



Le cannabidiol (CBD) : son potentiel thérapeutique dans l'anxiété et l'insomnie

Pauline Thanguy

► To cite this version:

Pauline Thanguy. Le cannabidiol (CBD) : son potentiel thérapeutique dans l'anxiété et l'insomnie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04207453

HAL Id: dumas-04207453

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207453v1>

Submitted on 14 Sep 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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par
Pauline Thanguy

**Le cannabidiol (CBD) :
son potentiel
thérapeutique dans
l'anxiété et l'insomnie.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21/06/2022**

devant le jury composé de :

Mme Tomasi Sophie
Professeur des universités, Université de Rennes 1
/ Présidente de thèse

Mr Gilot David
Maître de conférences, Université de Rennes 1
Directeur de thèse

Mme Loisel Anne-Sophie
Docteur en pharmacie, Pharmacie Didier (Saint
Aubin du Cormier) / *Examineur*

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents qui m'ont permis d'être arrivée la aujourd'hui. Ils ont toujours été présents : pour me soutenir, m'encourager, me mener au bout de ses longues études et me supporter. J'ai toujours pu compter sur eux. J'espère vous rendre fière, c'est grâce à vous que je suis celle que je suis aujourd'hui.

Corentin, qui a été très patient, qui a accepté certains sacrifices, qui a réussi à supporter mes humeurs, mon stress, mes coups de mou. Tu m'as poussé à aller au bout. Merci d'être toi, d'être là et de m'aimer. Mon amour, notre nouvelle vie peut commencer.

Mes sœurs et mon frère, qui m'ont apporté leurs conseils, expériences et leur sagesse et leur présence malgré la distance.

A ma famille que j'aime tant et qui ont toujours été derrière moi durant ces études.

Mes amies d'enfance qui étaient là dans les moments difficiles, qui ont su trouver les mots. Pour cette amitié qui ne change pas et perdure malgré les années et nos emplois du temps chargés.

Mes amis aussi de longues dates, qui ont été présents dans tous les moments de vies et qui ont su être là pour les bons moments de détente si importants.

A ma belle-famille, merci pour l'attention que vous avez porté à mes études, vos encouragements et votre gentillesse.

A Mr Gilot, pour sa gentillesse, son dévouement, ses encouragements et surtout d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

A Mme Tomasi, d'avoir accepté d'être ma présidente de thèse.

A Anne-Sophie, pour son apprentissage, son extrême gentillesse et sa patience ainsi que d'avoir acceptée de faire partie de mon jury de thèse.

A l'équipe de la pharmacie Didier, pour tous ces bons moments passés, leur gentillesse.

A l'équipe de la pharmacie Saliou, pour m'avoir aidée à me former et à toute leur sympathie.

Ces études arrivent à leur terme et c'est grâce à vous tous. Je suis heureuse d'être arrivée jusqu'ici. Une nouvelle vie peut commencer, tout simplement MERCI.

ANNEE 2021-2022



Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

		Statut	Discipline	Pharmacien	HDR	Hospitolo-U
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence	MCF	Chimie analytique			
ANINAT	Caroline	MCF	Toxicologie	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann	MCF	Biochimie		HDR	
BACLE	Astrid	MCUPHP	Biopharmacie	X		X
BEGRICHE	Karima	MCF	Pharmacologie			
BOUSARGHIN	Latifa	MCF	Microbiologie		HDR	
BOUSTIE	Joël	PR	Pharmacognosie	X	HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn	MCF	Pharmacie galénique			
BRUYERE	Arnaud	MCF	Pharmacie clinique	X		
BUREAU	Loïc	PAST	Nutraceutique	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	MCF	Chimie analytique			
COLLIN	Xavier	MCF	Chimie pharmaceutique	X		
DAVOUST	Noëlle	PAST	Officine	X		
DELANDE	Olivier	MCF	Mathématiques-Physique			
DEMAIL	David	MCF	Biologie cellulaire		HDR	
DION	Sarah	MCF	Parasitologie	X		
DOLLO	Gilles	MCUPHP	Pharmacie galénique	X	HDR	X
DONNIO	Pierre Yves	PUPHP	Hygiène-Santé publique	X	HDR	X
FAILLI	Ahmad	PR	Immunologie		HDR	
FARDEL	Olivier	PUPHP	Physiologie	X	HDR	X
GADAIS	Charlène	MCF	Chimie pharmaceutique			
GAMBAROTA	Giulio	PR	Mathématiques-Physique		HDR	
GICQUEL	Thomas	MCUPHP	Pharmacologie	X	HDR	X
GILOT	David	MCF	Physiologie		HDR	
GOUAULT	Nicolas	MCF	Chimie pharmaceutique		HDR	
GOUGEON	Anne	PR	Microbiologie	X	HDR	
HITTI	Eric	MCF	Mathématiques-Physique			
JEAN	Mickaël	MCF	Chimie pharmaceutique	X		
JOANNES	Audrey	MCF	Toxicologie			
LAGENTE	Vincent	PR	Pharmacologie	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	PUPHP	Biopharmacie	X	HDR	X
LE FERREC	Eric	MCF	Physiologie	X	HDR	
LE GALL-DAVID	Sandrine	MCF	Microbiologie			
LE PABIC	Hélène	MCF	Biochimie			
LECUREUR	Valérie	MCF	Physiologie		HDR	
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice	MCF	Chimie analytique			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	MCF	Pharmacognosie	X	HDR	
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth	PR	Pharmacologie		HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne	MCF	Pharmacologie		HDR	
MOREL	Isabelle	PUPHP	Biologie cellulaire	X	HDR	X
NOURY	Fanny	MCF	Mathématiques-Physique			
PINEL-MARIE	Marie-Laure	MCF	Biochimie		HDR	
PODECHARD	Normand	MCF	Biologie cellulaire			
PORÉE	François-Hugues	PR	Chimie pharmaceutique	X	HDR	
POTIN	Sophie	MCUPHP	Pharmacie clinique	X		X
RENAULT	Jacques	MCF	Chimie pharmaceutique	X	HDR	
ROUILLON	Astrid	MCF	Biochimie		HDR	
SERGEANT	Odile	PR	Biologie cellulaire	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	PR	Toxicologie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	PR	Pharmacognosie	X	HDR	
VERNHET	Laurent	PR	Toxicologie	X	HDR	

Table des matières :

Table des abréviations :	7
Liste des figures :	9
Liste des tableaux :	10
Introduction :	11
I. Le cannabidiol (CBD)	12
A. L'histoire du cannabis	12
1. Le cannabis dans l'Antiquité	12
a) En Orient	12
b) En Occident	12
2. Le cannabis du Moyen-âge à la renaissance	12
3. Le cannabis au siècle des lumières	13
4. Le cannabis au 19 ^{ème} siècle	13
5. Le cannabis pendant les temps modernes	13
B. La plante	15
1. Description de la plante	15
2. La composition chimique	16
C. Focus sur le CBD	18
1. Les méthodes d'extraction du CBD	18
a) L'extraction avec un solvant	18
b) L'extraction supercritique au CO ₂	19
c) Le CBD obtenue par production biotechnologique	20
2. Le mécanisme d'action pharmacologique	21
a) Le système endocannabinoïde	21
3. Les nombreuses propriétés du cannabidiol	26
a) L'Epidyolex [®] une spécialité à base de CBD	26
b) Le Sativex [®] une spécialité à base de CBD et THC	27
c) De multiples effets thérapeutiques supposés	27
4. Les différents modes d'administration	28
a) Le CBD par voie sublinguale	28
b) Le CBD par voie orale	28
c) Le CBD par voie transdermique	29
5. La posologie	29
6. Législation en France	30
a) Pas d'allégations thérapeutiques	30
b) Les graines, fibres et produits dérivés du chanvre autorisés	30
c) La vente de fleurs et feuilles brutes interdites	31
d) Une teneur en THC < 0,3%	31
e) Une culture autorisée	31
II. Le mécanisme de l'anxiété	32
A. Anxiété et troubles anxieux	32
B. La physiologie de l'anxiété	33
1. Le rôle du système sérotoninergique	33
2. Le rôle du système GABAergique	33
3. Le rôle du système glutamatergique	33
4. L'implication des neuropeptides	34
a) La cholécystokinine tétrapeptide (CCK4)	34
b) Peptide natriurétique	34
C. La prise en charge de l'anxiété	35
1. Les traitements médicamenteux	35
a) Les ISRS et IRSNA	35

b)	Antidépresseur imipraminique	35
c)	Buspirone (Buspar®).....	36
d)	Etifoxine (Stresam®).....	36
e)	Prégabaline (Lyrica®)	36
f)	Propranolol (Avlocardyl®).....	36
g)	Les benzodiazépines.....	36
h)	Hydroxyzine (Atarax®).....	37
2.	Les alternatives thérapeutiques naturelles.....	37
a)	Phytothérapie.....	37
b)	Homéopathie.....	37
c)	Aromathérapie	38
d)	Micronutrition.....	38
3.	La prise en charge non médicamenteuse de l'anxiété	39
a)	La thérapie cognitive et comportementale (TCC)	39
b)	L'hypnose	39
c)	« Eye Movement desensitization and reprocessing » (EMDR).....	40
d)	La relaxation	40
e)	La sophrologie	40
f)	L'hygiène de vie.....	40
III.	<i>Le mécanisme de l'insomnie</i>	41
A.	Rappel sur le sommeil	41
B.	Définition	42
C.	Les facteurs de risques	42
D.	La prise en charge actuelle de l'insomnie	43
1.	Les traitements médicamenteux	43
a)	Les benzodiazépines et apparentés	43
b)	Les anti-histaminiques.....	44
c)	La mélatonine	44
2.	Les alternatives thérapeutiques naturelles.....	45
a)	La phytothérapie.....	45
b)	L'homéopathie.....	45
c)	L'aromathérapie	46
3.	La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie.....	46
a)	Hygiène de vie.....	46
b)	Traitement par thérapie comportementale et cognitive (TCC).....	46
c)	Techniques alternatives et complémentaires	47
IV.	<i>Les bénéfices thérapeutiques du CBD dans l'anxiété et l'insomnie</i>	49
A.	Mécanisme d'action	49
1.	Action sur les récepteurs CB1	49
2.	Action sur les récepteurs TRPV1	50
3.	Action sur les récepteurs 5-HT1A.....	51
4.	Action sur les récepteurs 5-HT3A.....	52
5.	Action sur le récepteur GPR55.....	53
6.	Action sur les récepteurs GPR3.....	53
7.	Action sur les récepteurs PPAR	53
8.	Action sur les récepteurs GABA	53
B.	Les études menées	55
1.	Les études menées pour l'anxiété.....	56
a)	Les études précliniques.....	56
b)	Les études cliniques.....	58
2.	Les études menées pour l'insomnie.....	64
a)	Les études précliniques.....	64
b)	Les études cliniques.....	65
V.	<i>Les limites du CBD</i>	73

A. Efficacité	73
1. Sur l'anxiété	73
2. Sur l'insomnie	73
B. Réglementaire.....	75
C. Sécurité.....	76
1. Les interactions.....	76
a) Effets du CBD sur les voies métaboliques de phase I.....	76
b) Effets du CBD sur les voies métaboliques de phase II.....	77
c) Effets du CBD sur le transport, absorption et efflux	78
2. Les effets indésirables	78
a) Élévation des transaminases et atteintes hépatiques.....	80
b) Somnolence, sédation et fatigue	80
c) Insomnie et troubles du sommeil.....	80
d) Infection.....	80
e) La perte de poids	80
Conclusion :.....	81
ANNEXES	82
Annexe détaillant les conditions expérimentales des études précliniques sur l'anxiété :.....	83
Annexe détaillant les conditions expérimentales des études précliniques sur l'insomnie :	88
Annexe : Lexique sur les tests.....	91
Bibliographie :.....	92

Table des abréviations :

2-AG : 2-arachidonoglycérol
 5-HT : 5-hydroxytryptamine
 AC : Adénylate cyclase
 ADN : Acide désoxyribo-nucléique
 AEA : Anandamide
 AMM : Autorisation de mise sur le marché
 AMPc : Adénosyl monophosphate cyclique
 ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament
 ARN : Acide ribonucléique
 ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
 BNST : noyau du lit de la stria terminalis
 BPM : Battement par minute
 BZD : Benzodiazépine
 CB1 : cannabinoid receptor type 1
 CB2 : cannabinoid receptor type 2
 CBD : Cannabidiol
 CCK4 : cholécystokinine tétrapeptide
 CEPS : Comité économique des produits de santé
 CGRP : calcitonin gene-related peptide
 CJUE : Cour de justice de l'Union Européenne
 CO₂ : Dioxyde de carbone
 CREB : Cyclic AMP-responsive element binding protein
 CS : Stimulus conditionné
 CYP : Cytochrome P450
 DAGL: diacylglycérol-lipase
 DPAG : substance grise périaqueducal du mésencéphale
 EEG : électroencéphalogramme
 EFSA : Autorité Européenne de sécurité des aliments
 EMA : Agence européenne du médicament
 EMDR : Eye Movement desensitization and reprocessing
 EMG : électromyogramme
 EPM : Elevated plus maze
 ETM : Elevated T maze
 FAAH : Fatty acid amide hydrolase
 FABP : Protéine de liaison aux acides gras
 FLAT: FAAH-like anandamide transporteur
 GABA : acide gamma-aminobutyrique
 GDP : Guanylate diphosphate
 GPR3 : G-protein coupled receptor 3
 GTP : Guanylate triphosphate
 HE : Huile essentielle
 IRM : Imagerie par résonance magnétique
 IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
 ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
 L-DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine
 LPS : Lipopolysaccharide
 MAGL : Monoacylglycérol lipase

MAP kinase: Mitogen activated protein kinase
 mCCP : M-chloro-phenyl-pipérazine
 MGL: Monoacylglycérol lipase
 Mi ARN : micro acide ribonucléique
 MRS : Échelle d'évaluation de l'humeur
 NAPE: N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine
 NT : Neurotransmetteurs
 OF : Test en champ ouvert
 PLC: Phospholipase C
 PPAR: Peroxisom proliferator activated receptors
 RBD : Troubles du comportement en sommeil paradoxal
 RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G
 RCT : Test combiné répété
 REACH : Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques
 REM : Rapid Eye Movement
 RMSSD : Moyenne quadratique des intervalles successifs
 SNC : Système nerveux central
 SSPT : Syndrome de stress post traumatique
 SWS : Sommeil à onde lente
 TAG : Trouble de l'anxiété généralisée
 TAS : Trouble de l'anxiété social
 TCC : Thérapie cognitive et comportementale
 TEMP : Tomographie par émission monophotonique
 THC : Δ^9 -tétrahydrocannabidiol
 TOC : Trouble obsessionnel compulsif
 TP : Trouble panique
 TRPV-1: Transient receptor potential vanilloide 1
 TRTPL : Technique de restriction du temps passé au lit
 TSPT : Trouble de stress-post traumatique
 UGT : glucuronosyltransférase
 US : stimulus inconditionné aversif
 VAMS : Échelle visuelle analogique de l'humeur
 VCT : Vogel conflict test

Liste des figures :

- Figure 1 : planche botanique de la plante Cannabis Sativa. L
- Figure 2 : Formule chimique du Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC)
- Figure 3 : Formule chimique du cannabidiol (CBD)
- Figure 4 : Schéma représentant la méthode d'extraction avec un solvant liquide du CBD
- Figure 5 : Schéma présentant la méthode d'extraction supercritique au CO₂ du CBD
- Figure 6 : Graphique illustrant les voies de synthèse du CBD et THC à partir de la levure *S. cerevisiae*
- Figure 7 : Schéma représentant les différents cannabinoïdes et leurs rôles
- Figure 8 : Schéma représentant la présence et la concentration des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain
- Figure 9 : Schéma représentant le mécanisme d'action des RCPG
- Figure 10 : Schéma représentant l'action des endocannabinoïdes sur la voie de l'adénylate cyclase
- Figure 11 : schéma représentant l'action des endocannabinoïdes sur la voie des canaux ioniques
- Figure 12 : schéma représentant l'action des endocannabinoïdes au niveau de la synapse
- Figure 13 : Schéma représentant les cycles du sommeil
- Figure 14* : Schéma représentant le mécanisme d'action des récepteurs CB1
- Figure 15* : Schéma représentant le mécanisme d'action des récepteurs TRPV1
- Figure 16* : Schéma représentant le mécanisme d'action sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5HT_{3A}
- Figure 17 : Schéma représentant l'action du CBD sur les différents récepteurs et leurs diverses actions
- Figure 18 : Graphique représentant les effets du cannabis avant et après administration.
- Figure 19 : Représentation graphique de l'efficacité du CBD sur le sommeil en fonction du temps.

*Schéma réalisé par mes soins à l'aide du logiciel Biorender®

Liste des tableaux :

- Tableau I : Représentant les résultats de l'étude concernant le pourcentage d'amélioration de l'état global
- Tableau II : Représentant les résultats de l'étude concernant l'amélioration du nombre de jours sans crise avec chute sur une période de 28 jours.
- Tableau III : Récapitulatif représentant le contenu d'une goutte en mg de CBD en fonction du pourcentage affiché de l'huile
- Tableau IV : Les souches et dilutions homéopathiques qui peuvent être conseillées pour l'anxiété
- Tableau V : Les souches et dilutions homéopathiques qui peuvent être conseillées pour l'insomnie
- Tableau VI : Représente l'utilisation du CBD pour l'anxiété et l'insomnie en fonction du sexe, sur un échantillon de 387 personnes
- Tableau VII : Représente l'utilisation du CBD pour l'anxiété et l'insomnie en fonction de l'âge, sur un échantillon de 387 personnes
- Tableau VIII : Pourcentage des résultats sur l'anxiétés suite à l'administration de CBD
- Tableau IX : Pourcentage des résultats sur l'insomnie suite à l'administration de CBD
- Tableau X : résumant les diverses études précliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'anxiété et leurs résultats
- Tableau XI : Résumant les diverses études cliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'anxiété et leurs résultats
- Tableau XII : Résultats des paramètres de sommeil enregistrés suite à l'administration de CBD (2,5 ou 10mg/kg) ou d'un placebo.
- Tableau XIII : Résumant les diverses études précliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'insomnie et leurs résultats :
- Tableau XIV : Résultats de réponses aux questions des participants, en fonction de l'administration de placebo, CBD (40, 80, 160mg) ou nitrazepam
- Tableau XV : Résultats sur l'étude de l'efficacité du CBD en fonction du sexe
- Tableau XVI : Résultats sur l'étude de l'efficacité du CBD en fonction du mode d'administration
- Tableau XVII : Résultats sur l'étude de l'efficacité des différentes souches de cannabis
- Tableau XVIII : Représentant les amélioration/ aggravation de l'anxiété ou de l'insomnie en fonction du temps suite à l'administration de CBD
- Tableau XIX : Résumant les diverses études cliniques réalisés sur les effets du CBD sur l'insomnie et leurs résultats
- Tableau XX : Principaux inducteurs/ inhibiteurs des CYP 3A4 et 2C19
- Tableau XXI : Interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les protéines du métabolisme secondaire ou de transport
- Tableau XXII : Interactions médicamenteuses entre le CBD et les protéines de transports
- Tableau XXIII : Des effets indésirables ont été rapportés avec l'Epidyolex® au cours des essais cliniques, ci-dessous un tableau résumant ces effets secondaires.

Introduction :

Moins connu que le Δ^9 -tétrahydrocannabidiol (THC), le cannabidiol (CBD) contenu dans la plante de *Cannabis sativa L.* (appelée aussi chanvre) est en plein essor aujourd'hui. Il est l'un des plus étudiés actuellement, notamment du fait des nombreuses boutiques fleurissant un peu partout en France, suite à l'évolution de la législation mais aussi par son absence d'effets psychotropes et par ses potentielles propriétés thérapeutiques.

La décision de la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) (rendant légal la commercialisation de cannabidiol s'il est produit légalement dans un état membre de Europe) est en partie responsable de l'essor de ce secteur. Cependant la France cherche à mettre des freins et a publié un arrêté interdisant la vente de fleurs et feuilles séchées (étant l'un des produits le plus rentable) avec des arguments d'ordre public et de santé. La CJUE a désapprouvé cet arrêté pour cause d'entrave à la libre circulation des marchandises en Europe. Même si la réglementation commerciale du CBD est assez floue, près de 600 à 700 boutiques de CBD se sont développées partout en France.

Le CBD est aussi appelé « cannabis light » puisqu'à la différence de la molécule de THC, qui est un psychotrope aussi contenu dans le chanvre, il ne présente pas d'effet psychoactif et n'est pas considéré comme un stupéfiant. Bon nombre de personnes aujourd'hui pratique l'automédication et se fournissent en CBD dans les « CBD-shop ». C'est un « parcours de soin » à part, dans lequel il est légitime de réfléchir à la place du pharmacien.

Malgré l'absence de preuves scientifiques, les publicités promettent de nombreuses propriétés au CBD telles que des vertus relaxantes, anxiolytiques, sédatives, anti-inflammatoires, anticonvulsivants, antiémétiques... Il est vendu sous différentes formes comme des huiles à mettre sous la langue, des tisanes, des gâteaux, des compléments alimentaires...

Aujourd'hui la demande en pharmacie pour des troubles du sommeil ou anxieux est croissante et elle ne faiblit pas. De nombreuses ordonnances avec des anxiolytiques ou des hypnotiques sont prescrites, avec autant de délivrances.

Un certain nombre de patients évitent les anxiolytiques traditionnels en exerçant l'automédication (compléments alimentaires qui permettraient de prendre en charge ces troubles). Avec l'arrivée du CBD sur le marché et ses potentielles vertus anxiolytiques et sédatives, beaucoup de personnes se tournent vers cette alternative prometteuse. Mais qu'en est-il actuellement de sa réelle efficacité ? Et où en sont les études scientifiques à ce sujet ?

Ce mémoire de thèse passe en revue la nature du CBD, les traitements disponibles pour l'insomnie et l'anxiété, les études réalisées sur l'efficacité du CBD dans ses indications et les limites de son utilisation.

I. Le cannabidiol (CBD)

A. L'histoire du cannabis

Le cannabis est l'une des plantes la plus anciennement connue par l'homme. Il est admis que l'utilisation première de celui-ci ait été pour ses fibres et ses graines et ensuite pour ses propriétés thérapeutiques.

Puis on le retrouve cité dans des témoignages datant de -5000ans av J-C, en Chine -4000ans av J-C et au Turkestan en -3000ans av J-C.

Le cannabis est originaire d'Asie centrale et s'est progressivement répandu dans le monde au fur et à mesure des siècles et des conquêtes.

1. Le cannabis dans l'Antiquité

a) *En Orient*

On retrouve le cannabis dans « L'Atharva Veda » qui est un ensemble d'écriture religieuse datant de -5000 ans avant J-C. Les peuples de l'Inde prenaient le cannabis en breuvage appelé « bhang » comme une préparation sacrée qui pouvait éloigner le mal.

Les chinois connaissaient aussi le chanvre, qu'ils taxaient lourdement. Les disciples d'un prétendu chirurgien Hua Tuo préconisait de le mélanger au vin pour augmenter ses effets anesthésiques. Ce mélange était utilisé comme sédatif pour les douleurs rhumatismales, comme calmant lors des crises de gouttes et pour traiter les maladies mentales.

Le chanvre est également mentionné dans le papyrus d'Ebers dans l'Egypte pharaonique en -1500 ans av J-C.

b) *En Occident*

Dioscoride (40 – 90) l'évoque dans son ouvrage et parle des propriétés psychoactives de la plante.

Galien, un médecin grec (131 – 201) rapporte l'usage enivrant du cannabis et donne des recettes de galettes soporifiques.

Chez les romains le cannabis entrait dans la composition de préparation pharmaceutique à pâte molle aux vertus magiques, mais aussi dans de nombreux médicaments. Ils utilisaient aussi les fibres pour fabriquer des cordages.

2. Le cannabis du Moyen-âge à la renaissance

Une utilisation du cannabis dans les sociétés musulmanes est décrite. L'alcool étant interdit dans les préceptes coraniques, le cannabis le remplace en vertu de ses riches propriétés thérapeutiques. Elle suivit alors les invasions arabes et gagne les pays de la corne de l'Afrique au 13^{ème} siècle.

En Europe l'inquisition espagnole vit dans le cannabis une plante diabolique. Des mesures répressives furent mises en place mais ne réduisirent pas son utilisation. L'Eglise proscrivit le chanvre dès le 12^{ème} siècle, mais il a continué à être utilisé par les pratiquants de la sorcellerie. Au 14^{ème} siècle en Égypte, l'utilisation du cannabis fut interdite également, mais ce fut aussi un échec.

Au début du 16^{ème} siècle l'écrivain Rabelais évoqua la plante de *Cannabis L.* dans son livre nommé « Le tiers livre », il recommandait son usage pour soigner les plaies et brûlures, pour les douleurs chroniques, les crampes et les rhumatismes.

3. Le cannabis au siècle des lumières

La culture du chanvre fut importée en Amérique Latine par les portugais et les espagnols pour fabriquer des cordages et des voiles pour la marine au cours du 17^{ème} siècle.

En France cette culture était aussi répandue, mais son usage thérapeutique était très peu connu. Le produit était devenu si précieux que l'importation en Allemagne et en Suisse fut interdite et Napoléon déclara la guerre à la Russie en partie pour l'empêcher de fournir du chanvre aux anglais.

Le taxonomiste suédois Karl Von Linné décrit le cannabis en 1753 et lui donna le nom scientifique actuel : *Cannabis sativa*, il ne reconnut qu'une seule espèce. Un autre taxonomiste Jean Baptiste de Monnet décrivit une autre espèce de cannabis : le *Cannabis indica*.

4. Le cannabis au 19^{ème} siècle

C'est à cette époque qu'il y eut la première description des effets aigus et chroniques du cannabis confirmant son intérêt médical.

Un médecin nommé Dr Louis Aubert-Roche, de retour d'Égypte préconisa l'utilisation du Haschich comme remède contre diverses maladies infectieuses.

Joseph Moreau de Tours (1804 – 1884) psychiatre, il écrivit un ouvrage « du haschisch et l'aliénation mentale ». Ce fut une première étude exhaustive sur les effets physiques et psychiques de la consommation de cannabis.

Une enquête réalisée par des Anglais en Inde (1894) montra que des petites doses de cannabis ne produisaient aucun effet sur la santé mentale, mais que des doses plus fortes pouvaient avoir un impact.

5. Le cannabis pendant les temps modernes

Le cannabis et autres préparations à base de cannabis devient un fléau au cours des années 1930. Les consommateurs de cannabis appartenaient pour la plupart à des groupes incompris et mal intégrés.

Le cannabis arriva au Mexique à la fin du 19^{ème} siècle depuis les caraïbes (notamment la Jamaïque) puis fut exporté progressivement aux États-Unis. Ce sont principalement les ouvriers agricoles d'origine africaine qui en consommaient. Sa culture pour les fibres y était importante jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle puis a été détrônée par le développement des fibres synthétiques.

L'importation du cannabis en Jamaïque a été faite par des ouvriers indiens (d'où le terme ganjah), son usage fini par prendre une ampleur importante avec l'apparition de troubles mentaux, il fut interdit début du 20^{ème} siècle. Mais cela n'a pas freiné son usage, et au cours des années 1930 une nouvelle mouvance apparut basée sur la consommation du cannabis, le culte « rastafari » avec une identité culturelle propre.

À l'après-guerre aux États-Unis et en Europe, l'usage du cannabis comme drogue était plutôt rare, sauf au sein de minorités culturelles, religieuses ou ethniques. À la fin des années 1960 sa consommation dans la société occidentale est devenue synonyme de fraternité et de liberté, de révolte sociale contre la société de consommation : le mouvement des hippies est né. La dépénalisation du cannabis est alors revendiquée.

Depuis les années 1990, l'usage du cannabis dans les pays occidentalisés est alors de plus en plus un problème. Il est consommé par des personnes de plus en plus jeunes, recherchant de plus en plus d'effets puissants, obtenus par des variétés fortement concentrées en THC, et cela induit une augmentation des accidents de la route. Des études épidémiologiques ont montré que plus les personnes consommaient jeunes et de manière régulière, plus ils avaient des risques de développer des troubles psychotiques durables, voir une décompensation de la schizophrénie chez des sujets vulnérables. (1)

B. La plante

(2) (3) (4)

1. Description de la plante

L'espèce de *Cannabis sativa*. L est une plante dicotylédone herbacée annuelle, elle fait partie de la famille des Cannabinacées (ordre des Rosales).

Elle est dioïque avec des pieds males et des pieds femelles ou monoïque selon les variétés. Elle peut faire jusqu'à 2 à 4m de hauteur. La tige est droite, dressée, cannelée, plus ou moins ramifiée.

C'est une plante avec des poils cystolithiques, tecteurs et sécréteurs de résines.

Les feuilles de la partie inférieure et médiane sont palmatiséquées en 5 à 7 segments initiaux, qui ont une forme élancée, elliptique avec des bords dentés, de couleurs vertes plus ou moins foncées. Les feuilles de l'extrémité supérieure de la tige sont alternes, simples ou divisées en maximum 3 segments.

Les fleurs males sont assemblées en panicules, peu visibles, avec 5 sépales et 5 étamines de couleur verte. Les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues, entremêlées de bractées.

Après la fécondation, les fleurs se transforment en fruits, chacun sous forme d'un akène ovoïde, lisse brun à gris, les graines constituent le chènevis.



Figure 1 : Planche botanique de la plante *Cannabis Sativa*. L
(Issue de Wikipédia *Cannabis sativa* L., Köhler's Medizinal-Pflanzen)

Dans l'espèce de cannabis on distingue 3 sous-espèces :

- Le *Cannabis sativa sativa* : pour une utilisation commerciale et industriel plus communément appelé « le chanvre », utilisé pour ces fibres très solides.
- Le *Cannabis sativa indica* : « le chanvre indien » connu pour ses effets psychotropes.
- Le *Cannabis sativa ruderalis* : « le chanvre sauvage », très pauvre en cannabinoïde utilisé aussi pour ses fibres.

