



HAL
open science

Cannabidiol (CBD) : statut et utilisation thérapeutique à l'officine

Jonathan Derhy

► **To cite this version:**

Jonathan Derhy. Cannabidiol (CBD) : statut et utilisation thérapeutique à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04247355

HAL Id: dumas-04247355

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04247355v1>

Submitted on 18 Oct 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.



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

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 OCTOBRE 2023

PAR

M. DERHY JONATHAN

Né le 25 DECEMBRE 1998 à POITIERS

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Cannabidiol (CBD) : statut et utilisation thérapeutique à l'officine

JURY :

Président : Madame le Professeur Sok-Siya BUN-LLOPET

Membres : Monsieur le Docteur Elnur GARAYEV
Madame le Docteur Mélanie FUCHS

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

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

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers Madame le Professeur Sok-Siya BUN-LLOPET, pour son soutien constant, ses conseils avisés, et son engagement inébranlable tout au long de cette recherche. Votre expertise a été une source d'inspiration et de motivation.

Je souhaite également remercier chaleureusement tous les membres de mon comité de thèse, Monsieur le Docteur Elnur GARAYEV, Madame le Docteur Mélanie FUCHS pour leur précieuse contribution, et leur temps consacré à l'évaluation de mon travail.

Mes remerciements vont également à la Faculté de Pharmacie de Marseille pour avoir mis à ma disposition les ressources nécessaires pour mener à bien cette recherche,

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mes collègues et amis qui ont été une source constante de soutien et d'encouragement tout au long de cette aventure académique. Clément, Lucas, Malik, Nicolas, Pierre Antoine, William et Sébastien votre présence a rendu ce voyage plus enrichissant.

Je n'oublie pas ma famille, pour leur amour inconditionnel, leur compréhension et leur soutien indéfectible. Vous avez été ma source de force et de réconfort.

Merci à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse. Votre soutien a été essentiel à mon succès.

DERHY Jonathan

**« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES.
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS.**

TABLE DES MATIERES

Introduction	5
Histoire médicale du cannabis et description de la plante.....	6
I. L’histoire médicale du Cannabis.....	7
1. Le cannabis médical dans les civilisations d’Asie orientale.....	7
A. Civilisation chinoise	7
B. Civilisation indienne	8
2. Introduction du cannabis médical en Europe et au Moyen-Orient	8
A. Egypte pharaonique.....	8
B. Civilisation gréco-romaine	9
C. Civilisation arabe et Proche-Orient	9
3. Renaissance.....	9
4. XIX ^e siècle	10
5. Introduction dans l’arsenal thérapeutique	10
A. Introduction du cannabis médical.....	10
B. Les législations prohibitives	11
C. De la découverte des cannabinoïdes à la mise au point de traitements médicamenteux	12
II. La plante Cannabis sativa	12
1. Caractéristiques botaniques.....	12
A. Classification.....	12
B. L’espèce Cannabis sativa	13
C. Description botanique de la plante	13
➤ L’appareil végétatif.....	13
➤ L’appareil reproducteur	15
Cannabidiol (CBD) et système endocannabinoïde	16
I. Composés actifs du cannabis.....	17
1. Les cannabinoïdes	17
A. Les différentes variétés de cannabinoïdes	18
B. Procédé de synthèse du CBD.....	19
2. Caractéristiques Pharmacocinétiques/Pharmacodynamiques du CBD.....	20
A. Caractéristiques pharmacodynamiques	20
B. Caractéristiques pharmacocinétiques (20).....	21
II. Le système endocannabinoïde.....	22
1. Les récepteurs du SEC	22
A. Les récepteurs CB1	23
B. Les récepteurs CB2	23
2. L’activation des récepteurs du SEC	23
Statut réglementaire et disponibilités à l’officine	25
I. Aspect réglementaire du cannabis dans le monde.....	26
1. Aspect réglementaire aux Etats-Unis	26
2. Aspect réglementaire en Europe.....	27
A. Malte : premier pays européen à avoir légalisé le cannabis récréatif.....	27
B. Propositions de légalisation	28
C. Interdiction majoritaire dans l’UE.....	28
D. Législations européennes sur le cannabis à usage thérapeutique.....	29
E. Législation française sur le CBD.....	29
II. CBD : disponibilités à l’officine.....	30
➤ Les produits cosmétiques à base de CBD	30

➤ Les denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires à base de CBD	30
➤ Produits de vapotage	30
1. Les médicaments contenant du CBD	31
2. Les produits riches en CBD	31
A. Le CBD par voie respiratoire.....	32
❖ Fleurs de chanvre CBD.....	32
❖ Les e-liquides au CBD.....	32
❖ Les nébuliseurs au CBD.....	33
B. Le CBD par voie orale.....	34
❖ Capsules & gélules à base d'huile de graine de chanvre	34
C. Le CBD par voie sublinguale	35
D. Le CBD par voie cutanée	36
❖ Baumes, crèmes et patchs au CBD	36

CBD : Intérêts thérapeutiques, effets secondaires interactions médicamenteuses..... 38

I. Intérêt thérapeutique du CBD.....	39
1. La place du CBD dans les maladies de la peau	39
A. La prise en charge de l'acné	39
❖ Le processus acnéique.....	39
❖ L'apport du CBD dans l'acné	40
▪ L'effet anti-inflammatoire	40
▪ L'effet antibactérien	40
▪ L'effet anti sébocyte	40
B. La prise en charge du psoriasis.....	41
2. La place du CBD dans les pathologies musculaires et osseuses	43
A. La prise en charge de l'arthrite	43
➤ Le Sativex®	43
B. La prise en charge de l'arthrose.....	44
C. La prise en charge de l'ostéoporose.....	46
3. La place du CBD dans le système nerveux central	47
A. La prise en charge du stress.....	47
B. La prise en charge de l'anxiété et de ses principaux troubles	48
❖ La relation Sérotonine/CBD.....	48
❖ Régulation de l'anxiété par le CBD	49
C. La prise en charge de la dépression	49
D. La prise en charge de la schizophrénie	50
❖ Les traitements classiques.....	50
❖ Les effets positifs du CBD dans la schizophrénie	51
▪ Effet neuroprotecteur	51
▪ Action antipsychotique	51
▪ Action sur les fonctions cognitives	51
▪ Relation anandamide/CBD.....	51
4. La place du CBD dans les maladies neurologiques et dégénératives	52
A. La prise en charge de la douleur.....	52
❖ Douleurs neuropathiques, CBD et cannabis médical	53
❖ Douleurs chroniques réfractaires musculo-squelettiques	53
❖ Intensité de la douleur.....	53
❖ Les douleurs inflammatoires chroniques.....	53
❖ Amélioration de la qualité de vie	53
B. La prise en charge de la sclérose en plaques.....	54
❖ CBD et action anti-inflammatoire	54
❖ CBD et spasticité	54
❖ CBD et réduction de l'excitotoxicité.....	55
C. La prise en charge des migraines.....	56
D. La prise en charge de l'épilepsie	57
5. La place du CBD dans l'hypertension artérielle.....	58
❖ CBD et système cardiovasculaire.....	59
❖ CBD et élasticité artérielle	59
❖ CBD et équilibre hydrique	59

6.	La place du CBD dans le diabète	60
7.	La place du CBD dans les cancers	62
8.	La place du CBD dans les nausées et vomissements.....	63
	❖ Régulation de la sérotonine.....	63
	❖ Activation des récepteurs CB2.....	63
	❖ Préservation de l'anandamide	64
	❖ L'acide cannabidiolique : CBDA.....	64
9.	La place du CBD dans les règles douloureuses et l'endométriose	64
	A. Les règles douloureuses.....	64
	❖ Les causes des règles douloureuses.....	64
	❖ CBD : nouvelle thérapeutique pour la dysménorrhée.....	65
	▪ La réduction de l'inflammation.....	65
	▪ L'amélioration de la digestion.....	66
	B. L'endométriose.....	66
II.	Principaux effets secondaires du CBD.....	68
III.	Interactions du CBD avec d'autres médicaments.....	69
	Cinquième partie : PARLONS CBD !	70
I.	Pourquoi cette étude ?	71
II.	Méthodologie.....	72
III.	Résultats – Discussion.....	73
	1. Données démographiques	73
	2. Connaissances générales sur le CBD	76
	A. Avez-vous des connaissances concernant la réglementation actuelle du CBD en officine ?	76
	B. Comment estimez-vous le potentiel addictif du CBD ?.....	76
	3. Avis général sur la place du CBD en officine	77
	A. Avez-vous une opinion favorable ou défavorable sur la place du CBD en officine ?.....	77
	B. Pensez-vous que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage ?.....	78
	C. Quel est votre point de vue sur les effets bénéfiques potentiels du CBD ?.....	78
	4. Disponibilité du CBD à l'officine	80
	A. Selon vous, le CBD devrait-il être disponible uniquement sur prescription médicale ou en vente libre ?.....	80
	B. Est-il facile de trouver des produits à base de CBD dans les officines de votre ville ?	81
	C. Comment évaluez-vous la qualité et la sécurité des produits à base de CBD disponibles en officine ?	81
	5. Utilisation ou non d'un produit à base de CBD	81
	A. Avez-vous déjà utilisé des produits à base de CBD (huile, capsule, crème, etc.) ?	82
	➤ Non, je n'ai jamais utilisé de produits à base de CBD	82
	➤ Oui, j'ai déjà utilisé un produit à base de CBD.....	82
	❖ Type de produit.....	82
	❖ Lieu de vente	83
	❖ Effets positifs.....	83
	❖ Effets secondaires indésirables.....	83
IV.	Conclusion.....	84
	Conclusion et perspectives	85
	Bibliographie.....	86
	Table des illustrations	95
	Liste des Annexes.....	97

ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

APG : Angiosperm Phylogeny Group

CB1 : Récepteur cannabinoïde de type 1

CB2 : Récepteur cannabinoïde de type 2

CBD : Cannabidiol

CBDA : Acide cannabidiolique

CBN : Cannabinol

COVID : Coronavirus disease

COX : Cyclo-oxygénase

CYP : Cytochromes

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MILDECA : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

MCT : Medium-chain triglyceride

SEC : Système endocannabinoïde

SEP : Sclérose en plaque

THC : Tétrahydrocannabinol

Tmax : Temps maximal

TRPV-1 : Transient receptor potential vanilloïde 1

UE : Union européenne

USA : Etats-Unis d'Amérique

Introduction

Découvert et cultivé pour la première fois il y a 4 000 ans avant notre ère dans la Chine ancienne (1), *Cannabis sativa* a tout au long des siècles connu une utilisation médicinale, religieuse ou récréative. Au cours de ces vingt dernières années, l'avancée de la recherche, les essais cliniques entrepris pour mieux comprendre cette plante ont placé le cannabis dans une période charnière. La place du cannabis a désormais énormément évolué au niveau mondial suite à l'amélioration des connaissances et l'intérêt porté par le grand public. Le nombre de consommateurs en France atteint en 2014 des records avec 1,4 million d'usagers réguliers (plus de 10 fois par mois) et 700 000 usagers quotidiens (au moins une fois par jour)

De manière variable, il est désormais autorisé dans certains pays. C'est dans ce contexte de plus en plus favorable pour le cannabis que la France s'est positionnée vis-à-vis de la question de son statut réglementaire ainsi que de son utilisation thérapeutique.

Cette thèse a pour objectif de faire un état des lieux sur le statut législatif du Cannabidiol (CBD) en France ainsi que ses différentes utilisations.

Elle abordera dans un premier temps l'histoire médicale du *Cannabis sativa* ainsi qu'une description des caractéristiques botaniques de la plante.

Dans un deuxième temps, nous ciblerons le Cannabidiol un des principaux cannabinoïdes, et le système endocannabinoïde.

Ensuite, nous aborderons la législation internationale et nationale qui entoure ce composé, ainsi que sa possible disponibilité à l'officine.

Enfin, les différents effets pouvant relever d'un intérêt thérapeutique ainsi que les indications les plus répandues seront détaillés tout en s'intéressant aux principaux effets secondaires et aux interactions du CBD avec d'autres médicaments.

Pour conclure, les données recueillies auprès de patients à l'officine seront présentées afin de connaître leur point de vue et leur retour sur une éventuelle utilisation.

Histoire médicale du cannabis et description de la plante

I. L'histoire médicale du Cannabis

1. Le cannabis médical dans les civilisations d'Asie orientale

A. Civilisation chinoise

Des études archéologiques ont mis en évidence que la culture du cannabis était effectuée dans la Chine ancienne, 4 000 ans avant notre ère. Les Chinois en utilisaient les fibres pour confectionner des vêtements, du papier et pour extraire de l'huile de ses graines. La première utilisation du cannabis dans un domaine médical remonte aux environs de l'an 2700 avant notre ère (2). Le cannabis faisait ainsi partie de la plus ancienne pharmacopée connue, le pen-ts'ao ching. (3).



Crédit image 1 : <https://contextomedia.com/>

Figure 1 : Shen-nung, père de la médecine chinoise et auteur de la première Pharmacopée chinoise

Des extraits obtenus à partir de cannabis, désignés sous le nom de « Ma fen » étaient préconisés pour assurer la prise en charge de plus d'une centaine de maladies.

Au début de l'ère chrétienne, Hua Tuo, le fondateur de la chirurgie chinoise (110-207), proposait d'utiliser un mélange de résine de cannabis, de datura et de vin appelé mayóu, pour obtenir une anesthésie.

B. Civilisation indienne

À partir de l'an 2000 avant notre ère, le cannabis était largement utilisé dans toute l'Inde, à des fins récréatives ainsi que médicinales.

Le livre XI de l'Atharvaveda (1400 av. J.-C.), qui constitue l'un des principaux ouvrages de la médecine ayurvédique, considère que le cannabis est une des 5 plantes sacrées étant « source de bonheur » et « distillateur de joie et de liberté » (4). L'autre traité important de la médecine ayurvédique (environ 800 avant notre ère), le « Susrita Samhita », proposait l'administration de cannabis pour ses vertus anticonvulsivantes, analgésiques, anesthésiques, antiparasitaires, antispasmodiques et diurétiques.

2. Introduction du cannabis médical en Europe et au Moyen-Orient

Les Scythes auraient répandu l'usage du cannabis des confins de la Sibérie à l'Europe, lors de leurs conquêtes entre le VI^e et le IV^e siècle av. J.-C. Les Scythes auraient connu le cannabis par l'intermédiaire des Assyriens. Les Assyriens appliquaient des onguents à base de cannabis pour traiter les œdèmes et les ecchymoses, mais administraient aussi le cannabis per os pour traiter la dépression, les douleurs articulaires, les troubles gynécologiques et les calculs rénaux.

A. Egypte pharaonique

Le cannabis a été introduit en Egypte ancienne par l'intermédiaire des caravanes venant d'Inde. Le cannabis faisait partie de la pharmacopée égyptienne depuis l'époque pharaonique et était administré par voie orale, rectale, vaginale, sous forme d'onguent ou de fumigation. Le cannabis est mentionné dans le papyrus Ebers de l'époque pharaonique (1550 av. J.-C) (5).



Crédit image 2 : <https://ceed-diabete.org/>

Figure 2 : papyrus d'Ebers mentionnant l'utilisation de Cannabis

B. Civilisation gréco-romaine

Par l'intermédiaire des Égyptiens, les Grecs et les Romains ont pris connaissance de l'intérêt du cannabis pour fabriquer des voiles, des cordages et des tissus. Parallèlement, le cannabis a été introduit dans l'arsenal thérapeutique des médecins grecs et romains. Le médecin grec Dioscoride (vers 50 apr. J.-C.) a décrit dans son ouvrage *De materia medica* les vertus thérapeutiques du cannabis (6). Galien (129-201) rapporte dans son ouvrage *De simplicium medicamentorum temperamentis ac facultatibus* les dangers de l'abus du cannabis à la suite d'une consommation abusive sous forme de gâteaux contenant des graines de chanvre dans les banquets romains.

C. Civilisation arabe et Proche-Orient

Mahomet a préconisé l'utilisation du cannabis sous forme de jus des feuilles ou d'huile des graines pour ses vertus thérapeutiques. Le cannabis faisant partie aussi de l'arsenal thérapeutique des médecins arabes qui l'utilisaient comme diurétique, antalgique, antiseptique, antiémétiques, vermifuges. Vers l'an – 1000, Avicenne a proposé d'utiliser le cannabis en cas de goutte, d'œdèmes, de plaies infectées et de céphalées sévères. Les premières mesures répressives contre l'utilisation du cannabis ont été décrétées en Egypte en 1378.

En Afrique, le cannabis a été utilisé à la fois comme médicament et dans les rituels religieux.

3. Renaissance

L'usage du cannabis s'est propagé en Europe à partir du XVI^e siècle. Au cours de la Renaissance, on assiste à un regain d'intérêt pour le cannabis qui est alors réintroduit dans la pharmacopée (7). François Rabelais évoque l'existence du cannabis capable de soigner les plaies et les brûlures, mais aussi de limiter l'importance des douleurs spastiques. En 1563, le médecin Abraham Garcia da Orta décrivit avec rigueur les propriétés pharmacologiques du cannabis. Le botaniste suédois Carl von Linné (1707-1778), a donné en 1753 au cannabis qu'on retrouve en Europe son nom scientifique définitif : *Cannabis sativa*. Le mot cannabis vient du latin canna « roseau » et bis « deux fois », signifie roseau à deux sexes.

4. XIX^e siècle

Un regain de l'utilisation médicale et récréative du cannabis est survenu à la fin du XVIII^e siècle à l'occasion de l'envoi du corps expéditionnaire français en Egypte (8). Au retour de cette campagne, René Nicolas Desgenettes (1762-1837), médecin en chef de l'armée d'Orient, a rapporté en France les premiers échantillons de haschisch. Quelques années plus tard, Louis Rémy Aubert-Roche, médecin-chef à l'hôpital d'Alexandrie, a proposé de soigner plusieurs maladies infectieuses par le cannabis. En France, le médecin Jacques Joseph Moreau de Tour, rend le cannabis célèbre avec la création du club des Hashischins, voué à l'étude du cannabis. Ce club sera fréquenté par de nombreux artistes et écrivains de l'époque.

