**Jury**

Madame Isabelle Baudrimont, Maitre de conférences

Présidente de jury

Madame Isabelle Passagne, Maitre de conférences

Directrice de thèse

Monsieur Patrick Saint-Yrieix, Docteur en pharmacie

Examineur

## Serment de Galien

*Je jure, en présence des 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.*

*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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, madame Isabelle Passagne qui m'a accompagné dans la rédaction de celle-ci et qui s'est rendue très disponible et impliquée tout au long du projet.

Merci à madame Baudrimont d'avoir accepté de devenir Présidente de jury pour cette thèse et pour les années d'enseignements au sein de l'Université de Bordeaux.

Merci à monsieur Patrick Saint-Yrieix d'avoir accepté de faire parti de mon jury, de m'avoir, avec monsieur Laurent Tabouy, poussé à avancer dans la rédaction de ma thèse et de m'avoir accompagné au cours de mes stages en pharmacie en me donnant le goût du métier.

Merci au docteur Gilles Thomas, de m'avoir accueilli au sein de son service de Robert Picqué avec toute son équipe au cours de mon stage hospitalier. Merci de m'avoir soutenu dans la réalisation du projet et de m'avoir donné l'idée essentielle du sujet de cette thèse.

Merci à mes amis proches de pharmacie, de lycée ou d'autres horizons d'avoir été là tout au long ce chapitre de ma vie d'étudiant, qui se tourne maintenant. Merci à vous : Lucas, Clément, Florian, Charles, Bertille, Margaux, Leevan, Katline, Héloïse, Pierre-Antoine, Louis et tous les autres. Merci pour tous ces moments.

Merci à Mélanie pour son soutien indéfectible dans les moments importants, d'autres viendront, et d'encore plus grands.

Un grand merci enfin à mes parents, de m'avoir donné cette opportunité, et chance surtout, de tracer mon propre chemin et de toujours avancer. Merci à eux, et à mon frère Hugo d'avoir sans cesse cru en moi et de m'avoir soutenu dans les bons comme dans les mauvais moments. Je tiendrai à cœur de ne pas l'oublier. Obrigado por tudo.

## Tables des matières

- Introduction
  
- **Partie I : Le cannabidiol, origines, mécanismes biologiques et pharmacologiques**
  - A. *Description et composition*
    1. *Origine phylogénétique du cannabis*
    2. *Quelques espèces de cannabis utilisées par l'Homme*
    3. *Les constituants moléculaires de cannabis*
      - 3.1 *Les phytocannabinoïdes*
      - 3.2 *Les autres constituants du cannabis*
    4. *Les principales méthodes d'extractions du cannabidiol*
  
  - B. *Le système endocannabinoïde et ses mécanismes d'action*
    1. *Généralités sur le système endocannabinoïde*
    2. *Les récepteurs CB1 et CB2*
    3. *Mécanisme fonctionnel du système endocannabinoïde*
      - 3.1 *Chaîne de signalisation des endocannabinoïdes*
      - 3.2 *Le système de régulation rétrograde des endocannabinoïdes*
  
  - C. *Le CBD*
    1. *Généralités sur le cannabidiol*
    2. *Le système endocannabinoïde : cible du cannabidiol*
    3. *Les autres cibles moléculaires du cannabidiol*
    4. *Pharmacocinétique du cannabidiol*
      - 4.1 *Absorption*
      - 4.2 *Distribution*
      - 4.3 *Métabolisation*
      - 4.4 *Élimination*
    5. *Les interactions possibles avec le cannabidiol*
      - 5.1 *Interactions avec les médicaments de l'épilepsie*
      - 5.2 *Interactions avec les psychotropes*
      - 5.3 *Interactions avec les opioïdes*
      - 5.4 *Interactions avec d'autres médicaments*
    6. *L'effet d'entourage important du cannabidiol*

- **Partie II : Epidyolex, première application concrète du cannabidiol en usage clinique dans le traitement épileptique**

- A. *Généralités de la maladie épileptique*

1. *Définition et caractéristique de l'épilepsie*
  - 1.1 *Les crises généralisées*
  - 1.2 *Les crises focales*
2. *La démarche diagnostique de l'épilepsie*
3. *Facteurs déclenchants et mesures préventives de l'épilepsie*
4. *La prise en charge globale de l'épilepsie*

- B. *L'usage d'Epidyolex dans certains troubles épileptiques*

1. *Epidyolex, caractéristiques générales du produit*
2. *Mécanismes d'action d'Epidyolex*
  - 2.1 *Blocage des récepteurs GPR55*
  - 2.2 *Désensibilisation de TRPV-1*
  - 2.3 *Mécanisme d'inhibition de la recapture de l'adénosine*
  - 2.4 *Modulation de la signalisation calcique par le cannabidiol*
3. *Études d'efficacité d'Epidyolex dans trois syndromes différents*
  - 3.1 *Utilisation d'Epidyolex dans le Syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)*
  - 3.2 *Utilisation d'Epidyolex dans le Syndrome de Dravet (SD)*
  - 3.3 *Utilisation d'Epidyolex comme traitement adjuvant dans le Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB)*
4. *Études de sécurité et de tolérance d'Epidyolex*
  - 4.1 *Caractéristiques de l'étude*
  - 4.2 *Résultats de sécurité et tolérance du CBD*
  - 4.3 *Effets indésirables du cannabidiol observés au cours de différentes études*
    - 4.3.1 *Effets hépatiques*
    - 4.3.2 *Effets gastro intestinaux*
    - 4.3.3 *Effets respiratoires*
    - 4.3.4 *Pyrexie*
    - 4.3.5 *Effets reprotoxiques in vitro et in vivo*

- 5. études pharmacocinétiques d' Epidyolex
  - 5.1 Résultats pour le groupe 1 à dose unique
  - 5.2 Résultats pour le groupe 2 à dose multiple
  - 5.3 Résultats pour le groupe 3 : effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du CBD

- **Partie III : Usages thérapeutiques potentiels et nouvelles voies de recherche pour le cannabidiol**

- A. Étude au cours du stage hospitalier à Robert Picqué

- 1. Présentation de l'étude
- 2. Résultats observés
  - 2.1 Les motivations de l'usage de cannabidiol
  - 2.2 Influence du cannabidiol sur la consommation d'autres substances
  - 2.3 Aspect sur la dépendance au cannabidiol

- B. CBD et L'État de stress post traumatique, une pathologie multifactorielle

- 1. Généralités sur la pathologie
- 2. Dysfonctionnements structurels liés aux troubles de stress post traumatique
- 3. L'apport du CBD dans la thérapie du syndrome de stress post traumatique
- 4. Le rôle des endocannabinoïdes dans l'état de stress
- 5. Mécanismes d'action du CBD dans les troubles de stress post traumatique
  - 5.1 Mécanismes aigus
    - 5.1.1 Premier mécanisme aigu
    - 5.1.2 Deuxième mécanisme aigu
  - 5.2 Mécanismes chroniques

- C. Des indications à fort potentiel du cannabidiol

- 1. Utilisations du cannabidiol dans le sevrage au cannabis (THC)
  - 1.1 Généralités et déroulement de l'étude
  - 1.2 Résultats de l'étude
    - 1.2.1 Résultats intermédiaires
    - 1.2.2 Résultats finaux
    - 1.2.3 Conclusions de l'étude
- 2. Autres utilisations du cannabidiol en cours de recherche
  - 2.1 Recherches dans le cancer du sein
  - 2.2 Recherches dans la sclérose en plaque
  - 2.3 Recherches dans le sevrage aux opioïdes
  - 2.4 Recherches sur le potentiel de neuroprotection du cannabidiol
  - 2.5 Études d'efficacité du cannabidiol dans l'arthrose en clinique vétérinaire

*D. Le marché du cannabidiol*

- 1. Situations et ventes au niveau mondial*
- 2. Législation européenne et française*
- 3. Situation économique du marché français*
- 4. Le rôle du pharmacien dans la prévention et le conseil apporté aux patients*

- Conclusion
- Bibliographie
- Annexes



## Liste des figures

- Figure 1 : plant femelle (gauche) et plant mâle (droite) de Cannabis sativa L
- Figure 2 : schéma teneur en taux de CBD/THC par variété
- Figure 3 : voie de biosynthèse des phytocannabinoïdes
- Figure 4 : exemples de terpènes et de propriétés connues
- Figure 5 : molécule d'anandamide et 2-AG dérivées de l'acide arachidonique
- Figure 6 : distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme
- Figure 7 : localisations des récepteurs CB1 et CB2
- Figure 8 : chaîne de signalisation des endoCB sur CB1
- Figure 9 : action rétrograde des endoCB sur l'élément présynaptique
- Figure 10 : cibles moléculaires du cannabidiol
- Figure 11 : schémas de deux types de crises épileptiques
- Figure 12 : principes de la classification des épilepsies
- Figure 13 : étapes nécessaires au diagnostic positif d'une épilepsie
- Figure 14 : classification des syndromes épileptiques selon divers critères
- Figure 15 : cibles des antiépileptiques
- Figure 16 : recommandations de prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant
- Figure 17 : mécanisme d'action du CBD dans les crises d'épilepsie
- Figure 18 : mécanisme d'action du CBD au niveau synaptique
- Figure 19 : concentration plasmatique en fonction du temps du groupe 1 (dose unique)
- Figure 20 : concentration plasmatique en fonction du temps groupe 2
- Figure 21 : Cmax et aire sous la courbe groupe à l'état nourri
- Figure 22 : rôles des différents éléments composant le SNC
- Figure 23 : activité perturbée des éléments cérébraux dans le cas d'un SSPT
- Figure 24 : Rôle de FABP dans le transfert d'AEA
- Figure 25 : mécanisme de réduction de l'activité glutaminergique de l'amygdale
- Figure 26 : mécanisme d'action du CBD sur FAAH et AEA
- Figure 27 : mécanisme d'action du CBD sur les récepteurs sérotoninergiques
- Figure 28 : mécanisme de signalisation bidirectionnelle entre le mPFC et le noyau du raphé
- Figure 29 : mécanisme de signalisation sérotoninergique du mPFC et du noyau raphé
- Figure 30 : système de transmission d'AEA entre mPFC et le DRN
- Figure 31 : opposition des effets concernant l'addiction du THC et CBD
- Figure 32 : diagramme du déroulement complet de l'étude
- Figure 33 : résultats d'étude des groupes « 400mg » « 800mg » et placebo
- Figure 34 : résultats d'étude dans le sevrage aux opioïdes, CBD versus placebo
- Figure 35 : évolution de l'indice de douleurs dans les différents groupes de chiens de l'étude

## Liste des tableaux

Tableau 1 : affinité des cannabinoïdes sur les récepteurs

Tableau 2 : protocole de titration d'Epidyolex

Tableau 3 : protocole de titration chez le sujet insuffisant hépatique

Tableau 4 : résultats d'étude sur le critère d'évaluation principal

Tableau 5 : résultats d'étude sur le critère secondaire « au moins 50% de réduction des crises avec chute »

Tableau 6 : résultats d'étude sur le critère d'évaluation principal des groupes GWPCARE2 et GWPCARE1

Tableau 7 : résultats d'étude sur le critère secondaire « au moins 50% de réduction des crises convulsives »

Tableau 8 : résultats d'étude STB sur le critère principal

Tableau 9 : résultats d'étude sur le critère secondaire « au moins 50% de réduction des crises associées au STB

Tableau 10 : liste des effets indésirables d'Epidyolex

Tableau 11 : réponses obtenues au questionnaire de Robert Picqué

Tableau 12 : incidence du CBD sur la consommation des autres substances

Tableau 13 : caractéristiques des patients de l'étude de phase IIa

## Liste des abréviations

2-AG	2-Arachidonoylglycérol
11-OH-THC	11-hydroxy- $\Delta$ 9-THC
$\Delta$ 9-THC	$\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol
AEA	N-arachidonoyl-éthanolamine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CB	Cannabinoïdes
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigérol
CBN	Cannabinol
CYP450	Cytochrome P450
EMA	Agence Européenne du Médicament
endoCB	Endocannabinoïdes
FAAH	Hydrolase d'amide d'acides gras
HAS	Haute Autorité de la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Potentiel d'Action
PhytoCB	Phytocannabinoïdes
RCPG	Récepteurs Couplés aux Protéines G
SEC	Système Endocannabinoïde
SEP	Sclérose en Plaques
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
SSPT	Syndrome Stress Post Traumatique
TRPV-1	Récepteur Vanilloïde 1

## Introduction

Le chanvre est l'une des premières plantes domestiquées par l'Homme et ce depuis le Néolithique (6000 av Jc à 3000 av JC). De ce chanvre, on extrait à la fois la matière première utile pour la réalisation du textile, mais aussi des substances aux propriétés médicinales. Les premières traces d'utilisation médicinale remontent à l'Égypte Antique (environ 3000 av JC à 30 av JC) où le papyrus d'Ebers (1500 av JC) décrit l'utilisation de l'huile de chanvre dans la résolution de certaines maladies. On retrouve en Chine ou encore dans le monde greco latin, la description d'utilisation des substances extraites du chanvre pour leur vertus thérapeutiques.

Au XIX siècle, l'utilisation du cannabis est répandue en Europe et les prescriptions de ce dernier sont très fréquentes par les médecins revenus des terres coloniales. Ses vertus sont reconnues et la reine Victoria s'en voit notamment prescrire pour ses maux menstruels. A l'époque, il s'agissait de teinture mère que le pharmacien préparait par macération de la plante dans de l'alcool. Cependant, en fonction de la qualité de la plante, les concentrations en substances actives étaient trop fluctuantes, rendant ainsi son utilisation difficile. D'autres produits virent alors le jour pour traiter la douleur, comme la morphine par exemple, facilement injectable par seringue hypodermique, contrairement au chanvre qui était bien moins soluble. Son utilisation déclina alors, jusqu'à son retrait de plusieurs pharmacopées, dont la française en 1953.

Dans les années 1960, on se penche de nouveau sur le cannabis et son utilisation. En 1964, le Pr Mechoulam élucide et isole la structure du THC (TétraHydroCannabinol) en Israël. Quelques années auparavant, en 1940, le chimiste américain Roger Adams avait déjà isolé la molécule de CBD (cannabidiol). On maîtrise de mieux en mieux au niveau agricole, la production de plants en fonction de la teneur en cannabinoïdes ainsi que l'extraction des substances désirées. Des découvertes fortuites sur les vertus du cannabis lancent de multiples recherches sur le sujet.

En 1994, le Pr Mechoulam découvre des analogues structuraux au THC et à d'autres cannabinoïdes, au sein de notre propre organisme, il découvre alors le système endocannabinoïde. Ses découvertes ouvrent les portes d'une multitude de possibilités, où l'on s'intéresse et découvre différents types de cannabinoïdes et d'usages en médecine, notamment

pour le cannabidiol. Les recherches n'ont cessé depuis, cette molécule est de plus en plus retrouvée dans des essais cliniques et cela conduit à une hausse des ventes sur le marché des compléments alimentaires, qui n'ont jamais été aussi importantes.

Dans cette thèse, dans une première partie des notions générales seront abordées concernant la composition du cannabidiol, ses origines ainsi que ses mécanismes d'actions au niveau biologique et pharmacologique. Dans un deuxième temps, nous parlerons de la spécialité pharmaceutique contenant du cannabidiol, l'Epidyolex, et sa place dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie. Pour finir, nous présenterons les nouvelles pistes intéressantes et parlerons des voies de recherche concernant les autres indications thérapeutiques possibles du cannabidiol, notamment dans le cas de stress post-traumatique.

## PARTIE I

### *Le cannabidiol, origines, mécanismes biologiques et pharmacologiques*

# A. Description et composition

## 1. Origine phylogénétique du Cannabis

La famille des Cannabaceae constitue une petite famille d'arbres et de plantes herbacées présentant 11 genres différents répartis en 270 espèces. Parmi ces genres, on retrouve notamment le genre *Humulus* (avec le houblon comme espèce caractéristique) et le genre *Cannabis* constitué de 13 espèces qui prennent leurs origines en Asie du sud et centrale. (1)

Parmi cette famille, *Cannabis sativa L.* est une plante annuelle, dioïque, rarement monoïque, pubescente-rude. *C. sativa* dispose d'une tige dressée, creuse à la surface cannelée, de 1 à 4 mètres et dont la taille varie selon les conditions environnementales et la variété génétique. Ses feuilles sont opposées, pétiolées, et palmatiséquées, se rétrécissant aux deux extrémités. Elle présente des segments lancéolés-acuminés, avec des marges fortement dentées. Les feuilles palmées sont généralement composées de cinq à sept folioles. Ses feuilles sont vertes, sont naturellement dioïques, en panicule rameuse et les femelles sont munies chacune d'une bractée. Le périgone mâle est à 5 divisions égales, 5 étamines pendantes à filets courts et anthères terminales. Le périgone femelle est quant à lui monosépale, enroulé autour de l'ovaire. La plante présente deux longs stigmates filiformes. Le fruit produit est subglobuleux et lisse. (2)

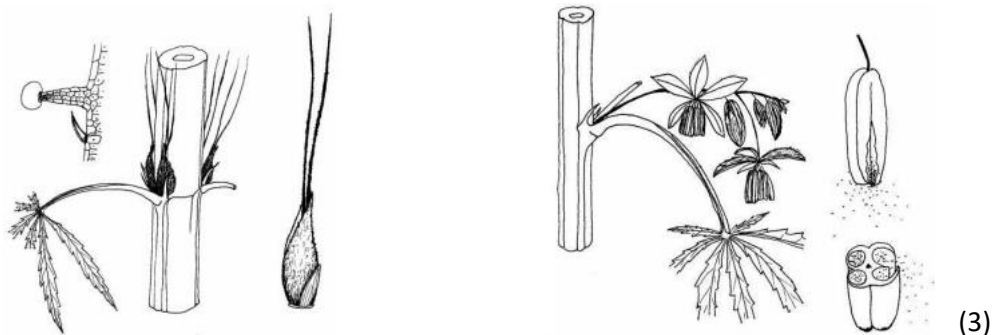


Figure 1 : plant femelle (gauche) et plant mâle (droite) de *Cannabis sativa L.*

Les plants mâles et femelles ont le même aspect jusqu'à la phase de floraison. En effet, les plantes mâles ont des petits sacs de pollen qui servent à féconder les plantes femelles. Les plants femelles ont des stigmates poilus et couverts de glandes qui sécrète de la résine. Ils n'ont pas la même utilité pour l'Homme. Les plants males sont recherchés pour son utilisation dans le textile. Les plants femelles sont utiles via leurs fleurs résineuses, les trichomes, les protubérances glandulaires épidermiques recouvrant les feuilles, les bractées et les tiges de la plante. Ces trichomes renferment des métabolites secondaires comme les phytocannabinoïdes dont le THC (Tétrahydrocannabinol), le CBD (Cannabidiol) et les terpénoïdes, composés qui génèrent l'odeur caractéristique du *C. sativa*. Les terpénoïdes représentent environ 10 % du contenu des trichomes avec des substances comme le limonène, le myrcène et le pinène. Ces substances très volatiles, sont des répulsifs pour les insectes et agissent comme « anti-appétissants » pour les animaux de pâturage. Ce mélange de terpénoïdes et de phytocannabinoïdes est une stratégie de défense mécano-chimique agissant en synergie contre les prédateurs. Il est essentiel de séparer les plants mâles et femelles, pour éviter que le pollen du male fertilise les fleurs des femelles, et donne lieu à des fruits. (4) Depuis les années 90, la technique de culture dite « sinsemilla », avec la création des graines de cannabis « féminisées » permet de ne produire que des plants femelles.

## 2. Quelques espèces de cannabis utilisées par l'Homme

Au sein du genre Cannabis, on distingue plusieurs espèces aux caractéristiques particulières et recherchées pour leur différentes teneurs en substances actives. On en distingue trois espèces majeures : Sativa, Indica et Ruderalis.



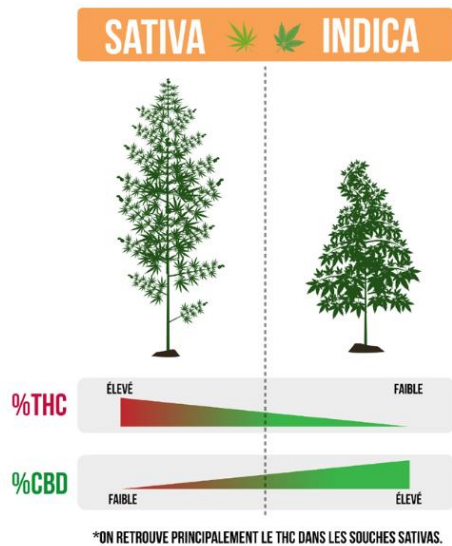
Cannabis sativa : il s'agit de l'espèce la plus imposante, qui continue de croître même pendant sa floraison. Cette période de floraison est aussi plus longue que pour les autres variétés, et le rendement en est augmenté. Cette espèce présente une teneur naturelle en THC élevée et une teneur en CBD assez faible. On la reconnaît par ses feuilles longues et fines.



Cannabis indica : cette espèce est plus petite et trapue. Une fois la taille définitive atteinte, sa croissance se termine pour se concentrer sur la floraison. Cette espèce est connue pour avoir un taux de CBD nettement supérieur au taux de THC. On la reconnaît par ses feuilles plus larges.



Cannabis ruderalis : pour cette espèce auto-florissante à la croissance et floraison rapide, les taux de THC et CBD sont très bas. Son utilisation en tant que telle est très limitée, sauf si l'on produit des plants hybrides en utilisant des croisements de gènes de C. sativa ou C. indica. On la reconnaît par ses feuilles plus petites et comportant moins de branches.



Toutes ses espèces sont inter-croisables pour parvenir à produire des plants aux teneurs désirées en différentes substances. (5) (6)

Figure 2: Schéma des teneurs en THC/CBD par variété (6)

### 3. Les constituants moléculaires du Cannabis

Le cannabis est constitué d'un grand nombre de composés chimiques. On y retrouve des acides aminés, des aldéhydes, des cétones, des acides gras, des pigments et aussi plusieurs familles de principes actifs tels que les terpènes, phytocannabinoïdes ou encore les flavonoïdes.

Chaque élément chimique donne ses caractéristiques spécifiques à la plante et lui confère des propriétés particulières. Les flavonoïdes participent au bon fonctionnement, à l'élasticité et aussi à l'imperméabilité des vaisseaux par exemple.

#### 3.1. Les phytocannabinoïdes

Parmi les constituants les plus présents on retrouve les phytocannabinoïdes (phytoCB). Plus de 100 ont été identifiés avec d'un point de vue chimique, une structure lipidique comportant des alkylrésorcinol et des monoterpènes.

Ces phytoCB font partie de la famille des cannabinoïdes qui se composent :

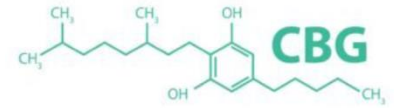
- Des cannabinoïdes endogènes, ou endocannabinoïdes, produits naturellement par l'organisme de l'Homme ainsi que par beaucoup d'espèces animales
- Les phytocannabinoïdes, produits par les végétaux, notamment les plants de cannabis
- Les cannabinoïdes de synthèse, produits par les industries pharmaceutiques et chimiques pour leur utilisation en médecine et dans la recherche

Les phytoCB sont classés en cannabinoïdes neutres (sans groupe carboxyle) et en acides cannabinoïdes (avec groupe carboxyle). Chez *C. sativa*, les cannabinoïdes sont principalement présents sous forme d'acides carboxyliques car ils sont biosynthétisés et accumulés sous forme d'acides cannabinoïdes, puis décarboxylés en leurs formes neutres. Par l'action d'une source de chaleur, une décarboxylation s'opère rendant ainsi ces molécules biodisponibles.

Si plus d'une centaine de phytocannabinoïdes se retrouvent dans les plants de cannabis, seulement une poignée sont détectables à une quantité significativement intéressante.

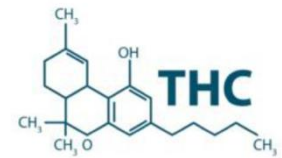
On retrouve trois structures principales :

- ➔ Le CBGA : acide cannabigérolique, il s'agit du phytocannabinoïde précurseur du D9-THCA, du CBDA et du CBCA. On le retrouve dans Cannabis Sativa L., mais n'est pas le plus abondant ni le plus étudié. Il serait d'après les études un analgésique non psychoactif.

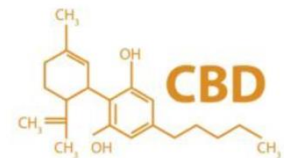


De cette structure par décarboxylation l'on obtient le CBG : cannabigérol qui serait lui un antiseptique et antibactérien notamment efficace sur le staphylocoque doré. D'autres études ont aussi montré un potentiel rôle dans certaines pathologies tumorales (intestinales et buccales notamment). (7)

- ➔ Le THCA : acide  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol, il s'agit de la molécule la plus présente. Sa forme décarboxylée est le THC : tétrahydrocannabinol, très connu pour ses propriétés psychoactives par la libération de dopamine, provoquant une sensation d'euphorie et de bien-être.

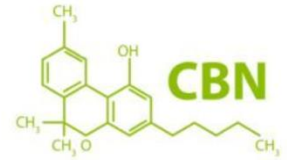


- ➔ Le CBDA : acide cannabidiolique, ses propriétés antiémétiques et utilités dans les traitements anticancéreux sont encore en cours d'étude. Sa forme décarboxylée est le CBD : cannabidiol, qui est un composé non considéré comme psychotrope, de plus en plus étudié et utilisé en médecine pour ses propriétés dans l'organisme.



Parmi ces phytocannabinoïdes on retrouve dans de moindres mesures :

➔ Le CBN : cannabinoïde, produit de l'oxydation du THC.



➔ Le CBCA acide cannabichroménique, qui donne le CBC : cannabichroménique, très peu étudié et mal connu. Ce que l'on sait actuellement est qu'il ne passerait pas par le système endocannabinoïde humain.

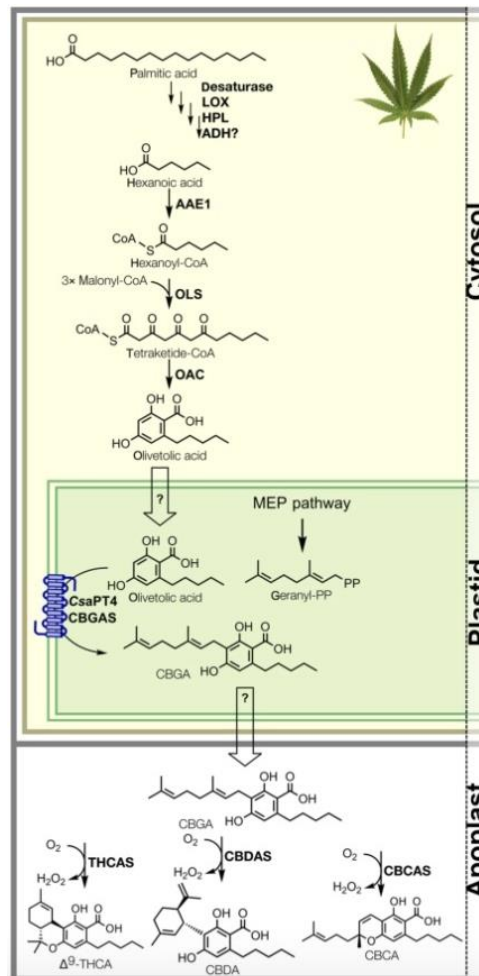
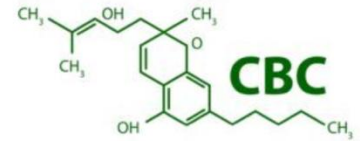


Figure 3 : voie de biosynthèse des phytocannabinoïdes (8)

### 3.2 Les autres constituants du Cannabis

A côté de ces cannabinoïdes naturels d'autres substances y sont associées. On retrouve notamment les terpènes qui sont nombreux dans le cannabis, ils participent à la fois aux arômes de la plante mais présentent aussi des propriétés reconnues que l'on retrouve notamment dans certaines huiles essentielles qui pourront participer à l'effet d'entourage. Les terpénoïdes sont des terpènes modifiés qui contiennent un groupe fonctionnel contenant de l'oxygène. Dans Cannabis sativa, plus de 200 terpénoïdes ont été identifiés et les terpénoïdes majeurs sont notamment le  $\beta$ -myrcène, le  $\beta$ -caryophyllène, le limonène, l' $\alpha$ -pinène, le linalol, responsables de l'arôme. De plus, les mono- et sesquiterpènes sont les principaux composants des huiles essentielles. Parmi les monoterpènes, on retrouve l' $\alpha$ -pinène, le  $\beta$ -pinène, le limonène, le myrcène. Le  $\beta$ -caryophyllène est un des principaux sesquiterpènes. Au fur et à mesure que l'inflorescence mûrit, l'accumulation de monoterpènes augmente par rapport aux sesquiterpènes. Le myrcène est majoritaire dans cannabis sativa L.. Il présenterait des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques ou encore antioxydantes. Il pourrait également induire des effets sédatifs et relaxants. Le limonène deuxième terpène le plus présent agirait également comme antioxydant, antibactérien, antifongique et anxiolytique. (10). On retrouve parmi les autres substances les flavonoïdes. Ils ne sont pas seulement responsables de la couleur et des arômes de la plante, ils participent à la pollinisation, à la protection contre les rayonnements UV de la plante et les agents microbiens. Ils ont montré in vitro des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.

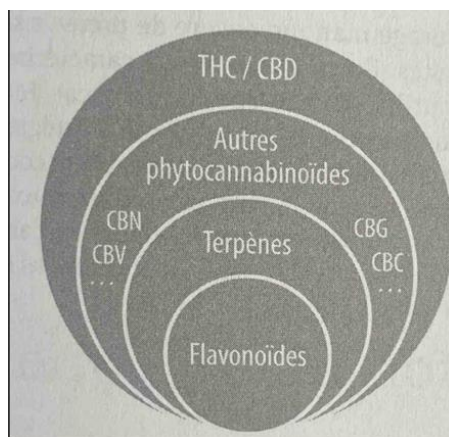


Figure 4 : principales substances dans le cannabis avec un potentiel thérapeutique (11)

## 4. Les principales méthodes d'extraction du cannabidiol

- Extraction par CO2 supercritique

Ce type d'extraction est l'une des méthodes les plus utilisées. C'est la méthode la plus avancée et la mieux adaptée utilisée à l'échelle industrielle. Cette méthode utilise le changement d'état du dioxyde de carbone en phase supercritique en utilisant une température et une pression contrôlées le faisant passer par un état fluide. Ce processus permet une décarboxylation des cannabinoïdes du chanvre et une sélection fine en fonction du cannabinoïde voulu et des propriétés sélectionnées.

Les cannabinoïdes deviennent actifs par décarboxylation au cours de la transformation, et l'intégrité des molécules est préservée par la température qui ici reste relativement basse comparée à d'autres méthodes.

Les avantages de cette technique sont en plus du faible coup du CO2, son aspect écologique et la pureté obtenue par absence de résidus de solvants chimiques.

- L'extraction peut aussi se faire par le biais de solvants : alcool isopropylique, éthanol, hexane, propane ou encore butane.

Pour ce type d'extraction, il est nécessaire de placer les plants de cannabis dans le solvant, qui sera ensuite récupéré par évaporation pour ne garder que les cannabinoïdes recherchés ainsi que les terpènes pour conserver l'effet d'entourage. Cette méthode permet d'obtenir de l'huile de CBD à spectre complet (avec CBD, terpène et quelques traces de THC) ou spectre large (sans trace de THC).

L'un des inconvénients de cette technique réside dans l'impossibilité d'éliminer la totalité du solvant utilisé et le risque d'altération des plants et de la qualité finale du produit.

- D'autres méthodes à base d'huiles alimentaires sont possibles, sans toutefois permettre d'extraire un cannabinoïde en particulier mais un ensemble de CBD, CBN, CBG... D'autres méthodes utilisant de hautes températures entraînent une dégradation de la qualité des plants de cannabis, altérant ainsi les propriétés du cannabidiol et des terpènes.

## **B. Le système endocannabinoïde et ses mécanismes d'action**

Le mécanisme d'action du cannabis passe par le système endocannabinoïde (SEC) qui influe sur diverses fonctions physiologiques comme la mémoire, les fonctions motrices, la douleur ou l'émotion.

### **1. Généralités sur le système endocannabinoïde**

Le système endocannabinoïde (SEC), est un système très bien conservé du point de vue phylogénétique. Il est commun à de nombreuses espèces vertébrées et invertébrées et est absent chez les insectes.