Des différences morphologiques existent, et font que cette classification est discutée. Il est possible qu'il n'existe qu'un seul type de chanvre. De plus les conditions de cultures et de sélections permettent d'avoir un chanvre plus ou moins riche en fibre ou en résine.

On distingue une différence entre le chanvre « à fibre » et le chanvre « à résine ». Le chanvre à fibre aura une teneur en THC entre 0,02% et 0,08% ce qui constitue un critère de différenciation et le chanvre « à résine » contient des fibres plus courtes mais sécrète des quantités plus importantes de résine qui contiennent de nombreux cannabinoïdes.

Michael Starks a essayé de classer des variétés de cannabis autochtones en fonction de leur ratio de cannabinoïdes (nommé chémotypes) dans son livre « Marijuana chemistry » (1990). Il a alors défini 4 chémotypes, dont 2 qui nous intéressent principalement :

- Les plantes avec un taux élevé de THC et très peu de CBD sont plutôt situées en dessous de la latitude 30° nord soit : en Iran, Maroc, Inde, Chine, Nord du Mexique et Floride.
- Les plantes qui contiennent un faible taux de THC et un taux plus élevé de CBD, sont à l'inverse plutôt situées au-dessus de la latitude 30° nord. (5)

2. La composition chimique

(2) (3) (4) (5)

Il existe plus de 600 composés actifs dans la plante de cannabis parmi lesquels on retrouve : les cannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes, des composés azotés... ces composés sont retrouvés dans la résine de cannabis. La proportion varie selon les types de cultivars et les conditions de cultures de la plante allant de 2-3% de la masse cultivée de la plante jusqu'à 20% (dans les zones chaudes).

Ici ceux qui nous intéressent le plus sont les cannabinoïdes, on distingue :

- Les phyto-cannabinoïdes : cannabinoïdes naturellement présents dans la plante.
- Des endocannabinoïdes : cannabinoïdes naturels endogènes produits de façon naturelle par le corps humain
- Des cannabinoïdes de synthèse : produit de façon synthétique.
- Des cannabimimétiques : cannabinoïdes d'origine naturelle ou synthétique mimant l'action des cannabinoïdes.

Nous allons donc aborder les phyto-cannabinoïdes.

Les principaux sont :

- Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC) qui est le plus connu,
- le cannabidiol (CBD),
- le cannabinol (CBN),
- le cannabichromène (CBC),
- le cannabigérol (CBG),
- le cannabinodiol (CBND),
- le canna-bielsoin (CBE),
- le cannabicyclol (CBL),
- le cannabitriol (CBT),
- ou encore le tétrahydrocannabivarol (THCV)

On connaît aujourd'hui plus de 100 phyto-cannabinoïdes, mais pour un grand nombre d'entre eux ils ne sont présents qu'en quantités infimes dans la plante et ne possèdent pas de propriétés psychoactives.

Le Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC) est une molécule de type terpénophénol possédant une chaîne linéaire aliphatique (à structure carbonée), elle est donc lipophile et passe facilement la barrière hémato-encéphalique. Elle est responsable des effets psychotropes du cannabis, et de propriétés thérapeutiques.

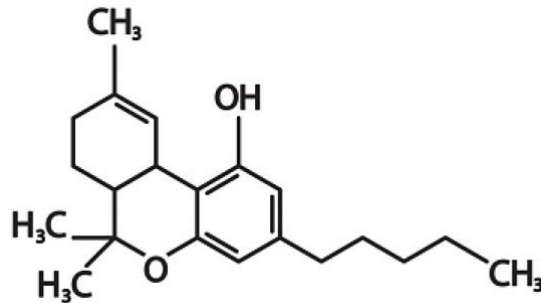


Figure 2 : Formule chimique du Δ^9 -tétra-hydro-cannabinol (THC)

Le cannabidiol (CBD), présente des effets non-psychotropes mais a un potentiel thérapeutique.

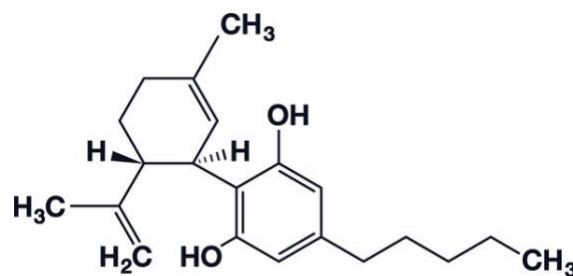


Figure 3 : Formule chimique du cannabidiol (CBD)

La composition en phyto-cannabinoïdes varie en fonction des plantes :

- Selon des facteurs génétiques et environnementaux : lumière, température, humidité, conditions de conservations...
- Selon la partie de la plante : concentrés principalement dans les sommités fleuries ; feuilles, tiges et branches en contiennent moins.
- Selon le sexe : les pieds femelles des variétés à résine sont beaucoup plus concentrés que les pieds males.
- Selon l'âge et les conditions de cultures : les jeunes plants cultivés dans des endroits relativement frais seront plus riches en cannabidiol. Tandis que lorsqu'il fait plus chaud les réactions biochimiques de biosynthèse sont prolongées et ils seront davantage concentrés en THC.
- Selon le type de chanvre : comme il a été dit précédemment il existe du chanvre à résine et d'autres à fibre.

C. Focus sur le CBD

(4) (6)

Comme il a été précisé précédemment, il s'agit d'un phyto-cannabinoïde présent dans la plante de *Cannabis sativa L.* Contrairement au THC il ne présente pas de propriétés psychoactives et même à fortes doses, très peu d'effets secondaires ont été rapportés.

1. Les méthodes d'extraction du CBD

Pour fabriquer des produits à base de CBD la molécule doit être extraite de la plante végétale. Il existe 2 principales méthodes d'extraction :

- Avec un solvant.
- Ou par extraction supercritique au CO₂.

Ces 2 méthodes d'extractions sont précédées d'un traitement thermique (100°C) de la biomasse, pour permettre d'accélérer la cinétique de décarboxylation du CBDA en CBD. Et suivis d'une phase de purification par hivernage puis par chromatographie flash.

Il existe aussi une méthode de préparation qui est la production biotechnologique de CBD. (7)

a) L'extraction avec un solvant

La plupart du temps les solvants utilisés sont alcooliques de types : éthanol, méthanol. La matière végétale est portée à ébullition avec le solvant, afin d'extraire le CBD. Cependant la matière végétale doit être décarboxylée au préalable. La solution est ensuite filtrée et les solvants sont purgés par la chaleur ou un aspirateur. On obtient ensuite le produit final de forme huileuse concentré en CBD.

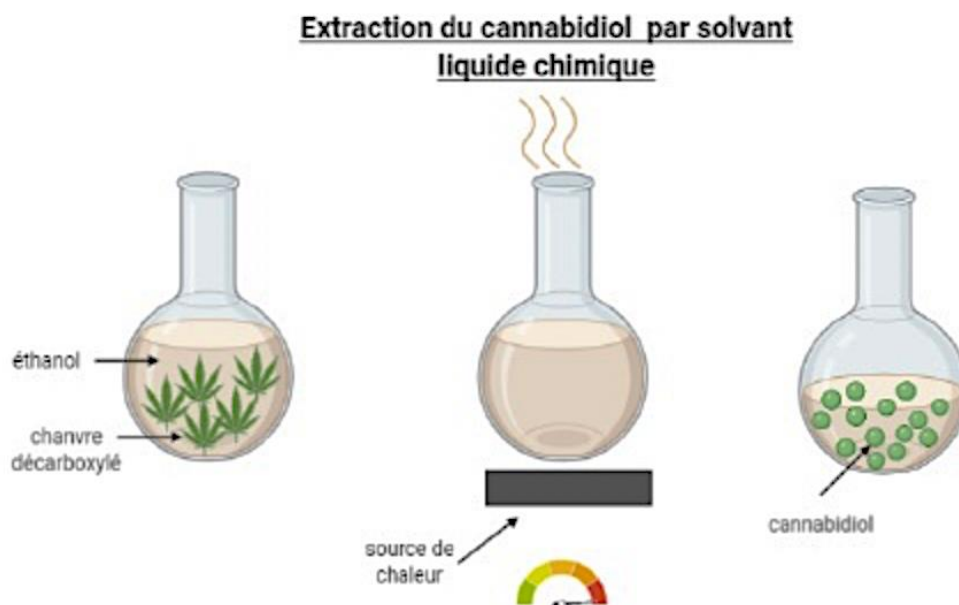


Figure 4 : Schéma représentant la méthode d'extraction avec un solvant liquide du CBD
(Issue du site internet « auvergne-CBD »)

Les avantages : le processus et l'équipement restent relativement simples. On obtient une huile très concentrée.

Les inconvénients : cette méthode est moins sensible que l'extraction au CO₂, en particulier pour le ciblage des composants. L'huile obtenue présente des résidus chimiques nocifs et n'est pas pure. De plus les cannabinoïdes peuvent être détériorés par la chaleur. L'utilisation des solvants est dangereuse car ils sont inflammables et explosifs et présentent un impact pour l'environnement.

b) L'extraction supercritique au CO₂

Elle est basée sur le principe d'extraction par fluide supercritique.

A sa température et sa pression critique, le CO₂ se trouve dans un état entre gazeux et liquide. Ainsi, lorsque le CO₂ est soumis à une température et une pression au-delà de son point critique (32°C et 74bars), il entre en phase supercritique. Il devient alors un solvant neutre, non liquide et non polluant.

Le système d'extraction est composé de 3 parties : la cuve d'extraction, l'accumulateur et le séparateur.

La matière végétale est insérée dans un contenant fermé (la cuve d'extraction), ensuite le CO₂ supercritique (ici à une pression de 380 bar) est ajouté par la pompe de l'accumulateur. Le tout sera alors chauffé à une température spécifique (ici entre 60 et 80°C) selon le composant que l'on souhaite isoler, on obtient alors un mélange de CO₂ et de cannabinoïdes. Le séparateur permet de retirer le CO₂ et d'isoler l'extrait de CBD.

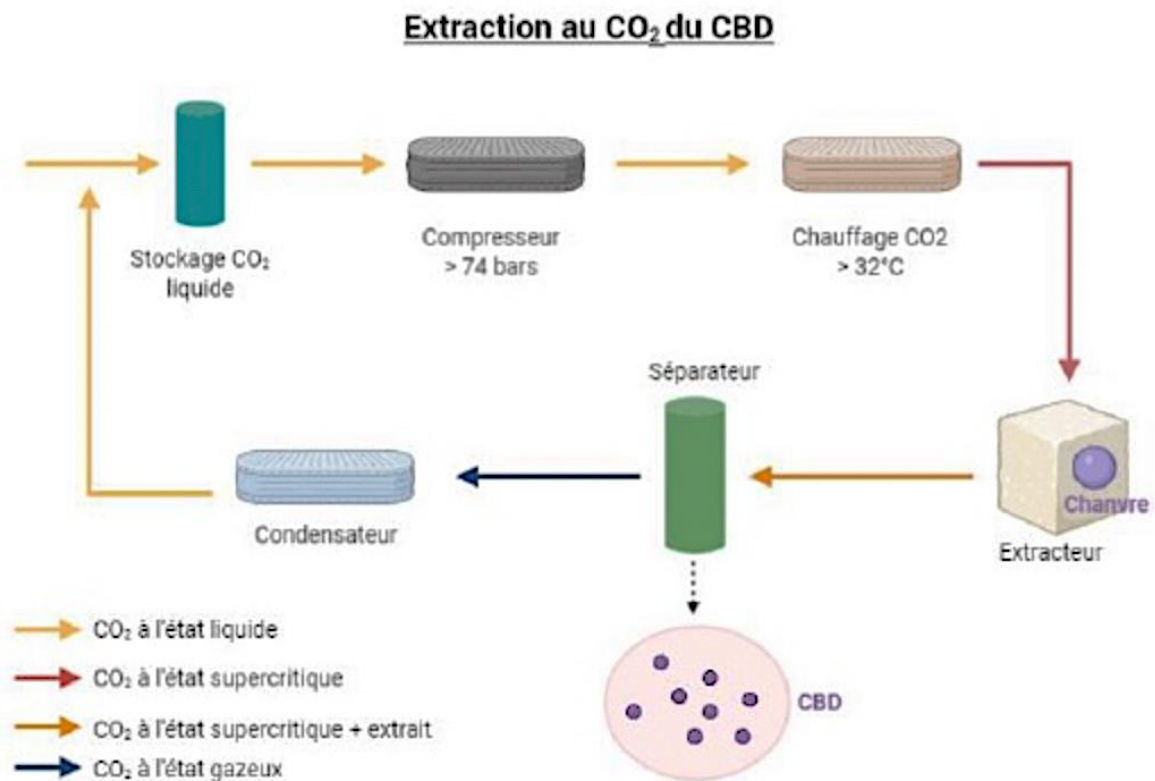


Figure 5 : Schéma présentant la méthode d'extraction supercritique au CO₂ du CBD
(Issue du site internet « auvergne-CBD »)

Les avantages : ce processus permet un bon rendement, il préserve les composés et donne une huile « propre » c'est à dire sans additifs. Il est également non dangereux pour l'homme et pour l'environnement.

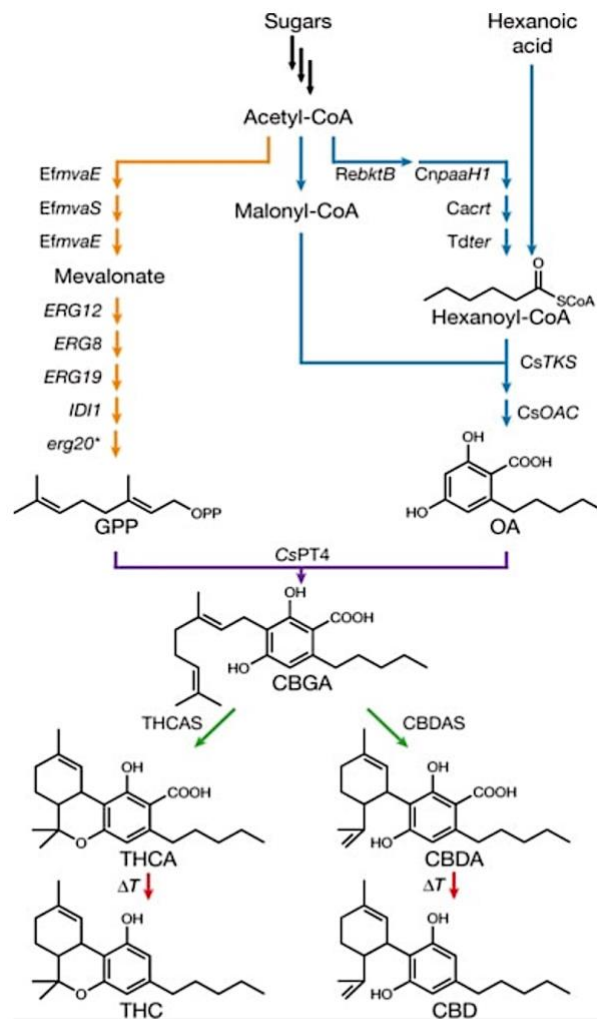
Les inconvénients : cette méthode est onéreuse (matériel spécifique).

c) *Le CBD obtenue par production biotechnologique*

Des levures génétiquement modifiées sont capables de fabriquer un précurseur du cannabidiol.

Le principe repose sur :

- La synthèse d'une séquence d'ADN de *Cannabis. L.*
- Le clonage de cette séquence dans la molécule d'ADN de la levure *S.cerevisiae*.
- L'intégration de cette séquence dans la levure de *S. cerevisiae*.
- Reproduction de la levure.
- L'ajout d'une enzyme CsPT4 a permis d'extraire les composés nécessaires à l'obtention de CBD. (8)



Graphique montrant les voies de synthèse du CBD et du THC à partir de la levure *S. cerevisiae*. Crédits : Xiaozhou Luo et al. 2019

Figure 6 : Graphique illustrant les voies de biosynthèse du CBD et THC à partir de la levure *S.cerevisiae*
(Issue du site « trustmyscience »)

Les avantages : Ce processus est moins coûteux que la culture de chanvre et présente moins d'impact pour l'environnement. Pour le développement des compléments alimentaires, le taux de THC autorisé doit être $< 0,2\%$, ce qui est difficile à obtenir avec les méthodes d'extraction.

Les inconvénients : on ne produit que du CBD, il n'y aura donc pas les effets des terpènes et de l'effet entourage (synergie entre les composés, voir au IV.B.1.b)(6)).

2. Le mécanisme d'action pharmacologique

a) *Le système endocannabinoïde*

Comme il a été abordé précédemment, on distingue plusieurs types de cannabinoïdes, les principaux sont :

- Les endocannabinoïdes
- Les phyto-cannabinoïdes
- Les cannabinoïdes de biosynthèse

Tous agissent sur le système endocannabinoïde.

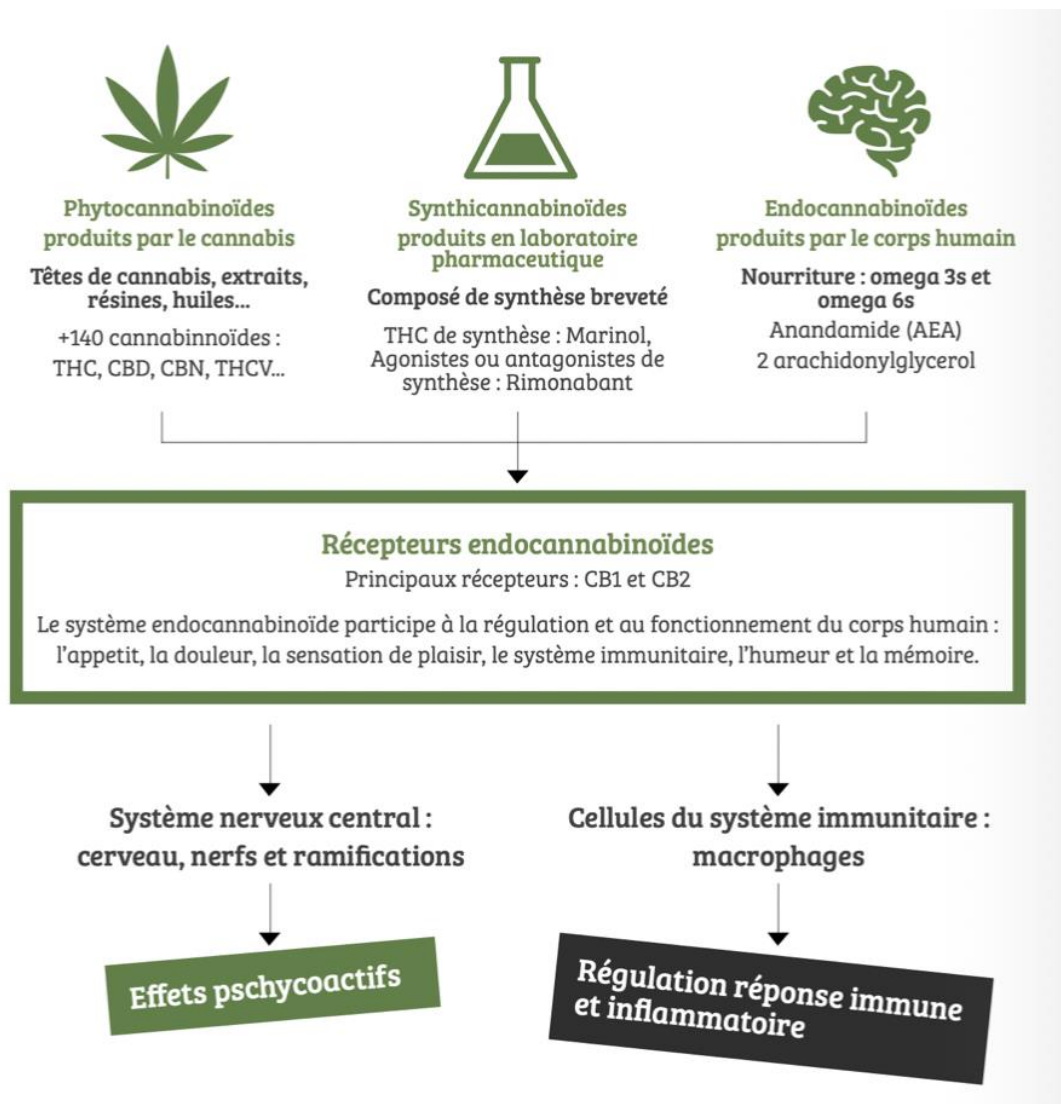


Figure 7 : Schéma représentant les différents cannabinoïdes et leurs rôles (Issue du ebook CBD, site "hexagone vert")

Le système endocannabinoïde participe à la régulation de l'homéostasie générale de l'organisme et plus particulièrement à celle du système nerveux. Il est notamment impliqué dans la modulation du plaisir, de l'énergie et du bien-être. Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs synthétisés principalement dans les neurones du système nerveux central. On en caractérise deux principaux :

- L'anandamide (AEA), agoniste du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1).
- Le 2-arachidonoglycérol (2-AG), agoniste du récepteur cannabinoïde de type 1 et 2 (CB1 et CB2).

Les endocannabinoïdes peuvent se fixer sur deux types de récepteurs :

- CB1 : principalement exprimé dans le système nerveux central et périphérique.
- CB2 : que l'on retrouve principalement à la périphérie au niveau des cellules du système immunitaire, mais aussi de façon moins importante dans les cellules gliales du système nerveux et dans les neurones.

Ainsi le récepteur CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes et le récepteur CB2 dans les effets immunomodulateurs.



Figure 8 : Schéma représentant la présence et la concentration des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain

(Issue du site « Norml France »)

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), contenant sept domaines transmembranaires, et modulés par l'activité de la protéine inhibitrice Gi/Go. Sa régulation se fait par l'activation ou inhibition de la protéine G.

Un agoniste se fixe sur le RCPG, s'ensuit une modification structurale qui permet le couplage du récepteur à la protéine G. L'affinité entre la protéine $G\alpha$ et Guanylate diphosphate (GDP) diminue, le GDP est expulsé et c'est le Guanylate triphosphate (GTP) qui prend sa place au niveau de la sous-unité $G\alpha$. Les effecteurs tel que l'adénylate cyclase sont activés.

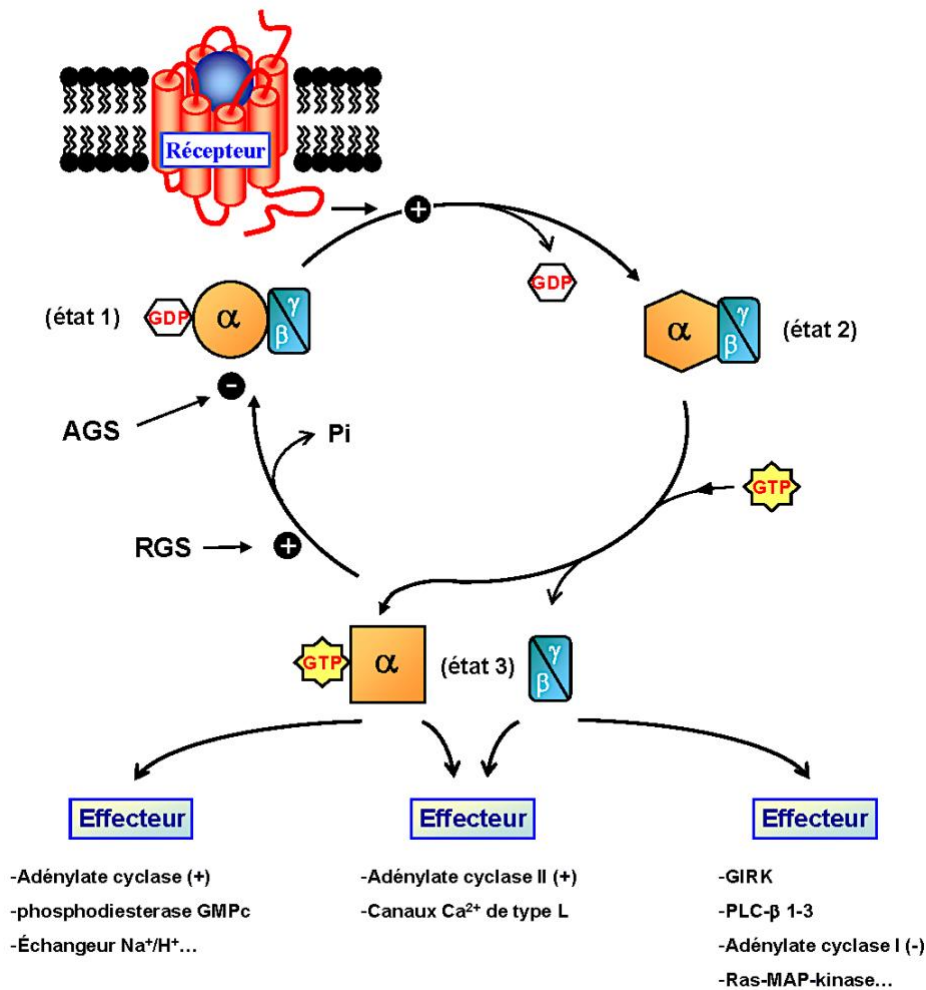


Figure 9 : Schéma représentant le mécanisme d'action des RCPG
(Issue de Wikipédia, le cycle des protéines G)

Lorsque les endocannabinoïdes se fixent sur leurs récepteurs, trois principales voies de signalisation intracellulaire sont impliquées :

(1) La voie de l'adénylate cyclase

Les endocannabinoïdes se fixent sur le récepteur, il y a alors une inhibition du système de transduction par inhibition de l'adénylate cyclase (AC), laquelle catalyse la synthèse de l'adénosyl monophosphate cyclique (AMPc). (9)

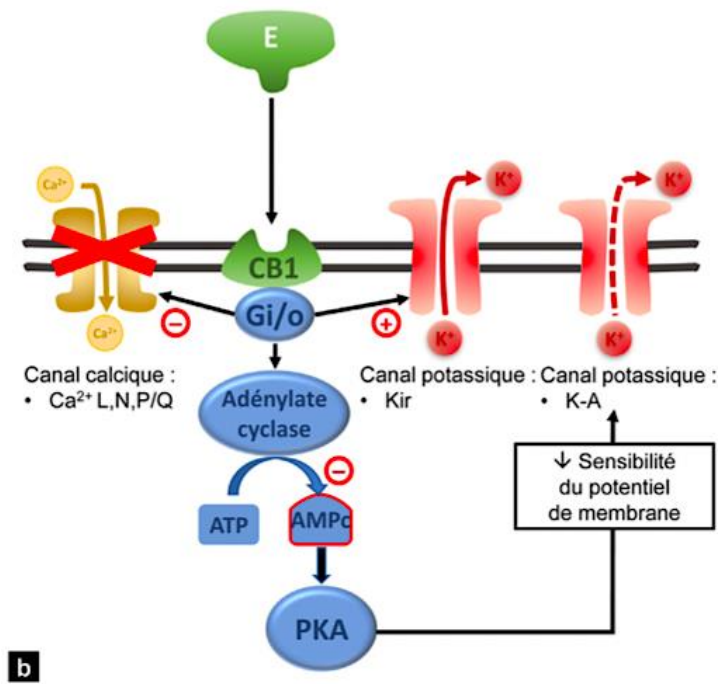


Figure 10 : Schéma représentant l'action des endocannabinoïdes sur la voie de l'adénylate cyclase
(Issue de l'article : Le système endocannabinoïde : structure, fonction, pharmacologie, de Calvino 2021)

(2) La voie des canaux ioniques

Lorsque les endocannabinoïdes se fixent sur leur récepteur, une modulation de l'activité des canaux ioniques s'exerce. Les canaux ioniques sont impliqués dans la variation de la perméabilité membranaire pour les ions potassiums et calciques et dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs (NT). (9)

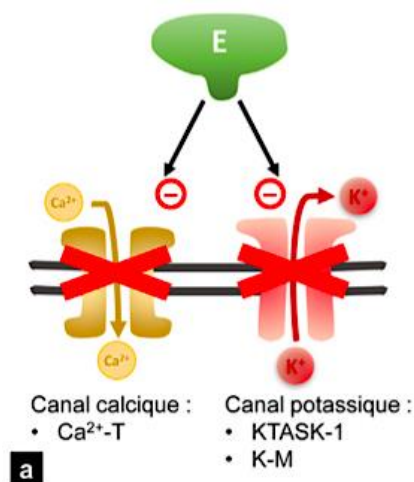


Figure 11 : Schéma représentant l'action des endocannabinoïdes sur la voie des canaux ioniques
(Issue de l'article : The endocannabinoid system : structure, function, pharmacology, de Calvino 2021)

(3) La voie des MAP kinases et CREB

La fixation des endocannabinoïdes sur leurs récepteurs provoque une inhibition du système de transduction par la protéine Gi/Go activée. Cela entraîne un changement dans l'expression des gènes dépendant de la protéine de liaison CREB (cyclic AMP-responsive element binding protein) et des MAP kinases (mitogen activated protein kinase) modulant l'activité de ces cellules qui sont impliquées dans l'expression des gènes et dans la synthèse des protéines. (9)

(4) D'autres voies de signalisation

Des études ont montré que l'anandamide (AEA) pouvait se fixer sur d'autres récepteurs tels que les récepteurs vanniloïdes comme le transient receptor potential vanilloïde 1 (TRPV-1) : un canal cationique non-sélectif. En les activant ils peuvent intervenir comme modulateurs de certaines voies de neurotransmissions. En fonction de la concentration cellulaire de l'AEA, peuvent être induit :

- Des réponses pro-nociceptives,
- Une vasodilatation,
- Une bronchoconstriction,
- Une modulation du tonus des fibres musculaires lisses,
- L'inhibition de la croissance des tumeurs,
- Ou encore l'induction de l'apoptose.

Une autre voie a également été trouvée, celle du récepteur Peroxisom Proliferator Activated Receptors (PPARs) qui fait partie de la famille des récepteurs nucléaires hormonaux. Sa principale fonction est de réguler la différenciation cellulaire et le métabolisme lipidique. Ainsi leur activation peut se faire par :

- Des métabolites de l'AEA,
- De façon indirecte par l'activation des récepteurs membranaires CB1 et CB2 (qui entraîne une cascade de signalisation intracellulaire),
- La fixation de cannabinoïdes.