5. Introduction dans l'arsenal thérapeutique

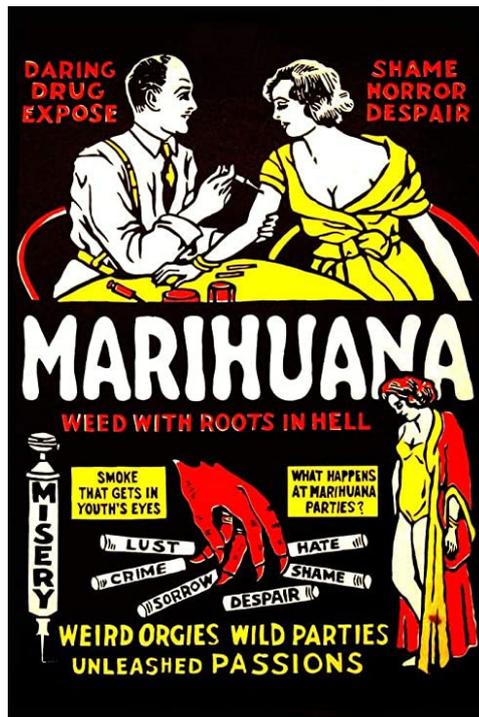
A. Introduction du cannabis médical

Le médecin irlandais William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889) établit que la variété de cannabis cultivée en Inde, qu'il nomme cannabis indien ou *C.indica*, était différente de la variété européenne principalement utilisée pour la fabrication de fibres (*C.sativa*) (9). À la suite d'une étude approfondie des propriétés pharmacologiques et toxicologiques du cannabis indien, il en déduit que l'extrait de la plante avait de puissantes propriétés analgésiques et myorelaxantes. Ainsi se distinguent deux variétés de plantes de cannabis.

Aux Etats-Unis, le cannabis est introduit dans la pharmacopée en 1850 (10). L'engouement suscité par le cannabis médical entraîne l'organisation en 1860 de la première conférence clinique sur le cannabis au cours de laquelle on suscite son intérêt dans la gonorrhée, l'asthme, les rhumatismes. Au fur et à mesure du XIX^e siècle, on met en évidence l'efficacité du cannabis dans de nombreuses indications notamment en cas de céphalées ou de migraines. À partir de la fin du XIX^e siècle, de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont proposé des formulations commerciales de cannabis (teintures, pilules et extraits). Ces produits étaient principalement prescrits et utilisés pour leurs propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, hypnotiques ou pour soulager les spasmes du tétanos. Parallèlement à l'utilisation large du cannabis médical, le cannabis récréatif a suscité une frénésie aux Etats-Unis.

B. Les législations prohibitives

La consommation de cannabis médical a progressivement diminué au début du XX^e siècle en raison de la mise au point de vaccins contre le tétanos ou la rage qui constituaient deux indications majeures du cannabis. De plus, de nouveaux traitements analgésiques synthétiques ont vu le jour comme l'aspirine alors largement utilisée entraînant le déclin de la consommation de cannabis. La consommation de cannabis médical a surtout considérablement diminué par la mise en place de législations prohibitives dans la plupart des pays d'Europe et en Amérique du Nord.



Crédit image 3 : <https://philamuseum.org/>

Figure 3 : législation prohibitive aux Etats-Unis (11)

En France, la loi du 12 juillet 1916 a prohibé l'achat, la vente et l'usage en société de différents produits comme le cannabis. Une loi adoptée en 1970 pénalise l'usage privé de stupéfiants. La pharmacopée française a supprimé le cannabis à la suite du décret du 27 mars 1953 (12). En 1942, le cannabis a été entièrement retiré de la pharmacopée américaine.

C. De la découverte des cannabinoïdes à la mise au point de traitements médicamenteux

En 1896, les chimistes Spivey-Wood et Eastenfield isolent le cannabinoïde dont la formule chimique est établie en 1903 par Frankel. En 1940, Alexander Todd et Roger Adams isolent un composé non-psychoactif, le cannabidiol.

En 1964, l'identification par Yehiel Gaoni et Raphael Mechoulam de la structure chimique du delta-9-tétrahydrocannabinol est une avancée majeure dans la connaissance de l'action du cannabis (13). Ils découvrent qu'il est le principal responsable des effets psychotropes du cannabis. Une autre avancée importante a été la découverte des récepteurs membranaires de type CB1 et CB2. Ces découvertes fondamentales ont permis la mise au point de nouveaux dérivés synthétiques capables de cibler le système endocannabinoïde.

II. La plante *Cannabis sativa*

1. Caractéristiques botaniques

A. Classification

La plante *Cannabis sativa* suit une classification définie par le Angiosperms Phylogeny Group (APG). Cette plante appartient à l'embranchement des spermatophytes, au sous-embranchement des angiospermes. On la classe ensuite dans la classe des Dicotylédones puis dans celle des Rosidées puis dans l'ordre des Rosales. Pour finir, cette plante appartient à la famille des Cannabaceae. La famille des Cannabaceae contient deux genres : *Cannabis* et *Humulus*

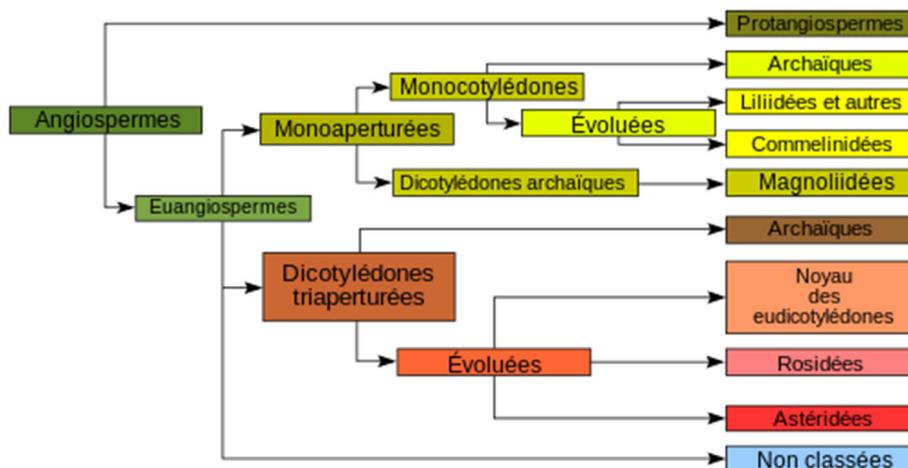


Figure 4 : Classification APG – Angiospermes

B. L'espèce *Cannabis sativa*

La première taxonomie du Cannabis a été établie par Linné en 1753 (14). Il décrit celui correspondant au cannabis cultivé en Europe le *Cannabis sativa*.

Cependant, la diffusion du cannabis, venu d'Asie et du Moyen-Orient, entraîne une nouvelle classification avec trois espèces : le *Cannabis sativa*, le *Cannabis indica* et le *Cannabis ruderalis*.



Crédit image 4 : <https://www.cibdol.fr/>

Figure 5 : Différentes espèces du genre Cannabis

C. Description botanique de la plante

➤ L'appareil végétatif

C'est une plante annuelle dressée, à tige cannelée pouvant atteindre 1 à 4 mètres de haut selon la variété, le climat. Les feuilles sont organisées de manière opposée puis alterne au niveau des extrémités. Les feuilles sont de type palmatiséqué avec 5 à 7 segments lancéolés. Les feuilles portent 3 types de poils caractéristiques :

- les poils tecteurs cystolithiques où se déposent des cristaux de carbonate de calcium.
- les poils tecteurs qui tapissent les épidermes
- les poils sécréteurs, chacun sécrétant de la résine



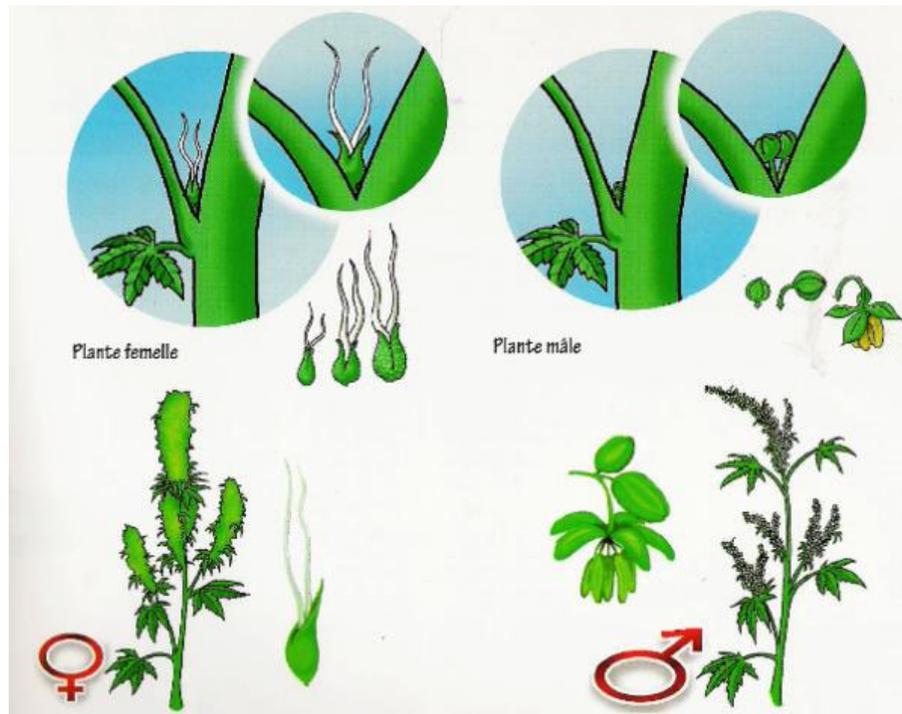
Figure 6 : Planche botanique *Cannabis sativa* par Otto Wilhelm Thomé dans "Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz", 1885,

Le croisement des sous-espèces de cannabis a permis de produire de nombreux cultivars référencés dans une classification officielle avec des taux définis de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD).

➤ L'appareil reproducteur

C. sativa est une espèce dioïque présentant des pieds mâles et des pieds femelles différenciés. Ainsi, sont présents des pieds mâles grêles et élancés et des pieds femelles denses et trapus.

Les pieds mâles sont caractérisés par la présence de fleurs en cinq sépales regroupés dans un périanthe avec cinq étamines. C'est au niveau des étamines que le pollen est produit puis il va être disséminé de manière anémophile.