Ce système se compose de récepteurs, d'endoCB, et de systèmes de synthèse, transport et dégradation de ceux-ci. Ce système chez l'Homme remplit de nombreuses fonctions. Il assure un développement neuronal normal, une régulation des fonctions cardiovasculaires, respiratoires et motrices. Il travaille également sur les fonctions régulant l'inflammation, la douleur ou encore l'appétit. Ce système endoCB passe par la liaison de cannabinoïdes (endoCB, phytoCB ou de cannabinoïdes de synthèse) aux récepteurs cannabinoïdes présents au sein de l'organisme ce qui active les voies de transduction du signal auxquelles sont couplés les récepteurs.

Les récepteurs aux endoCB se retrouvent exprimés sur les membranes cellulaires, sur les mitochondries et les organites intracellulaires. (9) Les récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G.

Les études ont porté sur cinq endoCB, ligands endogènes : trois anandamides, le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) et le 2-AG éther. Les deux principaux endoCB sont produits à partir de phospholipides membranaires dérivés de l'acide arachidonique (famille des Oméga 6) avec : l'anandamide (AEA) et le 2-AG. L'anandamide (AEA) est un agoniste partiel du récepteur CB1 tandis que le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) se lie aux récepteurs CB1 et CB2. L'anandamide et le

2-AG sont produits à la demande selon un système de feed-back, par une réponse à un stimulus, notamment signe d'une altération de l'homéostasie.

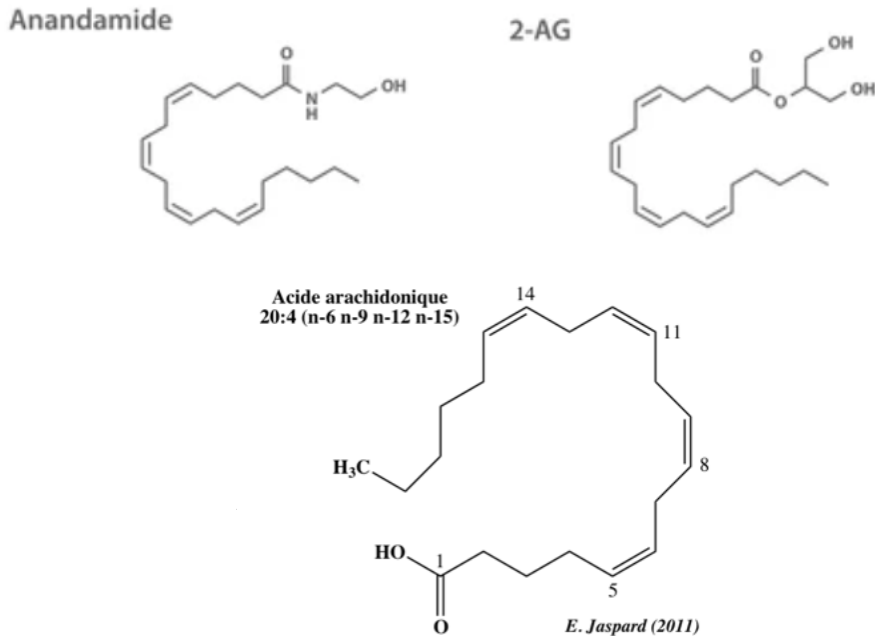


Figure 5 : molécules d'anandamide et 2-AG dérivées de l'acide arachidonique (auteur E. Jaspard)

On a constaté que ce système endoCB présente des propriétés et caractéristiques très proches de celui des neurotransmetteurs classiques. Une différence reste à noter, ces endoCB sont synthétisés dans les neurones et astrocytes, après stimulation des récepteurs et hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires, et diffusent librement sans être stockés dans des vésicules synaptiques comme peuvent l'être les autres neurotransmetteurs dits « classiques ». Ils sont produits « à la demande » suite à un stimulus, et agissent de manière locale et transitoire avant leur dégradation enzymatique rapide.



## 2. Les récepteurs CB1 et CB2

Parmi les récepteurs du SEC on en retrouve deux principaux : CB1 (Type-1 cannabinoid receptor) et CB2 (type-2 cannabinoid receptor).

Ils présentent une homologie à 44% mais ont des profils d'expression très différents. Le SEC est principalement représenté au niveau du SNC mais également au sein des tissus périphériques comme le système digestif, le foie, le pancréas, le système cardiovasculaire et respiratoire, le système reproducteur ou encore la peau. (10)

-Le récepteur CB1, identifié en 1988, est dit « ubiquitaire »(11). Ces récepteurs CB1 sont très présents au niveau du SNC, notamment dans les régions en lien avec la mémoire (hippocampe), la coordination (cervelet), les performances psychomotrices, les émotions (aires limbiques) ou la perception de la douleur (zone spinales). Ces récepteurs sont aussi présents au niveau des zones responsables de la gestion des dépendances en lien avec les systèmes dopaminergiques. (12)

Le récepteur CB1, est codé par le gène CNR1 et se compose de 472 acides aminés chez l'Homme (473 chez le rat et la souris avec une identité de séquence d'acides aminés de 97 et 99% parmi ces espèces). On retrouve des isoformes de cette structure avec des extrémités N-terminales plus courtes, apportant une variété de réponses et de signalisations. Le CB1R de pleine longueur a été retrouvé en majorité dans le cerveau et les muscles squelettiques tandis que la forme CB1Rb (forme plus courte en N-Terminal) a été surtout retrouvée au niveau hépatique et dans les îlots pancréatiques où elle est impliquée dans le métabolisme moléculaire et insulinaire. (13)

CB1R présente un taux d'expression fort au niveau du SNC mais est quasiment absent du tronc cérébral. Cela concorde avec l'absence de dose toxique aiguë relevée avec les dérivés du cannabis, et ce malgré de forts taux de THC (14). Dans le SNC, CB1 est le plus abondant sur certains interneurons GABAergiques mais est aussi présent sur d'autres neurones glutaminergiques, cholinergiques, glycinergiques ou encore sérotoninergiques.

-Pour les récepteurs CB2, identifiés plus tard en 1993, ils ont été initialement considérés comme périphériques car très présents au niveau des cellules et des tissus en charge de l'immunité, et

de la régulation de l'inflammation. (11) On retrouve un taux d'expression fort essentiellement au niveau des cellules du système immunitaire et des organes lymphoïdes (amygdale, rate, moelle osseuse).

Le récepteur CB2 est codé par le gène CNR2, composé de 360 acides aminés chez l'Homme. Il présente une plus forte différence entre les espèces par rapport au CB1R, avec une similitude de près de 80% seulement par rapport à la séquence des rongeurs. Deux isoformes de CB2R ont été retrouvées chez l'Homme, l'une au niveau de l'appareil reproducteur et l'autre principalement au niveau de la rate et de manière plus faible au niveau du cerveau. (13)

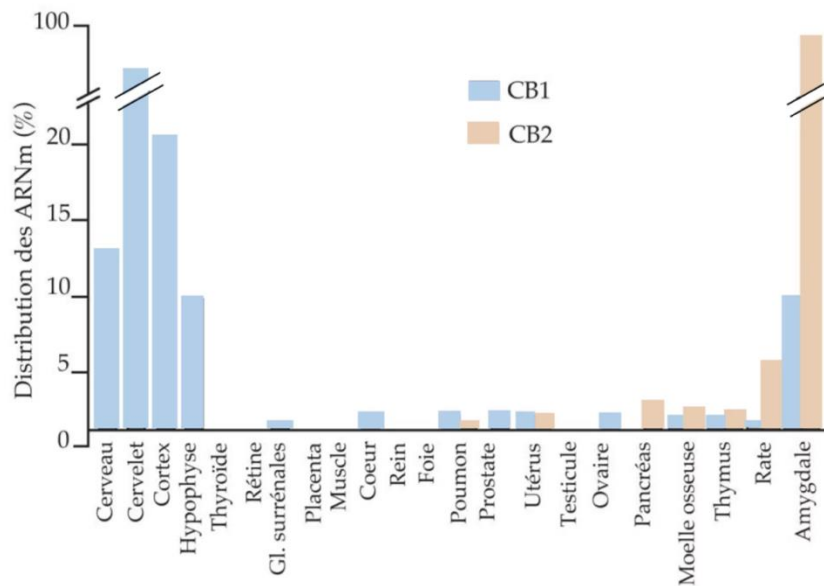
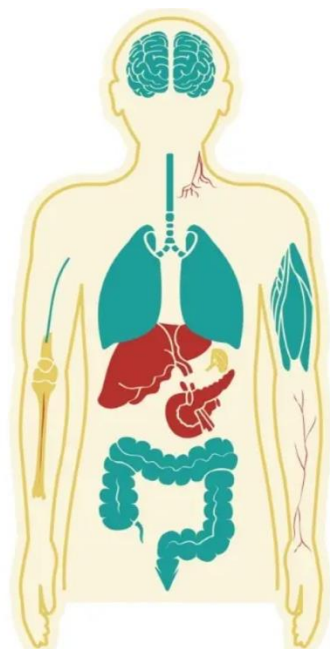


Figure 6 : distribution des récepteurs CB1 et CB2 dans l'organisme (10)



**Les récepteurs CB1 sont présents au niveau :**

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

**Les récepteurs CB2 sont présents au niveau :**

- de la rate
- des os
- de la peau

**Les récepteurs CB1 + CB2 sont présents au niveau :**

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

Figure 7 : localisations des récepteurs CB1 et CB2 (12)

D'autres récepteurs cannabinoïdes nommés GPR55 (Récepteur couplé aux protéines G), GPR18, GPR119 sont aussi présents dans de nombreux tissus et organes comme le cerveau, les reins, le foie, les poumons, la rate, le pancréas ou les os. Les substances cannabinoïdes agissent sur des systèmes autres que les récepteurs cannabinoïdes. Elles agissent au niveau du système sérotoninergique, au niveau du système de transmission nociceptif et au niveau du métabolisme glucidique, lipidique et inflammatoire (PPAR).

De ces observations, des molécules chimiques ont été créés et testées en étude préclinique voire commercialisées. Par exemple le Rimonabant, synthétisé en 1994, commercialisé en Europe en 2006 et retiré du marché en 2008 pour cause d'effets indésirables psychiatriques à l'origine de dépressions. Cette molécule se basait sur le blocage des récepteurs CB1, et permettait de réguler l'appétit dans les troubles liés à l'obésité. (11)

### 3. Mécanisme fonctionnel du système endocannabinoïde

#### 3.1. Chaîne de signalisation des endocannabinoïdes

Concernant la fixation des endoCB on retrouve une fixation préférentielle sur CB1 par l'anandamide. Pour 2-AG on retrouve une fixation équivalente sur CB1 et CB2. (15) Ainsi, on retrouve un rôle psychotrope associé aux récepteurs CB1 et un rôle immunomodulateur pour CB2. Les récepteurs cannabinoïdes sont couplés à des protéines G (RCPG) permettant la transduction des signaux de manière rapide et ainsi l'adaptation cellulaire.

Les voies de signalisation intracellulaire principales sont :

- Une inhibition de l'adénylate cyclase, à l'origine de la transformation de l'ATP en AMP cyclique (AMPC).
- L'interaction de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (voie des MAP Kinases), ayant un rôle dans la division cellulaire, avec une baisse de l'activité de la protéine Kinase A.
- Pour CB1 : une modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques, calciques notamment, par leur fermeture entraînant une chute de la concentration calcique, et potassique, avec une ouverture créant un flux sortant de potassium.
- Pour CB2 : nous retrouvons une cascade de signalisation similaire à CB1 mais nous n'avons pas d'interactions (ou peu) avec les canaux ioniques. Cela empêche la libération de cytokines responsables des réactions inflammatoires : on retrouve le rôle dans le système immunitaire des récepteurs CB2. (12)
- La modulation d'autres récepteurs transmembranaires tels que GPR55, intervenant dans la libération du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et astrocytes

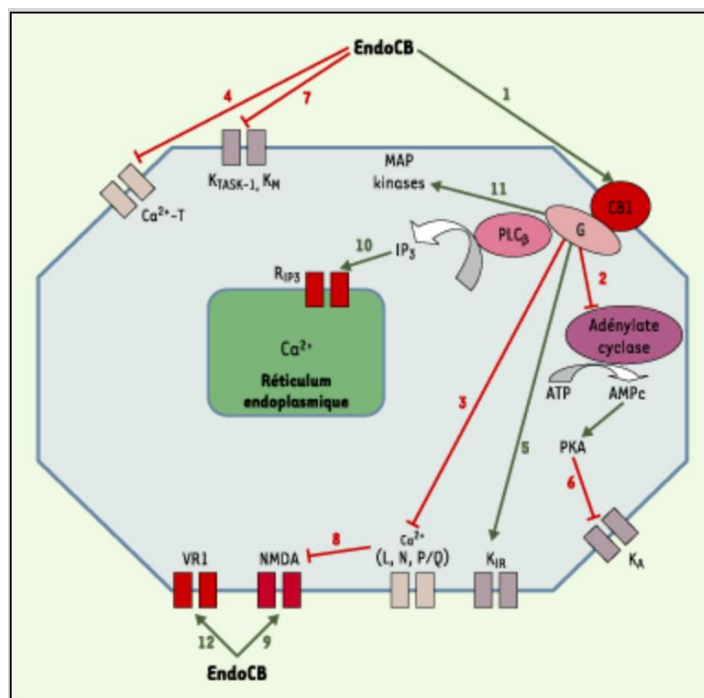


Figure 8: chaîne de signalisation des endoCB sur CB1 (16)

Mécanismes d'action sur les récepteurs cannabinoïdes : (16)

De façon globale, on observe une action au niveau de 3 grandes voies de signalisations intracellulaires : l'adénylate cyclase, la voie des MAP (mitogen-activated protein)-kinases et celle des canaux ioniques avec une action ici spécifique pour CB1R (canaux calciques, canaux potassiques).

**1-2)** Comme indiqué sur la figure ci-dessus, **1)** l'activation des récepteurs CB1 par fixation des endoCB, conduit à **2)** une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase, qui entraîne par la suite une inhibition de la PKA (protéine kinase A). L'anandamide et le 2-AG sont des agonistes entiers de l'inhibition de l'adénylate cyclase via le CB1R. En revanche, sur CB2R, seul 2-AG est agoniste entier. Dans certaines conditions l'activation seule du récepteur CB1 conduit à une production d'AMPc via une protéine de type Gs. L'AEA devient alors agoniste partiel du CB1, alors que le 2-AG reste agoniste entier.

**3)** L'activation du récepteur CB1, provoque également une inhibition indirecte des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, via une protéine G de type  $\text{Gi/o}$ , et ceci de manière indépendante de l'activité cyclasique. Ces canaux localisés au niveau présynaptique ont un rôle dans la libération de neurotransmetteurs. L'activation du récepteur CB1 va donc conduire à une diminution importante de la libération des neurotransmetteurs.

**4)** Une inhibition directe est aussi présente sur les récepteurs  $\text{Ca}^{2+}$  de type T.

**5)** Les endoCB augmentent l'activité des canaux potassiques de la rectification entrante (KIR), par une protéine  $\text{Gi/o}$  et cela de manière indépendante de l'activité cyclasique.

**6)** L'activation des récepteurs CB1 diminue la sensibilité au potentiel de membrane des canaux potassiques de type A (KA) via également une protéine  $\text{Gi/o}$  mais de manière dépendante de l'inhibition de l'adénylate cyclase via la protéine Kinase A.

**7)** Deux autres types de canaux potassiques sont inhibés de manière directe : TASK-1 (canaux de fuite sensibles aux protons) et des canaux de type M (KM).

**8-9)** Une double action, inhibitrice et stimulatrice sur les récepteurs du glutamate de type NMDA (M-méthyl-D-aspartate) est observée. **8)** L'inhibition de NMDA est une conséquence indirecte de l'inhibition des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de type P/Q par activation des récepteurs CB1. **9)** L'activation résulte quant à elle d'un effet direct des endo CB sur les récepteurs NMDA, ce qui augmente l'influx calcique au travers du canal.

L'AEA inhibe la perméabilité des jonctions communicantes entre les astrocytes, via une protéine  $\text{Gi/o}$  couplée à un récepteur CB différent du type CB1. Cela a pour conséquence une inhibition du couplage électrique et de la propagation des vagues calciques intracellulaires.

**10 )** Par l'activation des récepteurs CB1, et l'action de la phospholipase CBeta (PLCB), les endoCB stimulent la mobilisation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et astrocytes.

**11)** L'activation des récepteurs CB1, conduit à l'activation de la voie des MAP Kinases (mitogen-activated protein kinases). Deux MAP kinases sont particulièrement intéressantes du point de

vue thérapeutique : p38-MAPK et JNK. JNK conduit lors de stress cellulaire à une apoptose des cellules tandis que p38-MAPK présente des effets neuroprotecteurs et anti-proliférateurs au niveau des cellules tumorales.

**12)** Le récepteur vanilloïde VR1 est activé par l'AEA uniquement. Il s'agit d'un canal cationique non sélectif parmi les canaux TRP (transient receptor potential). Ces canaux sont impliqués dans la transduction de stimulus nocicepteurs et dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et thermique. Un recouvrement partiel entre les récepteurs VR1 et CB1 existe dans la reconnaissance des ligands, avec des agonistes se fixant sur l'un ou l'autre des récepteurs.

On remarque une différence d'affinité de couplage pour les récepteurs CB1 et CB2 par rapport aux protéines G. Le récepteur CB1 peut se coupler aux deux types de protéines G, Gi et Go. Par contre, le récepteur CB2 se couple préférentiellement à Go. Les deux types de récepteurs ont une affinité qui varie, avec une affinité dix fois supérieure pour CB1 par rapport à CB2. Cette différence d'affinité peut expliquer l'absence ou la faiblesse d'interaction de CB2 avec les canaux ioniques, tandis que les récepteurs CB1 peuvent moduler l'activité de nombreux canaux.

Tableau 1 : affinité des cannabinoïdes sur les récepteurs (source "Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes" vol 20 n°3, 2006)

Cannabinoïdes	Récepteurs cannabinoïdes		
	CB1	CB2	Autres
Anandamide	+++ Agoniste partiel	+	TRPV1...
2-AG	+++	++	—
$\Delta^9$ -THC	++ Agoniste partiel	+	Oui
CBD	---	---	Sérotonine, TRPV1
CBN	Agoniste partiel		
CBG	Agoniste partiel		5-HT1A, $\alpha$ 2

De plus le CBD a très peu d'affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, mais son rôle dans la recapture et l'inhibition de l'hydrolyse de l'anandamide, conduit à une hausse des concentrations d'endoCB et favorise l'interaction indirecte avec les récepteurs CB1 et CB2.

En conclusion, la libération de neurotransmetteurs est donc contrôlée dans le système endocannabinoïde par les interactions directes ou indirectes des endoCB sur les récepteurs (CB1 en particulier), ce qui module la perméabilité de nombreux canaux ioniques.

Dans l'avancée des recherches, il a été trouvé de nouveaux médiateurs appelés « endocannabinoïdes-like » appartenant à la même famille que les endoCB. Ils agissent cependant sur d'autres récepteurs avec des actions assez similaires et ont pour origine de formation non pas des acides gras insaturés à longue chaîne oméga 6 ou 3, mais d'autres acides tels que l'acide linoléique, oléique, palmitiques et stéariques (saturés). Cette extension du SEC est appelée « l'endocannabinoïdome ». (14)

Les effets psychotropes observés sont dus au fait que les phytoCB prennent la place des endoCB au niveau des récepteurs CB1 centraux. Ces récepteurs sont fortement présents au niveau des ganglions de la base, du cervelet, de l'hippocampe et du cortex et surtout au niveau des fibres et des terminaisons présynaptiques. Les endoCB activent ces récepteurs et entraînent l'inhibition des différents canaux calciques tout en modulant également certains canaux potassiques. On observe une réduction de la libération de neurotransmetteurs, une réduction de la durée du PA et de la fréquence de décharge neuronale. Cela aboutit à une mise sous silence transitoire des neurones exprimant les récepteurs CB1.



### **3.2. Le système de régulation rétrograde des endocannabinoïdes**

Les endoCB ne sont pas uniquement de simples inhibiteurs des fonctions cérébrales. Ils peuvent aussi activer un circuit par inhibition des voies inhibitrices et ainsi provoquer l'excitation de populations neuronales.

Les endoCB via leur production « à la demande » et en fonction de leurs structures chimiques, sont des messagers rétrogrades, et peuvent intervenir « à contre-courant » de la transmission synaptique pour moduler la libération de neurotransmetteurs de manière transitoire ou durable, aussi bien excitatrice qu'inhibitrice.

On remarque deux phénomènes : le DSI (depolarization induced suppression of inhibition) et le DSE (depolarization induces suppression of excitation).

Au niveau postsynaptique, la production d'endoCB implique des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu) et les canaux calciques. La dépolarisation postsynaptique et l'activation des récepteurs glutamatergiques induit une cascade intracellulaire qui conduit à la libération d'endoCB. Cette libération au niveau postsynaptique va ensuite permettre d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes au niveau présynaptique. (16)

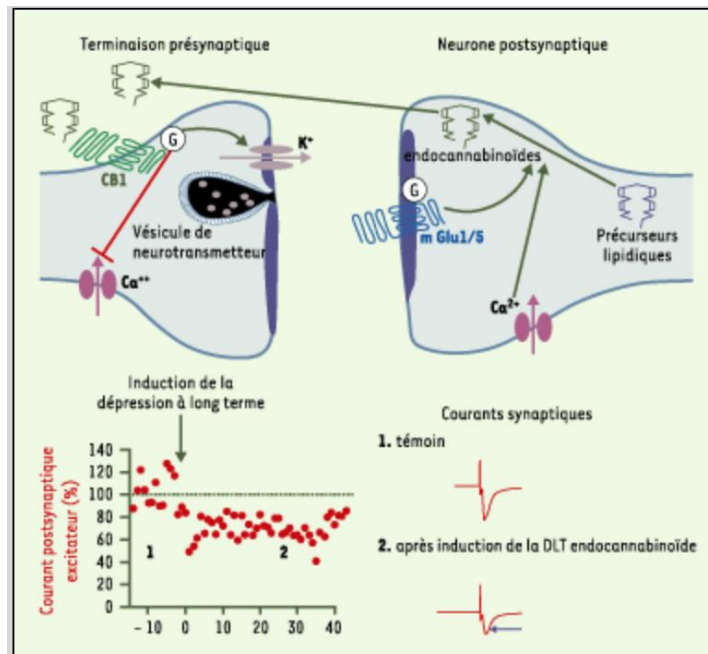


Figure 9 : action rétrograde des endoCB sur l'élément présynaptique (16)

### Mécanisme d'action rétrograde des endocannabinoïdes :

Dans le neurone postsynaptique, l'activation du récepteur mGlu1/5 ainsi que l'entrée et la hausse des taux de  $Ca^{2+}$  intracellulaire entraîne la production d'endocannabinoïdes à partir des précurseurs lipidiques. Ces endoCB seront libérés et peuvent stimuler les récepteurs CB1 situés en présynaptique.

Cela a été observé à la fois sur les effets à court terme : DSI et DSE et sur les effets à long terme : DLT (Dépression à long terme) des endoCB.

Le glutamate, libéré lors de la stimulation au niveau des fibres prélimbiques présynaptiques, active en postsynaptique des récepteurs au glutamate mGlu1/5, avec comme conséquence une vidange des compartiments calciques intracellulaires, ainsi que la libération d'endoCB par le neurone postsynaptique. Ces endoCB libérés, agissent sur les récepteurs CB1 en présynaptique

et vont contrôler la libération du glutamate. Il y a ainsi un signal antérograde glutaminergique, qui se traduit en signal endoCB rapide agissant à long terme. On retrouve ainsi via ces transmissions à contre-courant, une réduction de la libération des neurotransmetteurs (excitateurs sur le schéma). On voit également que les courants post synaptiques excitateurs sont fortement réduits après induction de la DLT d'endoCB (schéma du bas).

On retrouve ici un des rôles des endoCB qui est celui de la modulation de libération de neurotransmetteurs. Les endoCB sont des messagers diffusibles impliqués dans la régulation à court et long terme de la transmission synaptique. Les endoCB agissent de manière rétrograde par une fixation sur les récepteurs présynaptiques CB1, ou sont captés par des transporteurs membranaires pour une catabolisation enzymatique via FAAH (hydrolase d'acide gras) pour l'AEA et par la MAGL (monoacylglycérol-lipase) pour le 2-AG. (16)

## **C. Le CBD**

### **1. Généralités sur le cannabidiol**

Le cannabidiol, produit naturellement par la plante de cannabis (Sativa, Indica ou Ruderalis par exemple) appartient à la famille des phytocannabinoïdes. Il est produit au niveau des parties aériennes de la plante et de manière plus importante dans les fleurs du genre femelle. Cette molécule qui de base sert de barrière naturelle contre les parasites, les rayons UV et l'oxydation de la plante possède des propriétés intéressantes pour l'organisme. Le CBD intervient dans de nombreux processus physiologiques et interagit avec des récepteurs cellulaires à l'origine de différentes réactions comportementales notamment.

A l'état pur après extraction, le CBD se présente sous forme de cristaux ou de poudre solide, incolore et inodore à caractère hydrophobe. (17)

Les recherches concernant les intérêts thérapeutiques de cette molécule sont de plus en plus nombreuses et visent à montrer les effets du CBD notamment dans les domaines de la psychiatrie, du soulagement des douleurs chroniques ou encore dans certaines pathologies d'épilepsie.

Le CBD reste à différencier du THC, cela d'autant plus que les deux molécules sont souvent assimilées et confondues. Le THC est le principal composé psychoactif du cannabis, aux effets euphorisants et considéré comme stupéfiant. Le CBD quant à lui n'est pas classé comme psychotrope mais demeure psychoactif notamment par ses mécanismes et interactions avec les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques. (18)

On peut retrouver le CBD sous différentes formes, avec des usages variés allant de la prise sous forme de gélules, de tisane, de solution buvable en gouttes ou encore de fleurs à fumer. Les utilisations visent à retrouver un sommeil de qualité pour certains, à réduire le stress, l'anxiété ou soulager certains maux pour d'autres.

## **2. Le système endocannabinoïde : cible du cannabidiol**

Comme avec les endocannabinoïdes (cannabinoïdes endogènes), les récepteurs CB1 sont la cible de substances exogènes comme le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), le principal composant psychotrope du cannabis. Les phytocannabinoïdes (cannabidiol, cannabinol), vont donc être actifs sur les systèmes cannabinoïdes. Les cannabinoïdes exogènes, se fixent en présynaptique sur les récepteurs CB1 et activent la cascade de signalisation. L'activation des récepteurs CB2, provoque une cascade de signalisation similaire à celle de CB1R, mais sans agir au niveau des canaux ioniques. Les mécanismes des récepteurs CB2 inhibent la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire, relevant le rôle dans le système immunitaire de CB2.

Le CBD possède une faible affinité pour les récepteurs CB1 comparativement au THC ; ceci explique l'absence d'effets psychotropes retrouvés avec le cannabidiol. Le CBD présente un rôle antagoniste sur les récepteurs cannabinoïdes **CB1 et CB2** ainsi que sur l'enzyme FAAH à l'origine

de la dégradation des certains endocannabinoïdes, dont l'anandamide. De plus, le CBD inhibe l'hydrolyse et la recapture de l'AEA ce qui entraîne l'augmentation de la concentration de cannabinoïdes endogènes disponibles. L'anandamide est le principal CB endogène agoniste des récepteurs, cela suggère un effet indirect du CBD sur les récepteurs cannabinoïdes en raison de l'augmentation des niveaux endogènes d'AEA.

### **3. Les autres cibles moléculaires du cannabidiol**

Le CBD est un agoniste entier des récepteurs **5-HT<sub>1a</sub>**. Ces derniers sont essentiellement présents dans les structures du système nerveux central comme le cortex cérébral, l'hippocampe, les amygdales ou encore les ganglions de la base et le thalamus. Les différentes cascades intracellulaires de messages chimiques peuvent être aussi bien excitatrices qu'inhibitrices. Le fait de venir agir au niveau de ces récepteurs, donne au CBD un potentiel anxiolytique, antidépresseur et neuro protecteur.

Le récepteur 5-HT<sub>2a</sub> est aussi un site de fixation du CBD, qui agit comme un agoniste entier. Les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> jouent un rôle important dans la régulation du stress, de l'humeur et du contrôle des impulsions et les effets comportementaux de plusieurs drogues à forts risques d'abus. Ils sont les récepteurs les plus abondants dans le cortex préfrontal et sont essentiellement exprimés au niveau des neurones pyramidaux.

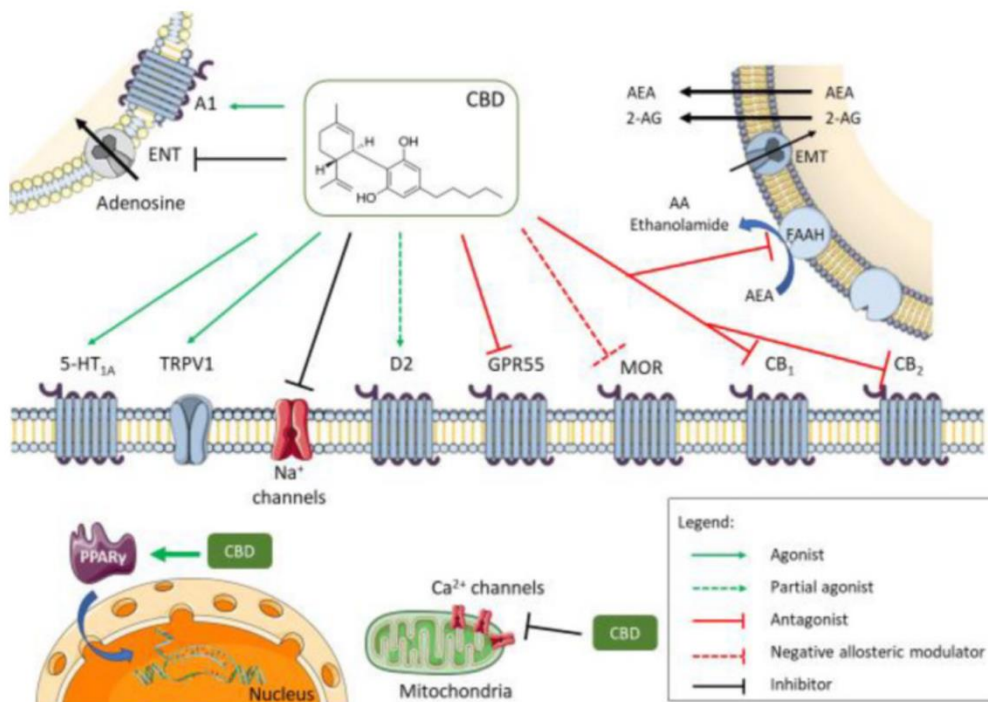


Figure 10 : diversité des cibles moléculaires du cannabidiol (38)

Le CBD joue le rôle d'agoniste entier sur les récepteurs vanilloïdes à potentiel transitoire, dits aussi **TRPV**. Ce sont des canaux ioniques qui permettent la modulation du flux d'ions au travers de la membrane cellulaire. Cela interfère ainsi sur la conductance de l'influx nerveux et la transmission, modulation et l'intégration des stimuli nociceptifs. (19) La famille des TRPV présente chez les mammifères se compose de 6 membres répartis en deux groupes TRPV 1-4 et TRPV 5-6 selon le degré d'homologie. Ils sont impliqués dans la reconnaissance des stimuli thermiques et nociceptifs et dans l'initiation du message de la douleur ainsi que dans les mécanismes modulant l'inflammation locale. Leur distribution tissulaire large dans quasiment tous les tissus, donne au CBD par son action agoniste, un potentiel important dans la lutte contre les douleurs et les réactions inflammatoires.

On retrouve un agonisme partiel sur les récepteurs **D2 à la dopamine**, qui pourrait expliquer les effets du CBD sur le traitement de la mémoire émotionnelle par l'hippocampe ventral, où l'on retrouve notamment des anomalies dans les cas de stress post traumatique.

L'antagonisme du CBD sur les **récepteurs GPR55**, pourrait avoir un rôle dans la réduction des douleurs retrouvées notamment dans les fibromyalgies et autres troubles associés aux douleurs neuropathiques. Des études sur l'animal ont montré qu'en bloquant certains de ces récepteurs les douleurs et le phénomène d'hypersensibilité pouvait être fortement réduits voire disparaître. (20)

L'agonisme entier sur les récepteurs à **l'adénosine A1** pourrait avoir des effets bénéfiques sur les troubles d'arythmies cardiaques et les lésions d'ischémie au niveau du myocarde. Ce mécanisme d'action permettrait dans le cas des traitements contre les épilepsies de réduire les convulsions liées aux crises.

La modulation allostérique négative du **MOR** est intéressante dans les contextes d'abus de drogues et notamment des opioïdes et dans les cas de rechute. La modulation passe par une réduction des sites de liaison aux morphiniques et opioïdes par le biais de la fixation du CBD.