Ils sont à l'origine d'effets analgésiques, neuroprotecteurs, de modulation des fonctions nerveuses, anti-inflammatoires et métaboliques. (9)

(5) Les synapses cannabinoïdes

Les endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) sont des lipides hydrophobes, ils sont synthétisés localement en fonction du besoin et ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques.

Le système de transmission de l'AEA et du 2-AG est rétrograde, car ils sont synthétisés et libérés au niveau des neurones post-synaptiques. Ils se lient aux récepteurs situés au niveau pré-synaptiques. Une fois fixés au niveau du récepteur, les endocannabinoïdes vont activer les protéines Gi/Go, qui inhibent à leur tour l'adénylate cyclase, favorisant l'AMPc. Ce qui induit une diminution voire un blocage de manière transitoire ou permanente de la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, acide gamma-aminobutyrique (GABA), la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine, et des neuropeptides tels que la substance P et le calcitonin gene-related peptide (CGRP). (9)

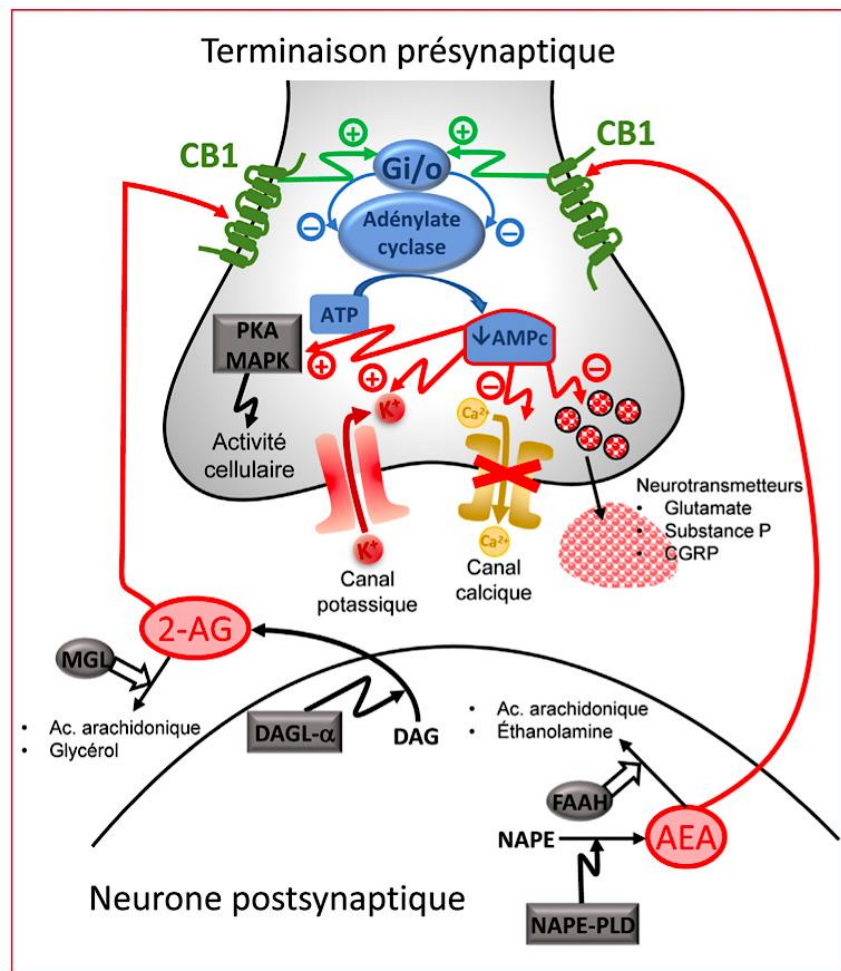


Figure 12 : Schéma représentant l'action des endocannabinoïdes au niveau de la synapse (Issue de l'article : Le système endocannabinoïde : structure, fonction, pharmacologie, de Calvino 2021)

3. Les nombreuses propriétés du cannabidiol

(4) (10) (11) (12)

a) L'Epidyolex® une spécialité à base de CBD

Depuis 2018 le CBD peut être prescrit sous une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Le traitement est nommé Epidyolex® commercialisé par le laboratoire GW pharmaceuticals. Il est indiqué pour les patients âgés de 2 ans et plus :

- Atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (syndrome épileptique progressif).
- Dans le syndrome de Dravet (épilepsie grave de l'enfant) en adjuvant au clobazam.
- Dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlés par les traitements actuels et en association à au moins un traitement antiépileptique.

Le mécanisme d'action de l'Epidyolex® n'est pas encore totalement élucidé. Il semblerait que le CBD réduit l'hyperexcitabilité des neurones via les récepteurs GPR55 et TRPV-1 en modulant le calcium intracellulaire et la signalisation induite par l'adénosine par l'inhibition de sa recapture via ENT-1 (équilibrative nucleoside transporter 1).

Exemple d'étude réalisée pour vérifier l'efficacité de l'Epidyolex® :

L'efficacité du CBD pour l'indication du syndrome de Lennox-Gastaut a été évaluée par 2 études randomisées en double aveugle contrôlée par placebo dans des groupes parallèles (GWPCARE 3 et 4). La durée de l'étude était de 18 semaines. L'Epidyolex® a été administré chez des patients avec un âge moyen de 15 ans et prenant au moins 2 antiépileptiques concomitants. Le critère d'évaluation principal était la réduction des crises avec chute par rapport à l'inclusion (avant traitement par Epidyolex®). Par rapport au placebo, le CBD était associé à une amélioration de l'état global et une augmentation du nombre de jours sans crise avec chute pendant la période de traitement de 28 jours. (13)

Ci-dessous les résultats sous forme de tableaux en fonction des dosages administrés :

Tableau I : Tableau représentant les résultats de l'étude concernant le pourcentage d'amélioration de l'état global.

Dosage	Avec CBD	Placebo
10mg/kg/jour	76%	31%
20mg/kg/jour	80%	46%

Tableau II : Tableau représentant les résultats de l'étude concernant l'amélioration du nombre de jours sans crise avec chute qu'une période de 28 jours.

Dosage	Avec CBD	Placebo
10mg/kg/jour	3,3 jours	7,6 jours
20mg/kg/jour	5,5 jours	

b) Le Sativex® une spécialité à base de CBD et THC

Ce médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014 et est prescrit pour les patients atteints de sclérose en plaque pour lesquels le traitement de référence ne les soulage pas. La prescription est réalisée par un neurologue hospitalier ou un médecin rééducateur hospitalier, la délivrance peut se faire en pharmacie de ville. Cependant à l'heure actuelle le médicament n'est toujours pas disponible en pharmacie car le Comité économique des produits de santé (CEPS) n'a pas encore fixé le prix.

c) De multiples effets thérapeutiques supposés

Aujourd'hui, de nombreuses propriétés thérapeutiques sont revendiquées mais peu d'études cliniques ont prouvé l'efficacité du CBD dans les diverses indications. Le jugement de l'efficacité repose principalement sur des études pré-cliniques et sur son mécanisme d'action.

Parmi les multiples propriétés revendiquées, voici les principales :

- Antalgiques
- Anti-inflammatoires
- Anxiolytiques
- Pour les troubles du sommeil
- Anti-émétiques : Anti-vomissements et anti-nauséeux liées à la chimiothérapie en complément d'un traitement anti-émétique
- Maladie de Parkinson : permettrait d'améliorer la qualité de vie
- Schizophrénie : moins d'hallucinations et de phases délirantes

- Neuroprotectrice : en capturant les radicaux libres
- ... et bien d'autres encore

Il va falloir attendre l'aboutissement des études cliniques de grandes échelles pour confirmer ou non ces éventuelles propriétés.

Cependant il est interdit pour les vendeurs et producteurs de revendiquer toute allégation thérapeutique. Aucune vertu de traitement, prévention ou de guérison d'une maladie ne peut être mise en avant pour le CBD ; seules les substances autorisées comme étant des médicaments par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) ou l'agence européenne du médicament (EMA) peuvent revendiquer une allégation thérapeutique.

4. Les différents modes d'administration

a) Le CBD par voie sublinguale

La voie sublinguale permet d'éviter l'effet de premier passage et permet une absorption plus rapide dans le système sanguin. En conséquence une action plus rapide et plus efficace aura lieu.

- L'huile de CBD : elle est conçue pour être administrée par voie sublinguale, elle est prise pure sous la langue pendant 30 à 90 secondes afin que les principes actifs soient absorbés par la muqueuse.
- La pâte de CBD : elle doit être frottée contre les gencives

b) Le CBD par voie orale

La voie orale présente une action plus lente que la voie sublinguale et les concentrations en CBD doivent être plus élevées du fait de l'effet de premier passage.

- Les comprimés, capsules ou gélules : poudre de CBD contenue à l'intérieur, et simple d'utilisation
- Les infusions : en tisane ou thé, à base de plantes sèches de chanvre riche en CBD. Les cannabinoïdes ne sont pas solubles dans l'eau, il est donc nécessaire d'ajouter une matière grasse pour optimiser l'absorption.
- Spray buccal : une pulvérisation au niveau de la bouche entraîne une capture des cannabinoïdes par la muqueuse buccale. Ils sont faciles d'utilisation.
- Le bhang : c'est l'une des façons les plus anciennes d'absorber les cannabinoïdes. On mélange une portion de tête de chanvre avec des épices (cardamomes, gingembre, poivre noir...) on écrase ce mélange puis on y ajoute du lait. (Il existe de nombreuses recettes différentes, mais celle-ci est la recette traditionnelle.)
- La teinture mère : c'est une solution hydro-alcoolique obtenue à partir de la plante sèche.

c) *Le CBD par voie transdermique*

La voie transdermique permet de soulager des symptômes locaux tels que des irritations, des inflammations ou des douleurs.

- Baume et crème de CBD : A appliquer directement sur la peau et réaliser un massage sur la zone.
- Les patchs de CBD : ils sont à placer sur la peau pour une absorption lente et continue dans la circulation sanguine (14)

5. *La posologie*

(15) (16)

Aucune posologie efficace et référence officielle de dosage n'ont été scientifiquement prouvées. Celles décrites ci-dessous sont données à titre indicatif afin de se situer par rapport aux études réalisées. Elles sont issues de sites spécialisés sur le CBD.

Le dosage de CBD doit être adapté au poids corporel, aux pathologies de la personne, à la concentration du produit et à la tolérance de la personne.

Pour calculer le dosage nécessaire de CBD il faudrait :

- Le calculer en fonction du poids corporel : démarrer à 0,2 à 1,2mg/kg/jour. Par exemple une personne qui pèse 60kg devra prendre 30mg/jour (pour 0,5 mg/kg/jour)
- Adapter le dosage en fonction des symptômes avec 3 dosages :
 - Micro-dose : 0,5 à 20mg par jour pour des troubles du sommeil, de l'humeur, stress, céphalée.
 - Dose standard : 10 à 100mg par jour pour les douleurs, inflammations, anxiété, dépression.
 - Macro-dose : 100 à 800mg par jour pour des pathologies comme l'épilepsie.
- Augmenter progressivement les doses pour atteindre une dose efficace, cependant le dosage empirique n'est pas scientifiquement prouvé.

La tolérance est aussi à prendre en compte, en effet une personne ayant déjà pris du cannabis ou qui en prend régulièrement aura des récepteurs saturés et donc une efficacité moindre. Dans ce cas il faudra prendre un dosage plus élevé.

De plus, à priori, il faut être vigilant chez les personnes ayant une faible tension artérielle, puisque le CBD la diminue. Un dosage plus faible sera alors à conseiller pour les personnes hypotendues.

Tableau III : Tableau récapitulatif représentant le contenu d'une goutte en mg de CBD en fonction du pourcentage affiché de l'huile

Dénomination	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%	15%	20%	25%	30%
Contenu en CBD pour 10mL en mg	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1500	2000	2500	3000
Contenu d'une goutte en mg	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	7,5	10	12,5	15

6. Législation en France

(17) (18) (19)

La législation en France a pour but de protéger la santé, pour ne pas entrer dans la confusion d'un produit sans propriétés thérapeutiques prouvées. Elle permet d'éviter également les risques que représente la culture de chanvre si les taux de THC ne sont pas contrôlés : le THC présente des effets délétères prouvés sur la santé.

De plus, elle permet un cadre réglementaire car contrairement au THC, le CBD ne fait pas partie de la loi sur les stupéfiants (Article L.3421-1 du Code de la santé publique et l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants).

Enfin, elle est nécessaire pour assurer l'ordre public, pour permettre aux forces de sécurités intérieures de lutter contre les stupéfiants et de différencier le THC et le CBD.

De nos jours en France, la réglementation repose sur un arrêté de 1990 qui précisait : « sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de *Cannabis sativa L.* répondant aux critères suivants : la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol de ces variétés n'est pas supérieure à 0,20 % ». Mais, le produit fini-en France ne doit pas contenir de THC.

De nombreux vendeurs ont été ainsi sanctionnés. Le 19 novembre 2020 un arrêt rendu par la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) saisie par la Cour d'appel d'Aix en Provence fait jurisprudence. La CJUE a considéré qu'en l'état des connaissances actuelles, sur la base des conventions internationales et pour la libre circulation des marchandises au sein de l'Union Européenne, la commercialisation du CBD est autorisée.

Depuis un nouvel arrêté publié le 30 décembre 2021 en France indique les dispositions décrites ci-dessous :

a) Pas d'allégations thérapeutiques

Les produits contenant de la CBD ne peuvent revendiqués une allégation thérapeutique, ils sont alors considérés comme des compléments alimentaires. Ceci afin d'éviter le risque que les personnes arrêtent leurs traitements médicamenteux au profit de cette automédication. Seuls les médicaments ayant reçus une autorisation (tel que l'Epidyolex®) peuvent être considérés comme ayant des propriétés thérapeutiques.

b) Les graines, fibres et produits dérivés du chanvre autorisés

Les graines, les fibres et les produits dérivés du chanvre sont autorisés en tant que denrées alimentaires comprenant les compléments alimentaires.

Le CBD est défini comme un aliment ; celui-ci ainsi que ses produits dérivés ne peuvent être commercialisés sans une évaluation au préalable et une autorisation par l'EFSA (Autorité Européenne de sécurité des aliments).

Le CBD pur et les dérivés du cannabis peuvent être utilisés dans des produits à des fins cosmétiques à condition qu'ils respectent les interdictions listées dans l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques.

De plus sont autorisés les liquides de vapotages contenant du CBD produit de façon chimique ou par extraction des feuilles et fleurs de la plante de chanvre. Sous réserve que ceux-ci proviennent d'importateurs et de vendeurs s'approvisionnant auprès de fournisseurs qui se conforment aux obligations de déclarations (Règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006) au titre de la réglementation européenne : Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques (REACH).

c) La vente de fleurs et feuilles brutes interdites

Un arrêté du 31 décembre 2021 interdit désormais en France la vente de fleurs ou de feuilles brutes de chanvre sous toutes leurs formes, utilisées seules ou en mélanges. Cette interdiction s'applique aussi pour la détention. Pour les professionnels du secteur cela représentait 50 à 70% du chiffre d'affaires.

Il faut noter que cette disposition a récemment été suspendue par décision du conseil d'État **(le 24 janvier 2022)**.

d) Une teneur en THC < 0,3%

Auparavant la teneur limite en THC était de 0,2%, désormais elle doit être < 0,3%.

« Sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de Cannabis sativa dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et qui sont inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France ».

La hausse de ce taux va entrer en vigueur en janvier 2023, afin d'entrer en cohérence avec les règles relevant de la politique agricole commune

e) Une culture autorisée

Les fleurs et feuilles de chanvre peuvent être cultivées en France, mais uniquement par des agriculteurs et cette production ne peut être utilisée que par des industriels pour la production d'extrait.

La culture de plante de chanvre par des particuliers demeure interdite.

Les variétés de plantes autorisées sont les variétés inscrites au catalogue des variétés et des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des variétés et espèces de plantes cultivées en France. Seules les semences certifiées sont autorisées.

La liste des variétés autorisées est la suivante : *Carmagnola, C.S., Delta-Llosa, Delta405, Dioïca 88, Fedora 17, Fedora 19, Fedrina 74, Felina, 32, Felina 34, Ferimon, Fibranova, Fibrimon 56, Fibror 79, Futura, Futura 75, Epsilon 68, Santhica 23, Santhica 27, Uso 31, Santhica 70, Earlina 8 F.*

II. Le mécanisme de l'anxiété

A. Anxiété et troubles anxieux

(20) (21)

L'anxiété est une réaction physiologique normale face à une situation stressante (un examen, un rendez-vous important...).

On distingue l'anxiété et les troubles anxieux. L'anxiété est caractérisée par une réaction excessive mais passagère, qui ne dure pas dans le temps. Les troubles anxieux se définissent par une anxiété forte et durable dans le temps, sans lien avec un danger ou une menace réelle. L'anxiété crée une souffrance dans la vie quotidienne, il s'agit d'une affection psychique

Il existe 6 sous-types de troubles anxieux :

- Trouble de l'anxiété généralisée (TAG) : il s'agit d'un état d'inquiétude constant, difficilement contrôlable et durable (> 6mois). Il est en relation avec au moins 2 sujets (travail, santé, avenir, argent...). Elle est associée à un état de vigilance extrême envers son entourage et son environnement et à des symptômes physiques (maux de tête, douleurs musculaires, fatigue, palpitations...)
- Trouble panique (TP) : il correspond à la répétition d'attaque de panique et de la crainte de leur survenue
- Phobie spécifique : elle est caractérisée par la peur intense déclenchée par une chose en particulier (un animal, une situation, un objet...)
- Trouble de l'anxiété sociale (TAS) : celle-ci est liée au regard d'autrui (une personne ou un groupe), à la peur d'affronter les rapports sociaux, une appréhension des situations de compétition, la peur d'être regardé ou d'agir sous le regard ou le jugement d'autrui.
- Trouble obsessionnel compulsif (TOC) : il est défini par 2 types de symptômes plus ou moins prononcés : les obsessions et les compulsions qui peuvent soit apparaître de manière isolées soit simultanées. Cela concerne des thèmes plutôt précis : saleté, sacrilège, sexualité, désordre, peur d'être responsable de quelque chose. Les compulsions sont des actes mentaux répétitifs que la personne est obligée de réaliser pour chasser son obsession et son anxiété.
- Trouble de stress-post traumatique (TSPT) : il survient après une situation traumatique au cours de laquelle la personne ou d'autres personnes ont pu risquer de mourir ou d'être sévèrement blessées. Ce trouble dure pendant plus d'un mois et se traduit par : des reviviscences, des cauchemars, un évitement des lieux, des personnes... en rapport avec l'événement, des symptômes tels qu'une hypervigilance, une insomnie, une difficulté de concentration...

Les causes peuvent être multiples, elles sont souvent difficiles à déterminer et parfois on ne trouve pas l'origine : antécédents familiaux, événement traumatisant, consommation d'alcool, de drogues, prise de certains médicaments, l'existence de d'autres problèmes médicaux ou psychiatriques.

B. La physiologie de l'anxiété

(20) (22) (23)

Deux régions principales sont impliquées dans l'anxiété : le cortex insulaire et l'amygdale. Le neurotransmetteur principalement impliqué est le GABA, qui est régulé par la sérotonine. La production d'endocannabinoïdes peut-être aussi retrouvée au niveau du noyau accumbens. Au niveau récepteur GABA-A, il existe des sous-unités avec des sites de fixation pour le GABA. Lorsque le GABA se fixe sur le canal chlore, celui-ci s'ouvre libérant ainsi des ions chlorure permettant la dépolarisation. Une inactivation ou un mauvais fonctionnement du récepteur GABA peut entraîner une anxiété.

1. Le rôle du système sérotoninergique

Le système sérotoninergique est lui aussi impliqué dans l'anxiété, notamment au niveau de 3 catégories de récepteurs 5-HT1a, 5-HT2 et 5-HT3. La M-chloro-phenyl-pipérazine (mCPP), un agoniste direct des récepteurs 5HT1 et 5HT2 induit de l'anxiété.

Les récepteurs 5-HT1A ont un effet anxiolytique puisque la fixation d'agonistes partiels ou directs sur ces récepteurs entraîne une diminution de l'anxiété.

Des études ont montré également que le fait de donner une molécule permettant d'augmenter les ARNm codant pour le récepteur 5-HT2a dans plusieurs régions du cerveau, induit une augmentation des sites de liaisons de celui-ci dans les diverses régions de l'hippocampe et pourrait confirmer des propriétés anxiolytiques. Chez la souris, l'utilisation d'antagoniste du récepteur 5-HT2c peut prévenir certains effets anxiogènes du mCPP.

L'existence de certains résultats contradictoires sur les récepteurs 5-HT2, laissent penser que le rôle exact de celui-ci n'est pas encore défini. Cependant des anxiolytiques qui agissent sur le système sérotoninergique (principalement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)) confirment l'importance des récepteurs 5-HT2 dans l'anxiété.

Les sous-classes du récepteur 5-HT3 ont été identifiées : 5-HT3a et 5-HT3b. Des études menées sur des souris KO pour le récepteur 5-HT3a ont démontré que les récepteurs 5-HT3 sont eux aussi impliqués dans l'anxiété. Plus récemment chez l'homme, l'antagonisme de ce récepteur pouvait aider à gérer la peur et les émotions.

2. Le rôle du système GABAergique

Des récepteurs 5-HT2a sont localisés au niveau des neurones GABAergiques.

De plus les récepteurs 5-HT2c et GABA-A sont tous les 2 situés au niveau du plexus choroïde.

Il semblerait aussi que la sérotonine module les fonctions GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale.

3. Le rôle du système glutamatergique

Des études réalisées sur ce système ont montré qu'une augmentation du glutamate dans l'hippocampe ventral a un effet anxiolytique chez les rats exposés à un stress prénatal.

L'administration de traitements antidépresseurs améliore la libération de glutamate dans l'hippocampe ventral et les phénotypes de types anxieux/ dépressif, permettent de confirmer la théorie que le système glutamatergique peut être impliqué dans l'anxiété.

4. L'implication des neuropeptides

a) *La cholécystokinine tétrapeptide (CCK4)*

Il a été démontré chez l'homme que le CCK4 est en partie responsable des troubles anxigènes (volontaires sains et chez des personnes atteintes de troubles paniques). Une relation dose-effet a été mise en évidence puisque les personnes atteintes de troubles paniques ont une réaction de panique bien plus élevée que les volontaires sains au même dosage. On peut donc déduire que les personnes qui ont des troubles paniques ont un seuil panicogène bas.

b) *Peptide natriurétique*

Un pré-traitement par le peptide natriurétique (il s'agit d'un peptide permettant l'excrétion du sodium par les reins, souvent dosé comme marqueur d'insuffisance cardiaque) évite les crises de paniques induites par le CCK4 chez des patients souffrant de troubles paniques ou chez des volontaires sains.

Pour résumer :

La physiopathologie de l'anxiété est très complexe et encore mal connue. Actuellement les ISRS et les benzodiazépines (BZD) sont utilisés comme anxiolytiques car ils ont la propriété de diminuer les taux de sérotonine au niveau cérébral mais ils n'auraient pas d'activité spécifique. D'autres thérapeutiques sont en cours de recherche, ciblant le système glutamatergique cependant la balance GABA/glutamate n'est pas bien maîtrisée, alors que des traitements ciblant les neuropeptides seuls montrent une efficacité limitée. La CBD pourrait être une alternative intéressante au ISRS et BZD.

C. La prise en charge de l'anxiété

1. Les traitements médicamenteux

La plupart du temps la stratégie thérapeutique consiste en un traitement de fond et un traitement de crise. On retrouve :

En traitement de fond :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA)
- Antidépresseur imipraminique
- Buspirone
- Etifoxine
- Prégabaline
- Propranolol

En traitement de crise :

- Les benzodiazépines
- Hydroxyzine

a) Les ISRS et IRSNA

C'est l'un des traitements de fond de première intention pour les troubles anxieux. Ils vont inhiber la recapture de la sérotonine et noradrénaline au niveau de la fente pré-synaptique permettant ainsi d'augmenter les taux. Ce sont des traitements qui mettent du temps avant d'être efficaces lors de leurs instaurations (environ 6 semaines).

Ils présentent quelques effets indésirables tels qu'une modification de l'appétit (prise ou perte de poids), baisse de la libido et autres troubles sexuels, céphalées, somnolence, allongement de l'intervalle QT...

On retrouve les spécialités suivantes :

- ISRS : Citalopram (Seropram®), Escitalopram (Seroplex®), Paroxétine (Deroxat®), Sertraline (Zoloft®)
- IRSNA : Duloxétine (Cymbalta®), Venlafaxine (Effexor®)

b) Antidépresseur imipraminique

Il est utilisé en prévention des troubles paniques, principalement en 2^{ème} intention du fait de ses nombreux effets indésirables principalement anticholinergiques central et périphérique (bouche sèche, rétention urinaire, glaucome par fermeture d'angle...).

C'est un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine qui diminue également la recapture présynaptique de la sérotonine et noradrénaline.

La spécialité utilisée pour les troubles anxieux est la clomipramine (Anafranil®).

c) *Buspirone (Buspar®)*

C'est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1a}, c'est un traitement qui est plutôt utilisé pour les anxiétés réactionnelles, en traitement d'appoint de l'anxiété mais il y a peu d'effets probants sur les TAG. Très fréquemment en début de traitement la buspirone provoque des vertiges, céphalées et de la somnolence.

d) *Etifoxine (Stresam®)*

Il est indiqué pour lutter contre les manifestations psychosomatiques de l'anxiété. L'etifoxine exerce une action régulatrice neurovégétative et a un bon profil de tolérance. Il a pour avantage de ne pas provoquer d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

e) *Prégabaline (Lyrica®)*

Il est utilisé dans les TAG principalement, c'est un analogue du GABA. Il se lie au niveau des canaux calciques voltages dépendants au niveau pré-synaptique induisant l'inhibition de celui-ci. Ainsi il y a une diminution du passage des ions calcium et donc une diminution de la dépolarisation. Cependant elle a pour effet secondaire fréquent une prise de poids importante.

f) *Propranolol (Avlocardyl®)*

Il s'agit d'un β -bloquant non cardiosélectif, utilisé pour les personnes présentant des troubles anxieux associés à des palpitations. La vigilance est cependant requise en raison de ses effets bradycardisants.

g) *Les benzodiazépines*

Ils sont utilisés en traitement de crise en cas de « manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ». Leurs prescriptions doivent être la plus courte possible afin d'éviter un phénomène de dépendance et de tolérance. L'arrêt doit être progressif pour qu'il n'y ait pas d'effet rebond. C'est un médicament ayant également des propriétés hypnotiques et sédatives (le mécanisme d'action sera expliqué plus bas dans les traitements pour l'insomnie). Ils agissent rapidement (une dizaine de minutes), en raison de la propriété hypnotique. Ils peuvent provoquer de la somnolence, des troubles de la concentration et de la mémoire.

Pour les troubles anxieux on retrouve les spécialités suivantes : Alprazolam (Xanax®), Bromazepam (Lexomil®), Clobazepam (Urbanyl®), Clorazépate dipotassique (Tranxène®), Clotiazepam (Véatran®), Diazepam (Valium®), Loflazépate d'éthyle (Victan®), Lorazepam (Temesta®), Nordazepam (Nordaz®), Oxazepam (Seresta®), Prazepam (Lysanxia®).

Ce sont des molécules avec des modalités de délivrances particulières :

- La durée maximale de prescription est de 12 semaines.
- Le Tranxène® au dosage de 20mg est un médicament assimilé stupéfiant et sa durée maximum de prescription est de 28 jours.
- Pas de délivrance exceptionnelle pour les benzodiazépines.

h) Hydroxyzine (Atarax®)

C'est un antihistaminique H1, où l'on utilise ses effets sédatifs et anxiolytiques dans les traitements de crises des troubles anxieux, pour une durée maximale de prescription de 12 semaines.

Il a cependant des nombreux effets indésirables notamment anticholinergiques. Il n'entraîne pas de dépendance physique ou psychique, ni de tolérance. (24)

2. Les alternatives thérapeutiques naturelles

a) Phytothérapie

La phytothérapie peut être conseillée à la suite de 2 demandes principales, soit :

- La personne souffre d'anxiété, avec ou sans trouble du sommeil, elle ne prend pas de traitement allopathique ou ne souhaite pas en consommer.
- La personne prend un traitement allopathique et souhaite l'arrêter ou le diminuer.

La prise peut être sous forme de gélule qui contient de la poudre sèche, des extraits de plantes fraîches, ou des plantes sèches pour infusion. (24)

Les plantes anxiolytiques :

- La passiflore
- La mélisse

Les plantes inductrices de sommeil :

- La valériane
- Le millepertuis

b) Homéopathie

(25) (26)

L'homéopathie peut être également une autre approche pour prendre en charge l'anxiété, mais elle doit être plutôt dédiée à une anxiété légère ou lors d'un sevrage du traitement allopathique.

Je tiens à préciser qu'à ce jour aucune étude scientifique « sérieuse » n'a prouvé l'efficacité de l'homéopathie. De plus la Haute Autorité de santé (HAS) a jugé son efficacité insuffisante, ce qui a induit la suppression du remboursement de celle-ci.

Elle repose sur 3 principes :

- La similitude : une substance qui peut rendre malade à forte dose, guérit à faible dose.
- L'infinitésimalité : le remède est préparé par des dilutions successives de la substance selon la technique Hahnemannienne (ou korsakovienne).
- Principe d'individualisation : l'homéopathie appréhende en globalité la personne et non uniquement ses troubles.

Tableau IV : Les souches et dilutions homéopathiques qui peuvent être conseillées pour l'anxiété

Trouble concerné	Souches homéopathiques et dilutions
La crise d'angoisse aiguë	Gelsemium 15CH Aconit 15CH Ignatia 15CH Argentum nitricum 15CH Arsenicum album 15CH
L'anxiété réactionnelle	Arnica 15 ou 30CH Opium 15 ou 30CH Ignatia 15CH Gelsemium 15CH Staphysagria 15CH
Attaque de panique, crise d'angoisse	En premier lieu : Aconitum napellus 15CH La crise d'angoisse paralyse : Gelsemium 15CH ou Opium 15CH Crise violente : Stramonium 15CH ou Hyoscyamus niger 15CH

L'association de plusieurs souches peut être conseillée. Elle peut être prise dès l'apparition d'anxiété ou en préventif.

c) *Aromathérapie*

L'aromathérapie est basée sur le soin par des huiles essentielles (HE), celles-ci sont des liquides huileux volatils. Ce sont des extraits (le plus souvent par distillation à la vapeur) à partir de racines, de fleurs, de feuilles et de tiges.