Crédit image 5 : <https://www.alchimiaweb.com/>

Figure 7 : Différences et Reconnaissance entre *C. sativa* mâle et femelle

Il n'est pas possible de distinguer les jeunes plantes mâles et femelles lors de la germination. C'est seulement lors de la phase de croissance, lorsque que débute la formation des fleurs, que la détermination du sexe est possible.

Les fleurs femelles riches en terpènes se distinguent par la présence d'un pistil associé à deux stigmates filiformes. Principalement, au niveau de ces fleurs, on retrouve des trichomes. Ce sont des excroissances de cellules épidermiques végétales pouvant être assimilées à des poils. Elles vont permettre le stockage, la synthèse et la sécrétion de résine. Le fruit caractéristique est appelé le chènevis. C'est un akène lisse riche en protéines et en acides aminés.

Cannabidiol (CBD) et système endocannabinoïde

I. Composés actifs du cannabis

Le Cannabis contient plus de 560 composés organiques actifs : cannabinoïdes, terpènes et flavonoïdes sont les principaux composés actifs. (15)

Classe chimique	Nombre de composés
Terpènes	140
Cannabinoïdes	86
Hydrocarbures	50
Sucres et molécules apparentées	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non-cannabinoïdes	25
Acides gras	23
Flavonoïdes	23
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Stéroïdes	111
Éléments	9
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

Figure 8 : Principaux composants chimiques de *C. sativa*

La thèse portant sur le Cannabidiol exclusivement, seule la classe des cannabinoïdes sera développée.

1. Les cannabinoïdes

Environ une soixantaine de cannabinoïdes participent à l'activité pharmacologique de la plante. Ils sont principalement présents dans la résine sécrétée par les trichomes femelles.

Parmi ces molécules, on va retrouver les plus connues comme le THC et le CBD présents dans la plante fraîche.

A. Les différentes variétés de cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont principalement présents sous forme d'acides carboxyliques. En les chauffant, ils se transforment en formes phénoliques.

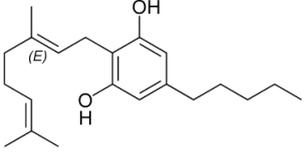
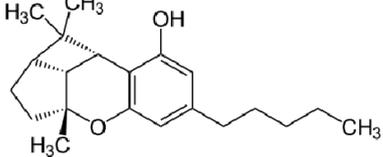
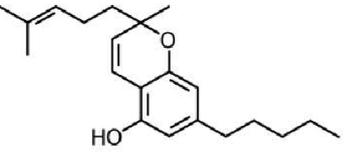
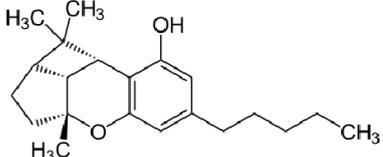
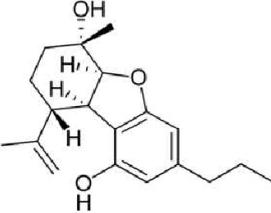
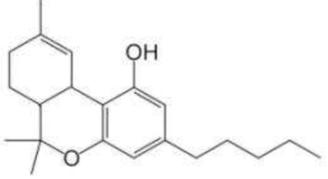
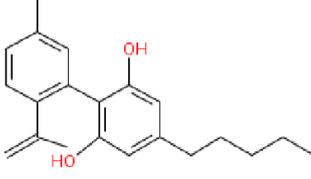
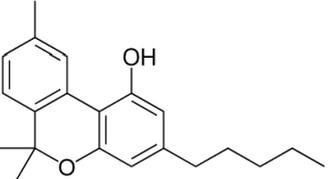
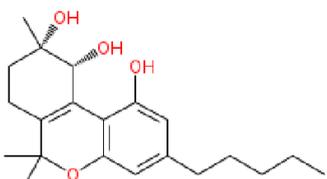
Cannabigérol (CBG)	$\Delta 8$ -tétrahydrocannabinol ($\Delta 8$ -THC)
	
Cannabichromène (CBC)	Cannabicyclol (CBL)
	
Cannabidiol (CBD)	Cannabielsoin (CBE)
	
$\Delta 9$ - tétrahydrocannabinol (THC)	Cannabinodiol (CBND)
	
Cannabinol (CBN)	Cannabitriol (CBTL)
	

Figure 9 : Classification des dix grands groupes de cannabinoïdes

Les trois principaux groupes sont représentés par :

- Cannabidiol (CBD)
- Δ^9 -tétracannabinol (THC)
- Cannabinol (CBN).

Les autres sont :

- Cannabigérol (CBG),
- Cannabichromène (CBC),
- Δ^8 -tétra-hydrocannabinol (Δ^8 -THC),
- Cannabicyclol (CBL),
- Cannabielsoin (CBE),
- Cannabinodiol (CBND) et
- Cannabitriol (CBTL)

B. Procédé de synthèse du CBD

Le CBD est un composé terpénophénolique de formule $C_{21}H_{30}O_2$ et de type cyclohexane.

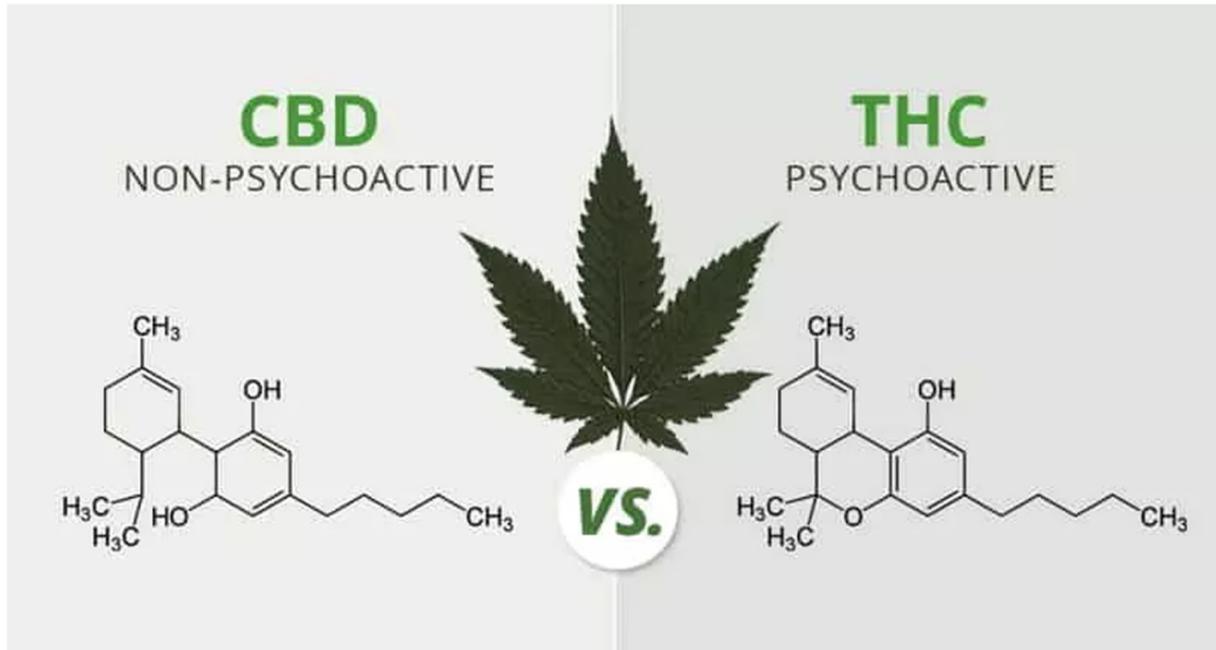
Son nom chimique est le 2- [(6R)-6-isopropényl-3-méthyl-2-cyclohexén-1-yl] -5pentyl-1,3-benzène-diol (10).

La méthode la plus traditionnelle pour obtenir du CBD consiste à extraire le composé directement à partir de la plante de cannabis. Cette extraction peut être réalisée par différents procédés, tels que l'extraction par solvant, l'extraction au CO_2 supercritique, ou l'extraction à l'éthanol.

La synthèse chimique du CBD est une approche alternative pour produire le composé de manière contrôlée et reproductible. Elle implique généralement des réactions chimiques à partir de précurseurs du CBD. Elle offre un contrôle total sur la pureté du produit final.

Enfin, la biosynthèse du CBD est une approche émergente qui utilise des microorganismes génétiquement modifiés pour produire le composé de manière plus durable et efficace. Elle implique l'insertion de gènes spécifiques responsables de la production de CBD dans des bactéries, des levures ou d'autres organismes cellulaires.

Le CBD se différencie du THC par le peu d'effets psychotropes qu'il présente. De ce fait, le CBD sans THC, est considéré légal à la différence du « haschich » (herbe) ou de la « marijuana » (herbe de cannabis) composés principalement de THC et de CBD.



Crédit image 6 : <https://www.tilyo.co/>
Figure 10 : Comparaison CBD/THC

2. Caractéristiques Pharmacocinétiques/Pharmacodynamiques du CBD

Les essais cliniques sur le CBD n'ayant pu être réalisés que récemment, toutes les caractéristiques pharmacodynamiques du CBD n'ont pas pu être mises en évidence.

A. Caractéristiques pharmacodynamiques

Il est communément admis que le CBD n'agit pas directement sur les récepteurs CB1 et CB2. Il augmente l'activité de l'anandamide (endocannabinoïde) soit en ciblant son absorption, soit en inhibant sa dégradation (16). Ainsi, il provoque une augmentation de concentration de cannabinoïdes endogènes disponibles pour se lier à leurs récepteurs respectifs.