L'agonisme des **récepteurs PPAR $\gamma$**  intracellulaires provoque des changements dans la transcription des gènes, et est responsable de l'effet positif du CBD sur le métabolisme du glucose et des acides gras, pouvant jouer un rôle dans les traitements des patients diabétiques et/ou présentant des troubles du bilan lipidique. (11)

Le CBD a aussi un effet inhibiteur global sur les **canaux sodiques et calciques** exerçant un effet modulateur sur le potentiel électrique membranaire, apportant une solution potentielle dans le traitement des épilepsies.

## 4. Pharmacocinétique du cannabidiol

La pharmacocinétique des cannabinoïdes administrés par voie d'inhalation est similaire à celle en intraveineuse. (97)

### 4.1 Absorption

Après inhalation, les concentrations maximales de THC et CBD sont atteintes en 3 à 10 minutes, et sont plus élevées que pour une prise orale.

La biodisponibilité du THC en inhalation est comprise entre 10% et 35%, avec une variabilité à la fois intra et interindividuelle et est dépendante des caractéristiques d'inhalation. Parmi ces variabilités, on retrouve le nombre de bouffées, la durée de celles-ci, les intervalles entre chaque bouffée, le volume d'inhalation et le temps d'apnée permettant l'inhalation des cannabinoïdes ainsi que les caractéristiques propres au système d'inhalation.

Le CBD présente une biodisponibilité de l'ordre de 31% avec un profil de concentration plasmatique en fonction du temps similaire à celui du THC. L'administration par inhalation de cannabinoïdes évite ou réduit le métabolisme de premier passage important observé en administration orale.

Concernant la **voie orale**, le CBD et THC sont tous deux hautement lipophiles, avec une biodisponibilité orale faible de l'ordre de 6%, suite à l'effet de premier passage hépatique important. La Cmax est ainsi plus faible et atteinte moins rapidement, autour des 120 minutes. Cette administration orale peut servir dans de cas de nécessité de soulagement des douleurs sur une plus longue période sans pics de dose trop rapides, qui peuvent être relevés lors d'une inhalation par exemple.



La **voie transdermique** a aussi été étudiée *in vitro* sur la peau humaine. La perméabilité du CBD s'est révélée dix fois supérieure à celle du  $\Delta$ -9-THC et  $\Delta$ -8-THC (moins puissant mais plus stable que le  $\Delta$ -9-THC). Avec l'application d'un dispositif transdermique, des paramètres tels que la masse grasseuse du patient ou encore le flux sanguin local sont à prendre en compte dans les résultats.

#### **4.2 Distribution**

La distribution des cannabinoïdes se fait rapidement dans les tissus bien vascularisés comme le cerveau, le foie, le cœur ou encore les poumons.

On retrouve une accumulation des cannabinoïdes au niveau des tissus adipeux avec une possibilité de libération et redistribution ultérieures, dans le contexte d'une perte de poids par exemple.

Le volume de distribution du CBD est élevé, autour de 32 L/Kg en administration intraveineuse (plus que pour le THC) et de 3,4 L/Kg par administration en inhalation.

#### **4.3 Métabolisation**

La métabolisation du CBD est essentiellement hépatique, via le cytochrome P450 (CYP450) ainsi que CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Il subit une hydroxylation via le CYP2C19 conduisant au 7-hydroxycannabidiol (7-OH-CBD), qui est un métabolite actif du CBD.

#### **4.4 Élimination**

Il a été rapporté que le CBD a une demi-vie d'élimination longue avec une moyenne pour une administration intraveineuse de  $24 \pm 6$  heures. Pour une prise par inhalation elle s'élève à  $31 \pm 4$ H et de 2 à 5 jours pour une prise orale quotidienne répétée.

## 5. Les interactions possibles avec le cannabidiol

Le CBD a une large métabolisation par les cytochromes 450 hépatiques, notamment par les isoformes 3A4 et 2C19. Le CBD est métabolisé via l'enzyme CYP3A4 qui métabolise près de 60% des médicaments prescrits en clinique. Certains médicaments comme notamment des antifongiques (kétoconazole et itraconazole), des antibiotiques (comme la clarithromycine) ou encore des traitements contre certains virus, comme le ritonavir indiqué dans le traitement du VIH, vont inhiber le CYP3A4. Cela peut entraîner une augmentation des concentrations de CBD lors d'une prise concomitante avec ces différentes molécules. Le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne, sont des inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et peuvent ainsi réduire l'activité du CBD en augmentant sa métabolisation.

Le CBD agit sur les CYP450, il est inhibiteur du CYP19, CYP2D6 et le CYP2C9 et certains membres de la famille CYP3 ce qui est à l'origine de multiples interactions pharmacologiques avec d'autres molécules que les patients peuvent se voir prescrire. (21) Le CBD peut quant à lui, augmenter les concentrations sériques de certaines molécules, notamment celles des cyclosporines, du sildénafil, de certains antihistaminiques, de l'halopéridol, d'antirétroviraux et de certaines statines (atorvastatine et simvastatine). Cette hausse des concentrations moléculaires entraîne le risque d'une augmentation des probabilités d'effets indésirables propres à chaque molécule. De même l'interaction de ces molécules avec le CYP3A4, conduit à une dégradation ralentie du CBD augmentant ses concentrations le rendant plus longtemps actif dans l'organisme.

## 5.1 Interactions avec les médicaments de l'épilepsie

Le CBD a des interactions avec des médicaments utilisés dans l'épilepsie, notamment le clobazam ou le valproate.

Par inhibition de CYP2C19 et CYP3A4, enzymes catalysant un métabolite actif du clobazam, le n-desméthyclobazam (nCLB), le CBD augmente la concentration de ce métabolite. Des surveillances de concentration doivent être réalisées en cas de prise de CBD avec cette catégorie de molécules.

Une étude sur les interactions a été réalisée sur l'Epidyolex (Partie II), pour montrer l'impact du CBD sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du clobazam, du nCLB, du stiripentol et du valproate. Parallèlement, les effets de ces molécules sur le CBD ont aussi été mesurés, en évaluant les concentrations des métabolites 7-OH-CBD et 7-COOH-CBD.

Les résultats de l'étude ont montré une hausse des concentrations de nCLB et peu d'impact sur les concentrations en clobazam et en stiripentol. Aucun effet sur le valproate, n'a été observé. Il faut souligner que dans une autre étude, il a été montré que l'augmentation des concentrations de CBD, a conduit à une diminution significative des taux sériques de clobazam.

Inversement, le stiripentol a diminué de 29% les concentrations plasmatiques en 7-OH-CBD et de 13% pour le 7-COOH-CBD.

De plus, le CBD présente une tolérance modérée en cas d'administration concomitante avec certains antiépileptiques, avec apparition notamment de diarrhées et sédation. Une élévation d'ASAT et d'ALAT a aussi été mise en évidence lors de la prise de Valproate associée au CBD.

En termes d'efficacité, le CBD aurait sa propre efficacité par rapport à la réduction des crises d'épilepsie et ne serait pas affecté par la prise concomitante d'antiépileptiques classiquement utilisés. En effet, des chercheurs ont conclu que l'efficacité des antiépileptiques pouvait être modulée par la prise de CBD, mais que l'efficacité du CBD n'était pas affectée par la prise d'antiépileptiques.

De plus le CBD augmenterait l'activité du topiramate, de l'oxcarbazépine, de la prégabaline, gabapentine mais ne touche pas à l'effet anticonvulsivant de la lamotrigine et du lacosamide. Le

CBD atténuerait l'activité anticonvulsivante du lévétiracétam, mais les raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques doivent encore être explorées.

Ces interactions moléculaires entre antiépileptiques et CBD doivent être soumises à une surveillance médicale renforcée, du fait de la grande variabilité des effets induits par le CBD sur les différentes molécules thérapeutiques utilisées. D'autant plus que ce sont des médicaments ayant souvent une marge thérapeutique étroite.

## **5.2 Interactions avec les psychotropes**

Le CBD inhibe l'enzyme hépatique CYP2D6, ce qui peut conduire à la hausse des concentrations sériques de certaines molécules métabolisées par cette enzyme. On retrouve les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et certains bêtabloquants. Au niveau de cette enzyme, le CBD peut aussi perturber le métabolisme de l'oméprazole et de la rispéridone.

Le CBD interagit aussi avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, utilisés notamment dans le suivi de patient parkinsoniens, en inhibant leur métabolisme et en augmentant leur temps de demi-vie au sein de l'organisme créant une probabilité d'effets indésirables croissante.

Dans un modèle animal de stress post traumatique, l'administration de sertraline et de CBD s'est traduite par une synergie moléculaire réduisant les troubles cognitifs, anxieux et émotionnels. Pour la désipramine, antidépresseur noradrénergique, un effet antidépresseur significatif a été relevé lors de la prise concomitante de CBD ce qui montre un effet additif ou synergique. Dans l'étude il a été conclu que l'effet antidépresseur dépend des niveaux de sérotonine et impliquent les mécanismes de neurotransmissions 5-HT. (22)

L'amitriptyline, antidépresseur tricyclique, est métabolisée par des isozymes du cytochrome P450 que le CBD inhibe (tels que CYP2D6 ou CYP3A4) ce qui renforce les effets indésirables de type syndrome anticholinergique, somnolence ou encore allongement de l'intervalle QT.

### 5.3 Interactions avec les opioïdes

Des études ont montré que le CBD inhibait le métabolisme de l'héroïne (diamorphine) en condition *in-vitro*, ce qui peut être une voie de recherche dans le traitement et le sevrage aux opioïdes. De plus, dans la prise concomitante de fentanyl, dérivé 100 fois plus puissant que la morphine, et de CBD, ce dernier n'exacerbait pas les effets indésirables du fentanyl. La co-administration de ces deux molécules était bien tolérée et permettrait par exemple d'étudier une piste concernant la réduction des doses de fentanyl prescrites.

Concernant la morphine, les interactions avec le CBD diffèrent selon le type de douleur pris en charge et les mécanismes à l'origine de cet état douloureux (douleur mécanique, thermique...). On constate dans certaines études une synergie de l'effet de la morphine en association avec le CBD. Des doses plus faibles de morphine seraient ainsi nécessaires, et pourraient conduire à une baisse des doses d'opioïdes employées chez la personne algique. Cela peut être une voie de recherche dans le suivi des patients, mais suggère une étude approfondie de ces interactions qui permettront une combinaison thérapeutique appropriée. (23)

### 5.4 Interactions avec d'autres médicaments

Le CBD influe l'activité de certains médicaments. Leur prise associée avec la caspaszépine, un antagoniste du TRPV-1, conduirait à une réduction des dyskinésies induites par la L-DOPA, médicament utilisé dans les syndromes associés de la maladie de Parkinson.

Des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir avec la prise de CBD, notamment avec des dépresseurs du SNC et une toxicité cardiaque peut également se manifester avec des agents sympathomimétiques. Cela peut entraîner une hypertension et une tachycardie supplémentaire.

Dans le cas de prise de warfarine avec le CBD, il a été relevé une réduction de 30% de la dose de warfarine pour le maintien d'un INR (International Normalized Ratio) normal. Des saignements excessifs ont pu être constatés comme effets indésirables, avec la nécessité de réévaluer à la baisse la dose d'anticoagulant prise par le patient.

Dans le cadre d'utilisation d'immunosuppresseur de la famille des cyclosporines, le CBD a affecté leur métabolisme conduisant à une hausse de la probabilité d'effets indésirables toxiques. Pour l'utilisation de l'immunosuppresseur tacrolimus, sa concentration a été multipliée par trois lors de l'usage concomitant de CBD.

D'autres médicaments, tels que les corticostéroïdes classiquement prescrits tels que l'hydrocortisone ou la prednisolone, métabolisées par le CYP3A, voient leur clairance diminuer et leurs effets secondaires en hausse. D'autres interactions avec des molécules très courantes, comme le tramadol, le naproxène, ou certaines molécules de la famille des coxibs ont un potentiel d'interaction important qui reste à surveiller. (21)

## **6. L'effet d'entourage important du cannabidiol**

L'effet d'entourage est la contribution positive suggérée, dérivée de l'apport des terpènes notamment à l'action des cannabinoïdes. (24) L'effet d'entourage se base sur le principe que l'effet produit par l'intégralité des constituants de la plante, est supérieur à la somme des effets de chacune de ses parties contributives prises indépendamment.

Les terpènes sont des composés organiques constitués de blocs de constructions d'hydrocarbures que l'on appelle isoprènes. Ce sont des molécules de structure C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>. Ces terpènes se classent en fonction du nombre de paires d'isoprènes les constituant. Ils sont présents en plus ou moins faibles quantités au sein des différentes espèces de Cannabis.

La découverte de cette partie de la plante, a permis de développer les hypothèses selon lesquelles des produits que l'on pensait inactifs biologiquement, permettaient par synergie avec le THC ou le CBD d'amplifier et de soutenir les fonctions au cœur des mécanismes de ces cannabinoïdes. Le neurologue Ethan Russo a décrit ce concept de synergie botanique, dans lequel une molécule dominante est soutenue par d'autres molécules pour l'obtention d'un effet pharmacologique maximal. (25)

En fonction du type de terpène contenu dans l'espèce de plante étudiée, les effets obtenus et recherchés en sont différents. Les souches de *Cannabis indica* sont par exemple riches en myrcène, qui est un terpène reconnu pour ses effets relaxants et luttant contre l'anxiété. Dans les souches de *Cannabis sativa* on trouvera plutôt une richesse en limonène, reconnu pour son action dans l'amélioration de la vigilance et du contrôle des comportements d'excitation. Cette base de données de sélection génétique, qui reste à approfondir, permet déjà de mieux sélectionner et d'obtenir des chémotypes précis. Le développement phytopharmaceutique est une voie importante de recherche, qui par le croisement de ces chémotypes spécifiques pourra conduire à des solutions dans le traitement de certains troubles, tels que la dépression, la toxicomanie ou certains troubles anxieux. (26)

Des interactions peuvent subvenir entre différents cannabinoïdes, en « intra-entourage » et entre cannabinoïdes et terpènes par exemple en « inter-entourage ». (25)

Des recherches supplémentaires sont en cours pour établir les quantités réellement efficaces de ces différents constituants ainsi que les possibilités de croisements de chémotypes, pour apporter un maximum d'efficacité selon les indications ciblées, tout en réduisant les interactions parallèles non essentielles.

Toutes les cibles moléculaires citées, les modes d'actions et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont permis de développer certaines molécules, déjà utilisées en milieu hospitalier notamment. Le potentiel de développement médical est conséquent et des recherches sont encore en cours pour cibler et traiter des maladies qui jusqu'alors échappaient aux traitements habituels.

## Partie II

*Epidyolex, première application concrète  
du cannabidiol en usage clinique dans le  
traitement épileptique*



# A. Généralités de la maladie épileptique

## 1. Définition et caractéristiques de l'épilepsie

### Incidence :

L'épilepsie est une pathologie touchant près de 600 000 personnes en France, dont la moitié est âgée de moins de 20 ans. Il n'existe pas une mais plusieurs formes d'épilepsies, avec 50 syndromes épileptiques différents recensés et pour lesquels 1/3 des crises ne répond pas aux traitements proposés actuellement. Au niveau mondial l'incidence serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants ce qui représenterait près de 50 millions de personnes touchées. L'espérance de vie de ces personnes est légèrement inférieure à la population générale, en grande partie à cause des risques d'accident lors des crises.

Il s'agit de la troisième maladie neurologique la plus fréquente derrière la migraine et les différentes formes de démences. Chaque forme d'épilepsie revêt des symptômes et évolutions qui leur sont propres.

### Définition de l'OMS :

L'épilepsie est une affection chronique du cerveau qui touche 50 millions de personnes dans le monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience et du contrôle de la vessie et de l'évacuation intestinale.

**Point important :** une crise unique ne signe pas l'épilepsie, jusqu'à 10% de la population mondiale en a une au cours de sa vie. La maladie se définit donc par la survenue d'au moins deux crises spontanées. (27)

On distingue deux types de crises : la crise généralisée et la crise focale. A ces crises s'ajoutent aussi des troubles associés qui font partie du syndrome épileptique, comme par exemple les troubles du sommeil, du langage ou encore les troubles de la cognition.

### **1.1 Les crises généralisées**

Les crises généralisées relèvent d'une synchronisation directe d'un grand nombre de neurones dans plusieurs zones cérébrales dans les deux hémisphères. Une perte de conscience transitoire peut y être associée ainsi que des signes moteurs toniques (contractions musculaires), myocloniques (secousses musculaires), tonicloniques (association des deux) ou atoniques (sans tonus musculaire).

On retrouve deux grandes catégories de signes cliniques dans le cas de crise généralisée :

- Celle pour laquelle une crise motrice peut toucher l'ensemble du corps de manière bilatérale et symétrique. On retrouve alors des signes moteurs qui peuvent être :
  - Toniques : avec des contractions musculaires segmentaires des groupes agonistes et antagonistes
  - Cloniques : avec des mouvements rythmiques marqués par des secousses musculaires segmentaires répétitifs
  - Tonicloniques : avec une succession de phases toniques et cloniques
  - Atoniques : marqués par une interruption brève et soudaine du tonus d'une partie ou du corps entier
  - Myocloniques : avec contraction musculaire isolée ou en courtes salves

- Celle on l'on relève des troubles de la conscience, de durée variable, qualifiés d'« absences » pouvant être associés ou non à des troubles du tonus musculaires, mais de manière beaucoup plus légères que la première catégorie. Cela peut durer de quelques secondes à plusieurs minutes lorsqu'il s'agit d'une crise toniclonique. (28)

## 1.2 Les crises focales

La crise focale, comme son nom l'indique est plus centrée sur une zone du cerveau. En fonction de la zone touchée, les manifestations de cette crise seront différentes. On peut retrouver des troubles de l'audition, avec des hallucinations auditives si par exemple les zones dédiées à l'intégration auditive sont impactées, ou encore des hallucinations visuelles si les neurones dédiés sont perturbés. L'analyse précise de la séquence temporelle des signes cliniques permet de localiser précisément l'origine de ces crises focales.

De cette crise focale, il peut se produire une hyperexcitation qui induit une crise généralisée secondaire.

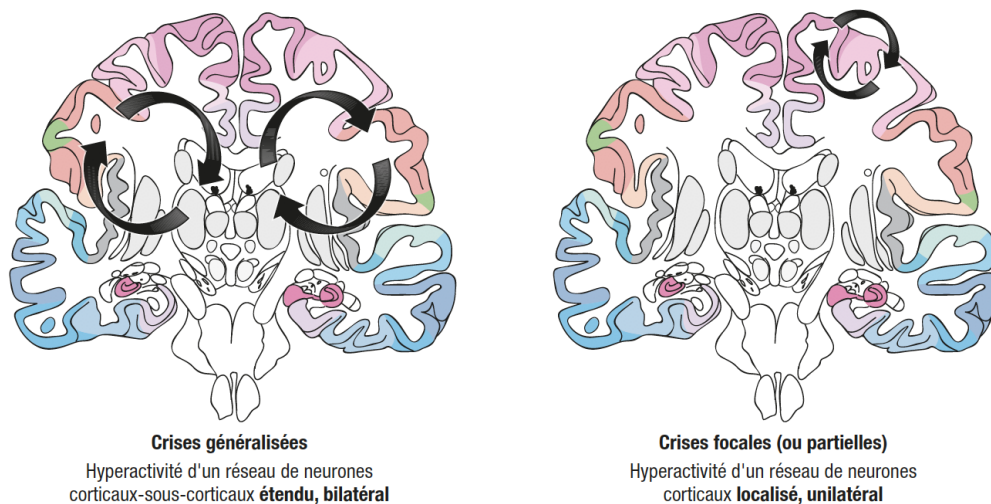


Figure 11 : schémas de deux types de crises épileptiques (27)

Lorsque cette pathologie touche des enfants, leur développement cérébral peut être grandement impacté. On relève des troubles de développement du cortex, des déficits d'acquisition de la marche, du langage, et d'autres troubles moteurs.

Chez l'enfant, on retrouve le syndrome de Dravet par exemple, qui est une épilepsie myoclonique sévère qui apparaît dès les premiers mois de vie du nourrisson.

D'autres formes plus fréquentes chez l'enfant sont caractérisées par une épilepsie-absence, qui évolue de manière plus favorable et tend à disparaître à l'adolescence ou à l'âge adulte lorsque le développement cérébral arrive à maturité.

## **2. La démarche diagnostique de l'épilepsie**

Pour déterminer s'il s'agit bien d'une crise d'épilepsie et pour en connaître le type, il est nécessaire de procéder à une démarche diagnostique. Le diagnostic de la maladie épileptique passe par un protocole qui vise à déterminer les causes et origines de cette pathologie, pour cibler au mieux la prise en charge du patient.

### **Étape 1 : diagnostic positif d'une crise d'épilepsie non symptomatique aigüe**

Cette étape consiste à confirmer la nature épileptique du malaise initial et de son origine non provoquée. On exclut ce qui peut provoquer cette crise, tels que la privation de sommeil ou encore la stimulation lumineuse intermittente. Cette dernière témoigne d'une photosensibilité de la personne mais ne représente finalement que 5% des cas d'épilepsie.

Selon le type de crise, un type d'épilepsie potentiel peut être diagnostiqué avec une recherche en parallèle des preuves étiologiques.

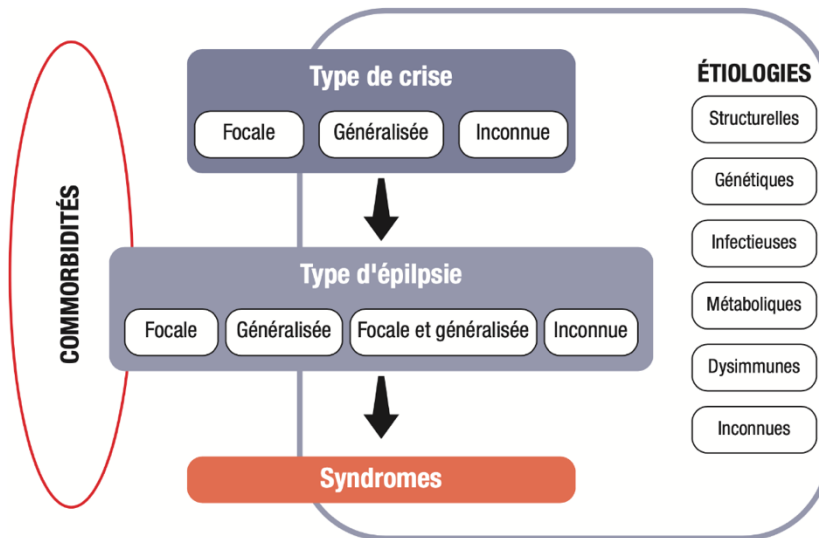


Figure 12: Principes de la classification des épilepsies (26)

### Étape 2 : le diagnostic différentiel d'une crise d'épilepsie

Les erreurs de diagnostics sont fréquentes. Face à une suspicion de crise généralisée tonico-clonique, le diagnostic de syncopes convulsivantes et de crises non épileptiques psychogènes peuvent être une alternative. Devant une suspicion de crise focale, une aura migraineuse, un accident ischémique transitoire ou encore un malaise hypoglycémique peuvent être des diagnostics différentiels.

### Étape 3 : le diagnostic positif d'une épilepsie

Cette étape permet de réunir les arguments en faveur de l'existence d'une prédisposition cérébrale durable à générer des crises. Il est nécessaire de mener une anamnèse et un examen neurologique intercritique (signes de focalisation par exemple). Une imagerie cérébrale et un électroencéphalogramme (EEG) sont réalisés pour vérifier s'il y a la présence de lésions

épileptogènes ou d'éléments paroxystiques épileptiques. Leur présence permettra de déterminer le facteur pronostique de récurrence notamment.

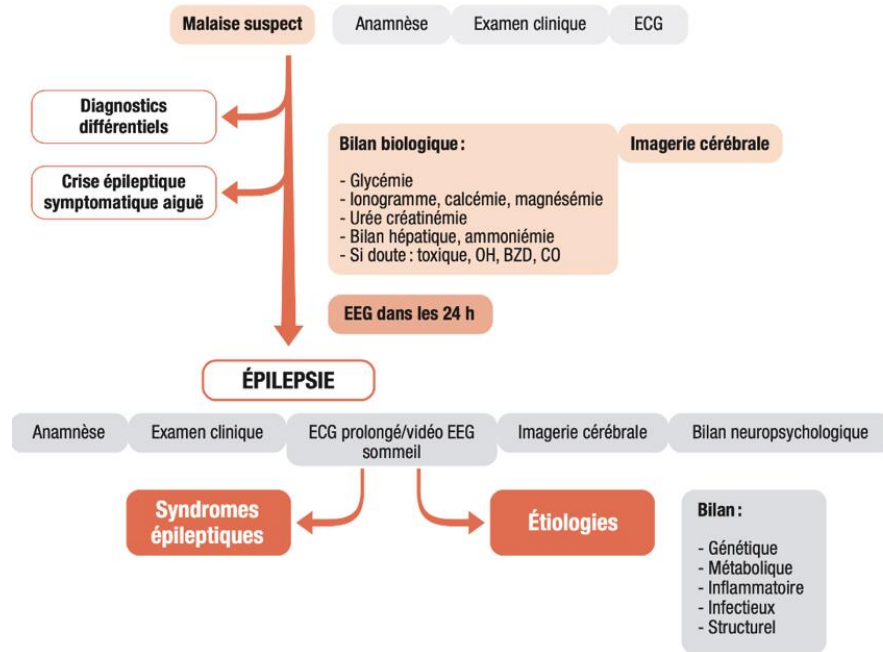


Figure 13 : étapes nécessaires au diagnostic positif d'une épilepsie (27)

#### Étape 4 : le diagnostic syndromique et étiologique

Ce diagnostic étiologique vise à rechercher les causes de l'épilepsie. Il est guidé par le diagnostic syndromique. Cela repose sur une anamnèse du patient et de la famille pour déterminer les antécédents de pathologies associées ou familiales. Un examen neurologique et général complet sont réalisés et une IRM cérébrale également pour rechercher des lésions épileptogènes.

La classification des syndromes épileptiques, permet d'aiguiller le spécialiste selon l'étiologie présumée, qu'elle soit idiopathique ou non, selon le type de crise, focale ou généralisée, et selon l'âge du patient (ici en pédiatrie).

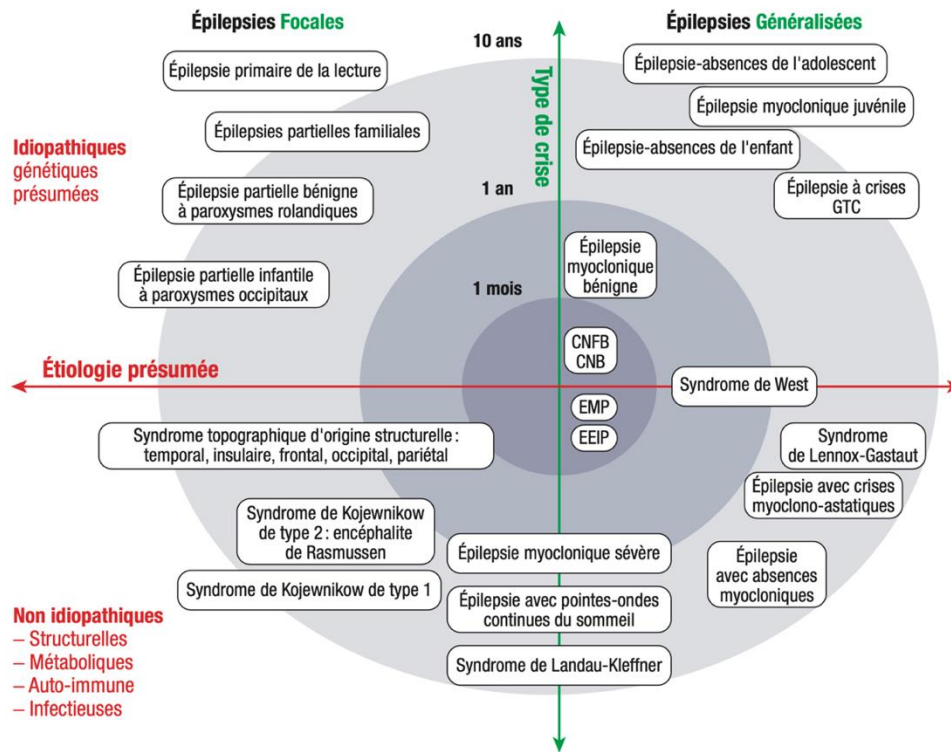


Figure 14 : Classification des syndromes épileptiques selon divers critères (28)

### 3. Facteurs déclenchants et mesures préventives de l'épilepsie

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine d'épilepsie :

- Les facteurs génétiques : ils représentent près de 40% des épilepsies
- Les facteurs environnementaux : comme la prise de médicaments épiléto-gènes ou encore une exposition à une substance toxique
- Certains troubles métaboliques : tels que l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et autres anomalies des constantes biologiques

- Des lésions cérébrales dues à des malformations corticales congénitales, un accident, des traumatismes ou une tumeur perturbant la structure corticale et les circuits neuronaux
- Les causes inflammatoires ou dysimmunes comme l'encéphalite auto-immune par exemple

Des **mesures de prévention** des cas d'épilepsies peuvent être prises et selon l'OMS, 25% des cas pourraient être ainsi évités. Cela passe par la prévention des traumatismes crâniens chez l'adulte et l'enfant, par des mesures de protection passives comme le port de casque et par une amélioration constante de la qualité des soins en périnatal, permettant de réduire le nombre de nouveaux cas dus à des traumatismes à la naissance. Le recours à des médicaments ou à d'autres méthodes visant à abaisser la température corporelle d'un enfant fébrile participe aussi à la réduction des risques, évitant la survenue de crises d'épilepsie liées à la fièvre que l'on appelle aussi des « convulsions fébriles » (29). Certaines mesures de prévention ou de contrôle de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité, et la lutte contre le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont des moyens efficaces tout comme l'élimination de certains parasites qui sont la cause d'infections du SNC, notamment ceux à neurocysticercose.

#### **4. La prise en charge globale de l'épilepsie**

Les objectifs de la prise en charge et des traitements, (30) sont de faire disparaître les crises d'épilepsie, ou du moins d'en réduire la fréquence, la durée et l'intensité. Ils visent à en supprimer leurs causes, quand cela est possible, comme dans le cas d'épilepsie photosensible où l'on réduit de manière importante l'exposition à certains rayons lumineux par le port de lunettes de soleil. La démarche de prise en charge passe aussi par la correction de certains troubles métaboliques et physiologiques tels que l'hypoglycémie, certaines carences, ou l'obésité par exemple, qui sont autant de facteurs de risque et pour lesquels des mesures hygiéno-diététiques peuvent être appliquées. Cela vise à assurer une prise en charge complète de prévention des complications éventuelles et des risques de comorbidité. Une aide psychologique et sociale sont



également nécessaires pour améliorer la qualité de vie au quotidien du patient. Le suivi du patient est ainsi pluridisciplinaire.

### **Les traitements médicamenteux actuels**

Le traitement médicamenteux des épilepsies passe par la prise de molécules dont le but est de moduler les transmissions excitatrices et inhibitrices synaptiques. On peut les classer en antiépileptiques de première génération dits « classiques » et de deuxième génération. Selon la forme d'épilepsie du patient, des réponses différentes sont observées. On rencontre une réponse efficace chez 70% des patients traités.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'efficacité des antiépileptiques.

Certaines molécules comme la vigabatrine ou le stiréptomil inhibent la GABA-transaminase responsable de la dégradation du GABA et entraînent une hausse de la concentration de ce neurotransmetteur inhibiteur, comme le fait également le valproate.

La lamotrigine et le zonisamide inhibent à la fois le canal calcique responsable de l'influx exciteur en post synaptique, et le canal sodique.

S'ajoute à ces mécanismes une inhibition de la libération exciteur de glutamate par la lamotrigine par exemple, ou encore un blocage des canaux AMPA en post synaptique par le topiramate, bloquant le signal exciteur.