Elles peuvent s'utiliser par voie orale, en inhalation, en diffusion ou en application locale selon le type d'huile.

Le choix des huiles essentielles va se faire selon plusieurs critères : le profil du patient, les propriétés recherchées, les voies d'utilisation, les précautions d'emploi et l'éventuelle toxicité.

Les principales HE pouvant être utilisées dans le cadre de l'anxiété sont :

- Lavande vraie, lavande aspic, lavandin.
- Orange douce, mandarine, bergamote, pamplemousse, citron.

Plusieurs huiles peuvent être utilisées en même temps afin d'avoir une synergie d'action.

Elle peut être une approche complémentaire au traitement allopathique ou une alternative à la gestion de l'anxiété. (27)

d) *Micronutrition*

Plusieurs études suggèrent une corrélation forte entre la qualité de l'alimentation et la survenue de troubles anxieux ou de l'humeur.

Une méta-analyse a montré que le régime méditerranéen a un rôle protecteur vis-à-vis de l'anxiété et des troubles de l'humeur. Certains aliments plus spécifiques diminuent de façon spécifique l'anxiété, tels que : les céréales complètes, les légumes, une consommation modérée d'alcool et l'apport d'acide gras de type oméga 3 comme protecteur.

Une autre étude (neurobiologie) a montré qu'une alimentation pro-inflammatoire pouvait être responsable de troubles neuropsychiatriques (tel que la dépression majeure ou l'anxiété chronique). Ce type d'alimentation correspond à un régime alimentaire avec un index et une charge glycémique élevée et pauvre en micronutriments.

Un déficit en micronutriments peut être responsable de troubles dépressifs, neurodégénératifs et anxieux : minéraux, oligo-éléments, vitamines et phytom micronutriments.

Dans les minéraux, le zinc et le magnésium sont très importants pour l'équilibre et évitent l'apparition de comportement anxieux. Une supplémentation de 200 à 400 mg de magnésium ou 15mg de zinc par jour peut être conseillée.

Concernant les vitamines, ce sont celles du groupe B qui sont impliquées dans la physiologie du système nerveux central et dans l'humeur, plus particulièrement la vitamine B9 et B12.

Un déséquilibre du microbiote intestinal peut être également responsable d'une réponse inadaptée au stress et favorable à l'anxiété. L'utilisation de prébiotiques ou de probiotiques contribue à rééquilibrer le microbiote, réduirait la réponse anxieuse et améliore l'adaptation face au stress. (28)

3. La prise en charge non médicamenteuse de l'anxiété

a) *La thérapie cognitive et comportementale (TCC)*

La TCC a su faire ses preuves dans la prise en charge de l'anxiété.

L'anxiété est une réaction face à un risque, elle est nourrie par l'intolérance face à l'incertitude et au risque. L'objectif principal de la thérapie va chercher à combattre cette intolérance.

Elle se déroule par étape tout d'abord la remise en cause de la notion de risque, c'est à dire que le psychothérapeute va réévaluer avec le patient la « gravité » du risque. Il l'amène également à s'interroger sur le bien-fondé de ses croyances et de ses schémas de réflexion par une restructuration cognitive. Il y a un travail comportemental aussi par l'acceptation de vivre avec « le risque », pour qu'il y ait progressivement une désensibilisation. Le thérapeute va alors proposer des exercices pour lui permettre de mieux vivre avec le risque.

Enfin il y aura la mise en place de stratégies comportementales pour modifier le contexte psycho-environnemental afin que le patient apprenne à vivre et à surmonter ses troubles anxieux. (29)

b) *L'hypnose*

L'hypnose pour des patients atteints d'anxiété peut être une alternative chez des personnes réceptives et qui ont une croyance pour ce type de thérapie.

Il existe de multiples techniques d'hypnose tel que : la focalisation, la dissociation, la suggestion... elle se déroule en plusieurs étapes.

L'état d'hypnose démarre par un état de conscience modifiée, le sujet est déconnecté du monde extérieur. Ensuite vient l'approfondissement qui correspond à amener le sujet en état de transe, puis un ancrage dans un lieu de sérénité et ensuite on peut entrer dans le travail thérapeutique.

La plupart du temps la suggestion d'image mentale est utilisée, ce qui permet de modifier la perception de sa réalité. La séance se termine par un retour au réveil pour ramener le patient dans un état de conscience. (30)

c) « *Eye Movement desensitization and reprocessing* » (EMDR)

L'EMDR correspond à des mouvements oculaires de désensibilisation et de retraitement des informations négatives. Cette méthode permet de débloquent les informations émotionnelles négatives que le cerveau du patient a stocké, par des mouvements oculaires rythmés de droite à gauche et de gauche à droite. Cette technique stimule le processus naturel d'auto-guérison du cerveau émotionnel.

C'est une technique qui est indiquée surtout pour les TPST et les TP. (30)

d) *La relaxation*

C'est une des techniques de base pour le soulagement de l'anxiété. Cela repose tout d'abord sur le fait de se centrer sur sa respiration, afin de se concentrer uniquement sur sa respiration et de chasser ses pensées.

Il peut y avoir aussi la pratique de la relaxation musculaire qui correspond à la contraction/décontraction de l'ensemble des groupes musculaires. L'objectif est de pouvoir se relaxer soi-même au bout de 15min d'exercices. On estime qu'environ 8 à 12 séances de pratiques sont nécessaires avec 2 séances hebdomadaires à faire à la maison. Une étude a démontré que cette technique avait autant d'efficacité que la TCC pour traiter l'anxiété généralisée.

La méditation ou le yoga peuvent également être utilisés pour diminuer l'anxiété. (30)

e) *La sophrologie*

La sophrologie est un « entraînement du corps et de l'esprit pour développer sérénité et le bien-être basé sur des techniques de relaxation et d'activation du corps et de l'esprit ».

Au début d'une séance de sophrologie le patient doit s'installer dans une sorte d'état de relaxation, ensuite il y a des exercices de visualisation pour amener la personne vers un état de « sophro-acceptation-progressive » pour réduire l'appréhension et les événements difficiles. Cela s'apprend à l'aide de sophrologue, ensuite les personnes peuvent pratiquer seules afin de réduire leur anxiété. (31)

f) *L'hygiène de vie*

L'hygiène de vie est une des bases de la prise en charge de l'anxiété pour les personnes qui présentent des troubles anxieux. Généralement l'hygiène de vie n'est pas suffisante mais indispensable et un traitement est nécessaire.

Les règles de bases :

- Pratiquer une activité physique régulière modérée (au moins 30 min 3 à 5 fois par semaine).
- Bien dormir, avoir un rythme de sommeil régulier.
- Adopter une alimentation équilibrée, en privilégiant les fruits, légumes, poissons gras et huiles végétales.
- Éviter la consommation d'alcool ou de drogues dans le but de soulager ses troubles anxieux.
- Éviter la surcharge de travail ou d'activité. (32)

III. Le mécanisme de l'insomnie

A. Rappel sur le sommeil

(33) (34)

On passe environ 1/3 de notre vie à dormir, c'est une des fonctions essentielles au bon fonctionnement de notre organisme.

« Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive. »

On distingue 2 grands types de sommeil ou phase :

- Le sommeil lent : il se caractérise par des ondes lentes et amples. Divisé en 2 sous-phases :
 - Le sommeil lent léger.
 - Le sommeil lent profond.
- Le sommeil paradoxal : appelé aussi Rapid Eye Movement (REM) car il se caractérise par un mouvement oculaire rapide, c'est la phase propice aux rêves.

L'ensemble de ses phases constitue un cycle de 60 à 120 min. Le sommeil se déroule par succession de 3 à 6 cycles.

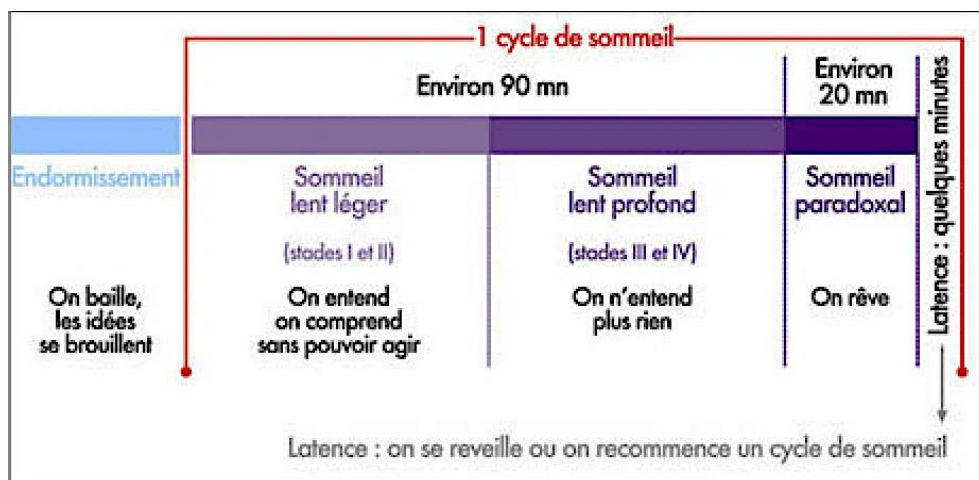


Figure 13 : Schéma représentant les cycles du sommeil
(Issue du site internet « fcneurodon »)

Le rythme du sommeil varie au cours de la nuit, en effet le sommeil lent profond sera plus important en début de nuit, tandis que le sommeil paradoxal sera plus important en fin de nuit. De plus si la nuit précédente a été mauvaise, la nuit suivante sera constituée d'un sommeil lent plus profond. Il varie également au cours de la vie, le sommeil lent est plus profond durant la croissance jusqu'à l'âge de 20 ans et plus l'on vieillit, plus le sommeil lent est léger. Tandis que le sommeil paradoxal est plus important durant les premières années de vie et diminue avec le temps.

Enfin la quantité de sommeil nécessaire est propre à chacun et varie d'un individu à l'autre, en fonction du rythme de vie, de l'environnement, de l'hygiène de vie mais aussi de la génétique.

B. Définition

« L'insomnie correspond à une insuffisance de sommeil en quantité ou qualité, alors que les conditions environnementales sont favorables au sommeil. »

Elle se caractérise par :

- Des difficultés d'endormissement.
- Et/ou des éveils nocturnes.
- Et/ou des réveils trop précoces, avec la sensation de ne pas avoir dormi suffisamment.

Avec des répercussions sur le quotidien telles que :

- Fatigue/ épuisement
- Des troubles de la mémoire
- Irritabilité
- Somnolence diurne

L'insomnie peut être aiguë ou chronique, on dit qu'une insomnie devient chronique lorsque les troubles se reproduisent plus de 3 fois/semaines pendant plus de 3 mois. (35)

C. Les facteurs de risques

Parmi les facteurs de risques les plus courants, il y a l'âge et les troubles psychiatriques (anxiété, dépression...)

On retrouve aussi les problèmes médicaux tels que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, et les douleurs chroniques...

De plus la prévalence familiale à l'insomnie entre en considération, avec un facteur génétique. Le genre est également un facteur : les femmes sont plus insomniaques que les hommes.

Il n'est pas rare que l'insomnie soit associée à des comorbidités. En effet, l'insomnie peut induire de l'anxiété et réciproquement. Elle peut aussi être responsable de syndrome dépressif, par exemple.

La douleur est aussi souvent associée à l'insomnie, et la perte du sommeil/ fragmentation du sommeil accroît la réponse inflammatoire.

On peut considérer que la plupart des troubles médicaux peuvent être associés à l'insomnie car ils nécessitent une réponse d'éveil.

On estime qu'environ 30% des patients souffrant d'insomnie souffrent de troubles médicaux associés.

Pour environ 70% de patients souffrant d'insomnie, il est détecté une hyperexcitation. Les personnes qui ont une excitation accrue présentent une augmentation de la T° corporelle, de l'électroencéphalogramme à haute fréquence, de la fréquence cardiaque. Certaines catécholamines telles que la norépinéphrine sont considérées comme des marqueurs de l'hyperexcitation. (36)

D. La prise en charge actuelle de l'insomnie

1. Les traitements médicamenteux

Ils existent une variété de médicaments agissant sur différentes voies :

- Le récepteur GABA-A
- Les antihistaminiques
- La mélatonine (37)

a) Les benzodiazépines et apparentés

(38) (39)

(1) Les différentes spécialités

Les benzodiazépines (BZD) :

- Lormétazepam (Noctamide®)
- Loprazolam (Havlane®)
- Nitrazépam (Mogadon®)
- Triazolam (Halcion®)
- Flunitrazepam (Rohypnol®)
- Témazépam (Normison®)

Les apparentés aux benzodiazépines :

- Zolpidem (Stilnox®)
- Zopiclone (Imovane®)

(2) Mécanisme d'action

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) qui se fixe sur les récepteurs GABA-A et B. Les benzodiazépines agissent au niveau du récepteur GABA-A en se fixant sur les sites de benzodiazépines (différents des sites pour le GABA). Cela induit l'ouverture du canal transmembranaire perméable aux ions chlores et donc une inhibition plus importante du SNC. Ils ont un effet agoniste sur le récepteur GABA-A.

(3) Pharmacocinétique

La plupart d'entre eux ont un mécanisme d'action rapide.

Ils se distinguent principalement par la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination variable, avec pour certains une $\frac{1}{2}$ vie très importante (>20h) pouvant poser problème par exemple chez la personne âgée avec un risque d'accumulation du médicament impliquant un risque accru de chute accrue et de syndrome confusionnel.

(4) Les effets indésirables

Les effets indésirables communs aux BZD et apparentés sont : syndromes confusionnels, vertiges, troubles de la mémoire et de la concentration, baisse de la vigilance, dépendance, syndrome de sevrage ou encore un effet paradoxal.

Ces effets indésirables sont assez fréquents, rendant leurs utilisations délicates.

b) Les anti-histaminiques

(40) (41)

(1) Les différentes spécialités

- Alimémazine (Théralène®)
- Prométhazine (Phénergan®)
- Acéprométazine associée au métoprobamate (anxiolytique) (Mépronizine®)
- Doxylamine (Donormyl®)

(2) Mécanisme d'action

Ils présentent un effet sédatif grâce à une action antagoniste sur les récepteurs à l'histamine (H1) principalement au niveau de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral (qui intervient dans la régulation de l'éveil).

(3) Pharmacocinétique

La concentration maximale est atteinte au bout de 2h avec une $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de 10h.

(4) Effets indésirables

Troubles de la vigilance, somnolence diurne mais principalement des effets anticholinergiques tels que la constipation, la rétention urinaire, la sécheresse buccale et des troubles de l'accommodation.

Leur conférant des contre-indications majeures : glaucome aigu par fermeture de l'angle, troubles urétroprostatiques. Cela soulève des problèmes iatrogéniques car la doxylamine est un médicament non soumis à prescription médicale et une vente libre pharmaceutique sans conseil peut induire un événement iatrogène grave.

c) La mélatonine

(1) Une spécialité

Mélatonine (Circadin® et Slenyto®)

(2) Mécanisme d'action

C'est un agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT1, MT2, MT3), qui contribue à la facilitation du sommeil puisqu'ils sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil.

(3) Pharmacocinétique

La concentration maximale est observée au bout de 3h et une élimination totale en 12h.

(4) Effets indésirables

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés pour ces spécialités.

Cependant la mélatonine est un médicament peu prescrit, la HAS indique qu'il « n'a pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de l'insomnie primaire à court terme ».

Son indication sera de ce fait limitée dans le cadre de son AMM aux patients de 55 ans et plus (du fait que l'hypophyse produit de moins en moins de mélatonine avec l'âge) et de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le traitement des troubles du sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une

sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de 6 à 18 ans. Afin de privilégier son utilisation dans ces indications et d'éviter le mésusage de la mélatonine. (42)

2. Les alternatives thérapeutiques naturelles

a) La phytothérapie

Il existe de nombreuses plantes indiquées dans l'insomnie, il s'agit d'une alternative naturelle qui peut être essayée avant d'instaurer un traitement par des hypnotiques.

La plupart possèdent des propriétés sédatives, elles peuvent être utilisées seules ou en association. Il est judicieux de les utiliser en association pour obtenir une synergie d'effets. Certaines spécialités à base de plantes sont associées à des principes actifs tels que la mélatonine, magnésium, L-tryptophane, 5-hydroxytryptophane, des vitamines du groupe B, de la vitamine E, des phospholipides ou encore des huiles essentielles. Elles se présentent sous forme de comprimés, d'extraits en gélule ou en infusion.

On retrouve principalement :

- La valériane
- La passiflore
- Le houblon
- La mélisse
- L'aubépine

D'autres plantes utilisées plutôt pour des insomnies légères en raison de leurs propriétés moins sédatives : à faible dose, la primevère officinale, le gruau d'avoine, les feuilles d'orties, les chatons de saule blanc, les baies de gattilier, les fleurs de mélilot, la camomille allemande ou la lavande. (43)

b) L'homéopathie

L'homéopathie est également une alternative pour les troubles du sommeil.

Tableau V : Les souches et dilutions homéopathiques qui peuvent être conseillées dans l'insomnie :

Trouble concerné	Souches homéopathiques et dilutions
Difficultés d'endormissement	Coffea 5 ou 9CH Valeriana 7 ou 9CH Nux vomica 9CH Ambrea grisea 9CH Gelsemium 9CH Passiflora composé
Réveils nocturnes	Nux vomica 9CH Gelsemium 9CH Arsenicum album 9CH Staphysagria 9CH
Réveils précoces	Nux vomica 9CH Kalium phosphoricum 9CH Phosphoricum acidum 9CH

Plusieurs souches peuvent être associées afin d'obtenir une synergie d'action. (44)

c) L'aromathérapie

Différentes huiles essentielles peuvent être utilisées pour les troubles du sommeil :

- HE de lavande vraie
- HE d'orange douce
- HE de petit grain bigaradier
- HE de camomille romaine

Ces différentes huiles essentielles peuvent être mélangées afin d'obtenir un effet optimum. (45)

3. La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie

a) Hygiène de vie

(46) (47)

La base de la prise en charge de l'insomnie : restaurer une bonne hygiène de vie est le premier recours avant de passer à diverses thérapies.

Il faut donc éviter :

- La consommation importante d'excitants (thé, caféine, boissons énergisantes...).
- Un repas trop copieux le soir.
- La pratique d'une activité stimulante (sport, jeux vidéo...).
- Un rythme de vie irrégulier.
- Une consommation excessive d'alcool.
- La consommation de tabac (la nicotine a une activité stimulante).
- Une température trop élevée ou trop basse.
- De la lumière.
- Des appareils électroniques allumés ou en veille.
- Un environnement bruyant.

L'identification de ses cycles de sommeil et son rythme de sommeil permet ensuite de respecter son horloge biologique. Cela permet par la suite d'instaurer des « rituels du coucher » pour aider à faire venir le sommeil avant le moment d'aller dormir.

b) Traitement par thérapie comportementale et cognitive (TCC)

(48) (49)

(1) Qu'est-ce que la TCC ?

Indiquée principalement pour les personnes souffrant d'insomnie chronique primaire. C'est une thérapie qui travaille sur 3 composantes : le comportement, l'émotion et la cognition. Elle est pratiquée par un psychiatre, psychologue ou psychothérapeute (voire un médecin).

Elle se base sur le fait que les problèmes ne sont pas innés mais acquis et qu'ils peuvent donc être corrigés.

(2) Le déroulement de la TCC

Par le biais des 3 composantes, l'insomnie peut être corrigée :

- Composante comportementale : consiste à modifier les comportements observables (verbaux ou moteurs).
- Composante cognitive : cible les erreurs dans la manière dont l'individu traite l'information perçue, le thérapeute va apprendre au patient à repérer ce qu'il se dit dans les situations d'insomnies.
- Composante émotionnelle : basé sur le principe que les émotions favorisent certaines réponses comportementales, il est donc nécessaire d'apprendre à les repérer et les tolérer.

En pratique ce sont des exercices de déconditionnements et qui visent à analyser le schéma de pensée afin d'anticiper les réactions négatives et de les arrêter. Entre les séances, le patient doit appliquer des exercices, des conseils pratiques pour l'endormissement et tenir un journal du sommeil.

c) Techniques alternatives et complémentaires

(1) Technique de restriction du temps passé au lit (TRTPL)

(50) (51)

Cette technique est basée sur le fait que notre cerveau n'arrive plus à identifier le moment où l'on se couche dans le lit à celui de l'endormissement et du sommeil. En effet les croyances sont basées sur le fait que plus le temps passé au lit est important, plus la personne arrivera à trouver le sommeil.

Il s'agit ici d'inverser le processus par une restriction du temps de sommeil volontaire, en limitant le temps passé au lit (autour de 6h) avec des horaires définis pendant 3 à 6 semaines. Cela induit une restriction de sommeil partiel pour permettre de mobiliser les facteurs de sommeils endogènes et pour la personne de reprendre confiance en son sommeil.

(2) La relaxation

(47) (51)

La relaxation travaille sur le lâcher prise et sur la respiration, celle-ci empêche les pensées de divaguer et permet ainsi de focaliser son attention sur autre chose que les pensées négatives, relatives à l'insomnie. Il est préconisé de faire appel à un thérapeute spécialisé afin d'apprendre les techniques de relaxation par des séances hebdomadaires au départ puis de les espacer. Il est nécessaire de la pratiquer de manière journalière pour instaurer les automatismes de relaxation.

Le but est d'apprendre au patient à se détendre sur le plan physique mais aussi mental. Au début, l'acquisition des techniques doit se faire à distance du sommeil puis une fois maîtrisée, au moment du coucher.

(3) Méditation ou pleine conscience

La méditation vise à ramener l'esprit à l'instant présent, sur les émotions et les sensations. Le but est d'apporter un apaisement et une relaxation. Elle est basée sur différents exercices, la pratique doit être de 30min par jour et effectuée de manière assidue pour qu'elle soit efficace. (50)

(4) Biofeedback

Le principe du biofeedback est de mesurer en temps réel le niveau de fonctionnement d'un système physiologique. Dans l'insomnie ce sera l'enregistrement de la fréquence cardiaque et respiratoire. Par exemple la personne peut travailler l'approfondissement du rythme respiratoire qui a un effet sur le système sympathicovagal, et donc sur une gestion cognitive et émotionnelle.

Les séances durent entre 30-60min, 1 à 3 fois par semaine et pendant plusieurs semaines, aboutissant à l'apprentissage du contrôle sur soi-même. (50)

(5) Hypnose

L'hypnothérapie dans l'insomnie est basée sur le déroulement d'un film imaginaire représentant l'insomnie puis d'un autre représentant la résolution d'un problème imagé par un objet. Après la séance la personne peut réutiliser cette image d'objet imaginaire pour s'apaiser et éviter les insomnies. (50)

(6) Acupuncture

(52) (53)

L'acupuncture est issue de la médecine traditionnelle chinoise. Cette discipline est basée sur le principe de l'énergie vitale, elle s'équilibre si le yin et le yang sont présents à part égale dans le corps. Si cet équilibre est rompu, il est à l'origine de troubles de la santé (telle que l'insomnie). La circulation de cette énergie se fait le long de méridiens.

On considère que : les difficultés d'endormissements et les réveils précoces sont liés à un excédent de yang, les réveils nocturnes à une faible détente du yin. L'acupuncture va alors stimuler des points situés sur ces méridiens afin de rétablir l'équilibre et une circulation normale de l'énergie vitale.

(7) Les ateliers du réseau Morphée

(51) (54)

Il s'agit d'une prise en charge plus spécifique limitée en Ile-de-France, par la mise en œuvre d'éducation thérapeutique sous forme d'ateliers (en 3 séances) animés par un psychologue.

IV. Les bénéfices thérapeutiques du CBD dans l'anxiété et l'insomnie

A. Mécanisme d'action

(55) (56) (57) (9)

Pour réguler les mécanismes de peur et d'anxiété, les récepteurs impliqués sont principalement le récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1R), le récepteur de la sérotonine 5-HT1A, 5-HT3A, G-protein coupled receptor 3 (GPR3) et le récepteur transitoire vanniloïde de type 1 (TRPV1).

De plus le CBD peut réguler, directement ou indirectement le récepteur- γ activé par les proliférateurs de peroxysomes, le récepteur 55 orphelin couplé à la protéine G, le transporteur nucléosidique, le transporteur d'adénosine, des canaux TRP supplémentaires et les récepteurs de la glycine.

1. Action sur les récepteurs CB1

Comme il a été précisé précédemment, le CBD se fixe sur les récepteurs CB1 et CB2 qui ont pour ligands endogènes des endocannabinoïdes : anandamide (AEA) et 2-arachidonyl-glycerol (2-AG) lesquels agissent comme des messagers rétrogrades au niveau du SNC.

Le récepteur CB1 est principalement localisé au niveau des terminaisons nerveuses, et est exprimé sur les neurones de l'acide γ -aminobutyrique et glutamatergique.

Le récepteur CB1 qui aura principalement un rôle pour l'anxiété et l'insomnie, est situé dans les neurones du système nerveux central et périphérique. À moindre mesure le récepteur CB2 aura une action, il est principalement situé au niveau des cellules du système immunitaire et de certains neurones.

Donc le CBD présente un potentiel anxiolytique par son action d'agoniste indirect sur les récepteurs CB1 via l'augmentation de l'activité de CB1R, ou l'inhibition de FAAH générant une augmentation de AEA.

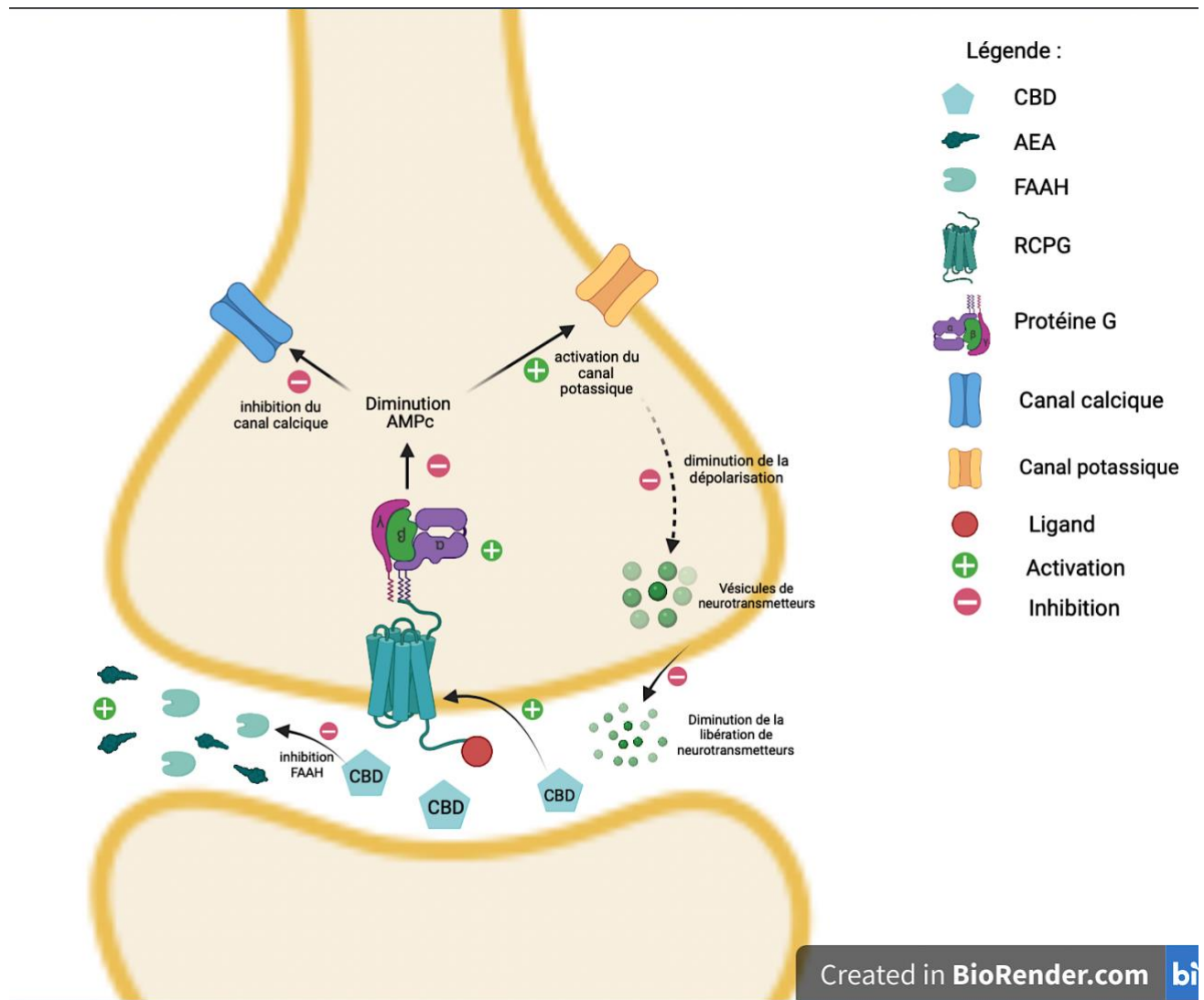
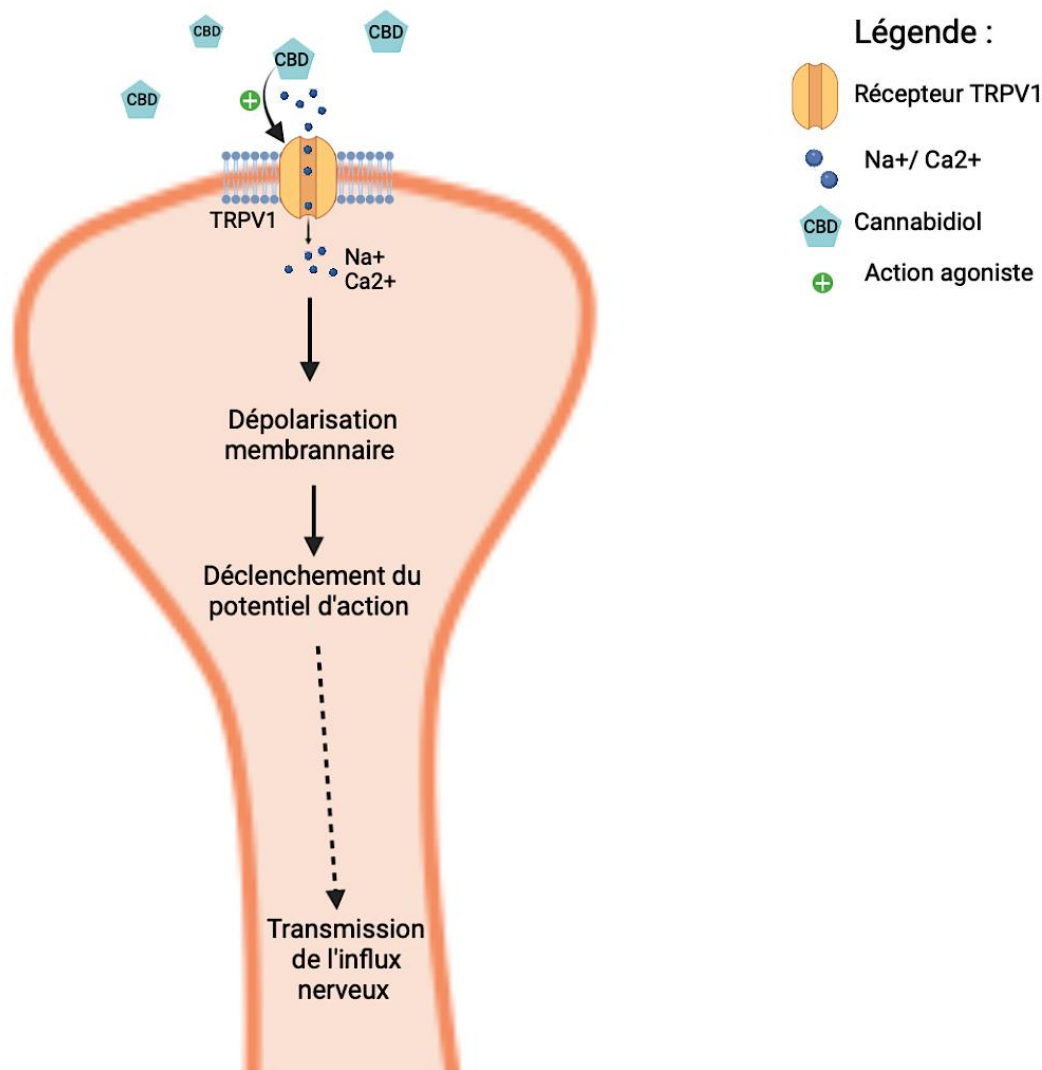


Figure 14 : Schéma représentant le mécanisme d'action des récepteurs CB1

2. Action sur les récepteurs TRPV1

C'est un récepteur faisant partie de la famille des récepteurs canaux TRP, lors de son activation il se comporte comme un canal cationique non sélectif, permettant le passage de cations divalents et monovalents. Il est activé par les vanniloïdes exogènes comme la capsaïcine, mais aussi par les molécules lipidiques endogènes telles que les endocannabinoïdes.