Il exerce une action de modulateur allostérique négatif au niveau du récepteur CB1 responsable d'une atténuation des troubles de l'apprentissage, de la mémoire et des effets psychotiques induits par le THC (17). Au niveau du récepteur CB2, il exerce une action d'agoniste inverse responsable d'effets anti-inflammatoires (18).

Le CBD cible également d'autres systèmes de signalisation endogènes par différents mécanismes (19) : On peut citer une activité d'agoniste au niveau des récepteurs vanilloïdes (TPVR-1) de la douleur.

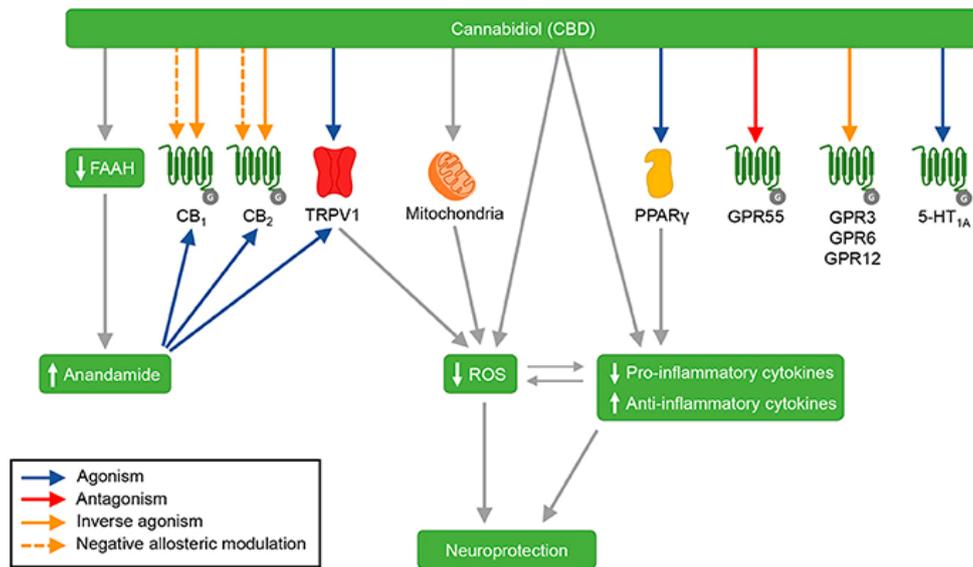


Figure 11 : Activité pharmacodynamique du CBD sur ses différents récepteurs

B. Caractéristiques pharmacocinétiques (20)

- Absorption : le CBD est un composé très lipophile. Par voie orale, il présente une absorption lente et variable avec biodisponibilité très faible et sensiblement égale à 6 %. Le CBD absorbé subit un métabolisme de premier passage digestif et hépatique causant cette faible biodisponibilité. La prise concomitante d'un bol alimentaire riche en lipides augmente l'absorption du CBD et donc son taux plasmatique. De la même façon, la prise concomitante d'alcool entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique du CBD. De plus, la dose est un facteur clé dans la pharmacologie du CBD (21).
- Distribution : le caractère lipophile du CBD lui permet de pénétrer directement dans la cellule sans l'intervention de transporteurs spécifiques. Il pénètre rapidement dans les tissus hautement vascularisés (foie, cœur, poumons, reins et cerveau). Sa distribution dépend également des caractéristiques physiologiques de la personne : âge, poids et taille. Le CBD présente un volume de distribution moyen de 32 L/kg et un T_{max} (temps au bout duquel la C_{max} est atteinte) d'environ 1 à 4 heures (20).

- Métabolisme : il est largement métabolisé au niveau du foie par l'intervention d'enzymes de la famille des cytochromes : CYP 450 et des glucuronyl-transférases (UGT). Au niveau du foie, il inhibe la glycoprotéine-P causant ainsi des interactions médicamenteuses.

Le CBD est transformé en son métabolite actif le 7-OH-CBD par des réactions du métabolisme de phase I. Puis il subit un métabolisme de phase II par les UGT et est excrété dans les fèces.

- Élimination : la demi-vie moyenne d'élimination du CBD est d'environ 70 h (3 jours). Elle varie en fonction des individus. On considère que le CBD est complètement éliminé du corps humain 2 à 3 semaines environ après sa consommation. Il est essentiellement éliminé au niveau hépatique et intestinal pour ensuite être excrété dans les selles (20).

II. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC), joue un rôle de maintien et de régulation de l'homéostasie dans le corps humain.

Il est impliqué dans plusieurs processus physiologiques (22) tels que :

- L'inflammation
- L'état émotionnel
- La douleur
- La digestion...

Il est composé à la fois de cannabinoïdes, de récepteurs cannabinoïdes, et d'un système de synthèse représenté par les enzymes.

1. Les récepteurs du SEC

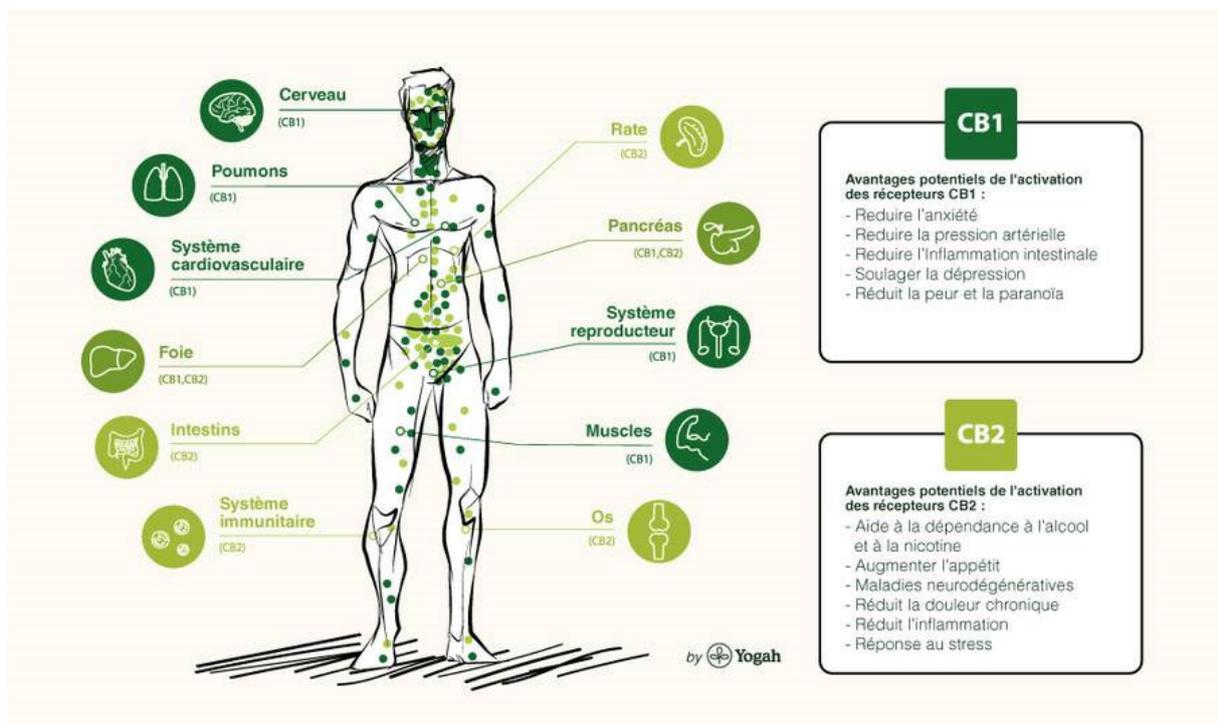
Le SEC se compose de deux récepteurs primaires : CB1 et CB2. Ces récepteurs sont couplés aux protéines G de type Gi et Go (23). Le récepteur CB1 interagit avec les deux types de protéines contrairement à CB2 qui interagit préférentiellement avec Go. Ces deux récepteurs présentent donc une différence d'action.

A. Les récepteurs CB1

Les récepteurs CB1 sont majoritaires dans le corps humain. On les retrouve principalement au niveau du SNC, au niveau des tissus périphériques et des voies de la douleur. Ils semblent jouer un rôle prépondérant dans le développement neuronal dès l'embryogenèse.

B. Les récepteurs CB2

Les récepteurs CB2 sont présents de manière minoritaire dans le corps humain. On les retrouve principalement au niveau des tissus périphériques (rate, cellules immunitaires, cellules gliales) où ils jouent un rôle dans les fonctions immunitaires.