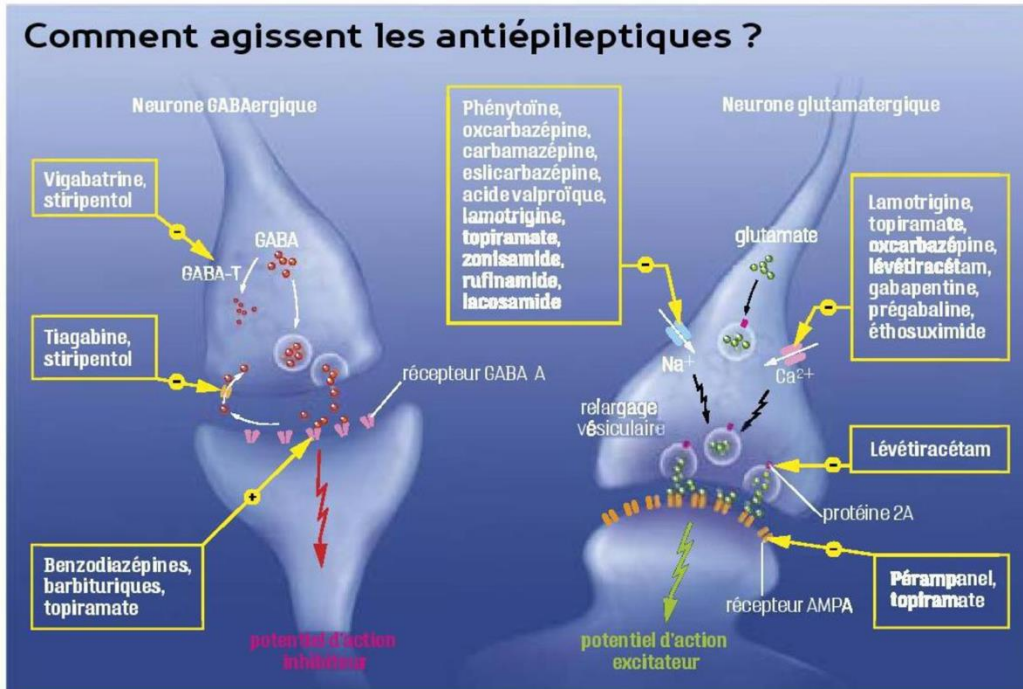


Figure 15 : cibles des antiépileptiques (source Moniteur des Pharmacies n°3204)

Ces molécules antiépileptiques sont à l'origine de multiples effets iatrogènes qui peuvent être sévères rendant obligatoire une surveillance du patient.

Parmi ces **effets indésirables**, on retrouve :

- Des troubles neuropsychiatriques, avec une fatigue ressentie, des somnolences diurnes, des céphalées, une confusion mentale ainsi que des vertiges
- Des troubles de l'appareil digestif avec des nausées, vomissements. On constate aussi des troubles hépatiques notamment avec le valproate et des atteintes parfois graves avec le felbamate (en usage hospitalier)
- Des anomalies de la formule sanguine, observées avec la carbamazépine par exemple et la tiagabine qui entraînent des troubles de la coagulation
- Des troubles métaboliques comme des hyponatrémies induites par l'oxcarbazépine et la carbamazépine
- D'autres troubles divers : comme des réactions cutanées avec la lamotrigine pouvant induire un syndrome de Lyell, imposant donc une instauration progressive du traitement.

Des troubles tels que la prise de poids ou des problèmes gingivaux peuvent aussi se manifester.

Les médicaments antiépileptiques présentent de nombreux effets indésirables et ont pour caractéristique une marge thérapeutique étroite (MTE) rendant le dosage de la molécule et l'obtention de la dose minimale efficace complexe. Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques sont variables d'une molécule à l'autre et la métabolisation hépatique de ces derniers joue un rôle crucial dans l'efficacité du traitement.

Certains de ces traitements sont **inducteurs enzymatiques** : on retrouve la carbamazépine et certains barbituriques par exemple. De l'autre côté on retrouve les **inhibiteurs enzymatiques**, tels que le topiramate, l'acide valproïque ou encore le felbamate. Les multiples interactions médicamenteuses existantes, du fait du métabolisme hépatique commun à un certain nombre d'autres molécules, ainsi que la variabilité interindividuelle, entraînent la résistance au traitement chez 30% des patients.

L'absence de réponse peut se traduire par une **pseudo résistance** au traitement liée à la pathologie. Cela résulte d'un mauvais diagnostic de départ, de la complexité du syndrome épileptique ou encore d'une inobservance du patient. Cette résistance peut aussi provenir du traitement en lui-même avec parfois une dose entraînant une concentration plasmatique insuffisante et des interactions médicamenteuses importantes. Il peut aussi s'agir également d'une **résistance pharmacologique vraie** liée à des anomalies des circuits neuronaux dus à des lésions cérébrales par exemple, entraînant une altération de la distribution et de l'action des antiépileptiques chez certains patients. Une fois les causes de pseudo résistance éliminées et après échec de plusieurs monothérapies ou associations, on considère qu'il s'agit d'une vraie pharmacologie résistance chez 20% des patients. (31)

Le **suivi biologique** apporte une bonne indication sur les effets du traitement et sur l'observance du patient. Une surveillance des taux sanguins médicamenteux est bien établie pour les traitements dits de première génération (carbamazépine et phénobarbital) pour lesquels une concentration sanguine est corrélée aux effets cliniques. Pour les traitements plus récents, cette corrélation est moins nette et l'on parle plus d'intervalles de référence que de marge

thérapeutique avec des taux plasmatiques parfois élevés chez un patient asymptomatique par exemple. (32) Pour les molécules métabolisées par le foie, un dosage annuel des taux enzymatiques ASAT et ALAT sont une méthode de suivi du traitement. Un contrôle annuel de la NFS peut aussi être intéressant ainsi que le contrôle de la densité osseuse avec dosage de la vitamine D, dans le cas de prise d'inducteurs enzymatiques au long cours tels que la carbamazépine par exemple. (33) La mesure des taux plasmatiques peut être utile dans le cas de crises récidivantes pour vérifier l'observance, et également dans les cas de grossesses pour lesquelles le traitement doit être poursuivi et surveillé de près. Des risques conséquents de malformations congéniales sont en effet associés et l'on observe une hausse des concentrations plasmatiques au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse. (34) Des risques de malformations graves du visage, du corps, de certains organes et une spina bifida sont présents notamment pour le valproate, ce qui a conduit en 2018 à sa formelle contre-indication par l'ANSM chez la femme enceinte épileptique (sauf dans des cas exceptionnels d'absence d'alternative thérapeutique). (35) De même, et afin d'éviter la survenue de troubles neurodéveloppementaux graves de l'enfant, les conditions de prescriptions et de délivrance des médicaments à base de topiramate pour les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer ont été réévaluées. Il est donc obligatoire depuis le 2 novembre 2022, dans le cadre d'une initiation de traitement, de présenter une prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres et un accord de soins de la patiente (ou de son représentant légal) avec un formulaire annuel cosigné par la patiente et son médecin. (98)

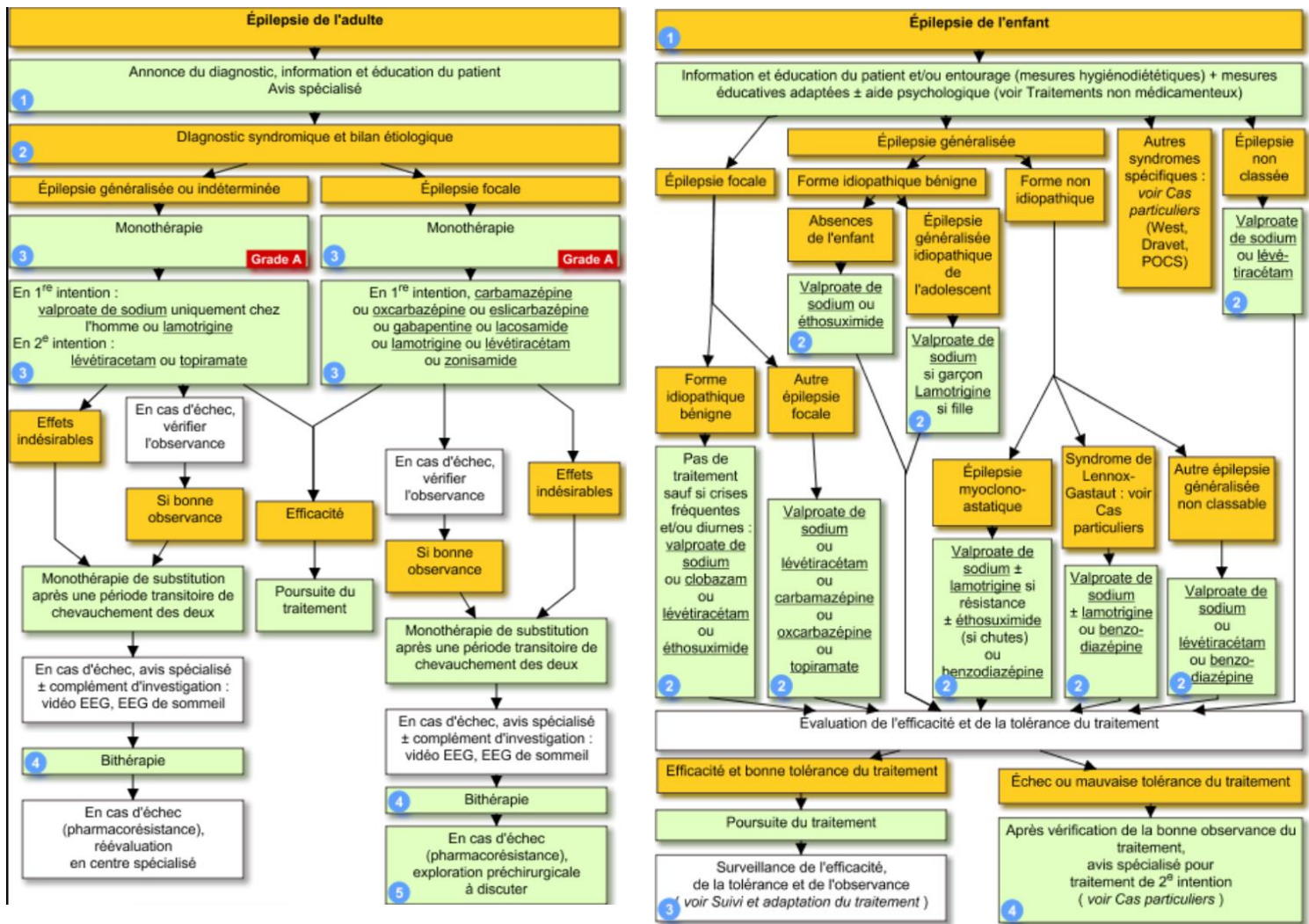


Figure 16 : recommandations de prise en charge chez l'adulte et l'enfant – source VIDAL (2022)

## B. L'usage d'Epidyolex dans certains troubles épileptiques

Des études sur les mécanismes d'action du CBD ont été menées et ont conduit à la mise sur le marché d'un médicament, l'Epidyolex, apportant une nouvelle approche thérapeutique et un fort potentiel dans le traitement des maladies épileptiques.

### 1. Epidyolex, caractéristiques générales du produit

**Dénomination du médicament :** Epidyolex, dosé à 100mg/ml de cannabidiol

L'Epidyolex présente un SMR important et un ASMR IV (mineur) qui dispose actuellement d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Il est produit par le laboratoire britannique GW pharmaceuticals. Il se présente sous la forme pharmaceutique de solution buvable, limpide, incolore à jaune avec un arôme de fraise (alcool benzylique).

**Composition qualitative et quantitative :**

Excipients à effet notoire : 1ml de solution contient

- 79mg d'éthanol anhydre
- 736 mg d'huile de sésame raffinée
- 0,0003 mg d'alcool benzylique



GW Pharmaceuticals

### Indications thérapeutiques

Epidyolex est indiqué, en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.

Epidyolex est aussi indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus.

## **Posologie et mode d'administration**

Le traitement débute par une titration de dose permettant d'obtenir la dose minimale efficace chez le patient avec une dose seuil de base de 2,5 mg/Kg. Cette dose est évaluée et augmentée selon les effets obtenus.

*Tableau 2 : protocole de titration d'Epidyolex (source dossier HAS)*

	<b>SLG et SD</b>	<b>STB</b>
Dose initiale – première semaine	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Deuxième semaine	Dose d'entretien 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)	5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)
Nouvelle augmentation si nécessaire (paliers)	augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	
Dose maximale recommandée	10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour)	12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour)

En cas d'arrêt du traitement une diminution de 10% de la dose par jour sur 10 jours est réalisée.

En cas d'oubli du traitement la prise se poursuit selon le schéma initial, sans doubler les doses pour compenser. Si l'oubli s'établit sur plus de 7 jours, il est nécessaire de recommencer une titration de dose.

## **2. Mécanismes d'action d'Epidyolex**

Le CBD, molécule constituant l'Epidyolex, agirait par réduction de l'hyperexcitabilité neuronale en modulant les récepteurs GPR55. Son action passe aussi par la désensibilisation des récepteurs TRPV-1 (vanilloïdes) ayant un rôle dans les échanges calciques. La modulation de la signalisation de l'adénosine, en inhibant sa recapture au niveau des récepteurs ENT-1 (Transporteur de Nucléoside rééquilibrant 1), a pour conséquence une augmentation de l'adénosine

extracellulaire. (36) L'ensemble de ces trois mécanismes conduit à une chute de l'excitation neuronale à l'origine des convulsions épileptiques.

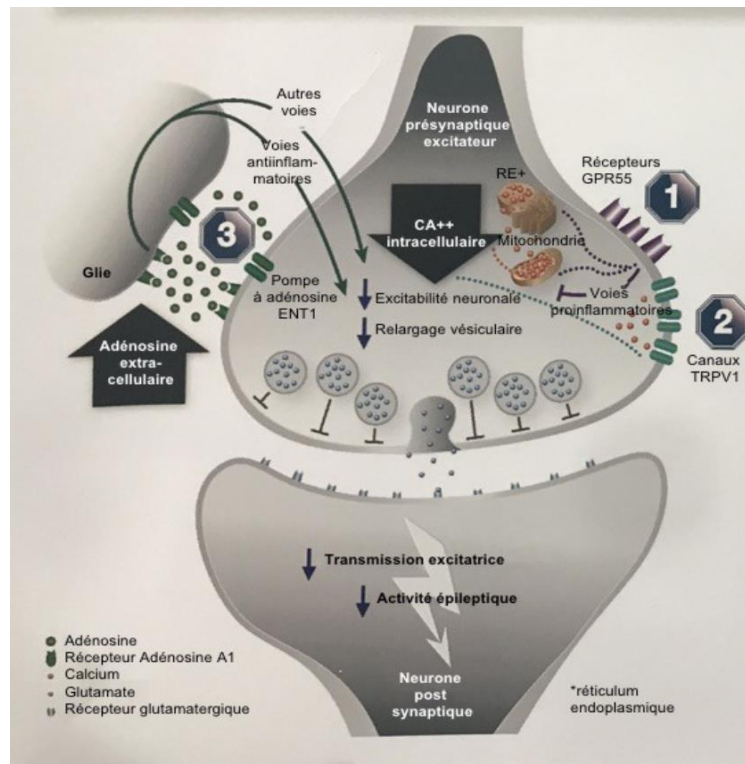


Figure 17 mécanisme d'action du CBD dans les crises d'épilepsie (37)

## 2.1 Blocage des récepteurs GPR55

Le récepteur GPR55, est un récepteur couplé aux protéines G, présentant près de 14% d'homologie avec les récepteurs cannabinoïdes : CB1R et CB2R. Il reste encore des questionnements concernant son appartenance ou non aux groupes de ces récepteurs cannabinoïdes, et certains scientifiques le classent parmi eux et le qualifient d'ores et déjà de récepteurs « CB3 ». (37) Ce récepteur GPR55, voit son expression augmenter dans l'hippocampe dans un contexte épileptique par rapport à un contexte sain.

L'antagonisme fonctionnel de GPR55 par le CBD a été étudié en examinant la phosphorylation de ERK1/2 qui est stimulée par LPI (l-alpha-lysophosphatidylinositol), un agoniste endogène, dans



des cellules HEK293 humaines (cellules issues de rein embryonnaire humain), qui expriment ce récepteur GPR55. La phosphorylation de la protéine ERK1/2 a été qualifiée comme l'une des principales voies de signalisation activées lors de la stimulation du récepteur GPR55.

L'effet du CBD a été étudié sur des modèles animaux par la comparaison des potentiels électriques postsynaptiques mesurés, dits « mESPC » (miniature excitatory postsynaptic currents) par la technique patch-clamps qui est une méthode électrophysiologique d'enregistrements de courants ioniques transitant au travers d'une membrane cellulaire (ici une membrane de tissus hippocampiques de rats). (38)

L'activation de GPR55 par l'agoniste endogène LPI, a entraîné l'augmentation de la fréquence de mESPC dans les tranches hippocampiques, dont l'ampleur était plus élevée significativement chez les rats épileptiques que non épileptiques. Une administration en amont de CBD (20 minutes avant dans l'étude) par rapport à celle de LPI, a antagonisé fonctionnellement les augmentations médiées par le GPR55 de la fréquence des mESPC à la fois dans les conditions non épileptiques et épileptiques.

Cette action de blocage du récepteur GPR55 via une opposition du CBD à l'action endogène de LPI, a enrayé le processus induit par GPR55, avec une baisse de la phosphorylation de ERK1/2 et une chute observée des fréquences des potentiels électriques. Cette diminution de l'excitation mesurée dans les études montre que par ce mécanisme d'action, le CBD induit une diminution des potentiels électriques à l'origine des convulsions chez les patients épileptiques.

## **2.2 Désensibilisation de TRPV-1**

TRPV-1 est un canal ionique largement exprimé dans tout le système nerveux central et les fibres afférentes périphériques. Il favorise la dépolarisation neuronale ce qui augmente le taux de déclenchement de potentiel d'action et donc l'activité synaptique. L'activation de TRPV-1 se fait par de nombreux stimuli endogènes et exogènes tels que la chaleur, les dérivés de l'acide arachidoniques, les vanilloïdes, les protons ou encore les cannabinoïdes. Les études ont évalué

le rôle du CBD comme agoniste de TRPV-1 (39) et l'action de désensibilisation rapide au niveau de TRPV-1 lors de l'administration de CBD (40).

L'expression de TRPV-1 est augmentée dans l'épilepsie chez l'Homme et joue un rôle dans la régulation de l'excitabilité corticale. Le CBD active et peut désensibiliser rapidement le canal TRPV-1 à de faibles concentrations et de manière dose dépendante.

L'importance de TRPV-1 et l'action du CBD ont été de nouveau affirmées sur des souris Knock-out TRPV-1 versus des souris de type sauvage. Sur les modèles de type sauvage, l'administration de CBD entraîne la nécessité d'un apport de courant électrique croissant, de manière dose dépendante pour provoquer des crises convulsives sur ce modèle animal. Chez les individus Knock-out, le CBD n'a eu aucune incidence sur l'intensité électrique à fournir pour provoquer les crises. L'absence d'expression de TRPV-1 ne permet pas l'action du CBD sur les potentiels électriques dans ce cas. (41)

En résumé, l'action du CBD sur les canaux TRPV-1, conduit lors de la désensibilisation de ces derniers, à une réduction de l'excitabilité neuronale ayant un rôle dans les crises convulsives.

### **2.3 Mécanisme d'inhibition de la recapture de l'adénosine**

L'adénosine est un neurotransmetteur jouant un rôle dans l'homéostasie cérébrale, la neuroprotection et la neuromodulation endogène inhibitrice. L'action de bloquer les récepteurs à l'adénosine, a une action proconvulsivante chez le modèle animal. En augmentant sa concentration extracellulaire par inhibition de sa recapture par les récepteurs ENT-1, une action anticonvulsivante expliquerait le mécanisme d'action du CBD. (42)

Dans les épilepsies, on observe un changement inadapté du métabolisme de l'adénosine avec une expression accrue de l'enzyme astrogliale ADK (Adénosine Kinase) qui a un impact majeur dans l'épileptogénèse. (43) Cette ADK a de base un rôle de régulation des concentrations d'adénosine par la phosphorylation de l'adénosine en AMP (adénosine monophosphate). La surexpression d'ADK qui survient rapidement au cours d'un traumatisme crânien par exemple,

induit une réduction forte du tonus inhibiteur de l'adénosine au niveau cérébral, ce qui se caractérise par un abaissement du seuil épiléptogène. Cette surexpression chronique d'ADK provoque des convulsions et favorise la mort cellulaire dans l'épilepsie et les accidents vasculaires cérébraux. (44) ADK a également une action sur le flux de groupements méthyle. Ce flux croissant, au travers de la voie de transméthylation augmente la méthylation de l'ADN. Ces taux élevés d'ADN méthylé, sont corrélés à la survenue de l'épilepsie et à la hausse des crises (45)

La découverte des mécanismes épiléptogènes liés à l'adénosine, a ouvert un nouveau champ d'application clinique pour le CBD.

#### **2.4 La modulation de la signalisation calcique par le cannabidiol**

La modulation calcique intracellulaire a une fonction importante dans les épisodes épileptiques et la réduction de leurs survenues. Le CBD par son interaction sur TRPV-1, GPR55 et le récepteur ENT à l'adénosine entraîne une réduction de l'excitabilité neuronale via cette réduction intracellulaire calcique.

La stimulation du récepteur GPR55 entraîne une hausse des concentrations calciques. Cela est inhibé lors de l'emploi de CBD, qui bloque GPR55 induisant une réduction du potentiel d'action. (46)

TRPV-1 est un canal de fuite calcique entraînant une hausse du calcium intracellulaire. Sa localisation au niveau du réticulum endoplasmique et des mitochondries en fait une source de modulation de prédilection, avec une possibilité de contrôle sur ces échanges calciques et donc également sur le potentiel d'action proconvulsivant. La désensibilisation du canal TRPV-1 permise par l'action du CBD, conduit à une réduction de ces fuites calciques permettant l'inhibition de l'excitabilité neuronale. (47)

L'adénosine, modulateur négatif de la transmission excitatrice, par l'activation de ses récepteurs pré et post synaptiques, a une incidence sur l'influx calcique présynaptique. Cela est renforcé par

l'inhibition de sa recapture par le CBD. Les récepteurs à l'adénosine sont activés, diminuant la concentration en AMPcyclique intracellulaire produit par la dégradation de l'adénosine, favorisant l'ouverture des canaux potassiques en post synaptique. Cela réduit indirectement la pénétration de calcium à l'intérieur des cellules et donc l'excitation neuronale caractéristique des crises épileptiques. (48)

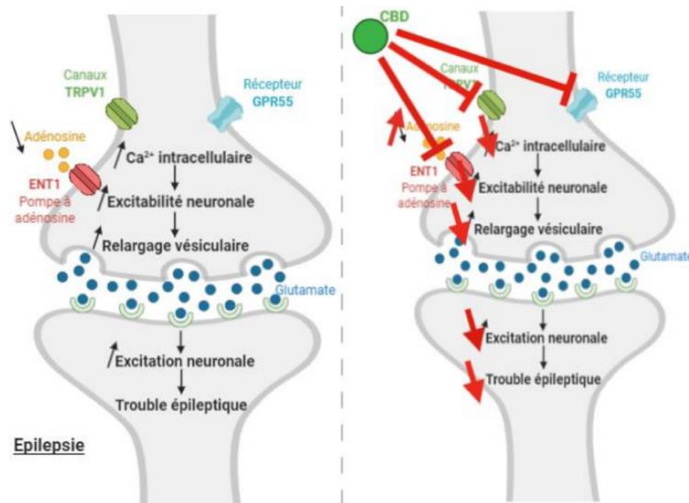


Figure 18 : mécanisme action du CBD au niveau synaptique (48)

### 3. Études d'efficacité d'Epidyolex dans trois syndromes différents

#### Étude sur populations particulières :

Du fait du nombre insuffisant de patients âgés dans les études sur les SLG, SD et STB, il n'a pas été possible d'établir si la réponse au traitement dans ce groupe de patients était significativement différente ou non de celle des patients plus jeunes. Pour le dosage chez ces patients âgés, la dose la plus faible sera utilisée par prudence, pour tenir compte de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique ou rénale et de la polymédication plus souvent observée dans cette tranche de la population.

Chez les patients insuffisants rénaux, Epidyolex peut être utilisé dans le cas d'une insuffisance rénale légère à sévère. Pour le moment, concernant l'insuffisance rénale terminale, les études ne sont pas encore disponibles. Dans le cas d'insuffisance rénale sévère, la dose de cannabidiol peut être augmentée si les bénéfices sont supérieurs aux risques encourus par cette hausse de dose.

Chez les patients insuffisants hépatiques, l'utilisation d'Epidyolex ne nécessite pas d'adaptation de posologie dans le cas d'une insuffisance hépatique légère, mais est nécessaire dans les cas d'insuffisances hépatiques modérées et sévères.

Tableau 3 : protocole de titration chez le sujet insuffisant hépatique (source dossier HAS)

Insuffisance hépatique	Dose initiale SLG, SD et STB	Dose d'entretien SLG et SD	Deuxième semaine	Dose maximale recommandée SLG et SD	Dose maximale recommandée STB
			STB		
<b>Modérée</b>	1,25 mg/kg deux fois par jour (2,5 mg/kg/jour)	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)		5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)	6,25 mg/kg deux fois par jour (12,5 mg/kg/jour)
<b>Sévère</b>	0,5 mg/kg deux fois par jour (1 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)		2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour)*	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour) *

### 3.1 Utilisation d'Epidyolex dans le Syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Le **Syndrome de Lennox-Gastaut** est une encéphalopathie épileptique rare, sévère et précoce, caractérisée par une triade de déficience intellectuelle, de multiples types de crises convulsives et d'anomalies typiques de l'électroencéphalographie (EEG).

Parmi les types de crises caractéristiques, on observe fréquemment les absences atypiques et les crises toniques pendant le sommeil et les crises atoniques lors de la veille. On observe également des crises myocloniques, tonico-cloniques et focales ainsi que l'état de mal épileptique non

convulsif. La maladie débute le plus souvent entre l'âge de 3 et 5 ans et la triade complète se développe progressivement au fil du temps. (49)

Deux études randomisées, en double aveugle ont été réalisées dans deux groupes parallèles, le groupes GWPCARE 3 (Etude conduite dans 29 centres dans 4 pays : Etats-Unis, Espagne, Royaume-Uni, France) et GWPCARE4 (Etude conduite dans 24 centres dans 3 pays : Etats-Unis, Pologne et Pays-Bas) et selon les trois périodes et durées correspondantes suivantes :

Période d'inclusion	Période d'ajustement posologique	Période d'entretien
4 semaines	2 semaines	12 semaines

L'âge moyen de la population étudiée est de 15 ans et 94% des sujets inclus ont deux traitements (ou plus) concomitants à la prise d'Epidyolex. 50% de ces sujets sont sous clobazam. Les autres traitements concomitants sont la lamotrigine, le valproate, le lévétiracétam et la rufinamide. Ces deux derniers sont pris par plus de 25% des patients. A l'inclusion, le nombre médian de crises avec chute chez ces patients, était de 71 à 87 crises sur 28 jours avec des crises toniques en moyenne dans 75 à 83 % des cas.

Pour cette étude, un critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires ont été sélectionnés :

- **Critère principal** : il s'agit d'un âge compris entre 2 et 55 ans inclus, de la mesure du pourcentage de variation de pics et ondes lentes (< 3,0 Hz) à l'EEG, de la fréquence des crises d'épilepsie avec chute, sur une période de 28 jours pendant la période de traitement dans le groupe sous cannabidiol versus placebo. Il s'agit de patients pharmaco-résistants avec échecs documentés à plus d'un traitement antiépileptique.
- **Critères secondaires** : il s'agit de l'analyse de la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% des fréquences des crises avec chute, de l'analyse du pourcentage de variation par rapport à l'inclusion de la fréquence totale des crises d'épilepsie, et de

l'impression générale de changement chez le sujet et les soignants lors de la dernière visite.

Les patients ont reçu le traitement d'Epidyolex par voie orale en solution buvable et ceci en 2 prises par jour, à des doses de 10 mg/kg/j de cannabidiol, de 20 mg/kg/jour et pour les autres un placebo. La taille de l'échantillon minimum de patients à inclure, était de 150 patients pour l'étude GWPCARE3 et 100 patients pour l'étude GWPCARE4.

Les résultats donnés concernent les études sur la prise de Clobazam seul, en association à un placebo ou en association à l'Epidyolex. En comparant les résultats du groupe de patients sous clobazam et celui qui ne prend pas de clobazam de manière concomitante, une incertitude sur l'efficacité thérapeutique du cannabidiol a été révélée. Cela a empêché d'établir des résultats sur l'efficacité dans ce groupe de patients ne prenant pas de Clobazam.

Les résultats des études concernent donc l'efficacité du cannabidiol en tant qu'« adjuvant » au traitement antiépileptique référent (clobazam). L'ATU délivrée à l'Epidyolex repose sur ces résultats.

Il a été observé une baisse du nombre de crises avec chute d'une manière générale et cela de manière plus conséquente lors de l'usage concomitant de clobazam et de cannabidiol avec de meilleurs résultats pour le sous-groupe à 20mg/Kg/jour. Cette différence de réduction entre le groupe sous clobazam prenant aussi du cannabidiol, est significativement plus grande par rapport au groupe sous clobazam prenant un placebo de l'Epidyolex.

Les résultats pour le critère principal apportent donc le fait d'une bonne efficacité chez les patients inclus dans l'étude.

Tableau 4 : Résultats d'étude sur le critère d'évaluation principal (source dossier HAS)

		Global	N	Sous-groupe avec clobazam	N
<b>CRISES AVEC CHUTE SUR UNE PERIODE DE 28 JOURS</b>					
<b>Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	17,2 %	76	22,7 %	37
	10 mg/kg/jour	37,2 %	73	45,6 %	37
	20 mg/kg/jour	41,9 %	76	64,3 %	36
GWPCARE4	Placebo	21,8 %	85	30,7 %	42
	20 mg/kg/jour	43,9 %	86	62,4 %	42
<b>Différence ou pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %), valeur de p<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg/jour	19,2 (7,7, 31,2) p = 0,0016		29,6 % (2,4 %, 49,2 %) p = 0,0355 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/jour	21,6 (6,7, 34,8) p = 0,0047		53,8 % (35,7 %, 66,8 %) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg/jour	17,2 (4,1, 30,3) p = 0,0135		45,7 % (27,0 %, 59,6 %) p < 0,0001 <sup>c</sup>	

Tableau 5 : Résultats d'étude sur le critère secondaire "au moins 50% de réduction des crises avec chute" (source dossier HAS)

<b>≥ 50 % DE RÉDUCTION DES CRISES AVEC CHUTE (ANALYSE DES RÉPONDEURS)</b>					
<b>Pourcentage de répondeurs ≥ 50 %, valeur de p<sup>d</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	14,5 %	76	21,6 %	37
	10 mg/kg/jour	35,6 % p = 0,0030	73	40,5 % p = 0,0584 <sup>c</sup>	37
	20 mg/kg/jour	39,5 % p = 0,0006	76	55,6 % p = 0,0021 <sup>c</sup>	36
GWPCARE4	Placebo	23,5 %	85	28,6 %	42
	20 mg/kg/jour	44,2 % p = 0,0043	86	54,8 % p = 0,0140 <sup>c</sup>	42

Pour le critère secondaire concernant au moins 50% de réduction des crises avec chute, les résultats apportent la conclusion d'un meilleur taux de réponse chez le groupe sous clobazam et cannabidiol par rapport aux groupes sous clobazam et placebo.



- Mesures additionnelles des critères d'évaluation secondaires dans le sous-groupe traités concomitamment avec le clobazam

Une réduction de la fréquence des crises avec chute, supérieure ou égale à 75%, a été observée :

Groupe (sous clobazam)	10mg/kg/jour	20mg/kg/jour	Placebo
Pourcentage de patients avec au moins 75% de réduction des crises	11%	31 à 36%	3 à 7%

Pour chaque essai les patients recevant du cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction médian des crises totales supérieur à celui du placebo :

Groupe	10mg/Kg/jour	20mg/Kg/jour	Placebo
Pourcentage de réduction médian des crises	53%	64% à 66%	25%

*p=0,0025 pour 10mg/Kg/jour et p<0,0001 pour groupe 20mg/Kg/jour*

Pour chaque essai les patients recevant du cannabidiol présentaient une amélioration de l'état général, selon la mesure des scores d'impression globale lors de la dernière visite rapportée par les soignants et les patients :

Groupe	10mg/Kg/jour	20mg/Kg/jour	Placebo
Pourcentage d'amélioration de l'état général ressenti	76%	80%	31% à 46%

*p=0,0005 pour le groupe 10mg/Kg/jour et p<0,0001 et 0,0003 pour le groupe 20mg/Kg/jour*

Nombre de jours supplémentaires sans crises relevés au cours de l'étude dans le groupe sous cannabidiol, par période de 28 jours, par rapport au placebo

Groupe	10mg/Kg/jour	20mg/Kg/jour
Nombre de jours sans crise supplémentaires	3,3 jours	5,5 à 7,6 jours

D'après les résultats de l'étude, on constate une amélioration du critère d'évaluation principal chez le groupe sous cannabidiol, avec une diminution du nombre de crises avec chute par rapport au groupe sous placebo.