Le CBD agit comme un agoniste des récepteurs TRPV1.



Created in **BioRender.com**

Figure 15 : Schéma représentant le mécanisme d'action des récepteurs TRPV1

3. Action sur les récepteurs 5-HT_{1A}

Ce récepteur à la sérotonine est impliqué dans l'étiologie et le traitement des troubles anxieux. Le 5-HT_{1A} R est couplé à la protéine Gi/Go inhibitrice que l'on retrouve dans le système nerveux. Il existe 2 types de récepteurs en fonction de sa localisation : les autorécepteurs présynaptiques et les hétérorécepteurs post-synaptiques.

Les autorécepteurs régulent négativement la libération de 5-HT tandis que les hétérorécepteurs médient les effets de la 5-HT sur l'humeur, le stress et les émotions sur les neurones exprimés dans l'hippocampe, le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Ainsi, chez l'homme les troubles de l'anxiété peuvent être associés à une altération de l'expression des 5-HT_{1A} R, avec une augmentation des autorécepteurs et une diminution des hétérorécepteurs.

Son action sur les récepteurs 5-HT_{1A} (cible anxiolytique établie), n'est pas encore totalement élucidée : des études *in vitro* suggèrent que le CBD agit comme agoniste direct, les études *in vivo* suggèrent plutôt une action en tant que modulateur allostérique positif ou aidant à la signalisation du 5-HT_{1A} récepteur. (57)

4. Action sur les récepteurs 5-HT_{3A}

Les récepteurs 5-HT₃ sont situés au niveau du système nerveux central et périphérique, ils sont impliqués dans les processus liés à la cognition et à l'émotion. Lors de l'activation de ces récepteurs au niveau pré-synaptique il y aura un influx de Ca²⁺ générant la libération de neurotransmetteurs et de neuropeptides.

L'activation de ces récepteurs au niveau post-synaptique entraîne quant à lui une dépolarisation excitatrice dépendant du sodium et potassium.

L'utilisation d'antagoniste de ces récepteurs pourraient s'avérer être bénéfique pour les troubles anxieux. Or des études ont montré que le CBD agit comme inhibiteur allostérique du 5-HT_{3A} R. (57)

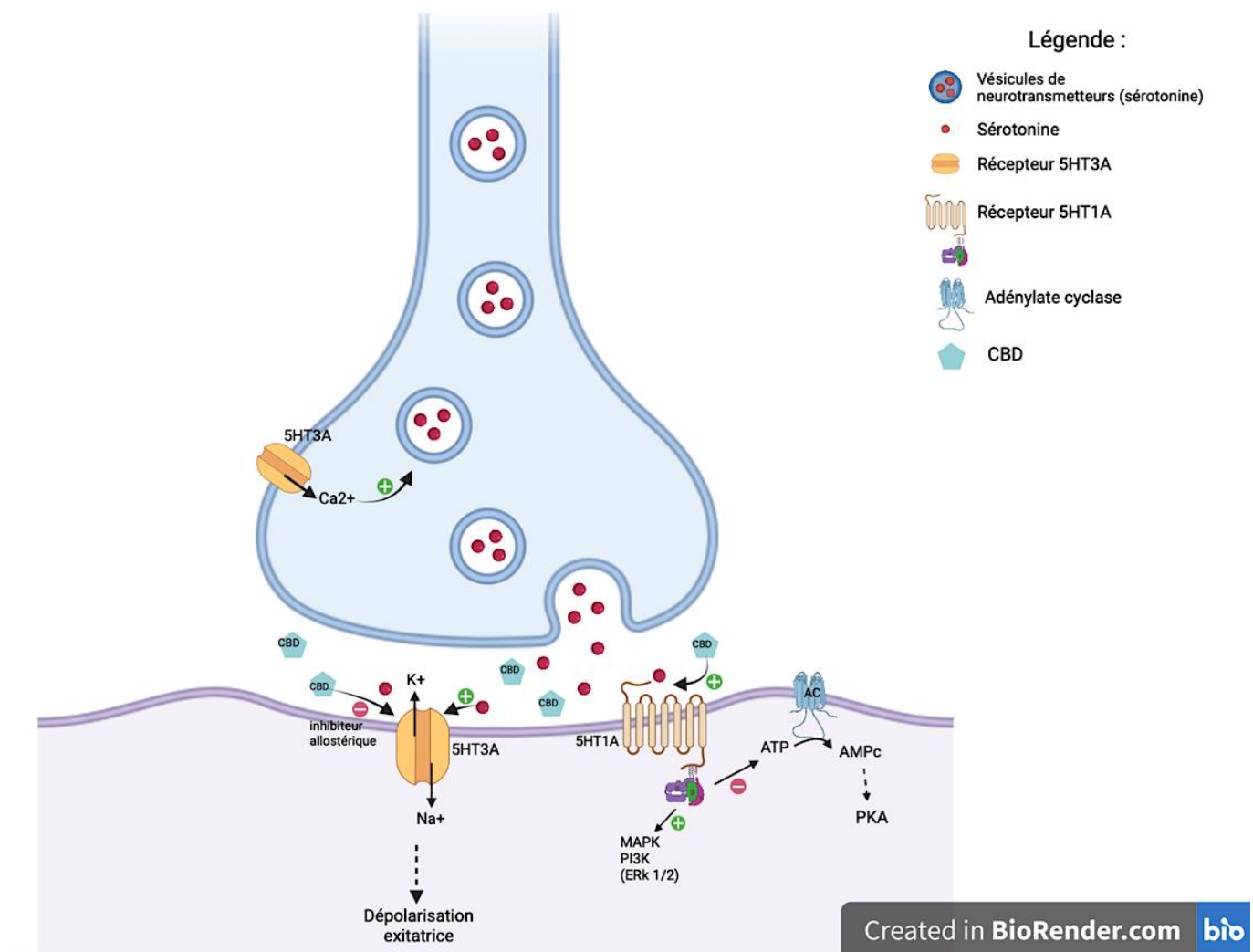


Figure 16 : Schéma représentant le mécanisme d'action sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5HT_{3A}

5. Action sur le récepteur GPR55

C'est également un récepteur orphelin, récepteur nucléaire pour lequel les ligands naturels n'ont pas été mis en évidence. Il est largement exprimé dans le cerveau et est considéré comme une cible potentielle pour le traitement de l'anxiété et de la dépression.

Il est supposé que le CBD agit comme un antagoniste au niveau de ce récepteur mais son action anxiolytique serait dépendante de la dose de CBD (nécessitant des doses faibles).

6. Action sur les récepteurs GPR3

C'est un récepteur orphelin couplé à la protéine G stimulatrice (Gs) et apparenté aux récepteurs cannabinoïdes. Il est exprimé dans le SNC et est impliqué dans la modulation des réponses comportementales au stress dans des modèles animaux pour évaluer les troubles émotionnels comprenant les troubles de l'anxiété.

Dans une étude préclinique il a été démontré que le CBD agit comme un agoniste inverse au récepteur (concentration-dépendant).

7. Action sur les récepteurs PPAR

Le récepteur PPAR est un récepteur nucléaire ; des études sur des souris ont montré que l'activation de ces récepteurs prévient l'effet anxiogène d'un stress aigu et l'inactivation augmente l'anxiété et la sensibilité au stress.

Le CBD étant un agoniste de ces récepteurs, il pourrait avoir un effet anxiogène par le biais de ce récepteur.

8. Action sur les récepteurs GABA

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Les récepteurs au GABA sont des récepteurs couplés aux protéines G ou des canaux ioniques au chlorure. Des dysfonctionnements des GABA R sont associés à des troubles anxieux, troubles panique, de l'insomnie mais aussi sur la dépression. Le CBD est un modulateur allostérique positif des récepteurs GABA et pourrait expliquer son action anxiolytique et hypnotique.

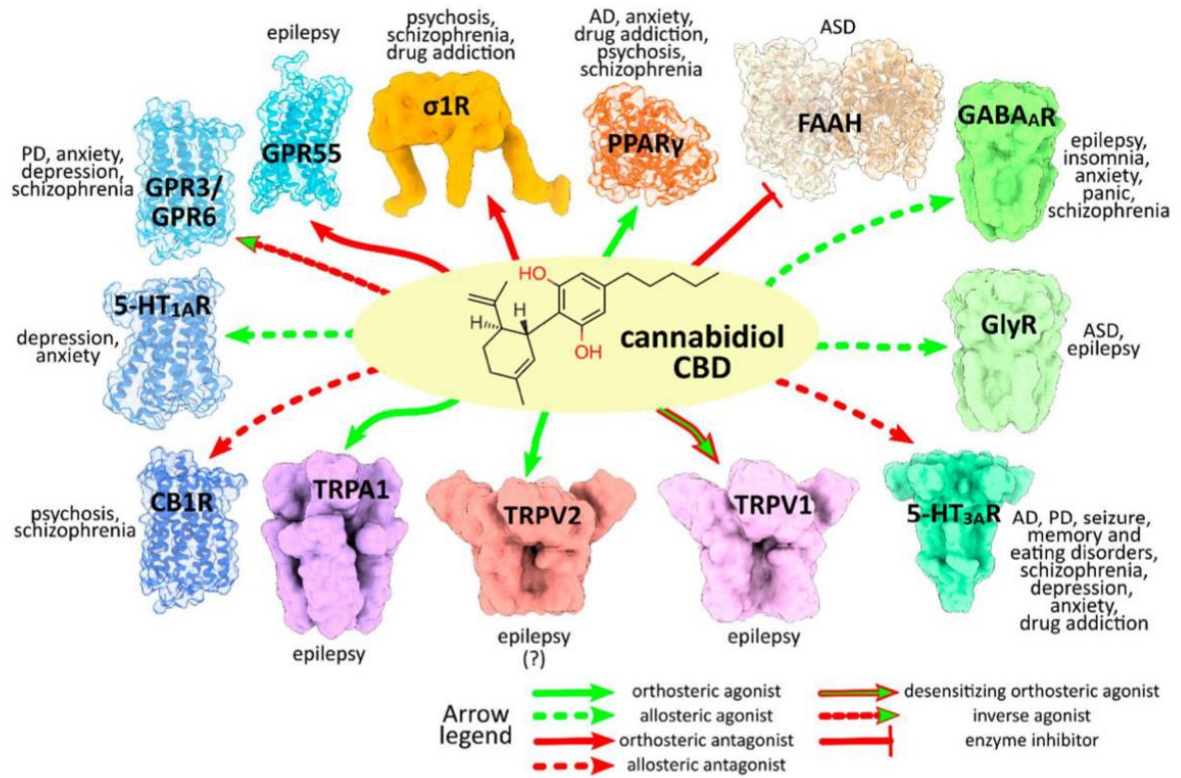


Figure 17 : Schéma représentant l'action du CBD sur les différents récepteurs et leurs diverses actions

(Issue de l'article : La (poly)pharmacologie du cannabidiol dans les troubles neurologiques et neuropsychiatriques : mécanismes moléculaires et cibles. *Vitale, R.M.; Iannotti, F.A.; Amodeo, P.* 2021)

B. Les études menées

Avec l'engouement pour le CBD ces dernières années, des études précliniques et cliniques ont été réalisées afin de déterminer l'efficacité sur les troubles et définir les cibles.

En guise d'introduction, concernant les études menées sur le potentiel thérapeutique du CBD dans l'anxiété et l'insomnie : voici les résultats d'une enquête en ligne réalisée sur des utilisateurs de CBD.

Cette enquête a été réalisée sur 387 patients, par le biais d'un questionnaire en ligne anonyme qui comprend 20 questions sous forme de QCM. Les patients sont des utilisateurs réguliers de CBD et pour la majorité le consomment sous forme sublinguale. (58)

Ci-dessous les données recueillies et résumées sous forme de tableaux :

Tableau VI : Représente l'utilisation du CBD pour l'anxiété et l'insomnie en fonction du sexe, sur un échantillon de 387 personnes

Causes/Sexe	Hommes	Femmes
Anxiété	34,9%	47,9%
Insomnie	17,8%	28,6%

Tableau VII : Représente l'utilisation du CBD pour l'anxiété et l'insomnie en fonction de l'âge, sur un échantillon de 387 personnes

Causes/ Age	18-34ans	35-54ans	55ans et plus
Anxiété	60,4%	43,5%	19,8%
Insomnie	15,3%	41,4%	23,1%

Pour l'anxiété auto-perçue :

42,6% approuve l'utilisation de la CBD pour l'anxiété, sur un échantillon de 387 personnes.

Tableau VIII : Pourcentage des résultats sur l'anxiété suite à l'administration de CBD

« Comment le CBD affecte votre niveau d'anxiété ? » sur un échantillon de 163 personnes	
Moins anxieux	86,5%
Aucune différence	12,8%
Plus anxieux	0,6%

Pour l'insomnie auto-perçue :

42,5% approuve l'utilisation du CBD pour l'insomnie, sur un échantillon de 387 personnes.

Tableau IX : Pourcentage des résultats sur l'insomnie suite à l'administration de CBD

Amélioration du temps d'endormissement, sur un échantillon de 124 personnes	
Diminution du temps d'endormissement	48,2%
Aucune différence malgré des problèmes d'endormissements	23,4%
Aucune différence sans problème d'endormissement	17,7%

On remarque sur cet échantillon que ce sont plutôt des femmes qui sont concernées par l'usage du CBD pour l'anxiété et l'insomnie et ce sont plutôt des personnes entre 18-34ans qui l'utiliseraient pour l'anxiété et les 35-54ans qui l'utiliseraient pour l'insomnie.

L'efficacité sur l'insomnie et l'anxiété auto-perçues n'est pas majoritaire mais elle reste tout de même importante avec environ 42% des personnes qui approuvent son utilisation pour ces troubles.

Précisons qu'il s'agit d'une enquête auprès de consommateurs et non d'une étude scientifique. Ce sont des données subjectives avec un biais non négligeable. Ces résultats montrent une tendance.

1. Les études menées pour l'anxiété

Les preuves précliniques et cliniques existantes soutiennent que le CBD peut-être un traitement du trouble d'anxiété généralisée, du trouble panique, du trouble d'anxiété sociale, du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble de stress post-traumatique lorsqu'il est administré de manière aiguë.

Cependant, même si un certain nombre d'études sont parues et que les premiers essais cliniques évaluant les propriétés anxiolytiques du CBD ont été menées en 1974 et 1982 (suggérant que le CBD atténue les effets anxiogènes du THC). Les études scientifiques, avec de plus grands échantillons notamment, sont nécessaires pour prouver une réelle efficacité.

a) Les études précliniques

Dans les études utilisant des animaux on retrouve des effets similaires aux médicaments anxiolytiques dans les paradigmes émotionnels conditionnés. Donc le CBD possède des propriétés anxiolytiques médiées par une action sur les aires cérébrales limbiques et paralimbiques.

Les études précliniques sur les effets du CBD sur l'anxiété sont détaillées en annexes.

En résumé :

La majorité des études soutiennent la pertinence de l'utilisation du CBD en tant que traitement des troubles anxieux. Il a une action anxiolytique, diminue l'expression de la peur conditionnée, le blocage de la reconsolidation et dans la prévention des effets anxiogènes à long terme liés au stress.

Ces effets sont médiés principalement par le récepteur 5-HT1A pour l'action anxiolytique et sur l'expression de la peur conditionnée, et sur le récepteur CB1 notamment dans l'extinction de la peur, le blocage de la reconsolidation, la capacité à prévenir les conséquences anxiogènes à long terme du stress, avec une implication de la neurogénèse hippocampique. D'autres mécanismes tels que des modifications de méthylation de l'ADN, des histones sont des cibles potentielles du CBD qui argumentent dans ce sens son action anxiolytique. Des études doivent être menées afin de consolider ce rôle.

Globalement, le CBD présente principalement des effets anxiolytiques aigus, mais peu d'études ont encore été réalisées sur ses effets lors d'administrations chroniques.

De plus il semblerait que les effets varient en fonction de la région du cerveau impliquée mais qu'ils dépendent aussi de la présence ou non d'un stress antérieur, du mode d'administration et du modèle animal utilisé, puisque dans certains cas des effets anxiogènes ont été décrits. D'autres études ont aussi prouvé un effet variable en fonction de la dose de CBD administrée avec une courbe dose-réponse en cloche.

Ces différentes conditions faisant ressortir la variabilité des effets du CBD ainsi que la méconnaissance des cibles d'actions.

Donc d'après ces études précliniques, le CBD aurait un potentiel thérapeutique en tant que traitement aigu à faible dose.

Tableau X : Résumant les diverses études précliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'anxiété et leurs résultats :

Études sur les effets du CBD sur :	Méthode	Résultat
Modèle d'anxiété généralisée	Micro-injection de CBD dans le DPAG et dans le BNST.	Effet anxiolytique à des doses faibles (10 mg/kg) par l'activation du récepteur 5-HTA1 et inefficace à des doses élevées (>100mg/kg), observation d'une courbe dose-réponse en cloche.
Modèle d'anxiété induite par le stress	Étude en aigu : administration de CBD par voie systémique.	Réduction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque consécutivement à un stress.
	Étude en aigu : micro-injection de CBD dans le BNST.	Augmentation de la fréquence cardiaque induite par le stress.
	Étude sub-chronique : administration quotidienne de CBD 1h après un stress.	Effet anxiolytique liée à l'activation du récepteur 5-HTA1.
	Étude chronique : administration chronique systémique de CBD.	Effet anxiolytique, par augmentation de l'AEA hippocampique, l'activation du récepteur CB1 et la neurogénèse hippocampique.
	Micro-injection de CBD chez des animaux non stressés.	Effet anxiogène.
Trouble panique	Administration de CBD et évaluation par le test ETM et par la mesure du seuil électrique du DPAG.	Effet anxiolytique par activation du récepteur 5-HTA1.
	Administration de CBD et évaluation de la fuite et de l'immobilité défensive.	Effet de panique.
Peur	Administration systémique de CBD avant une exposition répétée à un stimulus qui conditionne de la peur.	Réduction de la réponse cardiovasculaire par activation du récepteur 5-HTA1 et amélioration des réponses de peur conditionnées par l'activation du récepteur CB1, donc effet anxiolytique.
Comportement	Administration de doses graduelles de CBD et évaluation par divers tests d'anxiétés.	Effet anxiolytique, avec une courbe dose-réponse en cloche.

	Injection de CBD directement dans les régions cérébrales impliquées dans l'anxiété, avec des doses graduelles.	Effet anxiolytique, avec une courbe dose-réponse en cloche.
	Administration de CBD pendant 7 jours, chez des rats souffrant de douleurs neuropathiques.	Permet de prévenir le comportement anxieux.
	Administration de CBD 2h après des facteurs de stress quotidiens. Pendant 14 jours sur des souris exposées à un stress chronique.	Effet anxiolytique.
	Administration de CBD, pendant 14 jours chez des rats soumis à une réponse émotionnelle conditionnée.	Effet anxiogène.
THC	Administration de THC et de CBD à des doses faibles et élevées.	Effet anxiogène du THC peu importe la dose, effet anxiolytique du CBD à dose faible.
	Administration de doses graduelles de THC. Comparaison avec une administration de THC puis de CBD à des dosages variables.	Effet anxiogène du THC seul, mais réduction de cet effet anxiogène par administration de doses élevées de CBD.
Méthylation de l'ADN	Administration de CBD pendant 2 semaines, puis évaluation de l'effet sur la méthylation de l'ADN.	Surexpression de Dnmt3a, impliquant un potentiel effet anxiolytique.
Histones	Études sur la modification de 5 histones situés dans différentes zones du cerveau après administration de CBD en intrapéritonéale.	Modifications des histones liés au stress, laissant supposer un potentiel effet anxiolytique.

b) Les études cliniques

Suite à des effets anxiolytiques du CBD probant, lors des études précliniques, des études cliniques ont été mises en place afin de valider le potentiel thérapeutique du CBD dans l'anxiété.

(1) Études sur des modèles d'anxiétés chez des bénévoles normaux

Études Crippa (2004) :

Étude en double aveugle randomisée, contrôlée par placebo sur un échantillon de 10 personnes. Ingestion par voie orale de 400 mg de CBD en une seule prise. Insertion d'une canule qui génère un stress.

Évaluation par une échelle visuelle analogique de l'humeur (VAMS) 30 min avant l'ingestion, au moment de l'ingestion, 60 min après (au moment de l'insertion de la canule) et 75 min après. Et prise d'image 20 min après l'injection par tomographie par émission monophotonique (TEMP), puis analyse des images par un logiciel de cartographie pour étudier l'état d'anxiété.

Conclusion : les 400 mg de CBD ont significativement réduit les scores d'anxiété et ont augmenté la sédation mentale que ce soit à 60 min ou 75 min après l'ingestion versus le placebo. Il est important de préciser que ces résultats sont à considérer avec précaution du fait de la petite taille de l'échantillon, de plus une mesure des taux plasmatiques de CBD aurait été intéressante à réaliser afin d'établir une corrélation entre les résultats et la courbe doses-réponse. Et l'utilisation d'IRM aurait été plus précise que de la TEMP. (59)

Étude Das (2013) :

Étude en double aveugle randomisée, contrôlée par placebo sur un échantillon de 48 personnes. Administration de 32 mg de CBD inhalé en une seule prise. Le même jour les sujets ont eu un choc électrique avec un motif (afin de générer un stress et de l'ancrer mentalement) puis ce motif a été répété sans choc.

Le CBD a été administré soit avant le 2^{ème} schéma soit après les deux schémas. Le taux d'anxiété a été évalué selon une échelle d'évaluation de l'humeur (MRS) et l'échelle des symptômes corporels (BSS).

Conclusion : **le CBD a montré une diminution du phénomène de mémorisation associé à un contexte d'un événement anxiogène versus le placebo.**

Donc en complément des thérapies anxiolytiques, le CBD pourrait être intéressant, en particulier pour les personnes atteintes d'un SSPT. Cet effet pourrait être lié à l'action du CBD en tant qu'inhibiteur de l'hydrolyse de l'anandamide (par réduction de sa dégradation cellulaire). (60)

(2) Études sur des modèles d'anxiété induite par le stress chez les consommateurs de cannabis

Chez de nombreuses personnes, la consommation de THC semble générer des troubles anxiogènes, de la paranoïa ou des troubles de la mémoire. Certaines études montrent que la prise de CBD en association avec le THC permet de compenser ces effets indésirables (les troubles anxiogènes et psychotiques). (61)

Étude Fusar Poli (2007) :

Étude en double aveugle, contrôlée par placebo sur un échantillon de 15 personnes ayant été exposées au cannabis. Une évaluation de la réponse anxieuse est effectuée suite à l'exposition à des identités faciales différentes, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Avant chaque exposition, les participants ont reçu 600 mg de CBD ou un placebo.

Des mesures neuropsychologiques et une étude des symptômes ont été effectués avant la prise, immédiatement après et 1 h après.

Résultats : Pour les personnes ayant eu du CBD, des réponses significatives ont été obtenues sur le cerveau : avec une atténuation du gyrus cingulaire postérieur droit et dans le cervelet droit lors de l'exposition aux visages craintifs par rapport au placebo.

Le CBD module significativement les réponses associées à l'anxiété. L'analyse des réactions par IRM est précise, mais il est important de prendre en considération la faible taille de l'échantillon. (62)

Étude Hindocha (2015) :

Étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo sur un échantillon de 48 personnes. Administration de 16 mg de CBD, 8 mg de THC ou placebo par inhalation.

Les sujets ont effectué un test d'évaluation émotionnelle comprenant la peur, la colère, la joie, la tristesse, la surprise et le dégoût variant en intensité de 20 à 100%. Les mesures ont été effectuées avant et 10 min après l'inhalation.

Conclusion : **le CBD et THC n'ont eu aucun effet sur les scores d'anxiétés, le CBD n'a montré aucun effet anxiolytique.** Cependant le CBD a induit une meilleure reconnaissance faciale avec une intensité de 60% contre 40% avec le THC.

Les résultats de ces deux études divergent avec d'un côté le CBD qui a un effet modulateur sur l'effet anxiogène du THC lors d'une administration concomitante ; et de l'autre aucune différence entre l'administration de CBD ou de THC sur les scores de l'anxiété. (63)

(3) Études cliniques axées sur les troubles liés au stress : TSPT

Étude Elms (2019) :

Un essai clinique ouvert sur 11 personnes atteintes de Troubles de Stress Post-traumatiques (TSPT) a été mené. Les adultes diagnostiqués prenaient du CBD, des médicaments psychiatriques et étaient suivis par un psychiatre.

Le dosage et la forme d'administration variaient en fonction des patients : soit le patient prenait des capsules contenant 25 mg de CBD, ou par vaporisateur avec 1,5 mg de CBD par pulvérisation. Les patients étaient invités à prendre 1 ou 2 fois du CBD par jour, et la dose de CBD a été ajustée lors du rendez-vous des 4 semaines en fonction de l'expérience du patient. La gravité des symptômes de TPST a été évaluée toutes les 4 semaines par le biais d'un questionnaire « PCL-5 » (formulaire d'auto-évaluation de 5 questions).

Après 8 semaines de traitement, avec l'évaluation des symptômes : pour 91% des patients la gravité des symptômes de TSPT a été réduite au bout des 4 semaines et 73% au bout des 8 semaines.

Cette étude a de nombreuses limites : la taille de l'échantillon, le dosage et la forme d'administration variable entre chaque patient, l'évaluation qui est réalisée par un auto-questionnaire et l'absence de comparaison par placebo.

D'autres études cliniques doivent être réalisées avec un plus grand échantillon, une évaluation randomisée en double aveugle et des mesures objectives pour prouver une réelle efficacité dans le TPST. (64)

D'autres études cliniques chez des personnes atteintes de TPST sont en cours :

- Un essai clinique randomisé en double aveugle chez des patients atteints de TPST avec une administration de 300mg/jour de CBD. Les résultats sont attendus pour mai 2024.
- Un essai clinique qui évalue l'efficacité avec 600mg/jour de CBD pour réduire la consommation d'alcool des personnes atteintes de TPST.
- Un essai clinique contrôlé par placebo sur des militaires vétérans atteints de TPST pour réduire leurs troubles anxieux en évaluant 4 types de marijuana contenant de la CBD (jusqu'à 1,8g/jour pendant 3 semaines).

(4) Études sur des volontaires présentant des traits paranoïaques

Étude Hundal (2018) :

Étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo sur un échantillon de 32 personnes possédant des traits paranoïaques. Administration en dose unique de 600 mg de CBD par voie orale ou placebo.

Les facteurs de stress sont des images tridimensionnelles transmises par un casque de réalité virtuel.

Évaluation de l'humeur faite au départ puis 130 min après la prise orale. En concomitance des mesures périodiques de la cortisolémie, celles de la pression artérielle diastolique et systolique ont été réalisées.