Crédit image 7 : <https://yogah.eu/>

Figure 12 : Répartition des récepteurs endocannabinoïdes dans le corps humain (24)

2. L'activation des récepteurs du SEC

Des molécules endogènes sont responsables de l'activation des récepteurs du SEC. Ce sont des endocannabinoïdes dérivés d'acides gras. Les deux principaux cannabinoïdes sont (25) :

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

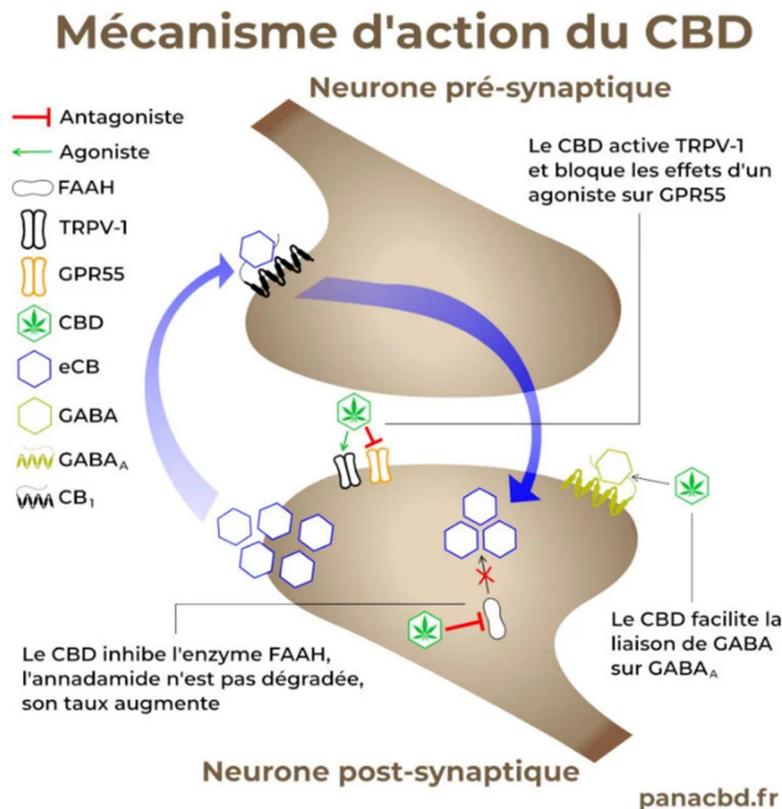
Ces molécules sont synthétisées à partir de précurseurs phospholipidiques et « à la demande ».

En se liant aux récepteurs, ils les activent et déclenchent de multiples voies de signalisation :

- La voie des protéine-kinases : L'activation de cette voie *via* les récepteurs CB2 conduit à moduler l'expression de certains gènes, notamment ceux liés aux mécanismes d'inflammation.
- La voie de l'adénylate cyclase : action sur le système neuronal principalement par les récepteurs CB1.
- La voie des canaux ioniques : action sur la perméabilité des canaux ioniques calciques et potassiques principalement par les récepteurs CB1.

À travers cette cascade de signalisation, on module l'activité synaptique. Les endocannabinoïdes sont synthétisés au niveau des terminaisons post-synaptiques et se répandent vers l'arrière dans la fente synaptique afin de se lier aux récepteurs CB1 situés sur les terminaisons pré-synaptiques.

Le fonctionnement du système endocannabinoïde peut être mis en évidence par des ligands naturels mais aussi par des endocannabinoïdes ou des cannabinoïdes de synthèse. (25)



Crédit image 8 : panacbd.fr

Figure 13 : Mécanisme d'action du CBD sur le SEC

Statut réglementaire et disponibilités à l'officine

I. Aspect réglementaire du cannabis dans le monde

1. Aspect réglementaire aux Etats-Unis

Au début du XX^e siècle, le cannabis fait l'objet de mesures prohibitives entraînant son interdiction dans la plupart des états. Les nombreux amendements mis en vigueur soulignent l'absence d'effet thérapeutique et criminalisent sa possession.

Aux USA, le statut réglementaire d'une substance est sous contrôle d'une loi fédérale appelée « La loi sur les substances contrôlées » ou « Controlled Substances Act ».

Ainsi, les USA classent le cannabis comme :

- Composé qui présente un potentiel élevé d'abus (attribuable en grande partie aux effets psychoactifs et psychotropes du THC),
- Ne fait l'objet d'aucune utilisation médicale acceptée dans le traitement aux USA. Cette classification n'est plus d'actualité aujourd'hui.
- Présente un manque de sécurité pour une utilisation sous surveillance médicale.

Il faut attendre 1996 pour que la Californie devienne le premier état à légaliser le cannabis à usage médical (26).

En décembre 2018, la loi agricole « Farm Bill » participe à l'évolution de la réglementation du CBD aux Etats-Unis. Elle marque un tournant majeur en retirant définitivement le cannabis de la liste des substances contrôlées. Elle rend ainsi légale la culture du cannabis industriel et du CBD, sous réserve d'un taux de THC inférieur à 0,3 % (27).

Cependant, cette loi n'a pas de pouvoir sur les programmes des différents Etats. En effet, l'amendement « Rohrabacher-Farr », en vigueur depuis 2014, permet aux Etats d'appliquer leurs propres lois quant à l'utilisation du cannabis thérapeutique sous réserve que les produits ne soient pas acheminés ni échangés entre les Etats (28). Ainsi, le statut réglementaire des produits à base de cannabis et de CBD est donc variable selon les Etats.

On distingue la légalisation du cannabis pour un usage médical avec présence ou non de THC d'une légalisation pour un usage récréatif. Entre 2012 et 2016, quatre Etats américains (Colorado, Etat de Washington, Alaska, Oregon) ont légalisé la production, le commerce, la possession et la consommation récréative du cannabis pour les adultes et mis en place un régime de régulation de son marché.

En 2023, seuls 4 Etats interdisent complètement l'usage du cannabis :

- Idaho
- Wyoming
- Kansas
- Caroline du Sud

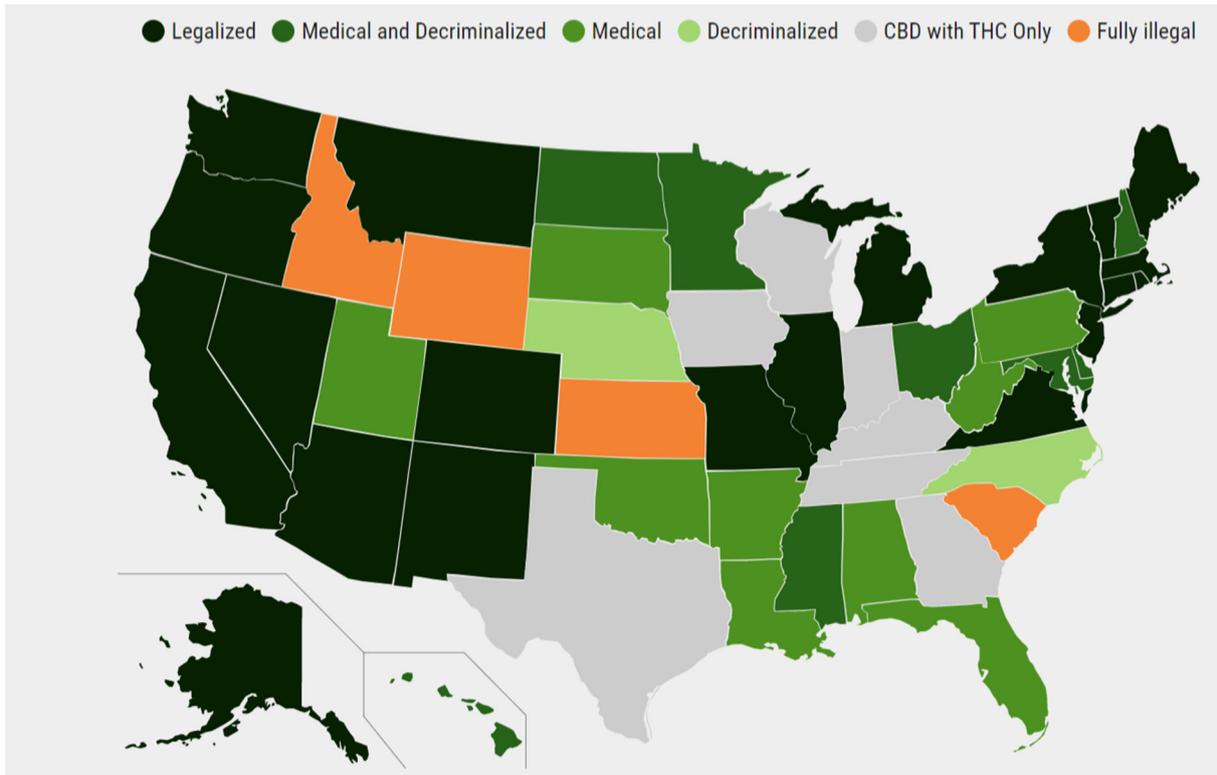


Figure 14 : Situation sur la législation du cannabis aux Etats-Unis - Janvier 2023

2. Aspect réglementaire en Europe

Deux conventions internationales limitent l'évolution des législations européennes sur le cannabis : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (29) et la Convention de 1988 contre le trafic illicite de produits stupéfiants et de substances psychotropes (30).

A. Malte : premier pays européen à avoir légalisé le cannabis récréatif

Avec une loi adoptée en décembre 2021, Malte est officiellement devenue le premier pays européen à légaliser la consommation récréative de cannabis (31).

À la suite de cette réforme, les personnes majeures peuvent désormais légalement transporter jusqu'à sept grammes de cannabis. Elles peuvent également cultiver jusqu'à quatre plants au sein de leur domicile et être en possession d'une quantité allant jusqu'à 50 grammes.

Depuis le 21 juillet 2023, le Luxembourg a suivi le modèle de Malte en autorisant les habitants à faire pousser leurs propres plants de cannabis pour un usage récréatif (32).

B. Propositions de légalisation

En Allemagne, un projet de loi est présenté par le gouvernement depuis le 12 avril dernier. Celui-ci permettrait aux personnes de plus de 18 ans de posséder de petites quantités de cannabis à usage récréatif. Les usagers pourraient donc se procurer du cannabis soit en le faisant pousser eux-mêmes soit au sein d'organisations à but non lucratif (33).