Une amélioration significative importante pour les critères secondaires est aussi à noter, avec une réduction d'au moins 50% des crises avec chute dans le groupe sous Epidyolex. De plus on constate également une amélioration de l'état général ressentie par le patient et l'équipe médicale ainsi qu'une augmentation significative du nombre de jours sans crises dans le groupe sous Epidyolex.

### 3.2 Utilisation d'Epidyolex dans le Syndrome de Dravet (SD)

**Le Syndrome de Dravet** est une encéphalopathie épileptique et développementale génétique rare caractérisée par des crises réfractaires à début infantile, généralement fébriles, associées à des troubles moteurs cognitifs.

La première crise épileptique survient dans la première année de vie (généralement entre 5 et 8 mois) chez les enfants précédemment en bonne santé. Les crises sont cloniques, souvent unilatérales et touchant alternativement le côté gauche et droit du corps, et de type tonico-clonique généralisées. Elles sont souvent fébriles et de longue durée et de présentation similaire à un état de mal épileptique. D'autres types de crises peuvent être observés, comme des crises d'absences focales ou atypiques et des crises tonico-cloniques ou toniques nocturnes entre l'âge de 4 et 11 ans. Un retard de développement apparaît souvent avant l'âge de 2 ans et les fonctions cognitives de l'enfant cessent ensuite de progresser. (50)

Deux études randomisées, en double aveugle ont été réalisées dans deux groupes parallèles, le groupe GWPCARE2 et GWPCARE1 selon les trois périodes et durées suivantes :

Période d'inclusion	Période d'ajustement posologique	Période d'entretien
4 semaines	2 semaines	12 semaines

L'âge moyen de la population étudiée est de 9 ans. 94% des sujets inclus ont deux traitements (ou plus) concomitants à la prise d'Epidyolex, 65% des patients prenaient du clobazam de manière concomitante. Les autres traitements pris sont le valproate, le stiripentol et le lévétiracétam.

Pour cette étude, un critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires ont été sélectionnés :

- **Critère d'évaluation principal**

- Analyse de la variation de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion pendant la période de traitement (du jour 1 à la fin de la période d'évaluation) pour le groupe GWPCARE2. Ce groupe se divise en sous-groupe prenant le placebo, une dose de CBD de 10mg/kg ou une dose de 20mg/kg
- Analyse de la variation de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion pendant la période de traitement sur 28 jours, pour le groupe GWPCARE1. Ce groupe se divise en sous-groupe prenant le placebo ou prenant une dose de 20mg/kg de CBD.

- **Critères d'évaluation secondaires**

- Pour le groupe GWPCARE2, il s'agit de l'analyse de la proportion de patients sous cannabidiol présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises convulsives, l'analyse de la variation de la fréquence totale des crises d'épilepsie ainsi que l'impression globale de changement rapportée par les soignants lors de la dernière visite par rapport aux sujets sous placebo
- Pour le groupe GWPCARE1 : analyse de la proportion de patients sous cannabidiol avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises convulsives par rapport aux sujets sous placebo.

De même que pour les essais sur les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, l'efficacité du cannabidiol chez les patients ne prenant pas de clobazam n'a pas pu être prouvée. Les résultats présentés concernent donc uniquement la comparaison des données obtenues parmi les patients sous clobazam avec prise de placebo ou d'Epidyolex.

Tableau 6 : Résultats d'étude sur le critère d'évaluation principal des groupes GWPCARE2 et GWPCARE 1 (source dossier HAS)

		Global	N	Sous-groupe avec clobazam	N
<b>CRISES CONVULSIVES SUR UNE PERIODE DE 28 JOURS</b>					
<b>Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion<sup>a</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26,9 %	65	37,6 %	41
	10 mg/kg/jour	48,7 %	66	60,9 %	45
	20 mg/kg/jour	45,7 %	67	56,8 %	40
GWPCARE1	Placebo	13,3 %	59	18,9 %	38
	20 mg/kg/jour	38,9 %	61	53,6 %	40
<b>Différence ou pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %), valeur de p<sup>b</sup></b>					
GWPCARE2	10 mg/kg/jour	29,8 % (8,4 %, 46,2 %) p = 0,0095		37,4 % (13,9 %, 54,5 %) p = 0,0042 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/jour	25,7 % (2,9 %, 43,2 %) p = 0,0299		30,8 % (3,6 %, 50,4 %) p = 0,0297 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	20 mg/kg/jour	22,8 (5,4, 41,1) p = 0,0123		42,8 % (17,4 %, 60,4 %) p = 0,0032 <sup>c</sup>	

Les résultats de l'étude montrent une baisse significative de la fréquence des crises convulsives dans les sous-groupes sous clobazam et cannabidiol par rapport à ceux sous clobazam et un placebo. La différence entre les sous-groupes sous cannabidiol et ceux sous placebo est également significativement marquée avec de meilleurs résultats pour la synergie clobazam et Epidyolex.

Tableau 7 : Résultats d'étude sur le critère secondaire "au moins 50% de réduction des crises convulsives"

<b>≥ 50 % DE RÉDUCTION DES CRISES CONVULSIVES (ANALYSE DES RÉPONDEURS)</b>					
<b>Pourcentage de répondeurs ≥ 50 %, valeur de p<sup>d</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26,2 %	65	36,6 %	41
	10 mg/kg/jour	43,9 %	66	55,6 %	45
	20 mg/kg/jour	49,3 %	67	62,5 %	40
		p = 0,0332		p = 0,0623 <sup>c</sup>	
		p = 0,0069		p = 0,0130 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	Placebo	27,1 %	59	23,7 %	38
	20 mg/kg/jour	42,6 %	61	47,5 %	40
		p = 0,0784		p = 0,0382 <sup>c</sup>	

Pour les critères secondaires, les résultats appuient ceux du critère principal avec une meilleure réponse et une baisse du nombre des crises convulsives dans les sous-groupes prenant l'Epidyolex par rapport à ceux sous placebo.

- **Mesures additionnelles des critères d'évaluation secondaires dans le sous-groupe traités concomitamment avec le clobazam :**

Une réduction de la fréquence des crises convulsives, supérieure ou égale à 75%, a été observée :

Groupe	10mg/kg/jour	20mg/Kg/jour	Placebo
Pourcentage de patients avec au moins 75% de réduction des crises	36%	25%	10 à 13%

Pour chaque essai les patients recevant du cannabidiol présentaient un pourcentage de réduction médian des crises totales supérieur à celui du placebo :

Groupe	10mg/kg/jour	20mg/Kg/jour	Placebo
Pourcentage de réduction médian des crises	66%	54% à 58%	27% à 41%

Pour chaque essai les patients recevant du cannabidiol présentait une amélioration de l'état général, selon la mesure des scores d'impression globale lors de la dernière visite rapportée par les soignants et les patients :

Groupe	10mg/kg/jour	20mg/Kg/jour	Placebo
Pourcentage d'amélioration de l'état général ressenti	73%	62% à 67%	30% à 41%

Une augmentation du nombre de jours supplémentaires sans crises a été relevée au cours de l'étude (par période de 28 jours) par rapport au placebo.

Groupe	10mg/Kg/jour	20mg/Kg/jour
Nombre de jours supplémentaires sans crise convulsives par rapport au placebo	2,7 jours	1,3 à 2,2 jours

En l'absence de relation établie entre la dose et la réponse pour les doses de 10mg/Kg/jour et les doses de 20mg/Kg/jour dans les études SLG et SD, la dose de CBD devra être ajustée initialement avec la dose la plus faible possible et en allant vers la dose d'entretien recommandée de 10mg/Kg/jour. Il peut y avoir un ajustement individuel allant jusqu'à 20mg/Kg/jour en fonction des résultats obtenus sur chaque patient.

**En conclusion de l'étude**, il a été constaté une réduction du nombre de crises convulsives lors de la période d'inclusion et lors de celle de traitement. Une amélioration significative par rapport au placebo a été constatée avec une amélioration du ressenti général du patient et de l'équipe médicale. De plus le nombre de jours supplémentaires sans crises convulsives a aussi été amélioré.

Des études ont été poussées sur des périodes plus longues avec des résultats allant jusqu'à 48 semaines dans le cas de SLG et SD. Les résultats d'étude présentés concernent les groupes traités de manière concomitante avec clobazam et Epidyolex.

**Résultats groupe SLG :**

Groupe SLG N=168	Semaines 1 à 12	Semaines 37 à 48
Pourcentage de réduction médian de la fréquence des crises avec chute	71%	62%

**Résultats groupe SD :**

Groupe SD N= 148	Semaines 1 à 12	Semaines 37 à 48
Pourcentage de réduction médian de la fréquence des crises convulsives	64%	58%

**Conclusion de la prolongation de durée d'étude :** on retrouve, en poussant les études sur un plus long terme, des résultats qui se maintiennent et se stabilisent par rapport aux résultats initiaux. A savoir, un maintien de la diminution des fréquences de crises avec chute dans le SLG et un maintien de la diminution des fréquences de crises convulsives dans le SD.

**3.3 Utilisation d'Epidyolex comme traitement adjuvant dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)**

**La sclérose tubéreuse de Bourneville** est une maladie neurocutanée rare de transmission autosomique dominante. Elle se caractérise par des hamartomes multi systèmes, qui sont des tumeurs bénignes se composant d'un mélange anormal d'éléments tissulaires normaux. Elle peut toucher notamment la peau, le cerveau, les reins, les poumons, les yeux et le cœur, et est associée à des troubles neuropsychiatriques.

L'atteinte cutanée est présente dans presque tous les cas, commençant par des macules hypomélaniques dans les premières années de vie et évoluant vers des angiofibromes faciaux

identifiables vers l'âge de 3 à 4 ans. L'atteinte cérébrale est présente dans presque tous les cas de STB, se manifestant par des dysplasies corticales (tubers), des nodules sous-épendymaires et/ou un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA). L'épilepsie à début précoce (crises focales et/ou spasmes infantiles) est présente chez 85 % des patients. (51)

Les crises du syndrome d'épilepsie tubéreuse de Bourneville sont définies comme des crises d'épilepsie aux multiples caractéristiques :

- Focales sans altération de la conscience ni perte de connaissance
- Focales avec altération de la conscience ou perte de connaissance
- Focales évoluant en crises généralisées bilatérales
- Généralisées avec convulsions tonico-cloniques, toniques, cloniques ou atoniques

Deux études randomisées, en double aveugle ont été réalisées dans deux groupes parallèles :

Placebo versus contrôlée (dose à 25mg/kg/jour et 50mg/kg/jour) : étude GWPCARE6

Période d'inclusion	Période de titration	Période d'entretien
4 semaines	4 semaines	12 semaines

L'âge moyen de la population étudiée est de 14 ans. Dans cette étude, 8 enfants étaient âgés de 1 à 2 ans. La tolérance du traitement et l'effet thérapeutique observés étaient similaires aux enfants âgés de plus de 2 ans. Cependant au vu des données limitées, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique dans cette population de moins de 2 ans n'a pas été établie.

Tous les patients, sauf un, prenaient un ou plusieurs traitements antiépileptiques concomitants pendant l'étude.

Plus de 25% des patients prenaient le plus couramment les traitements suivants, valproate (45%), vigabatrine (33%), lévétiracétam (29%) et clobazam (27%).



Un critère d'évaluation principal et des critères d'évaluation secondaires ont été sélectionnés pour cette étude

- Le **Critère d'évaluation principal** consiste en l'analyse de la variation du nombre de crises d'épilepsie pendant la période de traitement (entretien et adaptation posologique) par rapport à l'inclusion chez le groupe sous Epidyolex versus le groupe sous placebo.
- **Les critères d'évaluation secondaires** consistent en l'étude de la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises d'épilepsie, l'impression globale de changement rapportée par le sujet et les soignants à la dernière visite ainsi que le pourcentage de variation de la fréquence des crises totales par rapport à l'inclusion.

Tableau 8 : Résultats d'étude STB sur le critère principal (source dossier HAS)

	<i>Étude GWPCARE6</i>	
	<b>Cannabidiol 25 mg/kg/jour (n = 75)</b>	<b>Placebo (n = 76)</b>
<b><i>Critère d'évaluation principal – Pourcentage de réduction de la fréquence des crises associées à la STB*</i></b>		
<b><i>Crises associées à la STB % de réduction par rapport à l'inclusion</i></b>	48,6 %	26,5 %
<b><i>Pourcentage de réduction par rapport au placebo</i></b>	30,1 %	
IC à 95 %	13,9 %, 43,3 %	
Valeur de p	0,0009	

On observe dans l'étude, une meilleure réponse pour ce critère principal dans le groupe sous cannabidiol par rapport au groupe sous placebo, avec une réduction significative de la fréquence des crises associées au STB.

Tableau 9 : Résultats d'étude sur le critère secondaire "au moins 50% de réduction des crises associées au STB"

<b>Critère d'évaluation secondaire principal – RÉDUCTION ≥ 50 % des crises associées à la STB (ANALYSE DES REPONDEURS)</b>		
Pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 50 %	36 %	22,4 %
Valeur de p <sup>b</sup>	0,0692	

Les résultats pour le critère secondaire suivent ceux du critère principal, avec une meilleure réponse et une fréquence de la réduction des crises d'au moins 50% significativement plus importante dans le groupe sous cannabidiol par rapport à celui sous placebo.

- **Mesures additionnelles des critères d'évaluation secondaires**

- Une réduction de la fréquence des crises associées au STB, supérieure ou égale à 75%, a été observée : 16% dans le groupe sous CBD contre 0% dans le groupe placebo.

- Les patients sous CBD présentent un pourcentage de réduction des crises totales supérieur au groupe placebo : 48,1% dans le groupe sous CBD contre 26,9% dans le groupe placebo.

- Pour chaque essai, les patients recevant du cannabidiol présentaient une **amélioration de l'état général** : selon la mesure des scores d'impression globale lors de la dernière visite rapportée par les soignants et les patients : 68,6% dans le groupe sous CBD contre 39,5% dans le groupe placebo.

- Une **hausse du nombre de jours sans crises associées au STB** a été relevée pendant la période de traitement dans le groupe sous CBD en comparaison au groupe sous placebo : 2,82 jours en moyenne de plus sur une période de 28 jours.

Des études ont été poussées sur des périodes plus longues avec des résultats allant jusqu'à 48 semaines :

Groupe STB N=168	Semaines 1 à 12	Semaines 37 à 48
Pourcentage de réduction médian de la fréquence des crises associées au STB	61%	68%

**Conclusion de l'étude** : on constate une amélioration des résultats lors de la prise de CBD par rapport au placebo mais aussi une amélioration significative lors de la prise concomitante de CBD et clobazam, montrant le potentiel synergique du cannabidiol. De même une réduction du nombre de crises est observée, ainsi qu'une amélioration de l'état général ressenti lors de la prise de d'Epidyolex.

Sur les semaines d'étude supplémentaires, une amélioration du nombre de crise semble se poursuivre au-delà même de 48 semaines, affirmant le potentiel de la molécule sur le long terme.

#### **4. Études de sécurité et de tolérance d'Epidyolex**

Les résultats obtenus portent à la fois sur l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une solution orale d'Epidyolex dosée à 100mg/ml de CBD, chez des adultes en bonne santé, ainsi que sur l'effet de la prise alimentaire sur les paramètres pharmacocinétiques. (52)

L'innocuité et la tolérance au CBD ont été évaluées en enregistrant l'incidence et la gravité des effets indésirables tout au long de l'essai. Au cours de l'étude, des tests ont été réalisés, avec un suivi des signes vitaux et la réalisation d'un ECG et d'un examen physique.

Des mesures ont été réalisées via des analyses biologiques sur prélèvements de sang et des dosages analytiques via HPLC (Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance) pour évaluer les concentrations des différents métabolites.

#### 4.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. L'étude comportait 56 sujets adultes, en bonne santé répartis dans trois groupes.

- **Groupe 1** N=32 avec **dose unique croissante** avec 4 sous-groupes de 8 personnes dont 2 placebos par sous-groupe  
Sous-groupe 1 : dose unique de 1500mg de CBD  
Sous-groupe 2 : dose unique de 3000mg de CBD  
Sous-groupe 3 : dose unique de 4500mg de CBD  
Sous-groupe 4 : dose unique de 6000mg de CBD
- **Groupe 2** N=24 avec **dose multiple constante**, et une séparation en deux sous-groupes de douze personnes dont 3 placebos par sous-groupe  
Sous-groupe 1 : dose de 750mg  
Sous-groupe 2 : dose de 1500mg

Dans ce groupe 2, les doses ont été prises deux fois par jour, le matin après un jeûne de 10h et le soir après un jeûne d'au moins 2h pendant 6 jours (une seule dose a été prise le septième jour le matin).

- **Groupe 3** N=12 pour vérifier l'effet de la prise alimentaire avec les participants qui proviennent du groupe 1

Les participants de ce groupe ont jeûné pendant au moins 10h avant l'administration du CBD et une alternance a ensuite eu lieu après un sevrage de 10 jours, avec cette fois-ci une prise de CBD après un petit déjeuner riche en matières grasses pour un total calorique de 918Kcal.

## 4.2 Résultats de sécurité et tolérance du CBD

Les doses uniques de 1500mg, 3000mg, 4500mg et 6000mg de CBD ont été bien tolérées par les participants, tout comme les doses bi-journalières constantes de 750mg et 1500mg.

Dans les groupes 1 et 2, 75% (N=24) et 96% (N=23) respectivement, des sujets ont signalé un ou plusieurs effets indésirables au cours de l'étude. Dans le groupe 3 (à jeun), 3 sujets ont déclaré un effet indésirable contre 12 à l'état nourri.

Parmi les effets indésirables les plus signalés, on retrouve les troubles gastro-intestinaux de type diarrhée. Dans le groupe 1, 50% des sujets prenant du CBD ont déclaré cet effet indésirable, contre 25% chez les sujets sous placebo. Pour le groupe 2, 67% des sujets ont déclaré une diarrhée alors qu'aucun sujet sous placebo ne l'a signalé.

On retrouve également des nausées et des maux de tête plus présents dans les sous-groupes prenant du CBD que dans celui sous placebo. Aucun des participants n'a interrompu l'essai suite à ces effets indésirables constatés, qui n'ont été classés seulement qu'en tant qu'effets indésirables légers voire modérés.

Pour les examens physiques, l'ECG, les signes vitaux ou les variations de poids des sujets, rien est à signaler. Aucun sujet n'a déclaré avoir eu de pensées ou des comportements liés au suicide ou des troubles de somnolence particuliers.

Tableau 10 : liste des effets indésirables Epidyolex (source EMA)

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables dans les essais cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie <sup>a</sup> , Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Baisse de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Irritabilité, Agressivité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence <sup>a</sup>
	Fréquent	Léthargie, Crise d'épilepsie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, Vomissements
	Fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	Fréquent	ASAT augmentée, ALAT augmentée, GGT augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, Fatigue
Investigations	Fréquent	Perte de poids

<sup>a</sup> Termes groupés : **Pneumonie** : Pneumonie, Pneumonie à RSV, *Mycoplasma pneumoniae*, Pneumopathie à adénovirus, Pneumonie virale, Pneumopathie par inhalation ; **Somnolence** : Somnolence, Sédation.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent  $\geq 100$  à  $< 10$  ), peu fréquent  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ).

### 4.3 Effets indésirables du cannabidiol observés au cours de différentes études

#### 4.3.1 Effets hépatiques

Chez le singe, pour des doses orales de 30 à 300mg/kg/jour après 90 jours, la masse du foie a augmenté entre 13 et 56%, sans modifications morphologiques des autres organes.

Chez 214 patients âgés de 1 à 30 ans atteints d'épilepsie résistante et recevant de 25 à 50mg/kg/jour sur 12 semaines, 7% avaient vu leurs analyses biologiques de la fonction hépatique légèrement modifiées. Il a été constaté une hausse des transaminases, signant une hépatotoxicité et ceci a conduit à l'arrêt des prises de CBD. Les patients présentant des anomalies hépatiques, prenaient également du valproate de manière concomitante. (53)

Dans un autre essai, sur des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut recevant des doses de 10 à 20 mg/kg/jour de CBD sur 28 jours, des effets indésirables graves ont aussi été constatés avec des taux élevés d'ASAT, ALAT, GGT (gamma-glutamyltransférase) et une aggravation pour certaines d'une cholécystite chronique. La hausse d'ASAT et d'ALAT était l'effet indésirable le plus répandu avec une hausse de 3,2 à 12,2 fois la limite supérieure normale, avec des taux plus élevés chez les patients prenant également du valproate. (54)

Cela montre donc l'effet néfaste potentiel au niveau hépatique de la consommation de CBD notamment avec la prise concomitante d'un traitement antiépileptique qu'est le valproate. Ces effets indésirables sont spécifiés dans les RCP (Résumé des caractéristiques du produit) de l'Epidyolex et un suivi de la fonction hépatique est ordonné lors de la prescription de la molécule.

#### **4.3.2 Effets gastro intestinaux**

Chez des groupes d'enfants atteints du syndrome de Dravet, des doses de 5, 10 ou 20mg/kg/jour de CBD ont conduit à une perte d'appétit et des vomissements comme effets indésirables. (55)

Dans un autre groupe de patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut recevant 10 à 20mg/kg/jour de CBD, une diminution de l'appétit a aussi été rapportée pour les doses les plus élevées de CBD.

Des diarrhées et vomissements ont eu lieu chez 62% des patients traités au dosage de 20mg/kg/jour. (56) D'après l'EMA (European Medicines Agency), dans le SLG et le SD, la fréquence des diarrhées était de 21 % pour la dose de 20 mg/kg/jour de cannabidiol, contre 10 % pour le placebo. Dans la STB, cette fréquence était de 56 % chez les patients recevant des doses supérieures à 25 mg/kg/jour, contre 25 % chez les patients sous placebo. Lors des essais cliniques, les premières diarrhées sont apparues dans les 6 premières semaines de traitement et une réduction de la dose a été nécessaire chez 10 % des patients.

### **4.3.3 Effets respiratoires**

Parmi les 162 patients traités dans le cadre d'une épilepsie résistante au traitement et recevant du CBD à des dosages allant de 25 à 50mg/kg/jour, un cas de pneumonie a été observé. D'après les données de l'EMA, la survenue de pneumonie concernerait 3,1% des patients contre 0% dans le groupe placebo.

Dans une étude sur 225 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, et selon l'EMA, les effets indésirables courants étaient une infection des voies respiratoires supérieures dans 12% des cas rapportés.

### **4.3.4 Pyrexie**

La pyrexie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans l'essai sur trois semaines pour des doses de CBD de 5, 10 et 20 mg/kg/jour chez des enfants ayant le syndrome de Dravet. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, les patients recevant 10 et 20 mg/kg/jour pendant 28 jours ont aussi présenté comme principal effet indésirable la pyrexie. (99)

### **4.3.5 Effets cardiovasculaires**

Les études portant sur des singes, avec administration de doses de CBD durant 9 jours aux concentrations de 150, 200, 225 ou 300mg/kg par voie IV, ont mis en lumière des effets cardiovasculaires. Pour les doses les plus élevées une hypopnée, une bradycardie et une insuffisance cardiaque ont été relevées. (99)

Avec un autre modèle animal, chez les porcelets, une corrélation négative entre la concentration plasmatique de CBD et la pression artérielle pendant la perfusion a été observée de façon significative.

Chez l'Homme tous les patients sous CBD concomitant à la prise de valproate ont présenté des anomalies sanguines.



#### 4.3.6 Effets reprotoxiques *in vitro* et *in vivo*

*In vitro*, une diminution de 60% de l'accumulation basale de progestérone, de testostérone et d'estradiol-17- $\beta$  a été observée dans les follicules pré ovulatoires de rat, après exposition au CBD aux doses les plus élevées de 100 à 200 $\mu$ M. L'augmentation de la progestérone et de la testostérone stimulée par l'hormone lutéinisante (LH) a été inhibée de 75 à 88 % par le CBD, ainsi que l'activité enzymatique de la progestérone 17- $\alpha$ -hydroxylase et la testostérone 16- $\alpha$ -hydroxylase. (57)

Chez le singe, des diminutions significatives de 57% du poids testiculaires ont été observées après 200 mg/kg/jour de CBD en prise orale, signant une reprotoxicité. (58) Chez le rat, des doses de CBD fumé ont conduit à une dégénérescence sévère des tubules séminifères et cela de manière dose dépendante et avec une interférence dans la maturation des spermatozoïdes. Une diminution du poids testiculaire a aussi été rapportée. Celle-ci est associée à une inhibition dose-dépendante de la spermatogenèse.

Concernant les données humaines, une étude a été menée sur 42 patients atteints de schizophrénie ayant reçu 200mg/jour de CBD de manière progressive pour atteindre finalement les 800 mg/jour de CBD. Cette étude avait comme comparatif l'amisulpride. Le prise de CBD induisait, selon les résultats de l'étude, moins d'effets indésirables sur le système reproducteur par rapport à la prise d'amisulpride, notamment avec une libération de prolactine plus faible et moins de dysfonctionnements sexuels. (59) A souligner que le traitement par CBD induisait moins de symptômes extrapyramidaux par rapport à l'amisulpride également.

## 5. Études pharmacocinétiques d' Epidyolex

### 5.1 Résultats pour le groupe 1 à dose unique

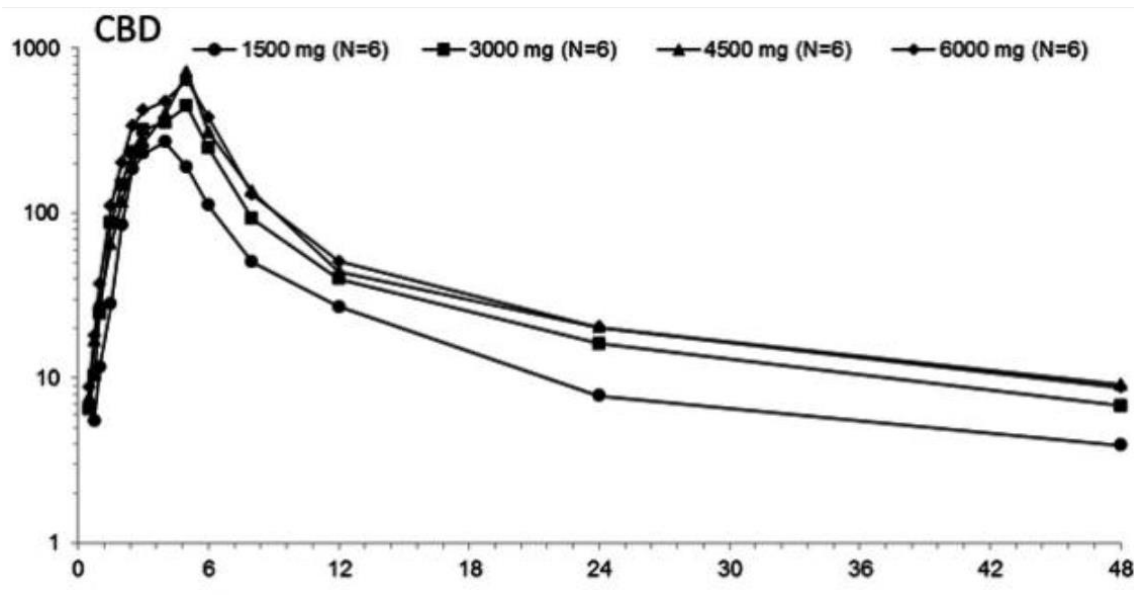


Figure 19 : concentration plasmatique en fonction du temps du groupe 1 (dose unique) (52)

On constate que pour les doses étudiées, la C<sub>max</sub> (concentration maximale) et l'AUC (aire sous la courbe) ont augmenté avec la hausse de la dose administrée, mais de manière non proportionnelle.

Le même phénomène a été observé avec les métabolites du CBD (6-OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD). Le cannabidiol est en effet, métabolisé par les CYP450, notamment avec comme principaux isoformes impliqués, CYP2C19 et le CYP3A4. Les métabolites formés sont : 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD et 6-OH-CBD.

Le CBD apparaît rapidement dans le plasma avec un T<sub>max</sub> de 4 à 5h et ce de manière indépendante de la dose. Pour les métabolites du CBD, le T<sub>max</sub> est de 3,5 à 5h.

Le temps de demi vie, se situe entre 14 et 17h, indépendamment de la dose. (Entre 23 et 41h pour 6-OH-CBD ; entre 14 et 19h pour 7-OH-CBD ; entre 25 et 30h pour 7-COOH-CBD).

La CL/F (clairance sur biodisponibilité orale) était élevée, de 1111-1909 L/h avec un grand V/F (volume apparent de distribution/ biodisponibilité) de 20963-42849L. Cela suggère une large distribution dans le corps.

## 5.2 Résultats pour le groupe 2 à dose multiple

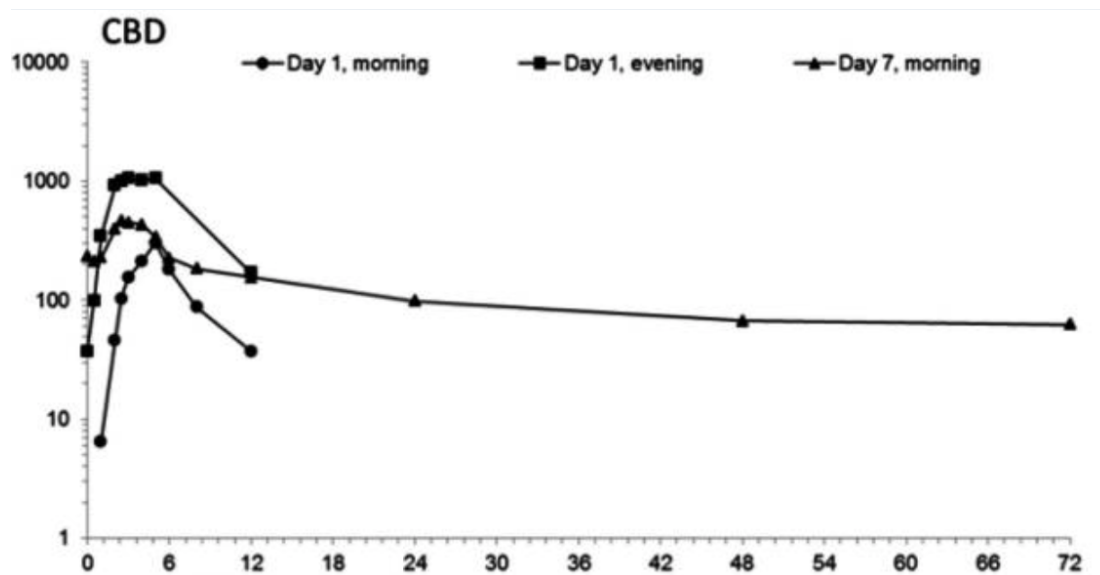


Figure 20 : concentrations plasmatiques en fonction du temps du groupe 2 (52)

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du CBD (du 6-OH-CBD et du 7-OH-CBD également) ont été atteintes après 2 jours (et 4 jours pour le 7-COOH-CBD).

A l'état d'équilibre, l'exposition a quasiment doublé pour une double augmentation de la dose (de 750 à 1500mg). La Cmax a augmenté d'environ 1,6 fois (de 330 à 541ng/ml de 750 à 1500mg de CBD). L'AUC a augmenté d'environ 1,9 fois (de 1745 à 3236 ng.h/ml).

Indépendamment de la dose, la Tmax de CBD est survenu vers 3h.

Au bout du 7<sup>ème</sup> jour, les concentrations plasmatiques ont diminué de manière multiphasique avec un T1/2 moyen de 56h pour la dose de 750mg et de 61h pour la dose de 1500mg.

Au cours de l'étude, une accumulation de CBD a été observée au fur et à mesure des prises journalière, le matin et le soir. Le rapport d'accumulation (Rac) a augmenté de 1,8 et de 2,6 fois respectivement pour les sous-groupes à 750mg et 1500mg entre le premier matin et le 7<sup>ème</sup> matin. De même, on constate une hausse du Rac de 2,9 et de 6,3 fois respectivement pour les deux sous-groupes entre le premier soir et le dernier matin.

D'après l'EMA (European Medicines agency), l'aire sous la courbe plasmatique du métabolite 7-OH-CBD, a augmenté de 47 % lors de l'association avec du clobazam, pouvant conduire à une augmentation des effets pharmacologiques et des effets indésirables. En effet, un traitement associant du cannabidiol et du clobazam augmente la survenue du risque de somnolence.

### **5.3 Résultats pour le groupe 3 : effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du CBD**

A l'état nourri, tous les sujets avaient une exposition accrue au CBD. On remarque une augmentation significative de la Cmax de 4,85 fois et de 4,2 fois pour l'AUC entre l'état à jeun et l'état nourri. Ce phénomène s'observe aussi pour les métabolites du CBD.