L'évaluation de l'humeur est basée sur : l'évaluation de l'anxiété de Beck, une liste de contrôle des adjectifs de l'humeur (université du Pays de Galle), une échelle de la paranoïa sociale et une évaluation communautaire du psychisme.

Conclusion : ces critères d'évaluation n'ont montré aucune différence significative après les facteurs de stress. Le CBD a montré une tendance à l'augmentation de l'anxiété via le post-stress selon l'évaluation de l'anxiété de Beck. De même aucun effet constaté sur la cortisolémie, la pression artérielle diastolique et systolique. **Le CBD n'a pas modulé l'anxiété ou les idéations persécutrices.** (65)

(5) Études comparatives sur l'effet pharmacologique et l'effet placebo

Étude Spinella (1965-1977) :

Une étude croisée randomisée sur un échantillon de 43 personnes en bonne santé, a été réalisée pour évaluer si un effet placebo avait une influence indépendamment de l'effet pharmacologique sur le stress aigu et l'anxiété.

Comme indice de stress et d'anxiété : la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la moyenne quadratique des intervalles successifs (RMSSD) (reflète la régulation émotionnelle) ont été mesurées. Ainsi un RMSSD faible indique une réponse plus importante au stress. Une évaluation subjective des participants au travers de divers tests a été intégrée.

Cette étude a montré que les personnes pensant avoir l'huile de CBD avaient un niveau de stress réduit, tandis que celles qui pensaient avoir l'huile sans CBD avaient un niveau de stress plus élevé. Pour les personnes ayant un niveau de croyance faible, ou modéré, il y avait très peu de différences dans les résultats d'anxiété, quelles que soient les conditions d'attentes personnelles.

Ces résultats soulignent l'importance de l'aspect psychologique selon les croyances des individus et montrent la présence d'un effet placebo. (66)

(6) Étude sur « l'effet entourage »

(67) (68) (69)

La notion d'effet entourage correspond à une synergie d'effet lorsque plusieurs phytocannabinoïdes sont administrés au même moment.

Des études ont été réalisées afin de mesurer l'effet de la présence de CBD dans le cannabis fumé (qui contient du THC) et son potentiel à réduire l'effet anxiogène provoqué par le THC. Lorsqu'il y a la présence de CBD lors de la consommation de THC, une diminution de l'anxiété est constatée. Probablement lié au fait que le CBD agit sur les récepteurs 5-HT1A.

D'autres études suggèrent que si le CBD est présent en proportion majoritaire (> 0,75%) par rapport au THC, le CBD pourrait annuler les effets négatifs du THC sur la cognition et la mémoire.

Certaines ont également été menées sur l'association du CBD à des terpénoïdes ayant des propriétés anxiolytiques ou sédatives tels que : le caryophyllène, le linalol et le myrcène. L'association avec ces terpènes permettrait un « effet entourage ».

Cet effet d'entourage est démontré aussi pour le Nabiximol, alors qu'un extrait avec une prédominance de THC n'avait pas montré d'effet pertinent. A contrario un extrait avec du THC + CBD s'est révélé statistiquement plus efficace.

Finalement il existerait une synergie entre les différents composés de la plante *Cannabis sativa* L. appelé « effet entourage », qui permettrait une meilleure efficacité que la molécule administrée pure.

En résumé :

Au commencement des recherches, des études ont été réalisées sur des consommateurs de cannabis ayant des troubles anxieux liés au THC et ont décrit une réduction de ces troubles, avec une administration simultanée de CBD.

Les résultats de ces premières études chez l'homme ont montré globalement des effets anxiolytiques avec certains effets en concordance avec les essais précliniques. Si un stress est déjà présent, l'effet anxiolytique du CBD sera plus marqué.

Le CBD administré seul en aigu ou en chronique a montré en général des effets de types anxiolytiques sur les premiers essais réalisés. Mais le manque d'étude et les faibles échantillons utilisés sur celles déjà parues ne permettent pas d'affirmer cet effet ; à noter qu'un certain nombre d'études sont en cours de réalisation.

Tableau XI : Résumant les diverses études cliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'anxiété et leurs résultats :

Type d'étude	Méthodes	Résultats
Étude en double aveugle randomisée sur un échantillon de 10 personnes.	Ingestion orale de 400 mg de CBD versus placebo, en prise unique.	Réduction des scores d'anxiété et augmentation de la sédation mentale.
Étude en double aveugle randomisée sur un échantillon de 48 personnes.	Inhalation de 32 mg de CBD versus placebo, en prise unique.	Le CBD a permis une diminution du phénomène d'ancrage d'un événement anxiogène.
Étude en double aveugle sur un échantillon de 15 personnes ayant été exposées au cannabis.	Administration de 600 mg de CBD ou d'un placebo en dose unique.	Le CBD module significativement les réponses à l'anxiété.
Étude randomisée en double aveugle sur un échantillon de 48 personnes.	Inhalation de 16 mg de CBD, ou 8 mg de THC ou d'un placebo en prise unique.	CBD et THC n'ont eu aucun effet sur les scores d'anxiétés.
Étude clinique ouverte sur 11 patients atteints de TPST.	Administration de CBD en capsule (25 mg) ou en liquide (1,5mg/ vaporisation) pendant 8 semaines.	Réduction de la gravité des symptômes de TSPT.
Étude randomisée en double aveugle sur un échantillon de 32 personnes.	Administration en dose unique par voie orale de 600 mg de CBD ou d'un placebo.	Pas de différence significative entre les deux.
Étude croisée randomisée sur un échantillon de 43 personnes. Évaluation selon les attentes thérapeutiques des personnes.	Administration d'huile avec ou sans CBD.	Diminution de l'anxiété chez les personnes pensant prendre de l'huile avec de la CBD, résultat inverse pour les personnes pensant prendre le placebo. Pas de différence significative pour les personnes sans attentes.
Études sur l'effet entourage.		Existence d'une synergie d'effet entre les cannabinoïdes. Le CBD permettrait de réduire l'effet anxiogène du THC.

2. Les études menées pour l'insomnie

a) Les études précliniques

En plus de l'effet anxiolytique revendiqué du CBD, des effets positifs sur les troubles du sommeil seraient possibles. Plusieurs études précliniques ont été réalisées dans ce sens afin d'évaluer ce potentiel thérapeutique.

Les études précliniques sur l'effet du CBD sur l'insomnie sont détaillées en annexes.

En résumé :

Selon ces quatre études, le CBD pourrait avoir un effet positif sur les troubles du sommeil. Deux des quatre études montrent globalement une amélioration du sommeil cependant elles présentent des résultats contradictoires au même dosage ; l'une sans effet sur la latence du sommeil paradoxal et l'autre avec une augmentation de celle-ci.

Une étude sur des rats ayant un TPST et des troubles du sommeil a montré des effets concluant sur ces derniers. **Elle laisse supposer que l'amélioration peut être induite par la diminution de l'anxiété. Sachant que ces deux troubles sont souvent liés entre eux.**

Le faible nombre d'études précliniques et leurs résultats pas toujours cohérents, ne permettent pas de démontrer une réelle efficacité du CBD pour l'insomnie.

La variation de ces résultats pourrait s'expliquer par les différents modes d'administration et les doses variables puisque le CBD présente à priori des effets biphasiques. À des doses faibles il a tendance à augmenter l'éveil alors qu'à doses plus élevées il produit un effet sédatif.

Des études cliniques ont été menées pour approfondir ce point. Les troubles de l'insomnie sont de plus en plus fréquents dans notre société actuelle avec une forte demande de prise en charge. Et un nombre croissant de personnes se dirigent vers la consommation de CBD.

Tableau XIII : Résumant les diverses études précliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'insomnie et leurs résultats :

Types d'études	Méthodes	Résultats
Étude sur des rats par injection de CBD ou d'un placebo.	Électrodes pour mesurer le temps d'éveil.	Augmentation des temps d'éveil, et diminution de la latence du sommeil paradoxal.
	Test d'immunoréactivité avec c-Fos pour mesurer l'activité neuronale.	Augmentation de l'activité neuronale dans les zones hypothalamiques impliquées dans la vigilance, dans le noyau pré-optique médial et aucun changement dans le noyau du raphé dorsal.

	Mesure des catécholamines.	Augmentation de la libération des catécholamines 2 h après l'administration de CBD. Et diminution de la L-Dopa 1h après l'injection.
Étude sur des rats après administration de CBD ou d'un placebo en aigu (20 ou 40mg/kg) ou en chronique (40mg/kg) avec une administration quotidienne.	Mesure de l'EEG et de l'EMG à l'aide d'électrodes.	En administration aiguë le CBD a eu un effet hypnotique à courte durée d'action : diminution de la latence du sommeil à onde lente (SWS) et de l'éveil. Pas de modifications sur le sommeil paradoxal. L'administration chronique de CBD n'a pas montré de différences significatives.
Étude de l'effet de la micro-injection de CBD (1 mg ou 0,5mg) dans le noyau central de l'amygdale sur des rats ayant des troubles du sommeil suite à un TSPT induit.	Mesure des effets sur le sommeil lent et paradoxal suite à des tests combinés répétés.	Effet positif sur les troubles du sommeil mais probablement liés à l'effet anxiolytique du CBD.
Étude des effets du CBD sur le sommeil sur des rats après administration de CBD (avec des doses variées) ou d'un placebo.	Mesure du pourcentage du temps de sommeil total, pourcentage du temps de sommeil à onde lente (SWS), latence du sommeil paradoxal, latence de sommeil et éveil.	Effet significatif après l'administration de CBD sur le temps de sommeil total et sur la latence du sommeil paradoxal quel que soit la dose.

b) Les études cliniques

Suite aux études précliniques (ou en parallèle), des études cliniques ont été réalisées. Celles-ci avaient pour but de confirmer le potentiel thérapeutique du CBD dans l'insomnie chez l'Homme. **De nombreuses personnes sont attirées par cette alternative mais aucune preuve scientifique à grande échelle ne permet d'affirmer sa réelle efficacité dans cette indication.**

Toutes les études ci-dessous ont été réalisées afin d'évaluer les effets du CBD sur le sommeil, mais avec différents paramètres tels que : la taille de l'échantillon, le type de volontaires, les éléments de comparaison...

(1) Étude chez des patients insomniaques

Étude Carlini (1981) :

Une étude a été menée chez 15 personnes insomniaques, elle a été réalisée en double aveugle avec placebo. On a administré par voie orale (gélule) 30 min avant le coucher chez ces personnes : un placebo, ou 5 mg de nitrazepam, ou 40, 80 ou 160 mg de CBD pendant 5 semaines. L'efficacité a été évaluée par le biais d'un questionnaire remis aux 15 patients. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau XIV : Résultats des réponses aux questions des participants, en fonction de l'administration de placebo, CBD (40, 80, 160mg) ou nitrazepam.
Issue de l'étude : Effets hypnotiques et antiépileptiques du cannabidiol. *Carlini EA, Cunha JM. J Clin Pharmacol. 1981;*

Hypnotic Effect of Cannabidiol in 15 Insomniac Volunteers, Measured by a Questionnaire Adapted from Bloomfield et al.²⁶

Question	Possible Score	No. of volunteers scoring 3 and 4 or answering yes and no				
		Placebo	Cannabidiol			Nitrazepam
			40 mg	80 mg	160 mg	5 mg
Induction of sleep						
q. 1: Time to onset of sleep	0-4	6	5	7	8	8
q. 2: Effects before sleep	0-4	2	2	1	1	3
Sleep quality						
q. 3: Duration of sleep	0-4	6	6	7	10*	9
q. 4: Sleep interruptions	0-4	8	9	12	9	11
q. 5: Good sleep	Yes or No	8	11	12	12	11
Dream recall						
q. 6: Remember dreams	Yes or No	12	6*	6*	5*	10
q. 7: Nightmares	Yes or No	1	1	0	0	2
Reawakening						
q. 8: How did awaken?	0-4	3	3	5	4	5
q. 9: Feel sleepy	Yes or No	4	2	3	5	6
q. 10: Difficulty concentrating	Yes or No	1	0	1	2	2

* Statistically significant differences from placebo group ($P \leq 0.05$). The Wilcoxon test related samples was used to analyze the answers to questions 1, 2, 3, 4, and 8; McNemar test for related samples was employed for answers 5, 6, 7, 9, and 10.

Selon ces résultats, on peut remarquer une différence par rapport au placebo principalement au dosage de 160 mg pour la durée de sommeil, 67% ont eu leur temps de sommeil augmenté contre 40% avec le placebo.

Il y a aussi une différence significative sur la capacité à se souvenir des rêves. Avec l'administration de CBD, seuls 60% des volontaires se souviennent de leurs rêves contre 80% pour les personnes ayant eu le placebo.

En conclusion de cette étude, le CBD permettrait une amélioration de la qualité du sommeil avec une augmentation subjective du temps de sommeil, une fragmentation du sommeil moindre et une diminution des souvenirs des rêves. Une étude avec plus de volontaires est nécessaire pour confirmer ces résultats. (70)

(2) Étude comparative avec différentes souches de cannabis

Étude Kuhathasan (2021) :

Une étude sur un échantillon de **991 consommateurs de cannabis médicinal** souffrant d'insomnie a été effectuée. L'évaluation a été faite via une application qui interrogeait les patients après leur nuit de sommeil pour surveiller l'évolution des symptômes d'insomnie. Les participants ont utilisé différentes souches de cannabis : *Cannabis sativa*, hybride *sativa*, *Cannabis indica*, hybride *indica*, hybride équilibré et le CBD (n'étant pas une souche mais ici considéré comme une souche). Celles-ci ont été prises sous formes multiples : fleur, huile, capsule, comestible, vape ou concentré.

Ci-dessous les différents résultats de cette étude :

Figure 1. Mean symptom severity ratings pre- (mean 7.35, SD 1.88) and post- (mean 3.20, SD 2.37) cannabis use.

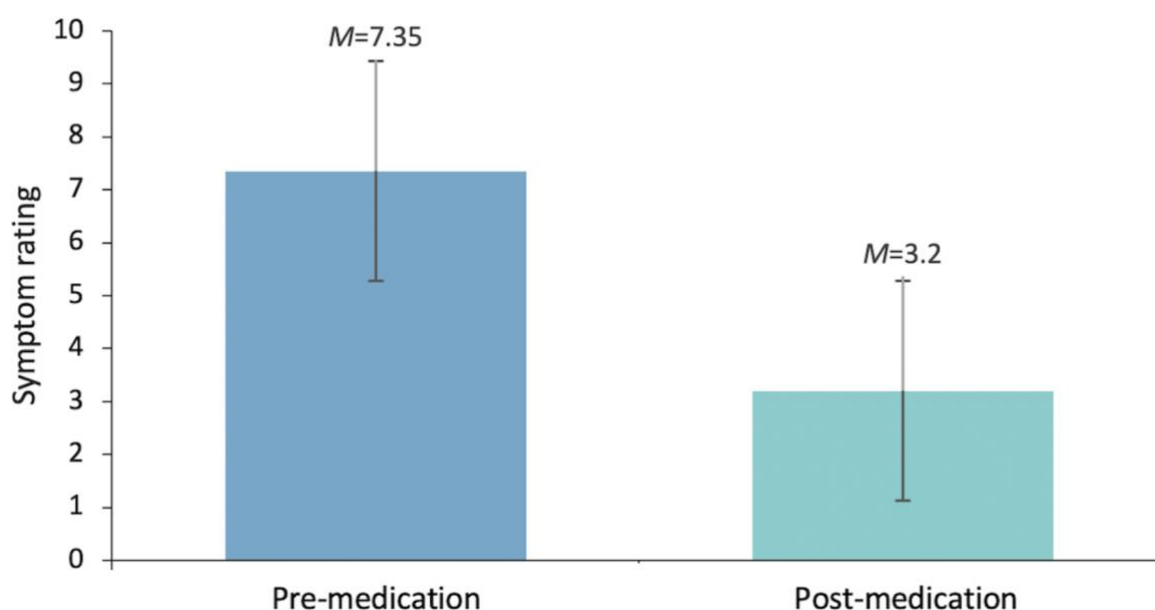


Figure 18 : Graphique représentant les effets du cannabis avant et après administration.
Issue de l'étude : L'utilisation des cannabinoïdes pour l'insomnie dans la vie quotidienne.
Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. 2021

Dans ce graphique, on observe une différence de symptômes avant et après la consommation de cannabis (moyenne de 7,35 versus 3,2), **suggérant une efficacité sur l'insomnie.**

Tableau XV : Résultats sur l'étude de l'efficacité du CBD en fonction du sexe

Issue de l'étude : L'utilisation des cannabinoïdes pour l'insomnie dans la vie quotidienne.

Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. 2021

Table 4. Efficacy by gender. The efficacy was tested using linear mixed modeling (β coefficient was not standardized).

Gender	Estimate (SE)	<i>t</i> test ^a (<i>df</i>)	<i>P</i> value
Female	3.4289 (0.1696)	26.814 (852.4)	<.001
Male	3.5282 (0.1288)	27.399 (868.3)	<.001

^aTests were two-tailed.

On constate une efficacité similaire en fonction du sexe, avec une légère supériorité d'efficacité chez les hommes.

Tableau XVI : Résultats sur l'étude de l'efficacité du CBD en fonction du mode d'administration

Issue de l'étude : L'utilisation des cannabinoïdes pour l'insomnie dans la vie quotidienne.
Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. 2021

Table 7. Efficacy by product form. The efficacy was tested using linear mixed modeling (β coefficient was not standardized).

Product form	Estimate (SE)	t test ^a (df)	P value
Capsules	3.79417 (0.34792)	10.9054 (25.7)	<.001
Edible	4.15951 (0.56358)	7.3806 (7.9)	<.001
Flower	3.43969 (0.08728)	39.4100 (737.0)	<.001
Oil	3.47823 (0.11693)	29.7470 (374.8)	<.001

^aTests were two-tailed.

Globalement l'efficacité semble meilleure pour la forme comestible et les capsules et équivalente lors de la consommation sous forme de fleurs ou d'huile.

Tableau XVII : Résultats sur l'étude de l'efficacité des différentes souches de cannabis

Issue de l'étude : L'utilisation des cannabinoïdes pour l'insomnie dans la vie quotidienne.
Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. 2021

Table 8. Efficacy by strain categories. The efficacy was tested using linear mixed modeling (β coefficient was not standardized).

Strain categories	Estimate (SE)	t test ^b (df)	P value
Balanced hybrid	3.461359 (0.112701)	30.713 (300.8)	<.001
CBD ^a	3.074027 (0.114947)	26.743 (367.7)	<.001
Indica	3.661426 (0.094507)	38.742 (673.9)	<.001
Indica hybrid	3.589259 (0.097939)	36.648 (469.1)	<.001
Sativa	2.916945 (0.163117)	17.883 (86.4)	<.001
Sativa hybrid	3.470149 (0.171074)	20.285 (92.0)	<.001

^aCBD: cannabidiol.

^bTests were two-tailed.

Ces résultats suggèrent que le *Cannabis indica* et *indica* hybride seraient plus efficaces que les autres formes et en particulier par rapport au CBD.

Cette étude nous montre que le CBD réduit les symptômes de l'insomnie même si d'autres souches seraient plus efficaces (*Cannabis indica*). **Les limites de cette étude sont principalement liées aux résultats très subjectifs et à l'absence de comparaison avec le placebo. Cependant l'importance de la taille de l'échantillon nous permet de considérer cette étude comme relativement représentative.** (71)

(3) Étude chez des volontaires sains

Étude Nicholson (2004) :

Une autre étude sur 8 volontaires sains, randomisée en double aveugle contrôlée par placebo a été réalisée afin de voir les effets du THC et CBD sur le sommeil et le comportement le lendemain. Quatre traitements différents sont administrés : placebo, 15 mg de THC, 5 mg THC + 5 mg CBD et 15 mg THC + 15 mg CBD administrés sous forme pulvérisation buccale.

Résultats pour :

- 15 mg de THC : aucun effet sur le sommeil, mais à générer des changements d'humeur, une mémoire altérée et une somnolence le lendemain.
- 5 mg THC + 5 mg CBD : aucun changement de somnolence, d'humeur, de performance le lendemain.
- 15 mg THC + 15 mg CBD : augmentation de l'éveil pendant la nuit, somnolence accrue et changement d'humeur le lendemain mais pas de trouble de la mémoire.

Aucune preuve notable d'un quelconque effet du THC ou CBD sur le sommeil au vu de ces résultats n'a été constaté, malgré un effet de somnolence le lendemain en lien avec la dose. Le CBD peut possiblement contrecarrer certains effets du THC apportant un effet d'alerte (dépendant de la dose), il réduit le côté négatif psychoactif du THC. Le faible échantillon de cette étude ne nous permet pas de généraliser les résultats. (72)

Étude Linares (2018) :

Étude sur 27 volontaires sains ne présentant pas de trouble du sommeil, randomisée en double aveugle avec soit administration d'un placebo soit administration de 300 mg de CBD pendant deux nuits. Les effets sur le sommeil ont été mesurés par polysomnographie (mesure des interférences dans le cycle du sommeil), par des mesures cognitives et subjectives.

Aucune différence significative entre le placebo et l'administration de CBD concernant les mesures polysomnographiques, cognitives et subjectives. Il est supposé que le CBD agirait sur des personnes présentant des troubles du sommeil.

Des mesures ont été faites avec l'administration d'une dose anxiolytique en aigu de CBD et celle-ci ne semble pas interférer avec les cycles du sommeil contrairement aux benzodiazépines et ISRS.

Cette étude présente des limites notamment par l'absence d'évaluation sur une administration chronique et par la petite taille de l'échantillon. (73)

(4) Étude chez des personnes atteintes d'un parkinson

Étude Chagas (2014) :

Étude sur quatre personnes atteintes de Parkinson souffrant de troubles du comportement en sommeil paradoxal (RBD) lié à la perte d'atonie musculaire (génère cauchemars et agitation). Ces personnes sont actuellement traitées par du clonazepam (benzodiazépine à activité anticholinestérase).

Administration pour trois cas de 75 mg/j de CBD pendant 6 semaines. Pour ces trois cas durant tout le traitement, aucun épisode d'agitation ou de cauchemars n'a été constaté. Pour un cas, une administration de 600 mg/j de CBD pendant 6 semaines a été réalisée et il a été observé une réduction des symptômes d'agitation et de cauchemars (environ un par semaine).

Chez les patients atteints de RBD, un épuisement des neurones cholinergiques est constaté. Les CB1 récepteurs sont répartis dans les zones liées au sommeil y compris les neurones cholinergiques. L'activation de ces récepteurs entraîne une diminution de l'éveil et une augmentation des ondes lentes et du sommeil paradoxal.

Au cours de ces phases, les personnes ont un RBD. Le CBD est un agoniste inverse des récepteurs CB1, il permettrait la libération d'acétylcholine (mécanisme similaire aux anticholinestérasiques).

Ceci pourrait expliquer pourquoi ces quatre cas ont vus leurs symptômes disparaître (ou diminuer) grâce à l'administration de CBD. Et il peut être envisagé que le CBD soit un possible traitement pour les RBD.

Cependant l'étude est faite sur seulement quatre personnes, ce qui est un biais non négligeable. On ne peut pas affirmer l'efficacité du CBD dans les troubles du sommeil chez les patients atteints de RBD mais des recherches dans ce sens avec un plus grand échantillon peuvent être envisagées. (74)

(5) Études chez des patients atteints de troubles du sommeil ou d'anxiétés

Étude Shannon (2019) :

Une récente étude a été menée sur des patients atteints d'anxiété ou de troubles du sommeil. 72 patients ont été inclus, dont certains ont reçus de 50 à 75 mg/j de CBD et d'autres avec des antécédents de traumatismes ont reçu des doses plus élevées 175 mg/j.

Les problèmes de sommeil ont été évalués mensuellement par un indice de qualité du sommeil de Pittsburg (mesure d'auto-évaluation) et les niveaux d'anxiété par une échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (basé sur 14 questions).

Lors du premier bilan mensuel 79,2% de ceux ayant reçu de 50 à 75 mg/j et 66,7% ayant reçus des doses plus élevées ont connus une amélioration des symptômes d'anxiétés et de sommeil. Deux mois après le début du traitement CBD, 78,1% dans le premier cas et 56,1% dans le deuxième cas ont eu une amélioration de l'anxiété également.

Tableau XVIII : Représentant les amélioration/ aggravation de l'anxiété ou de l'insomnie en fonction du temps suite à l'administration de CBD.

	Amélioration de l'anxiété	Amélioration du sommeil	Aggravation des symptômes d'anxiétés	Aggravation des symptômes d'insomnie
1 ^{er} mois	79,2% (57/72)	66,7% (48/72)	15,3% (11/72)	25,0% (18/72)
2 ^{ème} mois	78,1% (32/41)	56,1% (23/41)	19,5% (8/41)	26,8% (11/41)

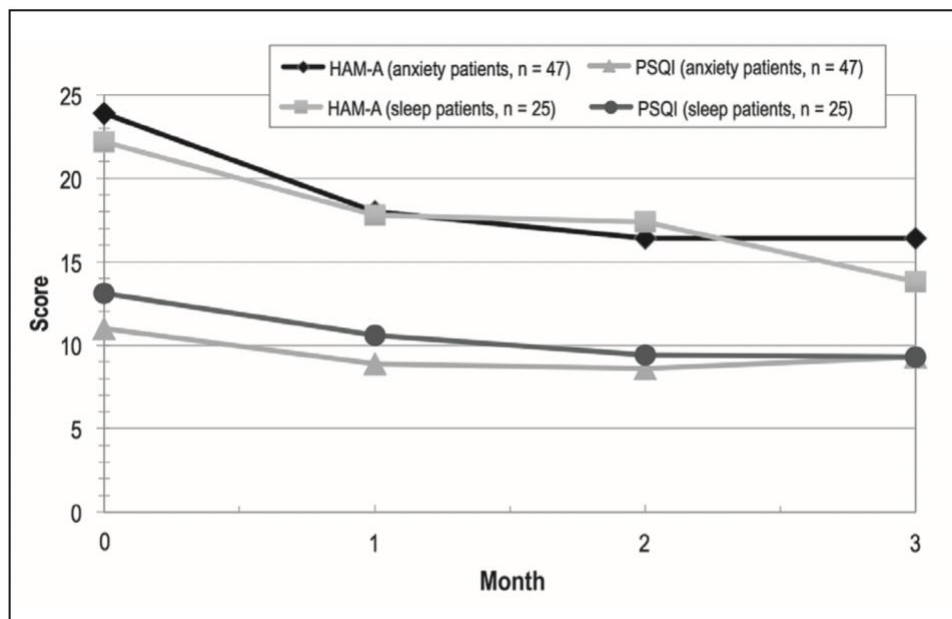


Figure 1. Mean anxiety and sleep scores for adults using cannabidiol treatment.

HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index.

Figure 19 : Représentation graphique de l'efficacité du CBD sur le sommeil en fonction du temps

(Issue de l'article : Cannabidiol dans l'anxiété et le sommeil : une grande série de cas.

Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Perm J. 2019

Le CBD aurait donc un effet de diminution sur les symptômes d'anxiété et de sommeil et très peu d'effets secondaires ont été rapportés. Cependant c'est une étude en ouvert avec aucun élément de comparaison. (75)

En résumé :

Mécanisme d'action probable du CBD dans l'insomnie : (76) (77)

Comme indiqué précédemment, le CBD interagit avec les endocannabinoïdes sur les récepteurs CB1 et CB2. Les ligands endogènes pour ces récepteurs sont l'anandamide (AEA) et le 2 arachidonoylglycérol (2-AG).

On retrouve le 2-AG à partir de la moitié du cycle du sommeil jusqu'en début d'après-midi, lorsque que l'on supprime le monoacylglycérol lipase (MAGL) (enzyme dégradant le 2-AG) : l'éveil est favorisé et le sommeil paradoxal et profond chez le rat est réduit.

A contrario l'AEA favorise le sommeil, en inhibant l'enzyme de dégradation : hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) (dégradant l'AEA), il est observé une augmentation du sommeil profond.

Le CBD permet une augmentation de l'AEA par inhibition de la FAAH et une action sur la protéine de liaison aux acides gras (FABP), ce qui favorise le sommeil.

Les études cliniques montrent une efficacité du CBD sur l'insomnie et les troubles du sommeil.

Cependant ce sont des études avec un biais significatif. Pour la plupart, le moyen d'évaluation est subjectif et/ou aucune comparaison avec un placebo. Ce sont des études (pour une partie) sur de faibles échantillons de personnes et certaines en ouvert.

Pour affirmer un réel bénéfice sur l'insomnie, le nombre d'études abouties est insuffisant.

D'avantage d'études cliniques sont nécessaires afin d'admettre une réelle efficacité du CBD contre l'insomnie chez l'Homme.

Tableau XIX : Résumant les diverses études cliniques réalisées sur les effets du CBD sur l'insomnie et leurs résultats :

Types d'études	Méthodes	Résultats
Étude en double aveugle avec placebo chez 15 personnes insomniaques.	Administration de CBD (avec différents dosages) par voie orale, ou du nitrazepam ou un placebo pendant 5 semaines.	Il y a une amélioration de la qualité du sommeil et une diminution de la fragmentation du sommeil.
Étude sur un échantillon de 991 personnes consommant différentes souches de cannabis dont la CBD.	Évaluation subjective au travers d'un questionnaire.	La CBD a un effet sur l'insomnie mais moindre par rapport à d'autres souches de cannabis.
Étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo sur 8 volontaires sains.	Administration de THC ou d'une association THC + CBD (avec différents dosages) ou d'un placebo.	Il n'y a pas eu d'effets significatifs sur le sommeil. Mais pour la dose la plus élevée de CBD (en association avec le THC) on peut noter une augmentation du temps d'éveil.
Étude randomisée en double aveugle chez 27 volontaires sains ne présentant pas de troubles du sommeil.	Administration orale de 300mg de CBD ou d'un placebo pendant deux nuits.	Pas de différences significatives entre le placebo et le CBD.
Étude sur 4 personnes atteintes d'un parkinson souffrant de troubles du sommeil.	Administration pour 3 patients d'une dose faible de CBD pendant 6 semaines, et pour un d'une dose élevée de CBD pendant 6 semaines.	Une réduction ou une disparition des symptômes d'agitation et de cauchemars a été constatée.
Étude en ouvert sur 72 patients dont certains ont eu des traumatismes.	Administration sur 3 mois de CBD avec 2 types de dosages faibles (50 et 75mg/jour) pour les patients n'ayant pas eu de traumatismes et un dosage plus élevé (175mg/jour) pour les personnes ayant eu un traumatisme.	Diminution des symptômes de troubles du sommeil et d'anxiété.