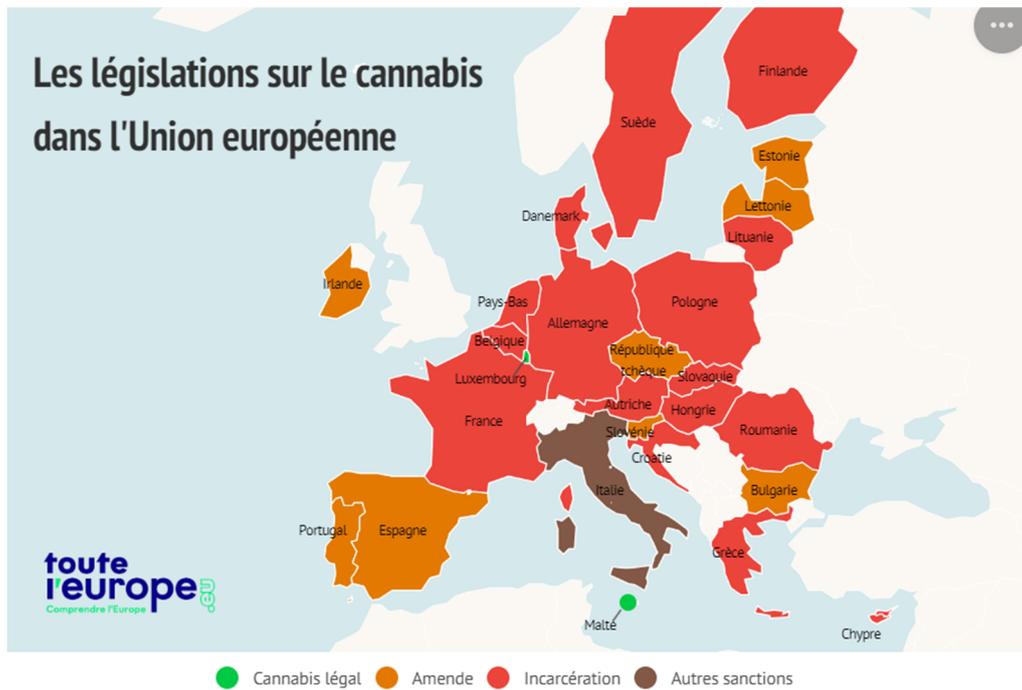
Au Danemark, une proposition a été présentée au parlement en mars 2022, avec pour objectif d'aboutir à une expérimentation de la légalisation du cannabis sur cinq ans. Le texte n'a toujours pas été voté.

C. Interdiction majoritaire dans l'UE

La possession de cannabis reste majoritairement interdite dans les Etats membres de l'UE. Toutefois, les peines encourues diffèrent fortement entre les pays.

Aux Pays-Bas, la possession de cannabis pour usage personnel n'est pas légale, mais seulement tolérée. Selon la loi, celle-ci peut faire encourir jusqu'à un an de prison.

En France, la peine maximale est d'un an de prison et de 3 750 euros d'amende. Depuis 2020, une amende forfaitaire de 200 euros a été mise en place.



Crédit image 9 : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (juillet 2023)

Figure 15 : Peines maximales encourues dans les Etats membres de l'Union européenne pour la possession de petites quantités de cannabis à usage personnel

D. Législations européennes sur le cannabis à usage thérapeutique

De nombreux pays font la distinction entre cannabis à usage récréatif et cannabis à usage médical. Le cannabis médical est autorisé dans 21 Etats de l'UE. Parmi ces 21 Etats, on retrouve la Belgique, l'Italie ou encore l'Espagne. En France, où il n'est pas légal, une expérimentation a été votée par l'Assemblée nationale en 2019. 3 000 patients le testent depuis mars 2021 et jusqu'en mars 2024, sous le contrôle de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (5).

E. Législation française sur le CBD

En France, le gouvernement avait par un arrêté ministériel du 30 décembre 2021 autorisé la vente de produits contenant du CBD d'une teneur en THC inférieure ou égale à 0,3 % mais interdit dans le même temps la vente des fleurs et feuilles de ce même cannabis à très faible dosage de THC. Dans une décision du 29 décembre 2022, le Conseil d'Etat a annulé définitivement l'arrêté du gouvernement.

II. CBD : disponibilités à l'officine

La vente de CBD non-médical est autorisée en France sans restriction liée au statut du produit puisqu'il ne s'agit ni d'un stupéfiant, ni d'un psychotrope. Trois catégories de produits contenant du CBD se distinguent (34) :

➤ Les produits cosmétiques à base de CBD

Les produits cosmétiques contenant comme ingrédient du CBD pur ou des dérivés du cannabis respectant les interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques (36) peuvent être vendus.

➤ Les denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires à base de CBD

La MILDECA précise que seules les graines et les fibres de chanvre ainsi que leurs produits dérivés comme les huiles sont autorisés en tant que denrées alimentaires, (y compris les compléments alimentaires), aliments pour animaux ou en tant qu'ingrédient de ces produits. En revanche, le CBD étant considéré comme un nouvel aliment, celui-ci, ainsi que les denrées alimentaires en contenant, ne peuvent être commercialisés sans évaluation préalable et autorisation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Enfin, concernant les aliments pour animaux, le CBD est un additif non autorisé par la réglementation européenne.

➤ Produits de vapotage

Les produits de vapotage contenant du CBD sont autorisés dans le cadre où ils sont conformes à la réglementation européenne. Les produits à fumer sont exclus de la liste des produits que le pharmacien peut vendre à l'officine.

1. Les médicaments contenant du CBD

La vente de médicaments contenant du cannabidiol se limite à l'heure actuelle à un seul médicament l'Epidyolex[®], premier médicament approuvé par l'EMA.



Crédit image 10 : <https://www.jazzpharma.com/>

Figure 16 : Epidyolex[®]

L'Epidyolex[®] est une solution orale de cannabidiol commercialisée par GW Pharmaceuticals et mis au point pour traiter les patients souffrant des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut (35).

En France, l'accès à ce médicament est très contrôlé et très réglementé. C'est un médicament de liste I nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Sa prescription initiale hospitalière est réservée à certains spécialistes. Il n'est commercialisé que depuis le 21/12/2022.

Les pharmacies sont autorisées à le délivrer seulement avec une prescription médicale.

2. Les produits riches en CBD

En France, les officines ont le droit de vendre des produits à base de CBD sous différentes formes.

Cependant, la vente est très encadrée et nécessite de respecter plusieurs règles (36) :

- La pharmacie doit faire une demande spéciale auprès du ministère de la Santé pour obtenir l'autorisation de vente du CBD.
- La présentation des produits doit reposer sur un argumentaire ne reposant pas sur les propriétés thérapeutiques du CBD.
- Respect de la législation française sur le taux de CBD présent dans le composé.

A. Le CBD par voie respiratoire

Ce mode d'administration permet au CBD d'agir rapidement. Les effets du CBD se font ressentir immédiatement.

❖ Fleurs de chanvre CBD

Elles sont destinées à être infusées ou alors prise avec un vaporiseur. Le vaporiseur va chauffer l'échantillon de fleur de CBD jusqu'à la température désirée. C'est tout le principe de la vaporisation, chauffer la fleur juste en deçà de son point de combustion, ainsi, tous les éléments (cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes) sont prélevés intacts, sans nocivité issue de la combustion.

Les fleurs de chanvre CBD, lorsque mélangées au tabac, provoquent une accoutumance, liée à la présence de nicotine dans le tabac.



Figure 17 : Fleurs de CBD disponibles en pharmacie - Les Herbes de la Joie

❖ Les e-liquides au CBD

Les e-liquides au CBD se vapotent à l'aide d'une cigarette électronique. Ce sont bien souvent des cristaux purs de CBD dilués dans de la glycérine, avec bien souvent des arômes artificiels ajoutés. Les effets sont quasi-immédiats. Les risques liés à la cigarette électronique ne sont pas clairement établis. Les e-liquides au CBD sont utiles aux personnes souhaitant arrêter de fumer.

❖ Les nébuliseurs au CBD

Cette technique d'inhalation présente moins de risques que les deux précédentes. Elle consiste à inhaler une solution liposomale au CBD avec un nébuliseur à ultrasons. On obtient un effet rapide et sans risque. C'est le mode d'administration préconisé par les médecins. Le nébuliseur fonctionne grâce à une technologie basée sur les ultrasons. Il dispose d'un cristal qui transforme l'impulsion électrique en vibrations et envoie des vagues ultrasoniques qui nébulisent la solution liposomale de CBD en nuage de particules très fines.

Cette technique ne présente donc aucune combustion et les principes actifs du CBD passant par la voie pulmonaire sont beaucoup mieux absorbés par le corps.



Figure 18 : Kit de Nébulisation pour CBD - CBD Pure Activ+

B. Le CBD par voie orale

Contrairement à la prise de CBD par voie inhalée, le CBD pris par voie orale permet de ressentir ces effets 30 à 60 minutes après la prise. De plus, ces effets sont plus durables dans le temps.

❖ Capsules & gélules à base d'huile de graine de chanvre

L'huile de chanvre et l'huile de CBD sont deux huiles différentes.

Tout d'abord, l'huile de chanvre est obtenue à partir des graines que l'on trouve dans les fleurs des plantes femelles pollinisées.

L'huile de CBD est une huile végétale à laquelle on a ajouté du CBD (et éventuellement les autres cannabinoïdes ainsi que les terpènes). Ainsi, l'huile de chanvre est obtenue à partir des graines du cannabis tandis que l'huile de CBD est obtenue à partir de ses fleurs.

Ainsi, une huile de chanvre ne contient ni THC ni CBD. En revanche, elle est riche en oméga 3 (acide linoléique) et oméga 6 (acide α -linoléique).