Une alimentation riche en matières grasses et calorique augmente davantage l'absorption avec une Cmax multipliée par 5 par rapport à une alimentation plus faible en matières grasses où la Cmax est multipliée par 4. Avec la consommation de lait de vache, la Cmax et l'AUC chez les individus sont bien augmentés. De plus, l'alcool induit une plus grande biodisponibilité avec une AUC supérieure de 63 % du fait de son caractère inducteur enzymatique.

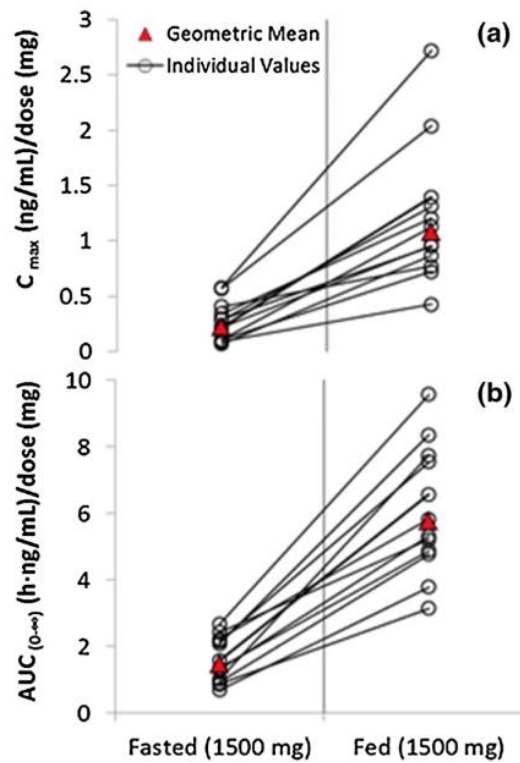


Figure 21 : Cmax et aire sous la courbe du groupe à l'état nourri (52)

Concernant le Tmax du CBD, il n'y a aucun effet évident relevé : 3,5h pour l'état à jeun et 3,0h pour l'état nourri, de même pour les différents métabolites.

Pour la T1/2 à l'état nourri, nous sommes à 24h contre 30h pour l'état à jeun. Cette différence par rapport au groupe 1 vient, selon l'équipe en charge de l'étude, de la différence de durée d'échantillonnage. Pour ce dernier groupe, elle est de 72h contre 48h pour les premiers groupes. La meilleure estimation, ou du moins la plus proche de la réalité selon les chercheurs, serait donc celle avec une durée d'échantillonnage plus longue ce qui ramène la T1/2 du CBD aux alentours des 30h à jeun.

En **conclusion de l'étude** les résultats de l'essai ont montré que l'administration orale d'Epidyolex à des doses allant jusqu'à 6000mg de CBD a bien été tolérée. L'analyse pharmacocinétique a montré que la Cmax et l'AUC augmentaient avec la dose de manière non proportionnelle pour une dose unique mais de manière quasiment proportionnelle avec des doses répétées bi quotidiennes.

Le CBD a été rapidement et largement métabolisé en son métabolite actif le 7-OH-CBD et principalement en 7-COOH-CBD, qui représentait 97% de tous les produits issus de la molécule initiale.

L'état d'équilibre a été atteint rapidement, avec une accumulation modérée de CBD après plusieurs doses ce qui reflète une courte demi-vie effective. La nourriture maximiserait la biodisponibilité du CBD et pourrait réduire la fluctuation au cours de la journée de l'exposition systémique à la molécule.

Les résultats soutiennent l'administration bi quotidienne de CBD, ce qui est en cohérence avec les schémas et protocoles posologiques des antiépileptiques généralement utilisés.

## Partie III

*Usages thérapeutiques potentiels et  
nouvelles voies de recherche pour le  
cannabidiol*

# A. Étude au cours du stage hospitalier à Robert Picqué

## 1. Présentation de l'étude

Nous avons vu précédemment que le CBD pouvait être utilisé dans le cadre du traitement de l'épilepsie. Dans le service de psychiatrie de l'hôpital Robert Picqué, certains patients suivis pour des troubles, comme notamment le syndrome de stress post traumatique ou dépression, consomment du CBD. La population est à la fois civile ou ayant appartenu aux forces de l'ordre, du fait du statut d'hôpital des armées du site.

Une étude se basant sur des questionnaires remis aux patients a été réalisée dans le service en juillet 2021 au cours de mon stage hospitalier, afin de déterminer les motivations et les bénéfices que ces patients tirent ou espèrent tirer de cette consommation de CBD. Une analyse a été faite afin de faire le lien avec les différentes études existantes sur le sujet au niveau mondial, et d'étudier le potentiel que présente cette molécule pour les patients suivis médicalement à Robert Picqué.

Le but de cette étude était de comprendre la motivation et l'intérêt croissant qu'avez les patients pour le cannabidiol.

Les patients ayant répondu au questionnaire étaient aussi bien des patients admis dans le service de psychiatrie de l'hôpital pour un suivi approfondi, que des patients venant à un rendez-vous avec l'équipe médicale.

Pour réaliser ce questionnaire (ANNEXE 1), un protocole d'étude a été réalisé (ANNEXE2) et un document de consentement éclairé a été associé au questionnaire (ANNEXE 3).

Sur l'ensemble du service, 21 personnes ont rendu un questionnaire complet. Pour les autres questionnaires, les personnes n'étaient soit pas concernées par la consommation de CBD, soit n'avaient pas répondu à l'ensemble des questions. Pour ce dernier cas de figure, les réponses n'ont donc pas été comptabilisées.



Parmi les personnes ayant répondu certaines consommaient encore du CBD ,13 au total et 8 n'en consommaient plus. Plus de la moitié des participants consommait depuis moins de six mois, avec donc une consommation assez récente et pour 10% des autres participants, la consommation remontait à plus de deux ans.

L'âge moyen des participants était de 38,4 ans. Le groupe se composait de 3 femmes et 18 hommes.

## **2. Résultats observés**

### **2.1 Les motivations de l'usage de cannabidiol**

L'une des motivations principales de consommation de CBD est celle liée à la détente. Cela englobe la réduction de l'anxiété, le soulagement du stress et la relaxation. (60) Chez les personnes ayant répondu au questionnaire, leur but premier était de réduire leur stress et se relaxer, notamment en soirée ou avant d'aller se coucher. Cela s'observe par le fait que plus de la moitié de leur consommation se fait le soir.

Une partie plus importante encore (41%) consomme du CBD pour réduire les douleurs. Les consommateurs de CBD l'utilisant pour soulager la douleur sont en moyenne plus âgés, et commencent leur consommation souvent après de mauvais résultats avec la médecine habituelle basée sur des antalgiques communément prescrits.

Pour une autre partie de la population consommatrice de CBD, l'emploi de ce dernier est dans un but d'atteindre un meilleur état général qui passe à la fois par une amélioration de l'humeur, l'obtention d'un sommeil plus réparateur et pour certains, un meilleur état physique et une meilleure récupération sportive. Le CBD n'est pas considéré comme une substance interdite ou classée comme dopante selon l'agence française de lutte contre le dopage (61).

Tableau 11: Réponses obtenues au questionnaire de Robert Picqué

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Pas du tout d'accord
Sensation de relaxation et détente	52,38%	42,85%	4,76%		
Endormissement facilité	38,1%	33,33%	28,57%		
Sommeil plus réparateur	23,8%	19,04%	52,38%		4,76%
Diminution de la fréquence des cauchemars	14,28%	23,8%	52,38%	4,76%	4,76%
Amélioration de votre humeur	19,04%	28,57%	52,38%		
Soulagement des douleurs physiques	38,1%	4,76%	47,6%	9,52%	
Sensation de gain d'énergie	14,28%		61,9%	19,04%	4,76%
Au contraire sensation de perte d'énergie		19,04%	61,9%	9,52%	9,52%
Baisse de l'anxiété	33,33%	33,33%	23,8%		4,76%
Hausse de la motivation à accomplir les tâches quotidiennes	9,52%	19,04%	57,14%		14,28%
Au contraire baisse de la motivation à accomplir les tâches quotidiennes		4,76%	61,9%	19,04%	14,28%
Amélioration des relations avec les autres	14,28%	28,57%	57,14%		

Le tableau de résultats résume les effets bénéfiques ressentis par les patients ayant répondu à l'étude. Ces résultats s'approchent grandement de ceux d'autres études, auprès de panels de consommateurs, à la fois dans les attentes des patients et dans les résultats obtenus. Il en ressort une amélioration globale de l'humeur et de la qualité de sommeil, qui sont aussi accompagnées par une diminution de l'anxiété. Une diminution des douleurs physiques a aussi été rapportée, le tout est en relation avec les résultats obtenus dans d'autres études sur la consommation de CBD.

## 2.2 Influence du cannabidiol sur la consommation d'autres substances

Dans la majorité des cas, la consommation d'autres substances (alcool, tabac, cannabis) n'a pas réellement changé chez les patients interrogés. Mais les résultats montrent néanmoins un arrêt de la consommation de cannabis et d'alcool chez environ 10% des patients. Cela pourrait être dû

à l'usage de CBD, ou dans certains cas avoir été du moins soutenu par cette prise de cannabidiol. Cet arrêt ou diminution de consommation de substances peut être multifactoriel, et peut renvoyer à l'intérêt dans certaines études de l'utilisation du CBD, dans le sevrage à des substances comme le cannabis (à teneur en THC) ou à l'alcool par exemple.

Tableau 12 : incidence du CBD sur la consommation des autres substances (source étude Robert Picqué)

	Hausse de la consommation	Baisse de la consommation	Consommation inchangée	Arrêt de la consommation	N'en consomme pas
Alcool	4,76%	9,52%	61,92%	9,52%	14,28%
Tabac	9,52%	4,76%	47,6%		38,12%
Cannabis	4,76%	9,52%	19,04%	14,28%	52,4%
Alimentation	4,76%	9,52%	85,72%		

### 2.3 Aspect sur la dépendance au cannabidiol

Un autre point de l'étude est la dépendance que pouvait présenter le CBD notamment lors de l'arrêt de la consommation de la molécule. Dans les résultats du questionnaire, parmi les participants qui en consommaient au moment de l'étude, 7 personnes sur les 13 consommateurs, disaient pouvoir l'arrêter sans aucun problème, 4 de manière progressive et seulement 2 disaient que cela n'était pas possible, que c'était une nécessité pour eux.

Parmi les 8 individus ayant arrêté leur consommation de CBD, les modalités d'arrêt de la molécule ont été faciles, rapides et sans aucune sensation de manque pour plus de la moitié des individus.

Selon le rapport de l'OMS de novembre 2017, le CBD ne crée pas de dépendance et n'est pas dangereux pour la santé. Aucune tolérance n'a été identifiée et aucune étude n'a rapportée de dépendance physique. En ce qui concerne les conséquences de l'abus potentiel de ce cannabinoïde, selon les données de stimulation intracrânienne obtenues chez les souris, aucun effet indésirable n'a été constaté lors de l'utilisation abusive du CBD. D'après les études médicales réalisées sur l'Homme, il a été conclu que le CBD suscite la même dépendance que le placebo. Ces études concluent que le CBD ne produit pas non plus de conséquences négatives

malgré l'abus de consommation. Dans le rapport, il est aussi dit que la CBD ne provoque pas d'alarme sociale, aucune préoccupation du public concernant l'utilisation de la molécule et qu'aucun accident lié à sa consommation n'a été signalé.

L'OMS conclut en affirmant que le CBD ne crée pas de dépendance et qu'il a des utilisations thérapeutiques prometteuses. (62)

## **B. CBD et l'état de stress post traumatique, une pathologie multifactorielle**

### **1. Généralités sur la pathologie**

Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est un ensemble de manifestations psychiatriques qui surviennent après un événement traumatisant. Il se traduit par une souffrance morale et des complications physiques qui altèrent profondément la vie personnelle, sociale et professionnelle de l'individu. Face à un même événement, le risque de développer de tels troubles dépend de facteurs préexistants propres aux patients et du contexte dans lequel les suites de l'évènement se déroulent. (63)

Trois syndromes sont liés au SSPT : le syndrome de répétition, d'évitement et d'hyperactivité neurovégétative.

Le **syndrome de répétition** s'accompagne de reviviscences répétées et involontaires de l'évènement. Des flashbacks, des souvenirs intrusifs et des rêves angoissants font revivre aux patients, les aspects sensoriels et émotionnels de l'évènement traumatisant antérieur dans le présent.

Le **syndrome d'évitement** est marqué par des efforts intenses de l'individu pour éviter ce qui peut lui rappeler le traumatisme. Cela peut être des pensées, des conversations, certains lieux et

personnes en lien avec l'événement qui poussent l'individu à se détacher de tout ce qui peut lui faire penser à cela.

Le **syndrome d'hyperactivité neurovégétative**, se manifeste par une hypervigilance, des réactions exagérées, de sursaut ou cri, par des troubles du sommeil, de la concentration ou encore de l'humeur.

Les patients atteints de ces troubles sont suivis au niveau psychiatrique par un ensemble de professionnels de santé, psychiatres, infirmiers, ergothérapeutes ou encore des assistantes sociales. Le stress post traumatique est classé selon le DSM-IV comme trouble anxieux, mais selon l'édition du DSM-V, il est inclus dans une nouvelle catégorie des « troubles liés aux traumatismes et au stress ». (64)

Dans les traitements de ces troubles, on retrouve notamment des médicaments antidépresseurs. La paroxétine (Déroxat/Divarius) et la sertraline (Zoloft), deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sont les seules molécules ayant une indication dans le traitement du stress post-traumatique actuellement. (65)

Les études épidémiologiques montrent une prévalence croissante des traumatismes, dont le SSPT fait partie, dans notre société moderne. La plupart des gens subiront un traumatisme dans leur vie, avec jusqu'à 25% de ces cas qui s'avèreront être un SSPT. (66) Les antécédents psychiatriques et familiaux augmentent le risque d'exposition à un SSPT, et cela a un impact fort sur la santé de l'individu, mais également sur le système de santé et la société tout entière, en termes d'organisation et d'économie.

## **2. Dysfonctionnements structurels liés aux troubles de stress post traumatique**

Les troubles de stress post-traumatique sont caractérisés par des dysfonctionnements structurels et fonctionnels au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex pré-frontal et du noyau raphé. Ces différentes structures ont des rôles clés dans l'organisation et le comportement humain et leur atteinte explique les différents symptômes observés.

- **Rôle de l'amygdale**

L'amygdale fonctionne comme un système d'alerte. Elle décode les stimuli afin de pouvoir orienter et dicter les réactions comportementales. Quand un stimulus visuel, auditif, olfactif ou gustatif est identifié comme un danger, cela induit une réaction physiologique du corps tels qu'un sursaut et des contractions musculaires manifestes qui permettent de prendre la fuite par exemple ou de se défendre face au danger. En cas de mauvais fonctionnement de l'amygdale, les réflexes de peur et d'anxiété sont exagérés ou au contraire quasi inexistantes pouvant mettre le sujet en danger. (67)

- **Rôle de l'hippocampe associé à l'amygdale**

L'hippocampe a un rôle dans la régulation de l'humeur, l'acquisition des connaissances et participe plus globalement à l'adaptation à l'environnement. (68) Dans un état normal, quand une personne associe une menace à un contexte, on observe une forte activité de l'hippocampe qui est une structure nécessaire pour tous les apprentissages associant un contexte spécifique, un espace, un événement. L'amygdale a dans un cadre sain une activité faible. Dans un contexte de SSPT, avec la hausse des glucocorticoïdes, l'hippocampe a une activité faible contrairement à l'amygdale qui s'active fortement. Il y a une inversion de l'activité normale de ces structures. Avec cette baisse d'activité hippocampique, le sujet n'est plus à même de reconnaître le bon

contexte, et ne peut plus avoir une réaction de peur seulement dans les situations qui peuvent s'y prêter. (69)

- **Rôle du noyau du raphé (ou DRN)**

Les noyaux du raphé, appartiennent au système sérotoninergique. Ils sont impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil, dans le maintien de la vigilance et la concentration. Ils ont également une fonction dans la régulation de l'humeur, des comportements sociaux et dans la gestion de l'anxiété.

- **Rôle du cortex préfrontal médian (ou mPFC)**

Le cortex préfrontal médian joue un rôle central dans la régulation émotionnelle et la modulation attentionnelle, en réaction à des stimuli aussi bien positifs que négatifs. La stimulation du cortex préfrontal médian va inhiber les neurones du noyau basolatéral de l'amygdale. Un des rôles du cortex préfrontal médian pourrait être le contrôle de l'anxiété dans le cas de situations menaçantes.

Dans les cas de SSPT, on observe une diminution de son volume et une baisse de son activité. Ces modifications anatomiques seraient selon les études, une conséquence du stress chronique lié à un événement traumatique. Les données de neuroimagerie montrent également une hypoactivité du cortex préfrontal lors d'actions impliquant des stimuli négatifs. De même, la représentation de soi, et le sentiment d'identité des patients atteints de SSPT, sont altérés et cela se traduit par une activation réduite de ce cortex préfrontal médian. (70)

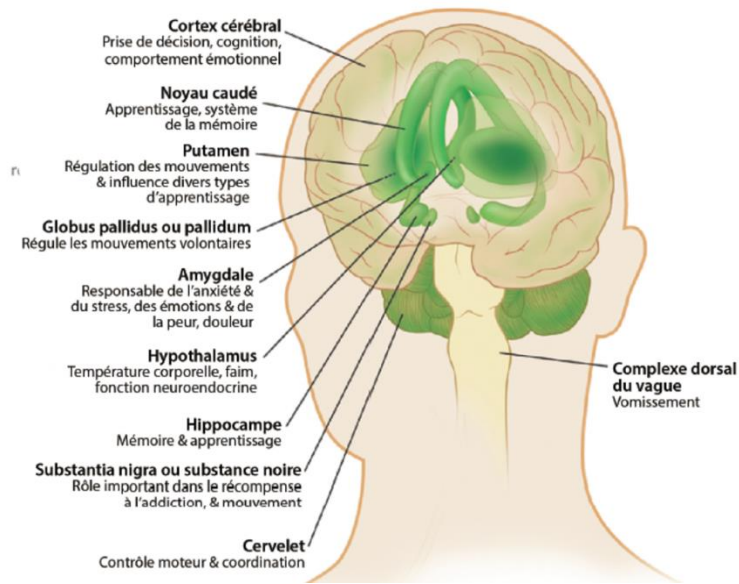


Figure 22 : rôles des différents éléments composant le SNC (source : Utilisation médicale du cannabis PAIN vol.1)

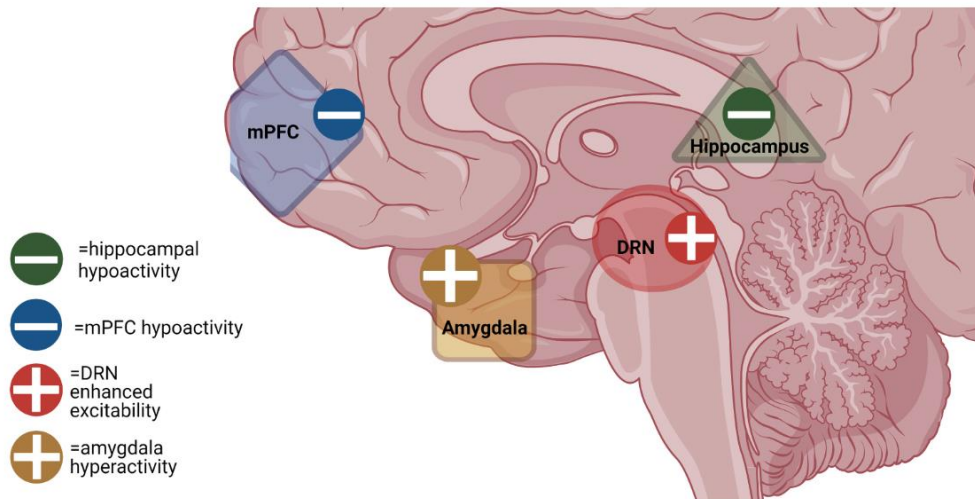


Figure 23 : activité perturbée des éléments cérébraux dans le cas d'un SSPT (76)

On constate dans les cas de SSPT, un dysfonctionnement de l'ordre fonctionnel avec l'amygdale qui devient hypercative, pendant que le mPFC et l'hippocampe deviennent hypoactifs. Le noyau du raphé (DRN) quant à lui devient plus facilement excitable. De plus, il est aussi constaté une



réduction des volumes de l'hippocampe, de l'amygdale et du mPFC. Il y a un dérèglement du réseau de la peur dans le contexte de stress post traumatique. Il est associé à des manifestations structurelles et fonctionnelles importantes de l'amygdale, de l'hippocampe, du mPFC et du DRN. Les rappels de faits traumatisants, entraînent une activité excessive de l'amygdale que l'action inhibitrice du mPFC hypoactif ne peut plus contrôler convenablement.

Au cours d'études menées sur des souris, on remarque que le circuit hippocampe-amygdale dysfonctionne avec une réorganisation de l'activité cérébrale. En temps normal, dans une situation de menace, l'hippocampe est en forte activité alors que celle de l'amygdale est faible. Dans les cas de SSPT, c'est l'inverse, avec une activité accrue de l'amygdale, où le sujet présente une réponse exagérée due à la mémoire émotionnelle. Cela s'accompagne aussi d'une faible activité de l'hippocampe, qui régit la mémoire déclarative, ainsi qu'une baisse de son volume (71), qui mène à la situation où le sujet n'arrive plus à reconnaître le bon contexte et ne réagit pas comme il le ferait en temps normal. (69)(63)

### **3. L'apport du CBD dans la thérapie du syndrome de stress post traumatique**

Les études sur le système endocannabinoïde et son utilité dans le SSPT, montrent une meilleure tolérance au traitement et une meilleure observance par rapport aux traitements antidépresseurs prescrits habituellement.

Le système endoCB est essentiel pour la régulation du comportement émotionnel et dans les processus synaptiques impliqués dans l'apprentissage et les réponses émotionnelles, tout particulièrement pour le traitement des expériences traumatisantes.

Les études ayant débuté sur l'animal, les bons résultats de tolérances sur l'Homme ont permis de classer le CBD comme une nouvelle possibilité dans les traitements du SSPT.

#### **4. Le rôle des endocannabinoïdes dans les états de stress**

Les endocannabinoïdes, tels que l'AEA et le 2-AG, sont des neuromodulateurs lipidiques se liant aux récepteurs CB1 et CB2 réduisant ainsi la libération de neurotransmetteurs par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Le FAAH (fatty acid amide hydrolase ou hydrolase des amides d'acides gras) inhibe la signalisation de l'AEA par une action d'hydrolyse, tandis que la monoacylglycérol lipase limite celle de 2-AG. Le récepteur CB1, FAAH et l'AEA sont retrouvés au niveau de l'amygdale basolatérale, l'hippocampe le PFC et DRN. Ce sont tous des acteurs majeurs impliqués dans les mécanismes liés au SSPT.

Les patients atteints du SSPT présentent des déficits d'expression de CB1R ainsi que d'AEA du fait d'une expression de FAAH plus élevée que la normale. De plus un comportement anxieux a été retrouvé chez des souris knock-out CB1R, ce qui appuie son rôle dans les mécanismes de stress. (72).

#### **5. Mécanismes d'action du CBD dans les troubles de stress post traumatique**

Le CBD est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A et agoniste des canaux TRPV1, mais présente une faible affinité pour les récepteurs CB1. L'action du CBD psychoactive s'observe par l'activation du récepteur 5-HT1A entraînant une modulation de la signalisation de la sérotonine. Il agit également sur la potentialisation des effets des endocannabinoïdes par son action sur certaines cibles moléculaires comme la FAAH.

Le CBD a un pouvoir d'inhibition de l'activité de FAAH, ce qui conduit à l'activation de CB1R par l'AEA qui peut ainsi s'y fixer et ne pas être dégradée. Le CBD se fixe également au niveau d'une protéine de liaison aux acides gras, FABP. En occupant le même site de liaison sur cette FABP que l'AEA, le CBD empêche le transfert par cette FABP, de l'AEA à la FAAH et empêche donc la

dégradation de l'AEA (73). Le CBD présente par ce mécanisme un rôle indirect dans la potentialisation de la signalisation du récepteur CB1. (73)

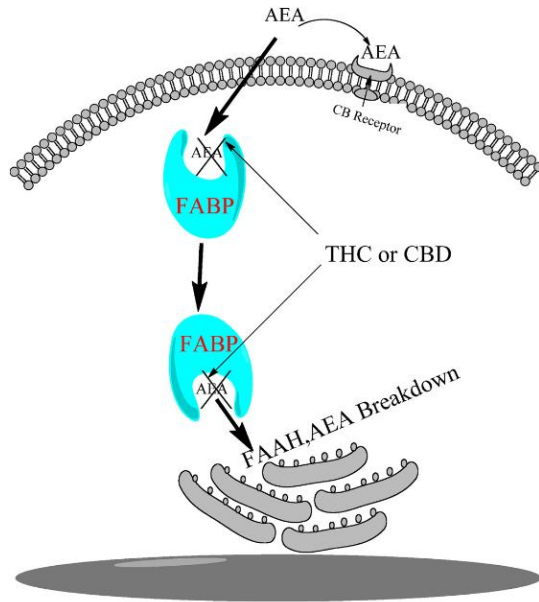


Figure 24: Rôle de FABP dans le transfert d'AEA (73)

On remarque dans certaines études un comportement anxieux chez les souris knock-out 5-HT1AR (74), ce qui confirme la nécessité de cibler les observations sur les voies de signalisation empruntées par l'AEA, CB1R et 5-HT1AR.

Plusieurs mécanismes du CBD, aigus et chroniques, ont été étudiés dans la réduction des symptômes liés au SSPT.

## 5.1 Mécanismes aigus

Des études ont suggéré que le CBD pouvait atténuer les symptômes du SSPT par réduction de l'hyperactivité de l'amygdale. Les messages entre le DRN et l'amygdale permettent l'acquisition de la mémoire de la peur, et ces projections du DRN sur l'amygdale basolatérale nécessitent comme neurotransmetteur la sérotonine (5-HT<sub>1A</sub>) pour l'étape de consolidation de cette mémoire de peur. Le CBD peut limiter les symptômes, par la réduction de l'activité sérotoninergique entre le DRN et l'amygdale. (75)

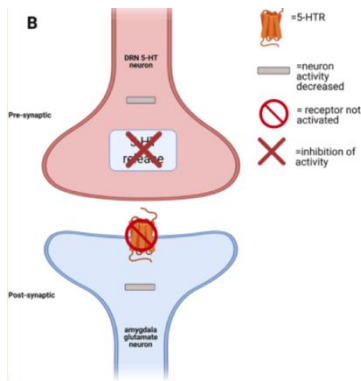
L'administration d'antagonistes des récepteurs du glutamate au niveau de l'amygdale réduit aussi les réactions de sursaut dans des études animales chez le rongeur. Le CBD peut réduire ces réactions de sursaut également en passant par l'inhibition de la libération de glutamate exciteur au niveau des neurones de l'amygdale via l'AEA. (76)

### 5.1.1 Premier mécanisme aigu

Le CBD module l'activité des récepteurs au 5-HT<sub>1A</sub> sur les projections sérotoninergiques du DRN vers l'amygdale, ce qui limite l'excitation de cette dernière par la réduction de libération de sérotonine en provenance du DRN. (77)

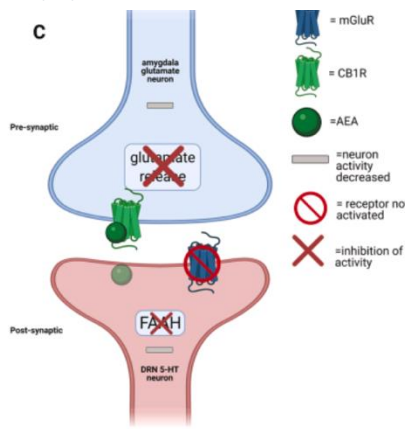
Le CBD potentialise également la signalisation endocannabinoïde au niveau synaptique entre l'amygdale basale et le DRN, ce qui permet aussi de réduire l'excitabilité du DRN. Il y a donc une régulation inhibitrice bidirectionnelle entre l'amygdale et le DRN par le cannabidiol.

Cela permet de limiter l'anxiété dans les cas de ré expérience, et cela permet ainsi de restaurer progressivement le contrôle inhibiteur du mPFC sur l'amygdale. Le mPFC étant hypoactif, le fait de réduire l'excitation de l'amygdale, lui permet d'avoir un meilleur contrôle sur celle-ci, en réduisant l'écart d'activité entre le mPFC et l'amygdale.



Le CBD par son effet aigu active via sa fonction agoniste, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du DRN. Cela permet de réduire l'excitation du DRN et sa libération sérotoninergique vers l'amygdale, ce qui réduit *in fine* l'activité glutaminergique excitatrice de l'amygdale.

Figure 25 : mécanisme de réduction de l'activité glutaminergique de l'amygdale (75)



Dans le DRN, le CBD inhibe FAAH (à l'origine de la dégradation d'AEA) dans les neurones 5-HT. L'AEA est ainsi libérée des neurones DRN 5-HT vers l'entrée de l'amygdale, ce qui inhibe la libération de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate). On assiste ainsi également à une réduction de l'activité excitatrice de l'amygdale sur le DRN, et donc à une chute de l'excitabilité commune aux deux structures.

Figure 26 : mécanisme d'action du CBD sur FAAH et AEA (75)

L'excitation de l'amygdale basale par le DRN pendant le conditionnement de la peur, favorise l'acquisition de la mémoire de peur associative chez l'animal. Le CBD permet une inhibition de cette consolidation de mémoire de peur, via l'inhibition médiée par 5-HT<sub>1A</sub>R sur la libération par le DRN de 5-HT sur les neurones glutaminergiques de l'amygdale basale, limitant donc son excitation.

L'amygdale basolatérale participe également à l'acquisition de la mémoire de peur associative. Le CBD, par la réduction d'activité entre l'amygdale basolatérale et le DRN, empêche cette mémorisation de peur. (78) Le CBD peut également réduire les comportements anxieux par l'inhibition de libération sérotoninergique excitatrice des neurones de DRN dans l'amygdale centrale.

L'effet inhibiteur du CBD sur les circuits entre le DRN et l'amygdale basolatérale, basale et même centrale permettrait d'inhiber l'acquisition de la mémoire de peur présente dans le SSPT.

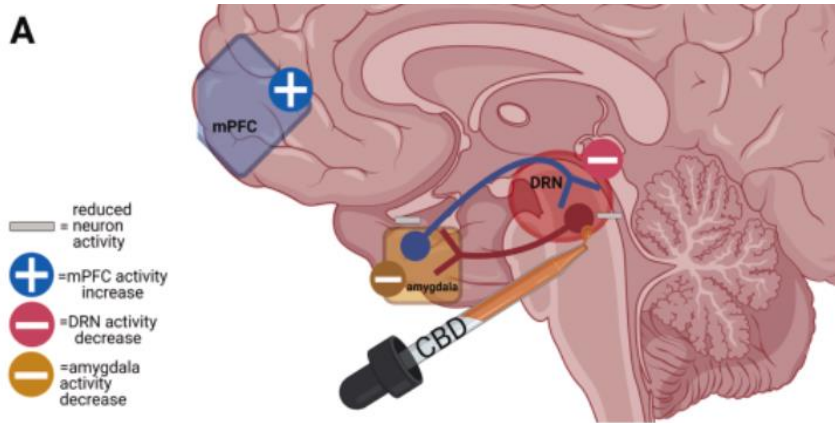


Figure 27 : mécanisme d'action du CBD sur les récepteurs sérotoninergiques (75)

L'administration de CBD sur 5-HT<sub>1A</sub>R inhibe de manière temporaire la libération de 5-HT par les neurones du DRN. Cela réduit l'hyperexcitabilité du DRN et ainsi de l'amygdale qui permet *in fine*, un meilleur contrôle régulateur du mPFC sur l'amygdale par réduction de l'écart d'activité.

### 5.1.2 Deuxième mécanisme aigu

La libération d'AEA par les neurones du DRN, permet d'avoir une activité normale au sein du DRN. Elle permet aussi à ce niveau, un contrôle sur les interneurons GABAergiques inhibiteurs du DRN, qui empêche une inhibition excessive par le GABA qui rendrait le DRN hypoactif.

La médiation par le CBD de la libération d'AEA des neurones DRN est aussi importante dans la réduction de l'excitabilité du DRN. La réduction des réponses de peur est liée à la diminution de la reconsolidation de la mémoire de peur dépendant de la signalisation de l'AEA et de l'activation de CB<sub>1</sub>R au sein de l'amygdale et de l'hippocampe.