V. Les limites du CBD

A. Efficacité

1. Sur l'anxiété

D'après les études déjà parues, les résultats ne permettent pas d'affirmer un réel effet anxiolytique du CBD.

Le mécanisme d'action est encore très mal connu. Des cibles potentielles sont détectées principalement avec le récepteur 5-HTA1 et certaines zones du cerveau sont réceptives mais à ce jour le faible nombre de résultats scientifiques ne nous permet pas de l'affirmer.

Concernant le dosage, un effet dose dépendant avec une courbe en forme de cloche a été montré pour l'anxiété, ainsi un dosage trop élevé ou insuffisant sera inefficace pour l'anxiété. On suppose que cette efficacité est liée au fait qu'à forte dose les récepteurs TRPV1 sont activés et entraînent des effets anxiogènes. Aucun dosage efficace n'a été établi chez l'homme. Et aucune voie d'administration efficace est à privilégier.

Ils existent des résultats contradictoires :

- Dans une étude, l'injection de CBD dans le BNST a induit une augmentation de la fréquence cardiaque (= réponse anxiogène) et dans une autre l'injection de CBD dans le BNST a induit une diminution de la réponse cardiovasculaire (= réponse anxiolytique).
- De même l'administration chronique de CBD chez des rats a permis de prévenir les effets anxiogènes, pour ceux atteints de douleurs neuropathiques. Et pour d'autres exposés à une réponse émotionnelle conditionnée, l'effet produit par l'administration de CBD a été inverse, c'est à dire anxiogène.

Sur certaines études cliniques comparatives avec l'administration de CBD ou de placebo, aucune différence significative n'avait été établie.

Le nombre important de traitements anxiolytiques (médicamenteux ou non) sur le marché ne sont pas toujours efficaces ou satisfaisants. Ces résultats négatifs accroissent les attentes des patients en terme thérapeutique. Un effet placebo peut-être supposé chez les consommateurs influencés par l'effet de mode actuelle et leurs attentes.

2. Sur l'insomnie

D'après l'analyse des études précliniques et cliniques déjà parue des effets du CBD sur l'insomnie, les résultats vont globalement dans le sens d'une efficacité. Cependant il y a quelques notions contradictoires telles que :

- Un possible effet d'augmentation de l'éveil
- Un effet d'augmentation ou de diminution de la latence du sommeil paradoxal, ce qui peut être un problème et signe d'inefficacité du CBD dans le cas d'augmentation de la latence.

Les effets du CBD sur le sommeil ne sont pas encore établis scientifiquement, tout comme les différents récepteurs impliqués ou les régions du cerveau impliquées.

Son action pourrait être dépendante des régions du cerveau en fonction de son site d'administration.

De ce fait, l'administration systémique du CBD conduirait à une large distribution de l'anandamide dans le système nerveux central et donc à la régulation dans de nombreuses régions du cerveau impliquées dans la régulation du sommeil.

La somme de ces effets dans ces régions entraînerait : soit une augmentation du temps de l'éveil, soit une augmentation du temps de sommeil.

Par exemple, des régions telles que le cerveau antérieur basal et le pont semblent être liés à l'augmentation du sommeil, tandis que l'hypothalamus latéral et le raphé dorsal semblent agir sur l'augmentation de l'éveil.

Il a été démontré une certaine tolérance dans le temps au CBD avec une diminution de l'efficacité et donc une meilleure efficacité en administration aigue.

Les études comparatives avec le THC, ont montré que le CBD permettait de diminuer les effets néfastes du THC notamment par rapport au potentiel sédatif de celui-ci. Cela va alors plutôt dans le sens où le CBD augmente l'éveil en association avec le THC.

L'hypothèse est émise que le CBD agit seulement chez des personnes atteintes de troubles du sommeil et pas chez les volontaires sains (cela rejoint aussi ce qui a été dit pour les troubles de l'anxiété).

Nous savons que l'anxiété peut engendrer de l'insomnie chez certaines personnes.

Le CBD ayant un possible effet sur l'anxiété, il est probable que l'effet anxiogène du CBD permette une réduction des troubles du sommeil.

B. Réglementaire

(10) (18) (78) (79)

Selon la réglementation en France, la vente de stupéfiants est interdite. Or le CBD n'est pas considéré comme un stupéfiant, même s'il est issu de la plante de cannabis, s'il répond à ces 3 critères :

- La plante dont il est issu doit faire partie de l'une des variétés de *Cannabis sativa L.* qui est autorisée en France.
- Seuls les graines et les fibres de la plante peuvent être utilisées.
- Le produit doit contenir moins de 0,3% de THC qui est la principale molécule responsable des effets psychoactifs.

Mais, suite à un arrêté du 23 juin 2021, la vente de CBD est légale s'il ne répond pas à l'un de ces 3 critères, sous réserve de suivre les règles fixées par la justice européenne. Or en Europe, le CBD issu de la plante entière n'est pas un stupéfiant.

En effet la France est libre de fixer les règles concernant la production de CBD, mais la vente de produit ne peut être illégale s'il respecte les règles de l'UE et dans ce cas cela pourrait être considéré comme une « entrave à la libre circulation des marchandises ». La seule exception possible à cela serait de démontrer un problème de santé ou de sécurité publique qu'entraînerait le produit.

Les autorités françaises ont signalé que la plante fumée présenterait des risques pour la santé et des incertitudes sur les effets liés à la consommation du CBD. L'autre argument avancé est la sécurité publique considérant que les forces de l'ordre ne peuvent pas différencier les fleurs séchées qui contiennent du CBD de celles contenant du THC.

Donc, le 30 décembre 2021, un arrêté a été publié avec une nouvelle réglementation sur le CBD interdisant entre autres, la vente de fleurs et de feuilles brutes. Il a été contesté. Puis par décision du conseil d'état du 24 janvier 2022, l'exécution des dispositions du 1^{er} alinéa du II de l'article 1^{er} (ci-dessous) a été suspendue jusqu'à la prononciation définitive de celui-ci sur la légalité de cette arrêté contesté.

« Les fleurs et les feuilles des variétés mentionnées au I ne peuvent être récoltées, importées ou utilisées que pour la production industrielle d'extraits de chanvre. Sont notamment interdites la vente aux consommateurs de fleurs ou de feuilles brutes sous toutes leurs formes, seules ou en mélange avec d'autres ingrédients, leur détention par les consommateurs et leur consommation. »

L'achat de fleurs et de feuilles de chanvre produites sur le territoire français fait l'objet d'un contrat écrit entre producteur et acheteur. Le contrat comporte des informations sur le volume et le prix des produits. Le contrat peut comporter des informations sur la qualité attendue des produits. Le contrat est conclu avant le début de la campagne de production. »

C. Sécurité

En plus de la problématique sur la réelle efficacité du CBD, d'autres questions subsistent sur des éventuelles interactions avec des traitements qui pourraient annuler/diminuer leurs effets ou encore ralentir leur élimination. Les effets indésirables sont encore mal connus ainsi que les dosages non standardisés.

1. Les interactions

Chez l'homme des interactions ont été rapportées avec des médicaments de type antiépileptiques, anticoagulants ou encore immunosuppresseurs, selon la revue :
 Événements indésirables potentiels liés aux médicaments et interactions médicamenteuses avec l'utilisation du cannabidiol (CBD) à des fins médicales et grand public. Joshua D. Brown and Almut G. Winterstein (2019)
 Certains traitements pourraient être impactés par la prise de CBD. (18)

a) Effets du CBD sur les voies métaboliques de phase I

Le CBD a pour métabolite principal le 7-hydroxy-CBD (7-OH-CBD), métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4 et 2C19 (CYP3A4 et 2C19).
 Étant donné que près de 25 à 30% des médicaments sont métabolisés CYP 3A4 et 2C19, un grand nombre d'interactions potentielles est possible (voir tableau ci-dessous).

Ces 2 molécules (CBD et 7-OH-CBD) ont un effet sur un certain nombre de cytochromes (CYP450), impliqué dans le métabolisme de la majorité des médicaments et d'une façon générale avec les xénobiotiques.

Des études ont été menées pour évaluer l'impact du CBD sur ces cytochromes et ont recueilli un ensemble de données sur les interactions retrouvées suite à l'utilisation de l'Epidyolex® (CBD).

Une inhibition des CYP 2C8, 2C9, 2D6 et 2C19, et la possibilité d'un double effet inhibition/induction est à noter pour les CYP 1A2 et 2B6.

Lorsqu'il est en présence d'un inhibiteur du CYP 3A4, on observe une augmentation de la concentration de CBD et de son métabolite actif lié à une augmentation de sa biodisponibilité. A l'inverse en présence d'un inducteur du CYP 3A4, il y a une diminution des concentrations de CBD et de son métabolite.

Comme le CBD est métabolisé par le CYP 3A4 et 2C19, des interactions sont possible en co-administration avec les substrats. Il est donc important d'envisager une réduction de la dose de substrat, et de surveiller les effets indésirables et la toxicité. (80)

Tableau XX : Principaux inducteurs/ inhibiteurs des CYP 3A4 et 2C19

CYP	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	• rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, dihydroergotamine • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide	• inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télicithromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit)	• millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2C19	• phénytoïne • diazépam	• voriconazole • ticlopidine	

Tous ces médicaments sont métabolisés par le CYP 3A4 et 2C19, tout comme le CBD et le 7-OH-CBD, il y a donc un potentiel d'interactions et d'effets indésirables importants pour l'utilisation concomitante de plusieurs de ces molécules. Avec le risque d'un surdosage ou de sous-dosage de CBD qui est métabolisé par le CYP3A4 et 2C19 lors d'une prise simultanée de médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces cytochromes.

Un risque de surdosage est aussi à noter pour les médicaments métabolisés par les CYP 2C8, 2C9, 2D6 et 2C19 puisque le CBD a un possible effet inhibiteur sur ceux-ci. Et un risque de sous-dosage ou sur-dosage pour les médicaments métabolisés par les CYP 1A2 et 2B6 étant donné que le CBD exercerait un effet d'inhibition ou d'induction sur ces cytochromes.

b) Effets du CBD sur les voies métaboliques de phase II

Les enzymes glucuronosyltransférase (UGT) participent à la métabolisation des médicaments et des xénobiotiques. Une inhibition de celle-ci provoque une diminution de l'excrétion du substrat.

Il a été démontré *in vitro* que le CBD a une action inhibitrice sur UGT1A9 et UGT2B7. Mais de nombreux autres médicaments sont des substrats de l'UGT, et l'administration concomitante de ces médicaments et du CBD peut augmenter la biodisponibilité de ceux-ci et engendrer des effets secondaires liés à la toxicité des substrats.

Tableau XXI : Interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les protéines du métabolisme secondaire.

Issue de : Événements indésirables potentiels liés aux médicaments et interactions médicamenteuses avec le cannabidiol médical et grand public (CBD). *Brown JD, Winterstein AG. 2019*

Tableau 3. Interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les protéines du métabolisme secondaire ou de transport.

Enzyme	Médicaments	Effet/Recommandation.
UGT1A9	Regorafenib, acétaminophène, canagliflozine, sorafenib, irinotécan, propofol, mycophénolate, acide valproïque, halopéridol, ibuprofène, dabigatran, dapagliflozine, autres.	Risque accru d'effets secondaires liés au substrat.
UGT2B7	Hydromorphone, losartan, ibuprofène, naproxène, ézétimibe, lovastatine, simvastatine, carbamazépine, valproate, autres.	Éviter la co-administration, réduire la dose de substrat, surveiller les effets indésirables et la toxicité.

c) Effets du CBD sur le transport, absorption et efflux

Les transporteurs et les mécanismes d'efflux permettent l'excrétion des médicaments et xénobiotiques.

Le CBD et son métabolite actif ne présentent pas d'effet sur les transporteurs. Cependant un métabolite inactif et hydroxylé du CBD le 7-COOH-CBD est le substrat de la glycoprotéine P, et est un inhibiteur des transporteurs BCRP et BSEP jouant un rôle d'efflux et de transporteur dans les voies d'excrétions.

Tableau XXII : Interactions médicamenteuses entre le CBD et les protéines de transports

Transporteurs	Médicaments	Effets
BCRP	glyburide, l'imatinib, le méthotrexate, la mitoxantrone, la nitrofurantoïne, la prazosine, les statines, le dipyridamole	Effets indésirables accrus possibles, liés à une diminution de l'efflux dans les organes excréteurs ou une distribution accrue dans les tissus.
BSEP	paclitaxel, la digoxine, les statines, le telmisartan, le glyburide, le kétoconazole, la rosiglitazone, le célécoxib	

Il est donc recommandé d'éviter la co-administration de CBD et des médicaments cités dans le tableau ci-dessus afin d'éviter tous effets indésirables et toxicités.

2. Les effets indésirables

Parmi les effets indésirables documentés à dose thérapeutique pour l'Epidyolex® (dose max 25mg/kg/jour), on retrouve surtout la somnolence, une diminution de l'appétit, de la fièvre, fatigue et vomissement. (11)

Des études scientifiques ont montré que le CBD agissait au niveau du cerveau sur les récepteurs à la dopamine et à la sérotonine, entraînant des effets de somnolence, de sédation et pouvant entraîner des effets psychoactifs.

Des risques liés à la voie inhalée/fumée sont à prendre en considération, puisqu'il y a de nombreux éléments cancérigènes provenant de la combustion de ces substances organiques. (18)

Tableau XXIII : Des effets indésirables ont été rapportés avec l'Epidyolex® au cours des essais cliniques, ci-dessous un tableau résumant ces effets secondaires
Issu de : Événements indésirables potentiels liés aux médicaments et interactions médicamenteuses avec l'utilisation du cannabidiol (CBD) à des fins médicales et grand public. *Brown JD, Winterstein AG. J Clin Med. 2019*

Tableau 4. Événements indésirables signalés dans les essais cliniques sur le cannabidiol (Epidyolex).

Événements indésirables	La fréquence ^a		Autres médicaments avec un ADE similaire
	Cannabidiol	Placebo	
Transaminase élévation	8%, 16%	3%	Alcool, acétaminophène, sulfamides, antifongiques, Inhibiteurs de l'ECA, antipsychotiques
Somnolence, sédation, léthargie, fatigue	41%, 51%	15%	Benzodiazépines, opioïdes, antidépresseurs, antiépileptiques, antihistaminiques
Diminution de l'appétit 16%, 22%		5%	Stimulants, antibiotiques, chimiothérapies, antirétroviraux, certains antidépresseurs
La diarrhée	9%, 20%	9%	Metformine, antibiotiques, chimiothérapie, pompe à protons inhibiteurs, antidépresseurs
Poids diminué	3%, 5%	1%	Stimulants, antibiotiques, chimiothérapies, antirétroviraux, certains antidépresseurs
Insomnie, sommeil perturbation	11%, 5%	4%	Antidépresseurs, agonistes dopaminergiques, stimulants, antiépileptiques, stéroïdes, diurétiques et bêta-bloquants
Troubles de la marche	3%, 2%	<1%	Benzodiazépines, opioïdes, antidépresseurs, antiépileptiques, antihistaminiques, antihypertenseurs, antiarythmiques, sédatifs/hypnotiques, anticholinergiques
infections	41 %, 40 %	31%	Corticostéroïdes, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, chimiothérapie
Pneumonie	8 %, 5 %	1%	
Viral	%, 11 %	6%	
Pensées suicidaires ou comportements	Risque relatif b 1,8 à 3,5	1.0	Antihypertenseurs, antidépresseurs, hormones, anxiolytiques, analgésiques, agents respiratoires, et anticonvulsivants

^a Rapporté respectivement pour les doses d'Epidyolex de 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour. médicaments ^b Risque relatif rapporté pour tous antiépileptiques dans une méta-analyse groupée. Le plus élevé (3,5) chez les patients présentant des indications d'épilepsie.

ADE = Adverse effect (effet indésirables)

Les effets indésirables tels que la somnolence, l'insomnie et les troubles du sommeil sont rapportés plutôt lors d'une consommation sporadique, tandis que les infections virales, perte de poids et élévation des transaminases nécessitent une exposition prolongée.

Les effets secondaires peuvent varier en fonction du mode de consommation du CBD. La biodisponibilité sera différente, par exemple en fonction de la voie orale ou inhalée.

Ils semblent être aussi dépendants de la dose. (80)

a) Élévation des transaminases et atteintes hépatiques

Une élévation des transaminases a été observée pour 8 et 16% des personnes ayant reçu respectivement 10 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour. De même que pour l'utilisation de l'Epidyolex®, il est recommandé de diminuer les doses de moitié en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée et de réduire encore davantage en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Ainsi des précautions particulières sont à prendre en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments pouvant induire des lésions hépatiques tels que : les antiépileptiques, les antipsychotiques, l'acétaminophène et certains antibiotiques. (80)

b) Somnolence, sédation et fatigue

Au cours d'essais cliniques, la somnolence, sédation et fatigue ont été rapportées comme effets secondaires. Pour des patients traités avec 10 ou 20mg/kg/jour, la somnolence est survenue chez 23 et 25% des individus, la fatigue 11 et 12% et la sédation 3 et 6%.

La vigilance est nécessaire pour les personnes prenant déjà un traitement sédatif tel que des benzodiazépines, opioïdes, antihistaminiques, hypnotiques... ou même encore chez la personne âgée. La co-administration de CBD et d'un médicament ayant un effet sédatif peut provoquer un effet accru avec une sédation excessive, impliquant un risque important pour la conduite, un risque de chute etc. (80)

c) Insomnie et troubles du sommeil

L'insomnie et les troubles du sommeil sont également mis en cause comme effets secondaires du CBD, avec une relation qui est inverse à la dose ; chez 5 et 11% des patients dans les essais cliniques. Rien ne prouve que ces effets secondaires soient liés au CBD. Ces patients auraient probablement besoin d'une thérapie supplémentaire (ou autre) pour traiter ces troubles. (80)

d) Infection

Selon les essais cliniques, le risque infectieux chez les personnes prenant du CBD était de 10%. Ceci est peut-être lié au fait que le CBD se fixe sur les récepteurs CB2, ces derniers ont un rôle dans le système immunitaire. Ils moduleraient le système immunitaire et diminueraient la réponse immunitaire en particulier les lymphocytes T. D'où la nécessité d'être prudent avec les patients prenant un traitement immunosuppresseur. (80)

e) La perte de poids

La perte de poids chez les utilisateurs de CBD est sans doute due à une diminution de l'appétit, mais aussi à une augmentation de la diarrhée. (80)

Conclusion :

Il est constaté aujourd'hui une augmentation de l'utilisation de CBD pour des troubles qui sont de plus en plus courants dans notre société actuelle : l'anxiété et l'insomnie. Notre société est devenue davantage anxiogène et les dernières actualités ne font qu'amplifier cet état. L'insomnie et l'anxiété sont souvent liés : l'anxiété induit de l'insomnie et vice-versa. Les troubles du sommeil peuvent être liés aussi à des douleurs chroniques.

Par le manque de satisfaction des thérapeutiques actuelles, une envie de thérapies dites « plus naturelles », oriente les personnes vers le CBD. Avec ses nombreuses indications (insomnie, anxiété, douleurs chroniques, anti nauséeux...), il pourrait guérir de nombreux maux qui concernent un grand nombre de personnes sous réserve de résultats probants des études en cours.

Cependant, aucune étude scientifique ne prouve actuellement l'efficacité du CBD pour ces indications. Les études parues ne montrent pas toujours un réel bénéfice, avec de nombreuses divergences parfois entre elles. Ceci est dû principalement au mécanisme d'action du CBD qui n'est pas encore totalement élucidé, il pourrait agir sur de multiples récepteurs. Sa multiplicité d'actions sous-entend plusieurs indications et il est donc difficile d'étudier les propriétés de cette molécule.

De plus le dosage et le mode d'administration entraînent une variabilité de son efficacité. Toutes les études ont été réalisées afin d'évaluer les effets du CBD sur le sommeil et l'anxiété, mais avec différents paramètres tels que : la taille de l'échantillon, le type de volontaires, les éléments de comparaison...

La consommation accrue de cette molécule n'est pas sans risque avec de possibles interactions, contre-indications et effets indésirables. **Afin de sécuriser la délivrance des produits à base de CBD, une restriction de leurs ventes en pharmacie pourrait être judicieuse à mettre en place.**

À ce jour, le potentiel thérapeutique du CBD dans l'anxiété et l'insomnie n'est pas avéré scientifiquement, mais certaines études montrent une efficacité et une réponse positive pour ces indications. Donc les possibilités d'utilisation dans ce sens ne peuvent pas être exclues pour le moment. Des études sont en cours pour poursuivre les recherches sur les effets du CBD dans l'anxiété et l'insomnie.

ANNEXES

Annexe détaillant les conditions expérimentales des études précliniques sur l'anxiété :

Ces études sont résumées dans la partie IV-B.1.a)

(1) Modèles d'anxiétés généralisées

Étude Blessing (2015) :

Dans les études réalisées sur les modèles animaux d'anxiétés générales, avec les tests : du labyrinthe surélevé (EPM), de conflit de Vogel (VCT) et du labyrinthe en T (ETM). Ils ont constaté que les effets anxiolytiques sont doses dépendants et suivent une courbe en forme de cloche. On retrouve des résultats pour des doses faibles (10 mg/kg) et une inefficacité à des doses élevées (>100 mg/kg).

La plupart des études sont basées sur des effets systémiques aigus du CBD, mais peu d'études sur les effets chroniques du CBD.

Les effets anxiolytiques du CBD sur les modèles d'anxiétés sont liés à des récepteurs et à des régions cérébrales telles que le noyau gris périaqueducal dorsal du mésencéphale (DPAG), impliqué lors de sa stimulation chez l'homme à un sentiment de détresse et de terreur (réponse autonome à une situation de stress).

La micro-injection de CBD dans le DPAG a entraîné un effet anxiolytique pour l'EPM, le VCT et l'ETM lié en partie par l'activation du récepteur 5-HT_{1A} mais pas par le récepteur CB₁.

De plus dans le noyau du lit de la stria terminalis (BNST) (appartenant à un réseau neuronal de régions limbiques interconnectés) exerçant un rôle dans l'anxiété, il a été observé des effets anxiolytiques dans les modèles EPM et VCT suite à la micro-injection dans le BNST de CBD, lié à l'activation du récepteur 5-HT_{1A}.

Les mêmes effets ont été observés lors de la micro-injection dans le noyau central de l'amygdale.

Donc le CBD a montré un effet anxiolytique au niveau de trois régions du cerveau : gris périaqueducal dorsal du mésencéphale (DPAG), le noyau du lit de la stria terminalis (BNST) et le noyau central de l'amygdale par activation du récepteur 5-HT_{1A}.

Comme il a été décrit précédemment la courbe dose-réponse est en forme de cloche, ce qui suggère une activation des récepteurs TRPV1 à des doses élevées de CBD. Étant donné que ces récepteurs génèrent des effets anxiogènes, l'interaction CBD/TRPV1 peut entraver l'action anxiolytique du CBD.

Il est essentiel de préciser que la micro-injection n'est pas physiologique, donc il existe un biais dans les résultats. Du fait, entre autres, de l'absence du processus d'absorption associé à l'effet de premier passage. (81) (55)

(2) Modèle d'anxiétés induit par le stress

Étude Blessing (2015) :

Le stress est fortement impliqué dans les troubles anxieux et notamment au développement de troubles anxieux post-traumatiques (SSPT). Lors d'une administration de CBD par voie systémique, celui-ci a permis la réduction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle induite par le stress, ainsi que les effets retardés (24h) du stress dans l'EPM lié en partie par l'activation de 5HT1A-R.

Mais lors de la micro-injection de CBD dans le BNST une augmentation de la fréquence cardiaque induite par le stress a été observée.

Dans une étude sub-chronique, une administration quotidienne de CBD (1h après le stress du prédateur (modèles de SSPT)), un effet anxiolytique a pu être observé à long terme, en partie lié à l'activation des 5-HT1AR.

Dans une étude chronique, mesurant les conséquences d'une exposition chronique, l'administration systémique de CBD a réduit l'anxiété consécutive à un stress chronique imprévisible. L'effet anxiolytique est produit par l'augmentation de l'AEA hippocampique, l'activation CB1R et la neurogenèse hippocampique.

Le stress antérieur semble moduler les effets anxiolytiques du CBD. En effet la micro-injection de CBD chez des animaux non stressés a entraîné un effet anxiogène. De même, le CBD injecté en systémique présente un effet anxiolytique (réduction du battement par minute (BPM)) après le stress mais pas avant.

Dans une étude réalisée sur des rats une injection de 10mg/kg en intrapéritonéale de CBD a atténué le comportement anxieux accru, causé par une exposition antérieure à un stress aigu.

Ces résultats suggèrent que le CBD a une action sur le stress en phase aiguë et en chronique (en réaction à un stress antérieur). (55)

(3) Modèles d'attaques de panique

Étude Blessing (2015) :

Étude sur deux modèles d'attaque de panique avec le test ETM et la mesure du seuil électrique du DPAG.

L'administration de CBD a inhibé la réponse d'échappement dans l'ETM et augmenté le seuil électrique du DPAG. Ces effets sont induits en partie par l'activation de 5-HTA1R, qui entraîne un effet anxiolytique.

Dans un autre modèle prédateur/proie, l'administration du CBD génère un effet de panique suite à l'évaluation de la fuite et de l'immobilité défensive. Cet effet concorde davantage avec un effet anxiogène du CBD ; il a réduit le temps passé à l'extérieur du terrier et a augmenté l'attention défensive.

Ici dans le premier modèle animal le CBD a eu un effet anxiolytique grâce à l'activation du récepteur 5-HT1A. Toutefois dans le second modèle, le CBD a eu un effet inverse et a généré plutôt un effet de panique. (55)

(4) Modèle contextuel de peur, extinction de la peur et blocage de la reconsolidation

Étude Blessing (2015) :

Le modèle contextuel de peur consiste à associer à un contexte neutre un stimulus conditionné (CS) et un stimulus inconditionné aversif (US).

Lors d'une administration systémique de CBD avant réexposition au CS, une réduction des réponses cardiovasculaires conditionnées a été obtenue par activation des 5-HT_{1A} R.

De plus, il a été démontré que l'administration systémique de CBD avant l'exposition répétée au CS entraîne une amélioration des réponses de peur conditionnée au contexte.

L'amélioration est due à l'activation de CB₁R dans le cortex infralimbique, sans action au niveau des récepteurs TRPV1.

Le CBD permet aussi de bloquer l'ancrage des souvenirs de peur (reconsolidation), qui permet de bloquer l'activation de la peur lors d'une réexposition au contexte. Ce phénomène est médié par l'activation de CB₁R mais pas par 5-HT_{1A}R.

Dans cette étude, le CBD a donc permis de diminuer la réaction anxieuse de peur par activation des récepteurs 5-HT_{1A}, mais aussi par l'activation des CB₁R au niveau du cortex infralimbique (par blocage de l'ancrage des souvenirs de peur). (55)

(5) Études comportementales des propriétés anxiolytiques du CBD

Étude Melas (2021) :

Au travers de différents tests tels que le labyrinthe surélevé (ETM), test de conflits de Vogel's (VCT), la réponse émotionnelle conditionnée... sur des souris et des rats, il a été mis en évidence une courbe dose-réponse en cloche avec des effets anxiolytiques aux doses de CBD de 2,5, 5, 10 mg/kg, par administration en intrapéritonéal.

De plus, les effets anxiolytiques ont été mis en évidence même lorsque le CBD a été injecté directement dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la modulation des réponses à l'anxiété. Une administration de 15-60 nmol/μL dans le DPAG a produit des effets anxiolytiques avec également une courbe en forme de cloche avec des effets anxiolytiques à des doses de 30 nmol/μL.

Dans les résultats de l'étude on retrouve également une réponse avec une courbe dose-réponse en cloche et une activité anxiolytique.

D'autres études avaient démontré que l'administration répétée de 5mg/kg/jour pendant 7 jours permettait de prévenir des comportements anxieux chez des rats souffrants de douleurs neuropathiques.

De même l'administration chronique de CBD 30mg/kg en intrapéritonéale 2h après chaque facteur de stress quotidien pendant 14 jours réduit l'anxiété chez des souris exposées à un stress chronique.

Chez des rats soumis à une réponse émotionnelle conditionnée, une administration chronique de CBD (10 mg/kg pendant 14 jours) **produisait un comportement anxiogène**.

Donc l'administration chronique de CBD à des doses « optimales » n'a pas toujours démontré un effet anxiolytique dans les différents cas. (82)

(6) Études sur les interactions CBD-THC sur l'anxiété

Étude Sharpe (2020) :

Une étude a été menée sur des modèles de jeunes rats adultes avec l'administration de 1 ou 10mg/kg de THC ou 1 ou 20mg/kg de CBD. L'anxiété a été mesurée en fonction du temps que le rat passe dans un compartiment lumineux ; moins il passe de temps plus il est anxieux.

Lors de l'administration de THC à 1mg/kg, le temps passé dans le compartiment lumineux a été réduit, et à 10mg/kg il a été observé une augmentation du temps de latence avant l'entrée dans le compartiment lumineux.

À contrario, lors de l'administration de CBD le temps passé dans le compartiment lumineux a augmenté de façon significative pour le faible dosage mais il n'y a eu aucun changement lors de l'administration du plus fort dosage.

Cela montre qu'il y a donc un effet anxiogène du THC, peu importe le dosage chez le rat, et anxiolytique à faible dose avec le CBD.

Dans cette même étude, une autre méthode a été employée. L'anxiété chez les rats a été déterminée en fonction de leurs interactions sociales. Des doses de 0,3, 1, 3 ou 10mg/kg de THC ont été administrées, sur une période de 10min puis le temps d'interaction a été mesuré. Une diminution des interactions a été constatée, et était significative pour les rats ayant reçus 10mg/kg de THC indiquant une réponse anxiogène.