Le CBD réduit donc la pression exercée sur mPFC, via la réduction de l'excitabilité amygdalienne et permet un contrôle inhibiteur du signal de peur via l'activation de 5-HT<sub>1A</sub>R.

Une meilleure signalisation de l'AEA, restaure l'activité normale du DRN et de l'amygdale via l'activation de CB1R. Le CBD par la régulation des messages entre le DRN et l'amygdale, empêche la consolidation de la mémoire de peur par l'amygdale. Cela permet d'entrevoir une extinction de la peur plus forte lors d'un usage chronique de la molécule de CBD. (79)

## **5.2. Mécanismes chroniques**

L'effet aigu du CBD permet de réduire l'anxiété et limiter l'expression de la mémoire de peur. Un effet chronique du CBD est quant à lui crucial pour restaurer de manière permanente, le contrôle inhibiteur du mPFC sur l'amygdale. Il est aussi important pour favoriser la consolidation de la mémoire d'extinction de la peur cette fois-ci.

Dans des études réalisées sur des rongeurs, l'effet aigu montrait que le CBD permettait de réduire la libération excessive de sérotonine du DRN sur l'amygdale par agonisme sur les récepteurs 5-HT1A. L'effet chronique cible spécifiquement les circuits reliant le DRN et le mPFC pour traiter le SSPT. L'effet aigu permet de réduire l'expression de mémoire de peur et l'anxiété, alors que l'effet chronique permet lui de consolider, la mémoire d'extinction et de rétablir le rôle inhibiteur et régulateur du mPFC.

L'effet anxiolytique observé pour le CBD, serait dû à la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT1A qui serait à l'origine d'une libération retardée de sérotonine (80). Cette libération retardée, peut servir dans les circuits entre le DRN et le mPFC, permettant de rétablir l'activité normale de ce dernier qui se retrouve hypoactif dans le SSPT.

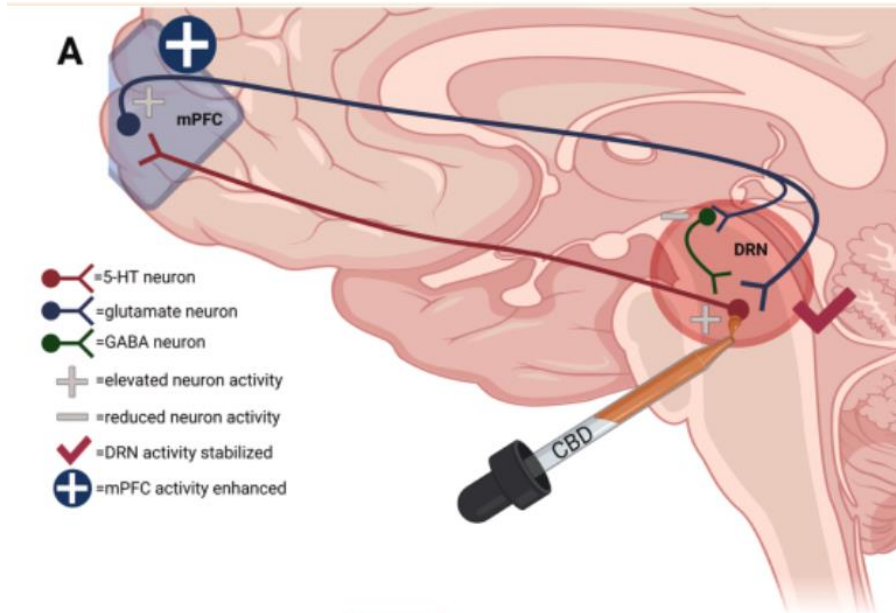


Figure 28 : mécanisme de signalisation bidirectionnelle entre le mPFC et le noyau du raphé (75)

Les interactions entre le DRN et le mPFC sont favorisées par l'administration de CBD de manière chronique. Cela restaure une activité du mPFC normale, grâce au DRN qui libère plus de sérotonine pour exciter le mPFC. Dans l'autre sens, les neurones de glutamate excitateurs du mPFC excitent les neurones DRN 5-HT, avec des circuits de régulation passant par l'AEA pour assurer une stabilité. L'AEA est libéré par les neurones DRN 5-HT vers les interneurones GABAergiques du DRN, ce qui réduit l'activité inhibitrice du GABA et assure une excitation minimale et stable ainsi que le maintien de la libération de sérotonine vers le mPFC. D'une autre manière, un rétrocontrôle négatif intervient aussi au niveau des interneurones glutaminergiques, évitant une surexcitation au glutamate du DRN provenant du mPFC. L'ensemble de ces mécanismes permet de réguler et d'assurer le rôle inhibiteur du mPFC, tout en gardant une balance sur l'activité du DRN et du mPFC ce qui participe *in fine* à l'extinction de la peur.

Les interneurones glutaminergiques et GABAergiques de la mPFC expriment CB1R. L'hypoactivité de mPFC que l'on retrouve dans les cas de SSPT, pourrait être résolue par l'inhibition de la libération de GABA médiée par l'AEA. La baisse de libération de GABA au sein du DRN, maintient une activité forte au sein de ce DRN qui assure une stimulation sérotoninergique du mPFC.



Le mécanisme chronique du CBD, au niveau de la synapse au glutamate DRN 5-HT et mPFC potentialise l'activité du mPFC permettant de restaurer son contrôle inhibiteur. Le DRN libère du 5-HT, ce qui excite mPFC qui lui-même libère du glutamate excitateur vers le DRN.

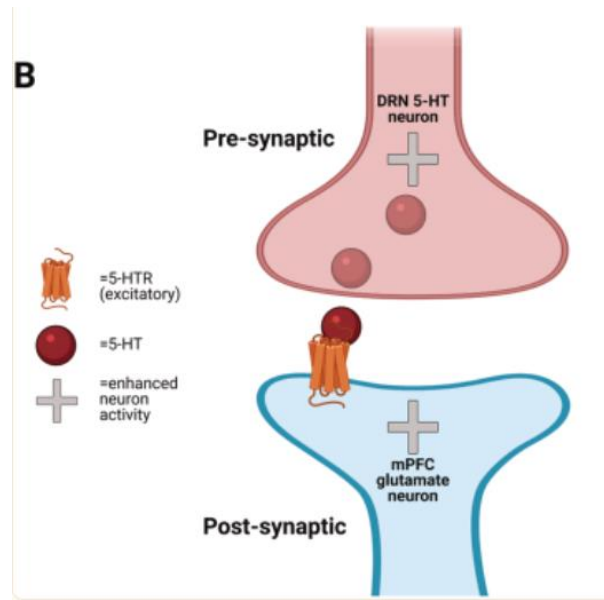


Figure 29 : mécanisme de signalisation sérotoninergique du mPFC et du noyau raphe (75)

L'entrée de glutamate du mPFC au niveau du neurone DRN 5-HT apporte une excitation au DRN. L'AEA, grâce à l'inhibition de sa dégradation par FAAH, permet la régulation de la libération de glutamate pour éviter une hyperactivité au sein du DRN via un rétrocontrôle négatif. La disponibilité de l'AEA est dépendante de l'administration de CBD au niveau du DRN et par son action inhibitrice sur FAAH.

Cela est appuyé par une étude qui lors de l'administration d'un inhibiteur de FAAH au niveau du DRN, montre un déclenchement des neurones à 5-HT et un agonisme de AEA pour CB1R via l'inhibition de son hydrolyse par FAAH. (81)

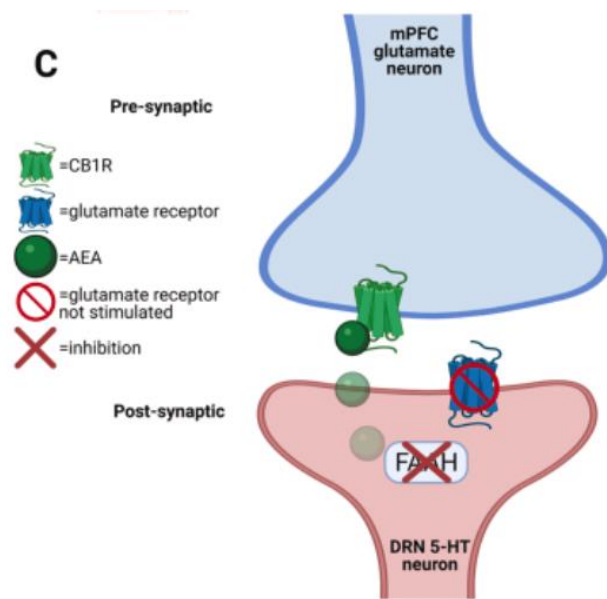


Figure 30 : système de transmission d'AEA entre mPFC et le DRN (75)

### Essai clinique appuyant les mécanismes du cannabidiol

Des volontaires sains ont reçu une dose d'inhibiteur de FAAH (81). Cela a montré une hausse des taux d'AEA de base, un effet négatif réduit et une mémoire d'extinction améliorée dès le premier jour. Les inhibiteurs de FAAH rétablissent une activité entre mPFC et l'amygdale normale.

Le CBD via un mécanisme similaire pourrait faciliter l'extinction de peur. La durée devra sûrement être plus longue et adaptée à l'écart d'activité présente entre l'amygdale et le mPFC et en fonction des patients concernés. Il a été constaté que le CBD a altéré la consolidation de souvenirs de peur nouveaux et anciens, ce qui suggère que l'inhibition de FAAH est un élément essentiel du mécanisme d'action du CBD.

Ces études confirment l'efficacité du CBD dans la normalisation de l'activité du réseau de peur et du circuit corticoraphe, ainsi que dans l'extinction de la peur plutôt que dans la consolidation de la mémoire de la peur.

## C. Des indications à fort potentiel du cannabidiol

### 1. Utilisations du cannabidiol dans le sevrage au cannabis (THC)

Le cannabis (à forte teneur en THC ici) est la deuxième substance la plus fumée dans le monde après le tabac et fait l'objet de nombreux abus. C'est aussi la drogue la plus consommée au niveau mondial. Les concentrations en THC consommé ont doublé au cours de la dernière décennie, avec des taux de CBD de plus en plus faibles. Ces forts taux de THC dans le cannabis, peuvent conduire à des troubles liés à l'usage du cannabis, avec des perturbations des relations sociales, professionnelles et créer des problèmes de santé mentale. On retrouve une altération des capacités cognitives et de la coordination, de l'euphorie, des risques de dépression, de psychose et de dépendance et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brusque. (82)

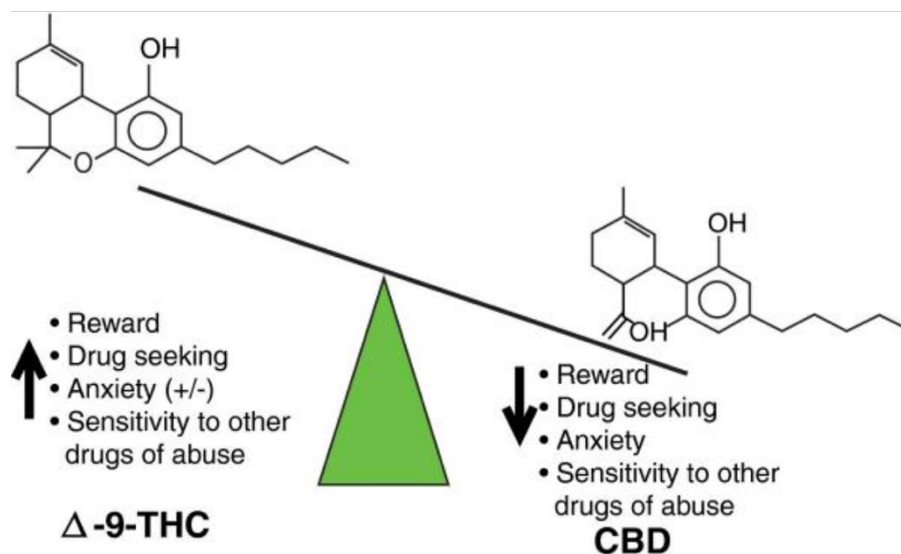


Figure 31 : opposition des effets concernant l'addiction du THC et CBD (88)

Contrairement au THC qui est gratifiant et favorise la consommation de drogue, le CBD a une faible propriété hédonique et inhibe la recherche de drogue.

## 1.1 Généralités et déroulement de l'étude

Une étude britannique de phase IIa (83) a été réalisée avec des participants répondant aux critères DSM-5 lié au trouble de la consommation de cannabis, de niveau modéré au minimum ayant la volonté d'arrêt de la consommation et ayant l'intention de la faire dans le mois suivant. Les sujets étaient âgés de 16 à 60 ans avec nécessité de présenter un test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer. La sélection des patients s'est faite sur des individus ayant au moins fait une tentative d'arrêt par le passé et devant présenter un échantillon d'urine positif au THC-COOH.

Les critères d'exclusion incluent le fait d'être enceinte, d'avoir une allergie au CBD, à la cellulose microcristalline ou à la gélatine, l'utilisation de médicaments psychotropes avant et pendant la durée de l'étude, l'utilisation de drogues illicites plus de deux fois dans le mois ou la non-déclaration de consommation de drogues, le tout contrôlé lors de dépistages urinaires.

Après une préselection par entretiens téléphoniques, une visite a permis d'évaluer de l'admissibilité des participants. Suite à cette visite, les participants inclus débutent le processus de tentative d'arrêt du cannabis.

Dans cette étude en **double aveugle**, les participants se voient administrer des doses de CBD de 200 mg, 400 mg, 800 mg ou un placebo. Les participants ont pris deux gélules et ce deux fois par jour. L'objectif est de déterminer les doses les plus efficaces induisant une réduction de la consommation de cannabis, sans effet toxique.

Les **critères principaux d'évaluation** étaient le suivi de la consommation de cannabis, telle que mesurée dans les urines (via les concentrations de THC-COOH) et par auto-déclaration (en nombre de jours d'abstinence de cannabis par semaine).

Les **critères d'évaluation secondaires** concernaient le suivi de la consommation d'autres substances comme le tabac (en nombre de cigarettes fumées) et l'alcool (en volume d'alcool). Cela concernait aussi la qualité du sommeil (par l'indice de qualité de sommeil de Pittsburgh),

l'anxiété (indice de Beck Anxiety Inventory) et la dépression (indice de Beck Depression Inventory).

Des tests cognitifs, biologiques et physiologiques ont été réalisés afin d'évaluer l'impact potentiel de ce sevrage au THC sur le fonctionnement de l'organisme et le bien être des patients. Les patients ont été mis au courant des éventuels effets que ce sevrage pouvait avoir sur eux, et un classement de leurs ressentis a été établi par un questionnaire en les classant de faibles à sévères selon l'impact sur leur quotidien.

Le produit utilisé est du CBD synthétique pur à 99,9% produit au Royaume Uni par la société STI Pharmaceuticals. Le produit se présente sous la forme de gélules de gélatine de taille 2.

#### **Déroulement de l'étude :**

Le recrutement des patients a eu lieu via des forums, des dépliants et sites web. Des entretiens motivationnels (6 au total) en début et au cours de l'étude ont eu lieu. Une fois l'étude lancée, des SMS sont envoyés aux patients deux fois par jour pour leur rappeler de prendre les gélules.

A la semaine 0, les patients se sont engagés à réduire leur consommation de cannabis (THC). Des visites hebdomadaires ont eu lieu de la semaine 1 à 4. Une visite a de nouveau eu lieu lors des semaines 6, 12 et 16 avec des appels téléphoniques réalisés lors des semaines 8, 20 et 24.

Sur l'étude, 82 participants ont été randomisés, et 94% d'entre eux sont allés au bout de l'étude. Il a été relevé une observance à 70% des médicaments chaque semaine, et une participation à tous les rendez-vous de suivi.

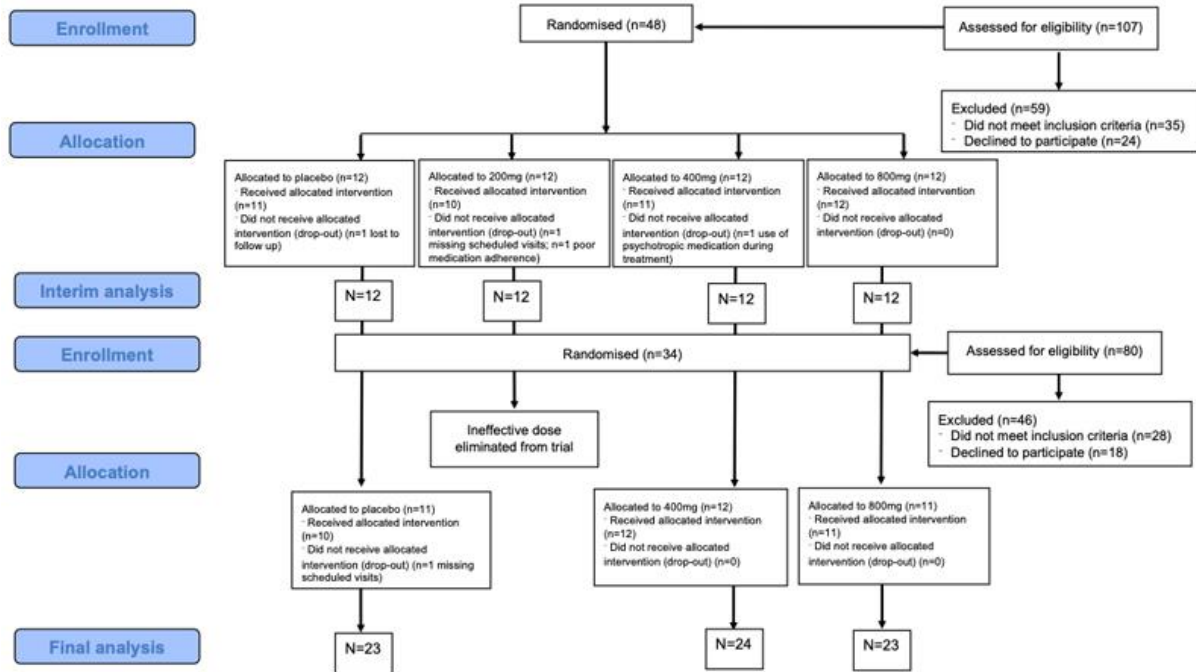


Figure 32 : diagramme du déroulement complet de l'étude (83)

Ce diagramme décrit le déroulement de l'étude : de l'inscription, de l'attribution et de l'analyse aux étapes intermédiaires et finales de l'essai.

Tableau 13: caractéristiques des patients de l'étude de phase IIa (83)

	Placebo	200mg CBD	400mg CBD	800mg CBD
Age	24.87 (18.55, 43.35)	27.33 (19.28, 39.08)	26.58 (19.15, 41.25)	27.43 (19.00, 36.90)
Sex (%male, male/female)	73.91%, 17/6	75.00%, 9/3	70.83%, 17/7	69.57%, 16/7
DSM-5 CUD symptoms at screening assessment	8.61 (7.63, 9.58)	8.67 (7.63, 9.70)	9.00 (8.29, 9.71)	8.48 (7.39, 9.57)

Dans la première phase de l'étude, 48 participants ont été distribués de la façon suivante avec N=12 dans les groupes placebo, « 200mg », « 400 mg » et « 800 mg » de CBD.

## **1.2 Résultats de l'étude**

### **1.2.1 Résultats intermédiaires**

- Les doses des groupes « 400 mg » et « 800 mg » ont présenté de meilleurs résultats que le groupe placebo en termes de concentrations de THC-COOH urinaires, reflétant une baisse de la consommation de cannabis.
- Pour le nombre de jours d'abstinence de cannabis, le groupe « 400 mg » a présenté de meilleurs résultats que le groupe placebo.

A cette étape de l'étude, le groupe « 200 mg » a été retiré de l'analyse et aucun participant de groupe n'a été affecté dans un autre groupe pour éviter de fausser les résultats de l'étude. Cette dose de CBD ne conduisait ni à une réduction des taux urinaires de cannabis, ni à une augmentation des jours d'abstinence de consommation de cannabis pour les participants par rapport au groupe placebo.

### **1.2.2 Résultats finaux**

Lors de cette étape, 34 nouveaux participants ont intégré l'étude, avec ainsi pour cette étape un nombre total de 70 individus. La répartition s'est faite au sein de 3 groupes : le groupe placebo (N =23), le groupe « 400 mg » (N=24) et enfin le groupe « 800 mg » (N=23).

- Lors de la deuxième phase, le groupe « 400 mg » a vu par rapport au groupe placebo une diminution des concentrations de THC-COOH urinaires de -94,21 ng/ml et une augmentation de l'abstinence de 0,48 jour par semaine.
- Pour le groupe « 800 mg », la baisse des taux de THC-COOH est de -72,02 ng/ml et une augmentation de 0,27 jour d'abstinence de consommation de cannabis a été rapportée.

## Final analysis

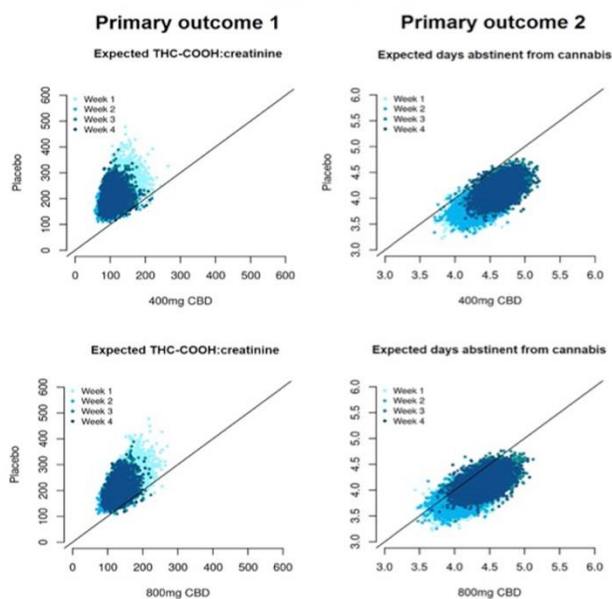


Figure 33 : résultats d'étude des groupes "400mg" "800mg" et placebo (83)

Pour les **critères secondaires**, les participants du groupe « 400 mg » ont réduit leur consommation de cigarettes par semaine à -5,04 cigarettes pendant le traitement et à -1,32 jusqu'au suivi final. La qualité de sommeil a vu son indice augmenter de 0,84 pendant le traitement et de 0,55 jusqu'au suivi final (indiquant une moins bonne qualité de sommeil après la prise de CBD par rapport au placebo).

Pour le groupe « 800 mg » la réduction du nombre de cigarettes fumées ainsi que l'échelle de sevrage du cannabis ont été de -1,26 cigarettes pendant le traitement et de -2,5 jusqu'au suivi final. En ce qui concerne l'anxiété, selon l'échelle Beck Anxiety Inventory, on constate une baisse de l'indice de 1,29 pendant le traitement et de 0,52 jusqu'à la fin de l'étude montrant une réduction de l'anxiété grâce au CBD.

Au cours de l'étude aucun effet indésirable grave n'est survenu, et aucun n'a conduit à l'arrêt de l'étude pour les participants.



### **1.2.3 Conclusions de l'étude**

Cette étude fut le premier essai clinique randomisé utilisant du CBD dans le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis.

Les effets des doses testées suggèrent une courbe dose réponse en U inversé. Le groupe du dosage à 200 mg, a été éliminé rapidement lors de la première étape de l'étude, avec des résultats qualifiant ce dosage d'inefficace. Le dosage à 400 mg présentait quant à lui de meilleurs résultats globaux par rapport au dosage de 800 mg.

Des doses situées entre 400 mg et 800 mg pourraient donc présenter une réelle utilité dans le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis. Des doses supérieures à 800 mg ne seraient cependant pas source de meilleurs résultats, et pourraient même s'avérer contre productives du côté des effets indésirables.

Les doses utilisées au cours de l'étude sont nettement supérieures à celles retrouvées dans les produits vendus sans ordonnance sur le marché pour lesquels aucune étude fiable ne garantit de résultats pour le moment.

## **2. Autres utilisations du cannabidiol en cours de recherche**

Des recherches sont encore en cours, et les résultats de celles -ci ne paraîtront que d'ici un ou deux ans encore comme celle sur le stress post traumatique de l'université d'Austin au Texas (84). Des chercheurs se sont lancés dans des études poussées dans plusieurs domaines.

### **2.1 Recherches dans le cancer du sein**

Certaines recherches ont montré des améliorations dans les processus de blocage de la profération de cellules cancéreuses et dans les mécanismes de néovascularisation tumorale lors de l'administration de CBD. Ces études sur des modèles animaux montrent un fort potentiel

thérapeutique en attendant les données chez l'Homme. Pour le moment l'usage de cannabinoïdes est surtout dédié à la réduction des symptômes accompagnant les séances de chimiothérapie et radiothérapie en clinique, dans le but de réduire les nausées et vomissements provoqués par ces traitements. (85)

Dans le cancer du sein notamment, des essais ont pu démontrer une efficacité dans l'action de l'induction de l'apoptose de cellules cancéreuses. Son action passerait par l'inhibition de la signalisation mTOR, par l'amélioration de la génération de ROS (Reactive Oxygen Species) et un équilibre complexe entre l'autophagie et l'apoptose induite par les mitochondries. (86)

## **2.2 Recherches dans la sclérose en plaques**

Le CBD possède de puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Dans des modèles viraux de la Sclérose en plaques, des chercheurs ont commencé à montrer le potentiel du CBD dans cette maladie démyélinisante et dans d'autres formes de maladies inflammatoires. Le CBD, selon les résultats de l'étude, a des actions immunorégulatrices bénéfiques dans cette pathologie. Il diminue la transmigration des leucocytes sanguins et régule à la baisse l'expression des VCAM-1 (protéine d'adhésion) et des chimiokines et diminue l'activation des cellules microgliales aux premiers stades de la maladie. La réduction de libération de cytokines diminue l'action des cellules immunitaires qui aggravent le processus inflammatoire et conduisent à une destruction progressive de la gaine de myéline. Sur le long terme, le CBD améliorerait les troubles liés aux déficits moteurs de la SEP. De plus, un mécanisme impliquant de nouveau les récepteurs à l'adénosine, ici les A2A, a été observé et montrerait le rôle du CBD dans la réduction d'activité de VCAM-1, définissant un nouveau mode d'action dans le processus neuro-inflammatoire de la SEP. (87) D'autres mécanismes du CBD sont étudiés, notamment ceux impliqués dans la réduction des conductions des signaux douloureux à l'origine des douleurs neuropathiques, de la diminution de la transmission glutaminergique et dans les mécanismes induisant la spasticité, souvent retrouvés dans cette maladie.

### 2.3 Recherches dans le sevrage aux opioïdes

Une étude sur l'Homme, faisant suite à de nombreuses études sur des rats, a montré les mêmes résultats que ces dernières. A savoir, que la prise de CBD induisait une diminution du craving, c'est-à-dire le désir intense de consommer une substance(88)(89), chez les personnes dépendantes aux opioïdes. Ce craving est un symptôme central de la toxicomanie. Il a été stimulé dans l'étude par le visionnage de vidéos neutres et de vidéos faisant référence à l'héroïne. Les effets du CBD se prolongeraient même après une exposition aigue jusqu'à sept jours selon les résultats.

Les effets du CBD ont aussi été observés dans le contexte de réduction de l'anxiété chez les patients héroïnomanes de l'étude. (89)

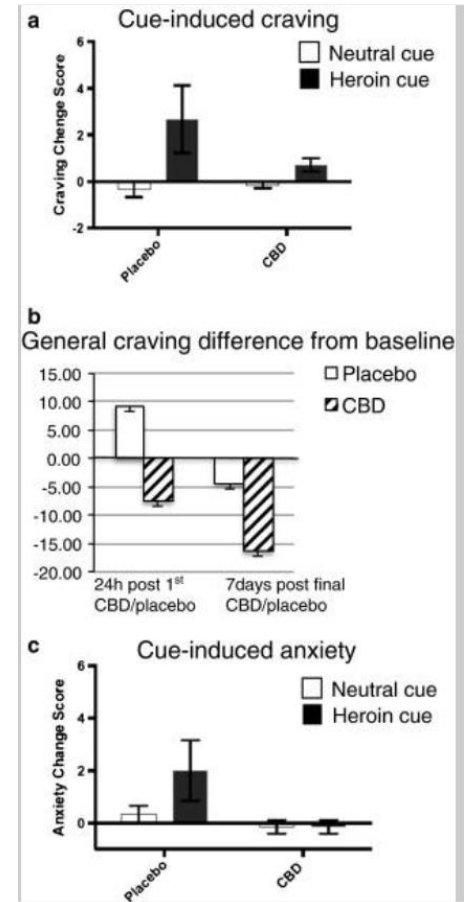


Figure 34 : résultats d'étude dans le sevrage aux opioïdes, CBD versus placebo (89)

D'après les résultats, on constate une atténuation de l'état de manque induit par le signal vidéo lors de la prise de CBD par rapport au placebo (a). Le craving général a eu tendance à diminuer 24h après une seule exposition au CBD par rapport au placebo. Cela s'est amplifié sept jours après avec une administration trois fois par jour de CBD (b). L'anxiété induite par la vision faisant référence à l'héroïne, a également été atténuée et ce une heure seulement après l'administration de CBD par rapport à l'administration d'un placebo (c).

## **2.4 Recherches sur le potentiel de neuroprotection du cannabidiol**

Certaines propriétés anti inflammatoires et anti oxydantes ont été démontrées dans l'utilisation du CBD, avec l'observation d'une réduction de la perte de volume hippocampique notamment chez les consommateurs de THC. (90) De cette constatation, découle le potentiel de cette molécule dans les cas de schizophrénie, de maladie d'Alzheimer et Parkinson. Dans le cas de patients souffrant de schizophrénie, en complément de traitement antipsychotiques, des effets significatifs à la fois sur les symptômes psychotiques positifs et sur les impressions d'amélioration notamment de la gravité de la maladie par l'équipe soignante ont été relevés. (91)

## **2.5 Études d'efficacité du cannabidiol dans l'arthrose en clinique vétérinaire**

Des chercheurs se sont intéressés aux effets d'une administration de CBD dans une population de vingt grands chiens souffrants d'arthrose prouvée cliniquement. Dans cette étude randomisée en double aveugle, certains chiens ont reçu un placebo à base d'huile de noix de coco, d'autres ont reçu du CBD « nu » dosé à 20mg/jour, certains du CBD « nu » à 50mg/jour et pour finir dans un dernier groupe du CBD liposomal, encapsulé, dosé à 20mg/jour. Les résultats se sont basés sur l'indice de douleur chronique d'Helsinki, du point de vue de l'évaluation par les maîtres des animaux et les vétérinaires à J0, J30 et J45 (92).

Les résultats ont montré une diminution de l'indice de douleur chronique d'Helsinki entre le début de l'étude et J30. De plus il a été constaté un maintien de cette amélioration de l'état de l'animal même deux semaines après l'arrêt de la prise de CBD à J45. Une plus forte dose de CBD a apporté un meilleur état chez l'animal. De plus les résultats du CBD liposomal sont un peu meilleurs que pour le CBD « nu », certainement du fait de la plus forte biodisponibilité obtenue par cette formulation.

Ces résultats sont d'après l'étude dus aux mécanismes de réduction de la production de molécules pro inflammatoires, notamment le TNF-alpha, et la production de protéines anti-inflammatoires comme l'Interleukine-10 par exemple. Ces premiers résultats sont encore à étayer par d'autres études, mais ont montré une plus grande efficacité que les anti-

inflammatoires non stéroïdiens utilisés habituellement dans le cas d'arthrose canine comme le kétoprofène ou le piroxicam notamment.

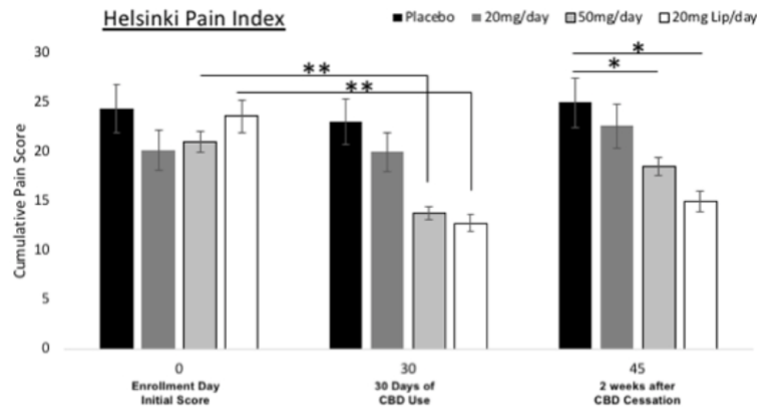


Figure 35 : évolution de l'indice de douleurs dans les différents groupes de chien de l'étude (92)

## D. Le marché du cannabidiol

### 1. Situation et ventes au niveau mondial (93)

Les produits à base de CBD ont vu le nombre de références augmenter, à la fois dans le domaine de la cosmétique et dans le domaine des compléments alimentaires.