Ensuite des rats ont été traités avec 10 ou 20mg/kg de CBD puis 1, 3 ou 10mg/kg de THC. Une interaction significative CBD-THC a été constatée, ainsi pour les rats ayant reçu de faibles doses THC-CBD, les interactions entre les rats étaient significativement réduites. Mais pour les rats ayant reçus des doses plus fortes de CBD, ces rats ont davantage interagi que ceux traités uniquement avec du THC.

Ces résultats suggèrent que le THC génère un effet anxiogène chez les rats à n'importe quel dosage. Il existe une interaction CBD-THC dose dépendante, qui en présence d'un dosage élevé de CBD permet de réduire les effets anxiogènes du THC.

Donc ces 2 études suggèrent fortement que le THC génère un effet anxiogène chez les rats qui peut être contrecarré par un dosage élevé de CBD. Le CBD administré seul à faible dosage apporte un effet anxiolytique. (61)

(7) Les effets du CBD sur la méthylation de l'ADN

Étude Melas (2021) :

Un essai préclinique a été réalisé sur des rats ayant reçus du fer durant la période néo-natale ce qui a induit une diminution significative des taux de méthylation de l'ADN mitochondriale dans l'hippocampe.

Suite à l'administration de CBD (10mg/kg en intrapéritonéal) chez ces mêmes rats à l'âge adultes, les résultats ont été normalisés.

Une autre étude a examiné les effets de la CBD (20mg/kg voie orale) pendant 2 semaines sur la méthylation de l'ADN nucléaire dans l'hippocampe de souris adulte. Le CBD a entraîné une augmentation de l'expression du Dnmt3a et une différence sur l'hypométhylation globale.

Donc l'effet du CBD sur la méthylation de Dnmt3a a un intérêt, puisque celui-ci est lié à des comportements anxieux chez la souris. Une réduction de l'ARNm de Dnmt3A et une hypométhylation globale de l'ADN dans le cortex préfrontal de la souris est associé à des troubles anxieux. Or le CBD provoque une surexpression du Dnmt3a, qui produit un effet anxiolytique.

Ainsi l'effet du CBD pourrait reposer sur son action sur les ADN méthyltransférase en restaurant les niveaux de méthylation de l'ADN au niveau de certains gènes ayant des défauts de régulations qui contribue à des troubles anxieux.

Ce qui correspond à des modifications épigénétiques, mais de plus amples études doivent être réalisées afin de justifier le rôle du CBD dans ces modifications. (82)

(8) Les effets du CBD sur les histones

Étude Melas (2021) :

Les modifications des histones fonctionnent en concomitance avec la méthylation de l'ADN. Ils se sont penchés sur 5 modifications des histones situées dans le cortex cérébral, l'hypothalamus et les ponts : H3K4me3, H3K9ac, H3K9me2, H3K27me3 et H3K36me2.

Après administration de 20mg/kg de CBD en intrapéritonéale à des rats adultes :

- Dans le cortex cérébral, le CBD a amélioré les niveaux de H3K4me3, H3K9ac et H3K27me3.
- Dans l'hypothalamus, le CBD a abaissé les niveaux de H3K9ac.
- Dans les ponts, le CBD a réduit les niveaux de H3K4me3.

Les modifications des histones sont influencées en fonction de la durée du stress.

Par exemple il a été démontré que lors d'un stress aigu ou chronique, on observe une augmentation du niveau de H3K9me3 et réduit pour H3K27me3 et H3K4me3 dans l'hippocampe. En revanche, une semaine de stress a augmenté H3K9me3 mais abaissé les niveaux de H3K27me3 et H3K4me3.

On peut donc amener l'hypothèse que des modifications des histones liés au stress peuvent être changées et améliorées suite à l'administration de CBD. Une corrélation peut être supposer entre la modification des méthylations de l'ADN indiquée précédemment et les modifications des histones permettant de réduire l'anxiété. (82)

Annexe détaillant les conditions expérimentales des études précliniques sur l'insomnie :

Ces études sont résumées dans la partie IV-B.2.a)

Étude Sharpe (2020) :

Une étude a été menée sur des rats par injection de CBD ou d'un véhicule au cours de la période de sommeil normale chez ceux-ci. Par mesure électrique, grâce à des électrodes implantées dans le cerveau des rats, le CBD a nettement augmenté le temps d'éveil et induit une diminution du temps de sommeil paradoxal.

Un test d'immunoréactivité avec la protéine c-Fos (marqueur de l'activation neuronale) a également été réalisé pour visualiser les effets du CBD sur des régions du cerveau tels que l'hypothalamus, le noyau du raphé dorsal. Des changements significatifs ont été identifiés dans les zones hypothalamiques spécifiques impliquées dans la vigilance. Une augmentation de c-Fos a aussi été identifiée dans le noyau pré-optique médial, et aucun changement dans le noyau du raphé dorsal.

Des mesures de la dopamine, noradrénaline, pseudoéphédrine et sérotonine ont été effectuées montrant une augmentation durant les deux premières heures post-injection de CBD ; tandis que la L-DOPA a diminué 1h après injection.

Donc le CBD a induit chez les rats une augmentation du temps d'éveil et une diminution du sommeil paradoxal. La protéine c-Fos a permis de montrer que le CBD entraîne une augmentation de l'activité neuronale dans certaines zones impliquées dans la veille. Le CBD pourrait induire des mécanismes neurochimiques sous-jacents à l'action de la vigilance et favoriser la transmission sérotoninergique.

De plus l'augmentation de la libération de catécholamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine, pseudoéphédrine) laisse supposer que cela participe à l'état d'éveil induit par le CBD. (83)

Étude Monti (1977) :

Une étude de l'effet après administration de CBD ou d'un placebo sur le cycle veille-sommeil chez les rats ; deux séries d'expériences sont réalisées :

- Expériences en aigu avec des doses uniques de 20 ou 40 mg/kg de CBD ont été administrées.
- Expériences en chronique avec des injections quotidiennes de 40mg/kg pendant 15jours.

Des électrodes ont été posées pour mesurer l'électroencéphalogramme (EEG) dans les cortex frontal et occipital et électromyogramme (EMG) dans la partie postérieure des muscles du cou.

Les résultats montrent qu'en administration aiguë une diminution de la latence du sommeil à onde lente (SWS) et de l'éveil (notamment à 40 mg/kg) est constatée. La latence et les périodes du sommeil paradoxal (REM) n'ont pas été modifiées.

Pour l'administration en chronique il n'y a pas eu de différence substantielle avec le placebo.

Conclusion : **le CBD administré en aigu chez le rat se comporte comme un hypnotique à courte durée d'action** et peut laisser supposer une tolérance de l'effet lors d'une administration chronique. (84)

Étude Hsiao (2012) :

Cette étude a été réalisée afin de déclencher un stress de type troubles de stress post traumatiques (TSPT) et d'étudier les effets sur le sommeil. Le but est de vérifier si les troubles du sommeil sont des symptômes secondaires du TSPT ou s'ils sont l'une des principales caractéristiques. Ainsi un lien de causalité est recherché entre les deux et on cherche à déterminer les effets du CBD sur ces troubles.

Études du sommeil des rats ayant subi un essai randomisé contrôlé avec un test en champ ouvert (OPF) pendant 50 min et un test dans un labyrinthe plus élevé (EPM) pendant 10 min tous les jours durant 4 jours consécutifs afin de développer de l'anxiété. Suite aux tests, le sommeil lent n'a pas été modifié dans les 2 à 12 h sauf pendant la première heure qui était significativement diminuée par rapport au groupe contrôle. Le sommeil paradoxal était quant à lui significativement diminué dans les 2 à 12 h après les tests.

La micro-injection de 1mg de CBD dans le noyau central de l'amygdale a induit une diminution du sommeil paradoxal durant les 4 à 10h après les tests, de même pour la dose de 0,5mg. Aucun effet n'a été démontré sur la diminution du sommeil lent pendant la première heure aux deux dosages.

Le CBD a permis une amélioration des troubles du sommeil en particulier sur la diminution du sommeil paradoxal.

Les études ont montré une diminution des troubles anxieux suite à l'administration de CBD.

D'après ces résultats, la diminution de l'anxiété a induit un effet positif sur les troubles du sommeil en bloquant l'effet de l'anxiété sur l'altération du sommeil paradoxal plutôt que via la régulation du sommeil en soi.

A noter que le CBD a été administré par micro-injection directement dans le cerveau, incluant l'absence d'un effet de premier passage. Ne s'agissant pas d'un protocole physiologique, il est probable qu'un biais existe lors d'une administration orale par exemple. (85)

Étude Chagas (2013) :

Étude des effets sur le sommeil des rats après traitement par 2,5 mg/kg, 10 mg/kg, 40 mg/kg de CBD ou un placebo en administration aiguë. Les enregistrements sur le sommeil sont réalisés sur 4 jours, avec 2 jours sans traitement, 1 jour avec et le jour d'après.

Les paramètres suivants ont été analysés : pourcentage du temps de sommeil total, pourcentage du temps de sommeil à onde lente (SWS), latence du sommeil paradoxal, latence de sommeil et éveil.

Les résultats montrent une augmentation du temps de sommeil quel que soit la dose. La latence du sommeil paradoxal a été significativement augmentée avec la dose de 40 mg/kg le jour du test et significativement diminuée avec la dose de 10 mg/kg un jour post-test. Il est observé également des effets significatifs sur une augmentation du SWS à la dose de 40 mg/kg.

Tableau XII : Résultats des paramètres de sommeil enregistrés suite à l'administration de CBD (2,5 ou 10mg/kg) ou d'un placebo.

Issue de l'étude : Effets de l'administration systémique aiguë de cannabidiol sur le cycle veille-sommeil chez le rat, *Marcos Hortes N Chagas et al.* 2013

Tableau 1. Paramètres de sommeil enregistrés dans la période lumineuse par groupe.

		CTRL	CBD 2,5 mg/Kg	CBD 10mg/Kg	CBD 40mg/Kg	ANOVA
		Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	temps x groupe
% du temps de sommeil	Ligne de base	64,24 (1,49)	65,32 (1,88)	66,40 (1,60)	60,64 (1,35)	F6,48=2,99 p=0,014
	Test	65,81 (2,52)	72,96 (3,73)	74,63 (2,62)	71,79 (1,29)	
	Post-test	62,67 (0,54)	73,17 (4,20)	67,31 (1,78)	66,52 (1,95)	
% de SWS	Ligne de base	78,44 (1,49)	73,75 (0,96)	74,46 (1,02)	74,74 (0,84)	N.É.
	Test	76,44 (1,69)	75,70 (1,25)	77,13 (0,96)	78,29 (1,06)	
	Post-test	80,04 (1,69)	76,71 (1,82) 17,68	77,84 (0,57)	77,36 (0,94)	
Latence du sommeil paradoxal	Ligne de base	16,96 (3,69)	(4,03) 18,21	21,32 (3,53)	14,04 (2,94)	F6,48=2,75 p=0,022
	Test	17,42 (3,29)	(5,49) 7,64 (2,16)	35,43 (7,60) 6,29	30,14 (6,20)	
	Post-test	11,42 (2,38)	7,86 (3,59)	(1,66) 16,71	10,25 (1,87)	
Latence de sommeil	Ligne de base	11,07 (3,70)	10,71 (2,7) (3,6)	(4,46)3(1,9) 15,96	8,10 (1,68)	N.É.
	Test	13,07 (4,06) 7,50	2,82) 19,14 (1,61)	(7,46) 1,46 1,46	18,64 (3,95)	
	Post-test	(4,35) 26,79	23,29 (2,23)	1,46 27,29	3,21 (3,13)	
Éveils	Ligne de base	(2,89) 25,14		(3,62) 17,39	30,71 (2,53)	N.É.
	Test	(4,19) 28,43 (3,33)		(1,33) 24,43 (2,95)	26,42 (2,63)	
	Post-test				29,00 (3,69)	

CTRL : contrôle ; CBD : cannabidiol ; ANOVA : analyse de variance ; SWS : sommeil lent ; REM : mouvement oculaire rapide ; NS : non statistiquement significatif.

D'après ce tableau de résultats, l'administration de CBD semble augmenter le temps de sommeil total ainsi que la latence du sommeil paradoxal à 40mg/kg ; **soit un effet positif sur les troubles du sommeil chez le rongeur.**

Dans cette même étude, les auteurs ont comparé leurs résultats à d'autres études déjà réalisées. Ils ont montré que :

- Lors d'injection de CBD en intrapéritonéale, il y a eu une augmentation du temps de sommeil et une augmentation du sommeil paradoxal.
- Lors d'injection de CBD directement dans l'hypothalamus latéral et les ventricules cérébraux, il a été rapporté une augmentation de l'éveil et une diminution du sommeil paradoxal.
- L'injection locale de CBD dans l'amygdale sur des modèles d'anxiétés a révélé que le CBD bloquait la suppression du sommeil paradoxal (lié à l'anxiété), sans altération sur la phase de sommeil lent.

Ces résultats sont assez paradoxaux mais ils pourraient s'expliquer par la variation des sites d'administrations. La problématique de procéder à des injections sur des sites variés et non sur une zone ciblée, peuvent induire une variabilité dans la réponse au CBD.

Les auteurs de cette étude ont également rassemblé diverses informations provenant de plusieurs articles sur le sujet.

Il a été montré que le CBD pouvait augmenter les niveaux d'anandamide (agoniste du récepteur CB1), par le biais du blocage de sa recapture et l'inhibition de son hydrolyse par la FAAH. L'anandamide a pour effet d'augmenter le temps de sommeil, surtout de la phase de sommeil lent.

Le récepteur CB1 est présent dans de nombreuses régions du cerveau, mais deux régions ici nous intéressent : celle du pont et du cerveau antérieur basal. Or l'action de l'anandamide sur ce récepteur pourrait activer les neurones cholinergiques en augmentant la libération d'acétylcholine et donc le temps de sommeil. (86)

Annexe : Lexique sur les tests

Micro-injection : il s'agit de l'introduction au moyen d'une aiguille fine et microscopique de petites quantités de matériels dans un tissu biologique défini ou dans une cellule.

Test ETM (elevated T maze) ou EPM (elevated plus maze) = test du labyrinthe surélevé : test permettant d'évaluer l'anxiété des animaux en laboratoire. Le principe est que l'animal est placé dans un labyrinthe en forme de plus avec deux bras ouverts et deux bras fermés. L'anxiété est évaluée sur le temps passé par l'animal dans les bras ouverts ou fermés. Plus l'animal est anxieux et plus il passe de temps dans le bras fermé et inversement : si l'anxiété est réduite il passera plus de temps dans le bras ouvert.

Test VCT (test de conflits de Vogel's) : le test consiste à délivrer des chocs électriques à des rongeurs au bout d'un certain nombre de fois (défini au préalable) qu'il consomme de l'eau, consommation mesurée par le nombre de léchage. Après administration d'une drogue potentiellement anxiolytique on compare s'il y a différence entre les rongeurs drogués et non drogués.

Réponse émotionnelle conditionnée : réflexe de comportement déclenché par un stimulus environnemental.

Test d'anxiété de Beck : il s'agit d'une auto-évaluation autour de 21 items qui correspondent aux symptômes principaux du trouble panique et de l'anxiété généralisée.

Test OPF (Open field test = test en champ ouvert) : consiste à observer une réponse émotionnelle chez le rat ou la souris. L'animal est placé dans une enceinte qui lui est inconnue, et pouvant être considéré comme anxiogène. L'observateur examine les différents comportements représentant une anxiété.

Bibliographie :

1. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2010. p. 28-44. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782130584599-p-28.htm>
2. Richard D, Senon JL. De la plante à la drogue. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2010. p. 5-27. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782130584599-p-5.htm>
3. Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation [Science pharmaceutique]. Joseph Fourier Grenoble; 2014.
4. Esteben M. État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique du cannabidiol, comment le pharmacien d'officine peut-il le conseiller? Université de Bordeaux; 2020.
5. Alchimiaweb, S.L. Les cannabinoïdes et leurs propriétés médicales [Internet]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/cannabinoïdes-proprietes-medicales/#LeCBDCannabidiolidalpouurlusagemdicalducannabis>
6. Grotenhermen F. CBD: Un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique. Solanacee. 2019.
7. Marzorati S, Friscione D, Picchi E, Verotta L. Cannabidiol from inflorescences of Cannabis sativa L. Green extraction and purification processes. Industrial crops & products. Elsevier. 30 juill 2020;
8. Boisson T. Des chercheurs démontrent comment synthétiser des cannabinoïdes artificiellement [Internet]. Trust my science. 2019. Disponible sur: <https://trustmyscience.com/synthese-artificielle-cannabinoïdes/>
9. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. Douleurs Éval - Diagn - Trait. 1 avr 2021;22(2):53-67.
10. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoids and therapeutics. Sept 2019. 31(3):153-72.
11. Authier N. Le CBD, des vertus thérapeutiques miracles, vraiment ? INSERM [Internet]. 11 oct 2021; Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-cbd-des-vertus-therapeutiques-miracles-vraiment/43955/>
12. les partenaires de Sciences et Avenir. Ce que le CBD peut faire pour vous [Internet]. Sciences et Avenir. 2021. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/vie-pratique/ce-que-le-cbd-peut-faire-pour-vous_154986
13. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Epidyolex [Internet]. ema.europa.eu. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf

14. CBDISSIMO. CBD : quel mode d'administration choisir ? [Internet]. CBDISSIMO. 2019. Disponible sur: <https://cbdissimo.com/cbd-quel-mode-administration-choisir/>
15. Hexagone vert. CBD : Qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Hexagone vert. Disponible sur: <https://www.hexagonevert.fr/ebook/ebook-CBD.html>
16. CBDISSIMO. Quel est le meilleur dosage de CBD ? [Internet]. CBDISSIMO. 2020. Disponible sur: <https://cbdissimo.com/quel-meilleur-dosage-cbd/>
17. Delouche-Bertolasi C. CBD : la vente et la détention de fleurs de chanvre désormais interdites en France. Libération. 31 déc 2021; Disponible sur: https://www.liberation.fr/societe/sante/cbd-la-vente-et-la-detention-de-fleurs-de-chanvre-desormais-interdites-en-france-20211231_ZIF5NLGDAVATZFLNZL53B2ANHQ/
18. drogues.gouv. CBD : le nouvel arrêté est paru [Internet]. drogues.gouv. 2021. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cbd-nouvel-arrete-paru>
19. drogues.gouv. CBD : notification du projet de nouvel arrêté [Internet]. drogues.gouv. 2021. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cbd-notification-projet-de-nouvel-arrete>
20. INSERM. Troubles anxieux, quand l'anxiété devient pathologique [Internet]. Inserm, la science pour la santé. 2021. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
21. L'assurance maladie. Comprendre les troubles anxieux de l'adulte (anxiété grave) [Internet]. ameli.fr. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/ille-et-vilaine/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete>
22. Ducher JL. Journal de thérapie comportementale et cognitive.
23. Bourin M. Mécanismes d'action des anxiolytiques. PSN. 2013;11(4):27-42.
24. Tissot O. Actualités pharmaceutiques [Internet]. Elsevier. Vol. 48. 2019. p 27-28. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019304008>
25. Baumann V. Attaque de panique, crise d'angoisse et homéopathie [Internet]. Top santé avec homéophyto. 2021. Disponible sur: <https://homeophyto.topsante.com/psy-sommeil/lanxiete/attaque-de-panique-crise-dangoisse-et-homeopathie-2168.html>
26. Baumann V. Stress et troubles anxieux : les solutions homéopathiques [Internet]. Top santé avec homéophyto. 2021. Disponible sur: <https://homeophyto.topsante.com/psy-sommeil/lanxiete/stress-et-troubles-anxieux-58.html>
27. Tissot O. Actualités pharmaceutiques [Internet]. Elsevier. Vol. 58. 2019. p 29-32. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S051537001930401X>
28. Tissot O. Actualités pharmaceutiques [Internet]. Elsevier. Vol. 58. 2019. p33-38 p. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019304021>

29. Neveux N. TCC de l'anxiété ou angoisse : comment guérir ? [Internet]. Psychiatrie Paris TCC, TIP, EMDR. Disponible sur: <https://e-psychiatrie.fr/tcc-psy-paris/tcc-anxiete-paris-psy-soigner-guerir-traiter/>
30. Précart G. Les techniques non médicamenteuses dans le trouble anxieux [Internet] [Sciences pharmaceutiques]. Université de Bordeaux; 2015. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01264920/document>
31. Baste N. 53. Sophrologie et troubles anxieux. In: Sophrologie [Internet]. Paris: Dunod; 2014. p. 195-8. (Aide-Mémoire). Disponible sur: <https://www.cairn.info/sophrologie--9782100585434-p-195.htm>
32. Assurance maladie. Vivre avec des troubles anxieux (anxiété grave) [Internet]. ameli.fr. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/Ille-et-vilaine/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/vivre-troubles-anxieux-anxiete>
33. INSERM. Sommeil : faire la lumière sur notre activité nocturne [Internet]. Inserm, la science pour la santé. 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
34. Fédération pour la recherche sur le cerveau. Le sommeil [Internet]. frcneurodon. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-sommeil/>
35. INSERM. Insomnie : Un trouble neurobiologique et psychologique [Internet]. Inserm, la science pour la santé. 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
36. Roth T. The nature of insomnia. CNS Spectrums. 2007;
37. Wilson S, Nutt D. Management of insomnia: treatments and mechanisms. Br J Psychiatry. 2018/01/02 éd. 2007;191(3):195-7.
38. Wikipédia. Benzodiazépines [Internet]. Wikipédia. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Benzodiazépine>
39. Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG). Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Haute Aut Santé HAS [Internet]. déc 2006; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf
40. Base de données publique des médicaments. Donormyl (15mg) [Internet]. base de données publique médicaments.gouv. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
41. Collège National de Pharmacologie Médical. Les hypnotiques antihistaminiques [Internet]. PHARMACOMédical.org. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-hypnotiques-antihistaminiques>

42. ANSM. L'ANSM rappelle le cadre réglementaire concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine [Internet]. ANSM. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine>
43. Vidal. La phytothérapie dans le traitement des insomnies [Internet]. Vidal. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/phytotherapie-plantes.html>
44. Baumann V. Homéopathie, difficultés d'endormissement, réveils nocturnes ou prématurés [Internet]. Top santé avec homéophyto. 2019. Disponible sur: <https://homeophyto.topsante.com/psy-sommeil/les-troubles-du-sommeil/difficultes-dendormissement-reveils-nocturnes-et-reveils-prematures-282.html>
45. Vidal. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? [Internet]. Vidal. 2012. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
46. Assurance maladie. L'insomnie de l'adulte : définition et facteurs favorisants [Internet]. ameli.fr. 2021. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/Ille-et-vilaine/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants>
47. Royant-Parola S. Que faire devant une insomnie ? - Attitude thérapeutique [Internet]. Le sommeil, les rêves et l'éveil. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/therap.php>
48. Tutin C. La thérapie comportementale et cognitive (TCC) contre l'insomnie [Internet]. Doctissimo. 2018. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0427/ps_3899_insomnie.htm
49. Apprendre la psychologie. Introduction aux Thérapies Cognitivo-Comportementales [Internet]. Apprendre la psychologie. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/que-sont-les-tcc-ou-tcce.html>
50. Royant-Parola S, Brion A, Poirot I, éditeurs. Chapitre6 - Les traitements de l'insomnie. In: Prise en Charge de L'insomnie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 147-75. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753053000068>
51. Réseau morphée. La prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie [Internet]. santé.fr. 2019. Disponible sur: <https://www.sante.fr/la-prise-en-charge-non-medicamenteuse-de-linsomnie>
52. Association des acupuncteurs du Québec. L'insomnie et acupuncture [Internet]. Acupuncture Québec. Disponible sur: <https://www.acupuncture-quebec.com/informations-acupuncture/7-l-insomnie-et-acupuncture.html>
53. Médoucine. Acupuncture traditionnelle. Médoucine, médecines douces et certifiées. <https://www.medoucine.com/pratiques/acupuncture>.

54. Réseau morphée. Les ateliers du réseau morphée [Internet]. Réseau morphée. 2008. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/troubles-sommeil/les-ateliers-du-sommeil>
55. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 1 oct 2015;12(4):825-36.
56. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*. 19 nov 2020;
57. Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
58. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*. 18 févr 2021;3(1):5.
59. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. *Neuropsychopharmacology*. 1 févr 2004;29(2):417-26.
60. Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, et al. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 avr 2013;226(4):781-92.
61. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, de Manincor M, Sarris J. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *J Transl Med*. 2 oct 2020;18(1):374.
62. Fusar-Poli P, Bhattacharyya S, Borgwardt S, Rubia K, O'Carroll C, Seal M, et al. CBD and the neural correlates of anxiety. *European Psychiatry* 22. 2007;
63. Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJA, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 mars 2015;25(3):325-34.
64. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med N Y N*. 2018/12/13 éd. avr 2019;25(4):392-7.
65. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 mars 2018;32(3):276-82.
66. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 juill 2021;238(7):1965-77.

67. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No « Strain, » No Gain. *Front Plant Sci.* 9 janv 2019;9:1969-1969.
68. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1344-64.
69. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran V. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry.* 2010; Disponible sur: [10.1192/bjp.bp.110.077503](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077503)
70. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* 1981;
71. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Naturalistic Study. *J Med Internet Res.* 27 oct 2021;23(10):e25730.
72. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Nocturnal Sleep and Early-Morning Behavior in Young Adults. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004;24(3). Disponible sur: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2004/06000/Effect_of__9_Tetrahydrocannabinol_and_Cannabidiol.11.aspx
73. Linares I, Guimarães F, Eckeli A, Crippa A, Zuardi A, Souza J, et al. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Front Pharmacol.* 1 avr 2018;9:315.
74. Chagas M, Eckeli A, Zuardi A, Penna-Pereira M, Sobreira-Neto M, Sobreira E, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: A case series. *J Clin Pharm Ther.* 21 mai 2014;39.
75. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in anxiety and sleep: A large case series. *Perm J.* 2019; Disponible sur: <https://doi.org/10.7812/TPP/18-041>
76. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, McCartney D, Benson MJ, McGregor IS, et al. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev.* 1 oct 2020;53:101339.
77. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, D'Rozario AL, Gordon CJ, Bartlett DJ, et al. Cannabidiol (CBD) and Δ tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open.* 1 mai 2020;10(5):e034421.
78. Wargny Drieghe A. La vente de CBD en plein flou juridique [Internet]. Ça m'intéresse. 2021. Disponible sur: <https://www.caminteresse.fr/societe/la-vente-de-cbd-en-plein-flou-juridique-166479/>
79. Déléaz T. Menacée d'une interdiction partielle, la filière du CBD saisit la justice [Internet]. Le point. 2022. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/societe/menacee-d-une-interdiction-partielle-la-filiere-du-cbd-saisit-la-justice-14-01-2022-2460429_23.php

80. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 2019;8(7).
81. Crippa JA, Zuardi AW. Anxiolytic effects of cannabidiol. Department of Neuropsychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. 2007;
82. Melas PA, Scherma M, Fratta W, Cifani C, Fadda P. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic Insights from Preclinical Research. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).
83. Murillo-Rodriguez E, Millàn-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colin R. Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats [Internet]. Federation of European Biochemical Societies. 2006. (FEBS Letters; vol. 580). Disponible sur: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2006.04.102>
84. Monti JM. Hypnoticlike Effects of Cannabidiol in the Rat. Springer-Verlag. 1977. (Psychopharmacology; vol. 55).
85. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Anxiety Depress*. 1 janv 2012;62(1):373-84.
86. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 mars 2013;27(3):312-6.
87. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 1 avr 2021;22(2):53-67.

THANGUY Pauline - Le cannabidiol (CBD) : son potentiel thérapeutique dans l'anxiété et l'insomnie.

105 feuilles, 19 illustrations, 23 tableaux - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2022 ;
N°

Résumé français :

Moins connu que le Δ^9 -tétrahydrocannabidiol (THC), le cannabidiol (CBD) contenu dans la plante de *Cannabis sativa* L. (appelée aussi chanvre) est en plein essor aujourd'hui. Celui-ci promet de nombreuses propriétés telles que des vertus relaxantes, anxiolytiques, sédatives, anti-inflammatoires, anticonvulsivants, antiémétiques...

Aujourd'hui la demande en pharmacie pour des troubles du sommeil ou anxieux est croissante. Avec l'arrivée du CBD sur le marché et ses potentielles vertus anxiolytiques et sédatives. Auxquels s'ajoutent l'insatisfaction des thérapeutiques actuelles et une envie de thérapies dites « plus naturelles », les personnes s'orientent de plus en plus vers le CBD.

Ce mémoire de thèse passe en revue la nature du CBD, les traitements disponibles pour l'insomnie et l'anxiété, les études réalisées sur l'efficacité du CBD dans ses indications.

Mais aussi les limites de son utilisation : le cadre réglementaire, de possibles interactions, contre-indications et effets indésirables.

Résumé en anglais :

Less known than Δ^9 -tetrahydrocannabidiol (THC), the cannabidiol (CBD) contained in the *Cannabis sativa* L. plant (also called hemp) is booming today. This promises many properties such as relaxing, anxiolytic, sedative, anti-inflammatory, anticonvulsant, antiemetic...

Today the demand in pharmacy for sleep or anxiety disorders is growing. With the arrival of CBD on the market and its potential anxiolytic and sedative properties. Added to the dissatisfaction with current therapies and a desire for so-called "more natural" therapies, people are increasingly turning to CBD.

This thesis reviews the nature of CBD, the treatments available for insomnia and anxiety, the studies carried out on the effectiveness of CBD in its indications.

But also the limits of its use: the regulatory framework, possible interactions, contraindications and adverse effects.

Rubrique de classement : Pharmacie

Mots-clés : Cannabidiol, CBD, cannabinoïde, anxiété, insomnie, troubles anxieux, troubles du sommeil.

Mots-clés anglais MeSH : Cannabidiol, CBD, cannabinoïd, anxiety, insomnia, anxiety disorders, sleeping troubles.

Président :

Madame TOMASI Sophie

JURY :

Assesseurs :

Mr GILLOT David [directeur de thèse]

Mme TOMASI Sophie

Mme LOISNEL Anne-Sophie