La taille du marché de CBD en 2021 s'étendait à près de 2,8 milliards de dollars avec une prévision sur les 5 prochaines années d'une croissance annuelle de 20%. Pour 2022, on estime le marché du CBD à 3,4 milliards de dollars.

L'Amérique du Nord représente 37% des chiffres d'échanges de ce marché, avec le Canada et surtout les États-Unis, qui ont été les précurseurs dans le domaine des produits à base de CBD et dans les dérivés à base de cannabis. Le CBD se retrouve dans d'innombrables produits, dans

l'huile de CBD en gouttes essentiellement mais aussi dans des denrées alimentaires (gâteaux, sodas, eau aromatisée...) qui parfois s'éloignent du but originel du produit.

Pour l'Europe, le marché représente 12% des ventes mondiales avec l'Allemagne et le Royaume Uni en tête. Le marché européen s'élève à près de 400 millions de dollars annuels.

Sur la production mondiale, plusieurs usines ont vu le jour, notamment en Chine qui exporte 90% de ses récoltes aux États-Unis, Pays bas, Allemagne et Royaume Uni notamment.

En Australie, les autorisations et les contrôles sont plus strictes. La vente en ligne et en boutique est interdite, et seule une ordonnance permet de s'en procurer étant donné le statut de « drogue contrôlée » du CBD.

## **2. Législation européenne et française**

Le CBD a été rendu légal en Europe, mais sous certaines conditions qui peuvent varier d'un état à un autre. En Espagne, Croatie, Allemagne, Grèce ou encore en Irlande les taux de THC ne doivent pas dépasser les 0,2% dans les produits à base de CBD vendus.

Un texte adopté par la Politique Agricole Commune (PAC) le 24 novembre 2021 a abouti à plusieurs changements, avec notamment la mise en place de subventions européennes pour la culture de chanvre, un élargissement des variétés de cannabis autorisées et inscrites dans le catalogue officiel et la possibilité de planter du chanvre avec des taux de THC allant maintenant jusqu'à 0,3% (si ce taux est en accord avec les lois nationales en vigueur dans les états de l'UE).  
(94)

En France, ce taux est passé de 0,2% à 0,3% depuis ce texte européen. En Italie il est de 0,6% et de 1% en Suisse par exemple.

Dans d'autres pays, il est encore illégal de consommer du CBD. En Andorre, le CBD ne peut être utilisé qu'en cosmétique, en application externe, avec des plants de chanvre et des produits fabriqués en dehors du pays. (95)

### 3. Situation économique du marché français

En France, 10% des français auraient déjà consommé du CBD, et de nombreuses marques se sont lancées dans ce créneau en pharmacie avec près de 43% des ventes axées sur les denrées alimentaires, 40% en cosmétique et 16% sur les compléments alimentaires sur 12 mois (étude de mars 2021 à mars 2022, *source Moniteurs des pharmacies n°3420 de juin 2022*).

Les produits à base de CBD présentent un potentiel de vente grandissant et sont commercialisés dans les CBD shop (environ 600/700 boutiques en France), chez les buralistes (24000), magasins bio (2700), officines (20543), para pharmacies (750) et en ligne sur des sites qui voient leur nombre croître sans cesse. Ce large éventail de points de vente donne des perspectives d'un chiffre d'affaires de près de 700 millions d'euros potentiels par an selon l'Uivec (Union des industriels pour la valorisation du chanvre). Ces chiffres pourraient monter jusqu'à 630 millions d'euros en 2025 pour la seule part des compléments alimentaires.

Les personnes qui s'intéressent aux produits à base de CBD, recherchent surtout ce type de produits pour ses propriétés bénéfiques sur le sommeil, le stress et l'anxiété et pour son rôle anti-inflammatoire ou encore ses propriétés potentielles de lutte contre certaines addictions.

Cette démocratisation du CBD accompagnée bien souvent par un « effet de mode » et une sous-estimation des effets de la molécule, sans réel contrôle et suivi médical des personnes présentent plusieurs problèmes et risque de santé sur les individus.

#### **4. Le rôle du pharmacien dans la prévention et le conseil apporté aux patients**

Plus de 3000 officines commercialisent déjà des produits à base de CBD.

Au vu des multiples interactions possibles avec certains traitements pris par le patient, le rôle du pharmacien est essentiel dans le cadre du conseil et de la vente des produits contenant du CBD. L'historique du patient et le détail de ses traitements est la clé d'un bon conseil et une garantie pour sa sécurité.

Il existe des interactions avec notamment les antipsychotiques, les antiépileptiques, la méthadone, les anticoagulants et des anticancéreux (létrazole, tamoxifène) qui font de ces produits, de potentiels dangers pour la santé du patient.

En attendant les résultats de l'essai de la délivrance dans les pharmacies en France de cannabis médical, débuté en mars 2021, il est important de porter une attention sur l'usage de cette molécule qu'est le CBD.

Les différentes législations au sein même de l'Europe, peuvent parfois créer un frein aux études sur les bienfaits et les méfaits des molécules issues des plants de cannabis. Si des pays interdisent encore la vente de CBD (comme l'Arménie), certains autres, comme la Grèce, se sont déjà lancés dans la production à grande échelle de Cannabis médical (contenant donc des taux plus élevés de THC). En Grèce, l'état a autorisé dès cette année 2022, la culture et la délivrance sous prescription de cannabis médical. (96)

L'utilité de la molécule, ne doit pas laisser libre cours à une utilisation abusive et très marketée qui présenterait alors une contre-productivité, perdant une partie des intérêts potentiels du produit.

La législation encore floue, évolue petit à petit. Les pharmacies sont autorisées à commercialiser des cosmétiques à base de CBD, si, et seulement si, ces produits respectent les interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif à cette catégorie de produits. Le CBD est



considéré, au niveau réglementaire comme un nouvel ingrédient ou aliment, les compléments alimentaires en contenant doivent être évalués par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Plusieurs dossiers de compléments alimentaires sont en cours d'évaluation, ils doivent en effet ne présenter aucun risque pour la santé et ne pas entraîner de déséquilibre nutritionnel pour pouvoir être vendu.

Un point essentiel dans le rôle du pharmacien est celui de prévenir le patient sur les risques, pour certains produits, de contenir des traces de THC (spectre complet) qui peuvent lors d'un contrôle routier conduire à une infraction au Code de la route.

En surveillant la charte de qualité des produits et en sélectionnant rigoureusement les produits commandés, il est possible de trouver des huiles sans THC (spectre large). Si la vente de CBD se fait en officine, il est donc nécessaire et exigible que la qualité des produits proposés soit en accord avec la déontologie et les valeurs du métier.

## Conclusion

Le cannabidiol, est un domaine de recherche très en vogue chez les chercheurs, preuve en est le nombre croissant d'études parues et actuellement en cours, et n'a pas fini de montrer son potentiel en médecine.

Très proche au niveau moléculaire du THC, il en est bien différent par ses effets et ses applications. De nombreuses études tentent de montrer son efficacité dans des domaines tels que la psychiatrie, la cancérologie ou encore dans la réduction de la douleur dans certaines pathologies chroniques. Le CBD est déjà disponible au niveau clinique pour le traitement d'épilepsies, et d'autres emplois sont en phase de tests pour une future mise sur le marché de médicaments à base de cannabidiol. L'espoir placé dans la molécule, pour l'amélioration de certains troubles non résolus par la médecine actuelle, ou l'apport synergique qu'elle peut fournir aux traitements déjà existants, et à mettre en parallèle avec les risques de mésusage que sa forte disponibilité sur le marché suscite. Aujourd'hui, que ce soit dans des boutiques ayant pignons sur rue, des pharmacies, des bureaux de tabac et surtout via le marché croissant du commerce de CBD en ligne, l'accès à la molécule n'a jamais été aussi simple, et ce depuis sa classification comme non stupéfiante par l'OMS en 2017. Le marketing abondant et les références florissantes de produits contenant du CBD, ne sont pas pour autant à prendre à la légère. Ce marché aux législations assez floues encore selon les pays, va prendre de l'ampleur dans les années à venir. Au stade actuel de la recherche, en termes d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables et de possibilités thérapeutiques, il est essentiel que le système de soins, médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé puissent apporter un conseil avisé sur le sujet.

Le potentiel de cette molécule est grand, il a été mis dans l'ombre du THC et cannabis récréatif à tort durant des années, mais il faudra encore patienter et prendre le recul nécessaire sur certaines utilisations au long terme, pour apprécier ses réels bienfaits et prendre les mesures de précautions nécessaires.

## Bibliographie

1. Cannabaceae famille [Internet]. Conservation Nature. Disponible sur: <https://www.conservation-nature.fr/plantes/cannabaceae/>
2. eFlore cannabis sativa anatomie [Internet]. Tela Botanica. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
3. Paczesny M. Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation. :111.
4. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana) [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l/-fra/1612447522753/1612447718390>
5. ARTICLE\_CBD-et-ses-effets\_FR\_WEB.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/04/ARTICLE\\_CBD-et-ses-effets\\_FR\\_WEB.pdf](https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/04/ARTICLE_CBD-et-ses-effets_FR_WEB.pdf)
6. ARTICLE\_cbd-et-ses-effets\_FR\_WEB.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/04/ARTICLE\\_CBD-et-ses-effets\\_FR\\_WEB.pdf](https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/04/ARTICLE_CBD-et-ses-effets_FR_WEB.pdf)
7. Bowles DW, O'Bryant CL, Camidge DR, Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 juill 2012;83(1):1-10.
8. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci*. 1 oct 2020;25(10):985-1004.
9. Le système endocannabinoïde [Internet]. NORML France. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/le-systeme-endocannabinoïdes/>
10. 171.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>
11. Le petit livre du cannabis médical du Professeur Nicolas Authier.
12. Lodato M. Signalisation lipidique : système endocannabinoïde [Internet]. Oreka Formation. 2020 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.oreka-formation.com/post/signalisation-lipidique-systeme-endocannabinoïde-huile-cbd>
13. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 13 mars 2018;19(3):833.
14. Ben Amar M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. *Drogue Santé Société* [Internet]. 2004;2(2). Disponible sur: <https://www.erudit.org/fr/revues/dss/2004-v2-n2-dss718/008535ar/>
15. À quoi sert le système endocannabinoïde ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoïde>
16. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *MS Médecine Sci*.

2004;20(1):45-53.

17. ARTICLE\_CBD-et-ses-effets\_FR-IS.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/07/ARTICLE\\_CBD-et-ses-effets\\_FR-IS.pdf](https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/07/ARTICLE_CBD-et-ses-effets_FR-IS.pdf)
18. #. Le CBD, des vertus thérapeutiques miracles, vraiment ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-cbd-des-vertus-therapeutiques-miracles-vraiment/43955/>
19. Venkatchalam K, Montell C. TRP Channels. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:387-417.
20. Staton PC, Hatcher JP, Walker DJ, Morrison AD, Shapland EM, Hughes JP, et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain. *Pain.* 30 sept 2008;139(1):225-36.
21. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* juill 2021;36(7):2074-84.
22. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30 août 2018;86:255-61.
23. Chen X, Cowan A, Inan S, Geller EB, Meissler JJ, Rawls SM, et al. Opioid-sparing effects of cannabinoids on morphine analgesia: participation of CB1 and CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* sept 2019;176(17):3378-89.
24. Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, Eger G, Koltai H, Shoval G, et al. The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol.* févr 2020;18(2):87-96.
25. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci* [Internet]. 2018 ;9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334252/>
26. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1344-64.
27. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
28. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
29. download.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.sandoz-pharmaceuticals.ch/de/file/6251/download?token=ixKaRsnz>
30. Épilepsie : traitement [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/epilepsie/traitement>
31. \*Anti-épileptiques : Les Points essentiels [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>
32. Suivi du traitement médicamenteux de l'épilepsie : à quoi penser ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-648/suivi-du-traitement-medicamenteux-de-l-epilepsie-a-quoi-penser>

33. Essais cliniques sur Perte osseuse alvéolaire: effect of sodium valproate on alveolar bone level, effet du lévétiracétam au niveau de l'os alvéolaire, effet du valproate de sodium + lévétiracétam au niveau de l'os alvéolaire, groupe de contrôle - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04262999>
34. Épilepsie et grossesse | EPI Bretagne [Internet]. Disponible sur: <https://www.epibretagne.org/content/%C3%A9pilepsie-et-grossesse>
35. Actualité - Valproate et dérivés : mise à jour des informations sur le risque - ANSM [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derives-mise-a-jour-des-informations-sur-le-risque>
36. Ożarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 21 avr 2021;22(9):4294.
37. LA DÉCOUVERTE DU RÉCEPTEUR CB3 POURRAIT SIGNIFIER D'ÉNORMES PROGRÈS MÉDICAUX [Internet]. Nature&Terpènes Shop CBD chanvre france.. Disponible sur: <https://natureterpenescbd.fr/blogs/infos/la-decouverte-du-recepteur-cb3-pourrait-signifier-d-enormes-progres-medicaux>
38. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect.* 9 nov 2020;8(6):e00682.
39. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* oct 2001;134(4):845-52.
40. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1479-94.
41. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Di Marzo V, Whalley BJ. Anticonvulsive Properties of Cannabidiol in a Model of Generalized Seizure Are Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Dependent. *Cannabis Cannabinoid Res.* juin 2020;5(2):145-9.
42. Dupont S. Facteurs favorisants des crises d'épilepsie : rôle du café. 2005;4.
43. Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia.* août 2012;60(8):1234-43.
44. Boison D. Adenosine kinase, epilepsy and stroke: mechanisms and therapies. *Trends Pharmacol Sci.* déc 2006;27(12):652-8.
45. Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull.* sept 2019;151:46-54.
46. Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 févr 2008;105(7):2699-704.
47. Tessier N. Rôle du canal calcique TRPV1 dans l'ischémie-reperfusion du myocarde [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2019. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02954345>

48. Adénosine [Internet]. Pharmacorama. 2016. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-purinergique-antagonistes-atp/adenosine/>
49. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Lennox Gastaut [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382)
50. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Dravet [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=10307&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=dravet&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Dravet&title=Syndrome%20de%20Dravet&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10307&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=dravet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Dravet&title=Syndrome%20de%20Dravet&search=Disease_Search_Simple)
51. RESERVES IUTD. Orphanet: Sclérose tubéreuse de Bourneville [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=660&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Bourneville&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Sclerose-tubereuse-de-Bourneville&title=Scl%20rose%20tub%20reuse%20de%20Bourneville&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=660&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Bourneville&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Sclerose-tubereuse-de-Bourneville&title=Scl%20rose%20tub%20reuse%20de%20Bourneville&search=Disease_Search_Simple)
52. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. 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. *CNS Drugs*. 1 nov 2018;32(11):1053-67.
53. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 1 mars 2016;15(3):270-8.
54. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome | NEJM [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714631?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
55. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 3 avr 2018;90(14):e1204-11.
56. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 17 mars 2018;391(10125):1085-96.
57. Reich R, Laufer N, Lewysohn O, Cordova T, Ayalon D, Tsafirri A. In vitro effects of cannabinoids on follicular function in the rat. *Biol Reprod*. août 1982;27(1):223-31.
58. Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 30 mars 1981;58(1):118-31.
59. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. mars 2012;2(3):e94.
60. Etude : Pourquoi consomme-t-on du CBD ? [Internet]. 2021. Disponible sur:

<https://greenowl.fr/blog/consommation/pourquoi-consomme-cbd/>

61. Cannabis et cannabidiol (CBD) [Internet]. Ressources. Disponible sur: <https://ressources.afld.fr/cannabis-et-cannabidiol-cbd/>
62. Cannabidiol (composé du cannabis) [Internet]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/cannabidiol-\(compound-of-cannabis\)](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/cannabidiol-(compound-of-cannabis))
63. Troubles du stress post-traumatique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-stress-post-traumatique/>
64. Trouble de stress post-traumatique - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/trouble-de-stress-post-traumatique>
65. Les traitements de l'état de stress post-traumatique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/etat-stress-post-traumatique-espt/traitements.html>
66. Hidalgo RB, Davidson JR. Posttraumatic stress disorder: epidemiology and health-related considerations. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 7:5-13.
67. L'amygdale, un système qui régule nos actions face à la peur [Internet]. CHUV. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/psychiatrie/dp-home/en-bref/liste-des-actualites-du-dp/lamygdale-un-systeme-qui-regule-nos-actions-face-a-la-peur>
68. Le stress [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-stress/>
69. #. Une inversion de l'activité du cerveau provoquée par les hormones du stress détermine l'Etat de stress post traumatique (ESPT) [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2012. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-inversion-de-lactivite-du-cerveau-provoquee-par-les-hormones-du-stress-determine-letat-de-stress-post-traumatique-espt/2360/>
70. Dégeilh F, Viard A, Dayan J, Guérolé F, Egler PJ, Baleyte JM, et al. Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Rev Neuropsychol*. 2013;5(1):45-55.
71. de Beaurepaire - 2001 - Cerveau et trauma.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2645.pdf>
72. Häring M, Enk V, Aparisi Rey A, Loch S, Ruiz de Azua I, Weber T, et al. Cannabinoid type-1 receptor signaling in central serotonergic neurons regulates anxiety-like behavior and sociability. *Front Behav Neurosci*. 3 sept 2015;9:235.
73. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, et al. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J Biol Chem*. 3 avr 2015;290(14):8711-21.
74. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, et al. Serotonin receptor 1A knockout: An animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 nov 1998;95(24):14476-81.

75. Cannabidiol and the corticoraphe circuit in post-traumatic stress disorder - PMC [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8408530/>
76. Walker DL, Davis M. Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 déc 1997;17(23):9375-83.
77. Bitencourt RM, Takahashi RN. Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for Post-traumatic Stress Disorder: From Bench Research to Confirmation in Human Trials. *Front Neurosci*. 24 juill 2018;12:502.
78. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001448862030162X?via%3Dihub>
79. Stern CAJ, Gazarini L, Takahashi RN, Guimarães FS, Bertoglio LJ. On Disruption of Fear Memory by Reconsolidation Blockade: Evidence from Cannabidiol Treatment. *Neuropsychopharmacology*. août 2012;37(9):2132-42.
80. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. janv 2019;160(1):136-50.
81. Mayo LM, Asratian A, Lindé J, Morena M, Haataja R, Hammar V, et al. Elevated Anandamide, Enhanced Recall of Fear Extinction, and Attenuated Stress Responses Following Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase: A Randomized, Controlled Experimental Medicine Trial. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2020;87(6):538-47.
82. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Front Pharmacol*. 20 mai 2021;12:626010.
83. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry*. oct 2020;7(10):865-74.
84. Essais cliniques sur Trouble de stress post-traumatique: CBD Isolate, CBD à large spectre, Huile placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04197102>
85. Huile de cannabis /Huile de CBD | Fondation contre le Cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/huile-de-cannabis/huile-de-cbd>
86. Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE, Prasad A. Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. *Mol Cancer Ther*. 6 juill 2011;10(7):1161-72.
87. Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiol Dis*. 1 nov 2013;59:141-50.
88. Morissette A, Ouellet-Plamondon C, Jutras-Aswad D. Le craving comme symptôme central de la toxicomanie : de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique. *Santé Ment Au Qué*.



2014;39(2):21-37.

89. Hurd YL, Yoon M, Manini AF, Hernandez S, Olmedo R, Ostman M, et al. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):807-15.
90. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users - PMC [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908414/>
91. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. mars 2018;175(3):225-31.
92. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 9 sept 2020;161(9):2191.
93. Dulot T. Marché mondial du CBD - Chiffres et prévisions - Kanaleg [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://kanaleg.com/actualite/marche-mondial-du-cbd-chiffres-et-previsions/>
94. Mejean M. Le Parlement européen augmente le taux de THC légal à 0.3% [Internet]. *Le Guide du CBD*. 2021. Disponible sur: <https://leguideducbd.fr/magazine-du-cbd/taux-thc-legal/>
95. Cannabis en Andorre : CBD et cultures de marijuana [2022] [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://andorrainsiders.com/fr/cannabis-andorre-cbd-marijuana-cultures/>
96. BERNARD A. Le cannabis médical sera vendu en pharmacie en Grèce dès 2022 [Internet]. *Newsweed*. 2022. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/cannabis-medical-pharmacie-grece/>
97. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html>
98. <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernees-5>
99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052834/#r98>

# ANNEXE 1

Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué – service du Dr. Gilles Thomas

## Questionnaire sur l'impact du cannabidiol (CBD) chez le patient

A quelle fréquence consommez-vous du cannabidiol (CBD) ? <sup>i</sup>	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par semaine <input type="checkbox"/> Je n'en consomme plus <input type="checkbox"/> Une fois par semaine <input type="checkbox"/> Plusieurs jours par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour Autre (précisez) :
A quel(s) moment(s) consommez-vous du CBD ?	<input type="checkbox"/> Au réveil <input type="checkbox"/> Au petit déjeuner <input type="checkbox"/> A midi <input type="checkbox"/> Dans l'après midi <input type="checkbox"/> Le soir <input type="checkbox"/> Au coucher <input type="checkbox"/> La nuit Autre (précisez) :
Depuis combien de temps en consommez-vous ou combien de temps en avez-vous consommé ?	<input type="checkbox"/> Moins de 6 mois <input type="checkbox"/> Plus de 6 mois <input type="checkbox"/> Plus d'un an <input type="checkbox"/> Plus de 2 ans
Depuis votre première prise de CBD, diriez-vous que votre consommation a :	<input type="checkbox"/> Augmenté <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Est restée inchangée <input type="checkbox"/> Augmenté ou diminué en fonction des moments
A quand remonte votre dernière prise ?	<input type="checkbox"/> Dernière heure <input type="checkbox"/> Dans la journée <input type="checkbox"/> La veille Autre (précisez) :
Pourriez-vous arrêter la consommation de CBD ?	<input type="checkbox"/> Oui, sans aucun problème <input type="checkbox"/> Oui, mais de manière progressive <input type="checkbox"/> Non, il s'agit d'une nécessité pour vous
Répondre uniquement si vous avez arrêté la prise de CBD : l'arrêt de votre consommation a été pour vous :	<input type="checkbox"/> Facile <input type="checkbox"/> Complicé <input type="checkbox"/> Progressif <input type="checkbox"/> Rapide <input type="checkbox"/> Avec une sensation de manque <input type="checkbox"/> Sans aucun problème de manque Autre (Précisez) :
Pour quelle(s) raison(s) avez-vous commencé la prise de CBD ?	<input type="checkbox"/> Par curiosité, pour expérimenter les effets du produit sur vous <input type="checkbox"/> Pour stopper ou diminuer la consommation d'un autre produit <input type="checkbox"/> Pour voir l'impact sur votre traitement Autre(s) raison(s) (précisez) :
Comment avez-vous entendu parler du CBD ?	<input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Réseaux Sociaux <input type="checkbox"/> Reportage/documentaire à la télévision <input type="checkbox"/> Presse (journaux, magazine...) <input type="checkbox"/> Ami/famille Autre (précisez) :
Sous quelle(s) formes(s) l'avez-vous déjà consommé ?	<input type="checkbox"/> Gouttes à avaler <input type="checkbox"/> Huile <input type="checkbox"/> Gélules <input type="checkbox"/> CBD à fumer <input type="checkbox"/> Liquide de recharge cigarette électronique Autre (précisez) :

INITIALES DU PATIENT :

DATE DE NAISSANCE :

SEXE :

## Questionnaire sur l'impact du cannabidiol (CBD) chez le patient

A quelle fréquence consommez-vous du cannabidiol (CBD) ? <sup>i</sup>	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par semaine <input type="checkbox"/> Je n'en consomme plus <input type="checkbox"/> Une fois par semaine <input type="checkbox"/> Plusieurs jours par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour Autre (précisez) :
A quel(s) moment(s) consommez-vous du CBD ?	<input type="checkbox"/> Au réveil <input type="checkbox"/> Au petit déjeuner <input type="checkbox"/> A midi <input type="checkbox"/> Dans l'après midi <input type="checkbox"/> Le soir <input type="checkbox"/> Au coucher <input type="checkbox"/> La nuit Autre (précisez) :
Depuis combien de temps en consommez-vous ou combien de temps en avez-vous consommé ?	<input type="checkbox"/> Moins de 6 mois <input type="checkbox"/> Plus de 6 mois <input type="checkbox"/> Plus d'un an <input type="checkbox"/> Plus de 2 ans
Depuis votre première prise de CBD, diriez-vous que votre consommation a :	<input type="checkbox"/> Augmenté <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Est restée inchangée <input type="checkbox"/> Augmenté ou diminué en fonction des moments
A quand remonte votre dernière prise ?	<input type="checkbox"/> Dernière heure <input type="checkbox"/> Dans la journée <input type="checkbox"/> La veille Autre (précisez) :
Pourriez-vous arrêter la consommation de CBD ?	<input type="checkbox"/> Oui, sans aucun problème <input type="checkbox"/> Oui, mais de manière progressive <input type="checkbox"/> Non, il s'agit d'une nécessité pour vous
<i>Répondre uniquement si vous avez arrêté la prise de CBD : l'arrêt de votre consommation a été pour vous :</i>	<input type="checkbox"/> Facile <input type="checkbox"/> Complicqué <input type="checkbox"/> Progressif <input type="checkbox"/> Rapide <input type="checkbox"/> Avec une sensation de manque <input type="checkbox"/> Sans aucun problème de manque Autre (Précisez) :
Pour quelle(s) raison(s) avez-vous commencé la prise de CBD ?	<input type="checkbox"/> Par curiosité, pour expérimenter les effets du produit sur vous <input type="checkbox"/> Pour stopper ou diminuer la consommation d'un autre produit <input type="checkbox"/> Pour voir l'impact sur votre traitement Autre(s) raison(s) (précisez) :
Comment avez-vous entendu parler du CBD ?	<input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Réseaux Sociaux <input type="checkbox"/> Reportage/documentaire à la télévision <input type="checkbox"/> Presse (journaux, magazine...) <input type="checkbox"/> Ami/famille Autre (précisez) :
Sous quelle(s) formes(s) l'avez-vous déjà consommé ?	<input type="checkbox"/> Gouttes à avaler <input type="checkbox"/> Huile <input type="checkbox"/> Gélules <input type="checkbox"/> CBD à fumer <input type="checkbox"/> Liquide de recharge cigarette électronique Autre (précisez) :

INITIALES DU PATIENT :

DATE DE NAISSANCE :

SEXE :

## ANNEXE 2

Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué - Service du Dr. Gilles Thomas

### PROTOCOLE D'ETUDE AVEC RECUEIL DE DONNEES ANONYMISEES

#### OBSERVATION DE LA CONSOMMATION ET DE L'IMPACT DU CANNABIDIOL AUPRES DE PATIENTS DU SERVICE DE PSYCHIATRIE DE L'HIA ROBERT PICQUE

##### Investigateurs principaux

Dr. Gilles Thomas

Équipe médicale du service de psychiatrie

Doctorant en 6ème Année Pharmacie : Rui Miguel Da Rocha Pereira

Titre de l'étude	<i>Observation de la consommation et de l'impact du Cannabidiol auprès de patients du service de psychiatrie de l'HIA Robert Picqué</i>
Nature de l'étude	Étude de recueil d'informations et de prévalence sur la consommation de Cannabidiol au sein du service de psychiatrie
Objectifs de l'étude	-Observer l'influence que peut avoir le Cannabidiol sur la qualité de vie du patient -Relever l'impact que peut avoir le cannabidiol sur le traitement du patient et son suivi -Relever l'impact et l'intérêt potentiel du Cannabidiol sur l'évolution de la consommation de différentes autres substances
Population cible	Patients admis en service de psychiatrie ou en simple consultation dans le service, consommant actuellement ou ayant déjà par le passé consommé du Cannabidiol
Recueil des données et modalités de transmission	Recueil de données sous format papier, par un questionnaire rempli par le patient dans le cadre d'une consultation. Le questionnaire est ensuite conservé au sein du service pour une analyse ultérieure
Données sensibles et mesures spécifiques	Un consentement écrit est transmis afin d'informer le patient sur les objectifs de l'étude. Les données recueillies restent anonymes avec pour seules informations conservées : le sexe, la date de naissance et les initiales du patient
Durée de l'étude	Période d'un mois (date de début 1 <sup>er</sup> juin)
Effectifs de l'étude	Tous les patients venant pour une simple consultation médicale ou pour un séjour dans le service de psychiatrie
Déroulé de l'étude	Deux cas de figure : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient venant pour une consultation et patientant dans la salle d'attente : le questionnaire et le document de consentement éclairé seront disponibles pour que le patient les remplisse avant le rendez-vous avec le médecin. Une urne ou boîte sera mise à disposition pour que les patients remettent ainsi les documents avec le questionnaire rempli ou non selon leur choix. Si le patient a des questions et qu'il souhaite en discuter avec le médecin, le patient remettra alors le questionnaire directement au médecin.</li> <li>- Dans le cadre d'une consultation, le médecin peut inviter le patient à répondre au questionnaire s'il estime cela judicieux (s'il n'a pas vu le questionnaire dans la salle d'attente par exemple ou s'il vient directement dans le bureau du médecin).</li> </ul> <p>L'important est aussi d'avoir le consentement rempli avec le choix du patient concernant la participation ou non au questionnaire, pour permettre une étude statistique des données. Une synthèse de celles-ci permettra de répondre aux objectifs de l'étude.</p>

*L'équipe médicale du service de psychiatrie de Robert Picqué*

*Dr Gilles Thomas*

*Da rocha Pereira Rui Miguel (6ème année de pharmacie)*

## ANNEXE 3

Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué - Service du Dr. Gilles Thomas

### DOCUMENT D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE

**Titre de l'étude :** Observation de la consommation et de l'impact du Cannabidiol auprès de patients du service de psychiatrie de l'HIA Robert Picqué

**Promoteurs de l'étude :** Dr Gilles Thomas, Da Rocha Pereira Rui Miguel étudiant 6<sup>ème</sup> année de pharmacie à Bordeaux

**Investigateurs :** équipe médicale du service de psychiatrie

Vous êtes invité à participer à une étude s'intéressant au sujet du Cannabidiol (CBD) au sein du service de psychiatrie de l'hôpital.

*Cette étude se déroule dans le cadre de la thèse de 6<sup>ème</sup> année de l'étudiant en pharmacie à Bordeaux, externe dans le service de Robert Picqué, qui s'intéresse aux bénéfices et intérêts que le CBD peut apporter dans le cadre d'une prise en charge médicale. Votre participation est primordiale pour le déroulé de cette étude et nous vous proposons pour cela de répondre à un court questionnaire, que vous consommiez actuellement du CBD ou que vous l'ayez fait par le passé.*

Avant que vous n'acceptiez de répondre à ce questionnaire, nous vous invitons à prendre connaissance de l'intérêt et des objectifs que peut avoir cette étude, afin que vous puissiez prendre une décision informée.

**Si vous participez à cette étude, vous devez savoir que :**

**-Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte.** Elle nécessite la signature de ce document exprimant votre consentement. **Même après l'avoir signé, vous pouvez manifester votre refus de continuer en informant le médecin investigateur.**

**-Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti** lors de l'analyse des résultats (seuls le sexe, vos initiales et date de naissance sont demandés).

**-La participation ou la non-participation à cette étude au sein du service, n'entraînera en aucun cas une modification de la qualité et la confidentialité de votre prise en charge.**

**Objectifs de l'étude :** observation de l'impact de la consommation du Cannabidiol sur la qualité de vie du patient, sur le traitement médicamenteux, ainsi que l'influence que cette consommation peut avoir sur celle d'autres substances.

**Déroulé de l'étude :** il s'agit d'une étude de recueil d'informations se basant sur le court questionnaire fourni (10 minutes environ) auquel vous êtes invité à répondre aussi précisément que possible. Il s'agit de questions pour lesquelles plusieurs propositions vous sont faites, mais pour lesquelles vous êtes aussi invité à apporter plus de précisions si vous le souhaitez.

*Je déclare que j'ai été informé sur la nature de l'étude et son but. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.*

*J'ai compris que ma participation à cette étude est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation à cette étude sans que cela n'ait de conséquences sur ma prise en charge au sein du service.*

*Je consens au traitement de mes informations personnelles selon les modalités décrites plus haut qui assurent la garantie de confidentialité.*

**Merci de cocher la case correspondant à votre décision**

**Date et Signature**

- *J'accepte de répondre au questionnaire*
- *Je refuse de répondre au questionnaire*
- *Je ne réponds pas au questionnaire car je ne suis pas concerné par l'étude, je n'ai jamais consommé de CBD*

L'équipe médicale du service de psychiatrie de Robert Picqué  
Dr Gilles Thomas

Da Rocha Pereira Rui Miguel (6<sup>ème</sup> année de pharmacie)