Les scientifiques de l'EFSA ont conclu qu'actuellement, ils ne pouvaient pas statuer sur la sécurité du cannabidiol (CBD) en tant que nouvel aliment en raison de lacunes dans les données disponibles et d'incertitudes concernant les dangers liés à la consommation de CBD.

Aujourd'hui, il n'est possible que de trouver des gélules à base d'huile de graine de chanvre dans les officines en France.



Figure 19 : Gélules de CBD – Arkopharma

C. Le CBD par voie sublinguale

C'est le mode d'administration le plus fréquent. Il est représenté par les huiles de CBD. Parmi les huiles les plus utilisées pour le mélange, on retrouve l'huile d'olive, l'huile de tournesol, ou bien de l'huile neutre MCT. Certains fabricants utilisent également de l'huile de graine de chanvre pour mélanger la pâte de CBD. Elle a l'avantage d'être très riche en acides gras essentiels, en oméga 3 et oméga 6.

Les gouttes d'huile de CBD doivent être placées sous la langue pendant environ 90 secondes avant d'être avalées. C'est un moyen optimal pour prendre du CBD et ressentir rapidement ses effets.

Le CBD atteint le système sanguin rapidement et les premiers effets sont ressentis 15 minutes après la prise. La voie sublinguale est associée à une absorption maximale tout en ne présentant aucun risque et très peu d'effets secondaires.



Figure 20 : Modalités d'administration du CBD par voie sublinguale

Les huiles de CBD, pour le même volume, offrent différentes concentrations de CBD de 1 à 30 %.

Pour un flacon de 10 ml - 10% de CBD / 200 gouttes – 1 goutte d'huile de CBD = 5 mg de CBD

Pour un flacon de 10 ml - 5% de CBD / 200 gouttes – 1 goutte d'huile de CBD = 2,5 mg de CBD

DE QUOI EST REELLEMENT CONSITUEE UNE GOUTTE D'HUILE DE CBD ?

EXEMPLE AVEC LA GAMME CLASSIC HEMP +

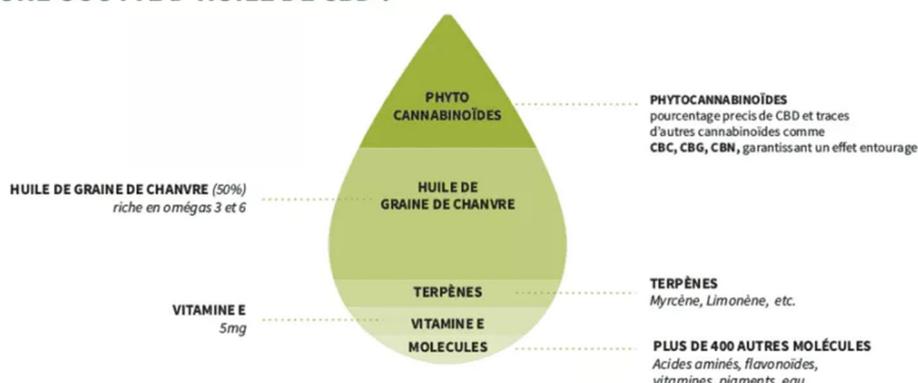


Figure 21 : Constitution d'une goutte d'huile de CBD

D. Le CBD par voie cutanée

❖ Baumes, crèmes et patchs au CBD

Au sein des cellules cutanées, on retrouve des récepteurs appartenant au système endocannabinoïde. Ainsi, le CBD peut donc être absorbé au niveau de la surface de la peau sans passer par le système sanguin. Les baumes, crèmes et autres lotions au CBD ainsi que les patchs offrent une action localisée et sont donc indiqués pour une application cutanée sur les zones concernées. Ils sont particulièrement utilisés dans le cadre de douleurs inflammatoires, de douleurs osseuses (arthrites, ostéoporose), ou bien dans certaines maladies de peau comme l'acné ou le psoriasis.

Les crèmes et baumes offrent différentes concentrations en fonction des besoins et peuvent être constitués à partir d'extraits naturels ou bien de cristaux purs de CBD.

À travers ces différents modes d'administrations, on observe que chacun a son lot d'avantages et d'inconvénients.

CBD : les modes d'administration

					
	Vitesse de l'effet	Durée de l'effet	Bio-disponibilité	Rapport quantité/Prix	Risques sur la santé
 Huile de CBD	5 à 20 min	2 à 3 heures	Bonne	Excellent	⊗
 Capsules CBD	30 à 60 min	3 à 6 heures	Moyenne	Bon	⊗
 Aqua Intense CBD Liposomal	30 à 60 min	3 à 6 heures	Excellente	Excellent	⊗
 Baumes au CBD	20 à 30 min	1 à 2 heures	Moyenne	Bon	⊗
 Cigarette fleur de chanvre au CBD	5 à 15 min	2 à 3 heures	Bonne	Moyen	Très élevés
 E-cigarette CBD	5 à 15 min	1 à 2 heures	Bonne	Moyen	Elevés
 Nébuliseur	Immédiat	2 à 3 heures	Excellente	Excellent	⊗
 Vaporisateur	Immédiat	2 à 3 heures	Excellente	Moyen	⊗

CBDissimo.com

Figure 22 : Les modes d'administration du CBD

**CBD : Intérêts thérapeutiques, effets secondaires
interactions médicamenteuses**

I. Intérêt thérapeutique du CBD

1. La place du CBD dans les maladies de la peau

A. La prise en charge de l'acné

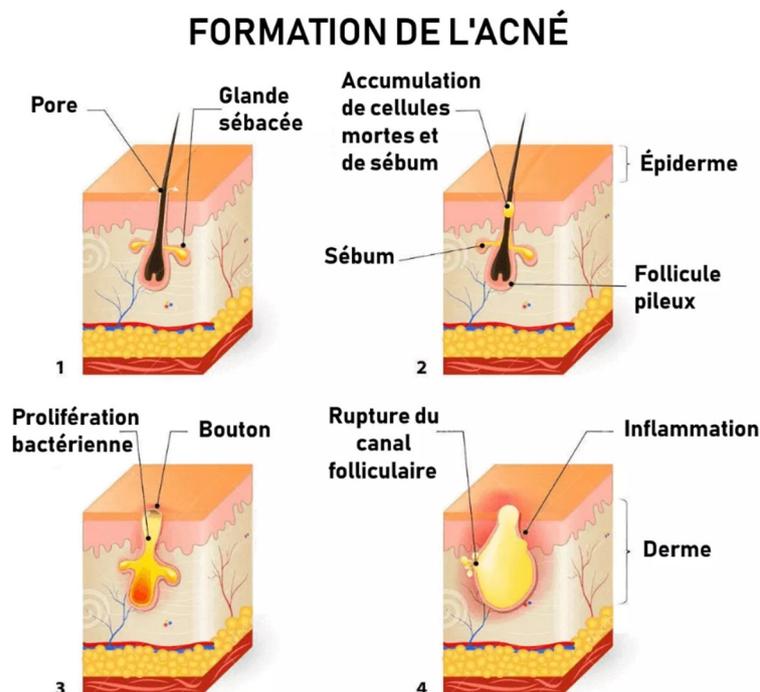
L'acné est l'une des pathologies les plus fréquentes en dermatologie. On estime qu'un peu plus de cinq millions de personnes en France sont concernées par cette problématique.

C'est une pathologie qui a des origines diverses. Elle peut être génétique, hormonale ou encore liée à l'hygiène de vie (37).

❖ Le processus acnéique

L'acné est une inflammation chronique de la glande sébacée qui se situe à l'extrémité de chaque poil dans le derme. Le sébum est produit en permanence par les glandes sébacées. Ce fluide passe par le canal pileux. L'acné se manifeste à la suite du dérèglement de cet écoulement. Le canal pileux se retrouve partiellement obstrué par l'effet combiné d'un sébum qui est produit en trop grande quantité ou qui a changé de consistance et par la présence de cellules mortes accumulées. Il y a alors un processus inflammatoire qui se met en place (38).

Ce dérèglement diminue la fonction antibactérienne du sébum, accentuant la prolifération d'une bactérie : *Propionibacterium acnes*.



Crédit image 11 : <https://cbdissimo.com/>

Figure 23 : Mécanisme de formation de l'acné

On distingue généralement deux types d'acné avec l'acné rétentionnelle et l'acné inflammatoire.

❖ L'apport du CBD dans l'acné

- L'effet anti-inflammatoire

Le CBD permet de calmer et de réduire l'inflammation des glandes sébacées sans effets secondaires majeurs (39). Les rougeurs sont prises en charge par l'utilisation du CBD qui a un double effet combiné celui de lutter contre l'inflammation mais aussi de jouer un rôle antibactérien.

- L'effet antibactérien

Le CBD présente de fortes propriétés antifongiques et antibactériennes. La bactérie *Staphylococcus aureus* est majoritairement à l'origine des boutons acnéiques. En effet, il infecte superficiellement l'orifice du poil causant l'apparition des comédons (40).

Ainsi, le CBD permet de lutter contre cette infection bactérienne tout en diminuant l'inflammation provoquée par *Propionibacterium acnes*.

- L'effet anti sébocyte

Une étude a prouvé que le CBD réduisait la prolifération des cellules sébocytes. En régulant la surproduction de sébum, le CBD lutte efficacement contre la prolifération de papules, ulcères (41).

En complément de ces propriétés, le CBD permet également un effet anti-stress diminuant ainsi le risque d'apparition de l'acné.

Dans la prise en charge de l'acné, il apparaît que les crèmes à base de CBD constituent un très bon complément aux formes orales ou sublinguales.



Crédit image 12 : <https://naturafleur.fr/>

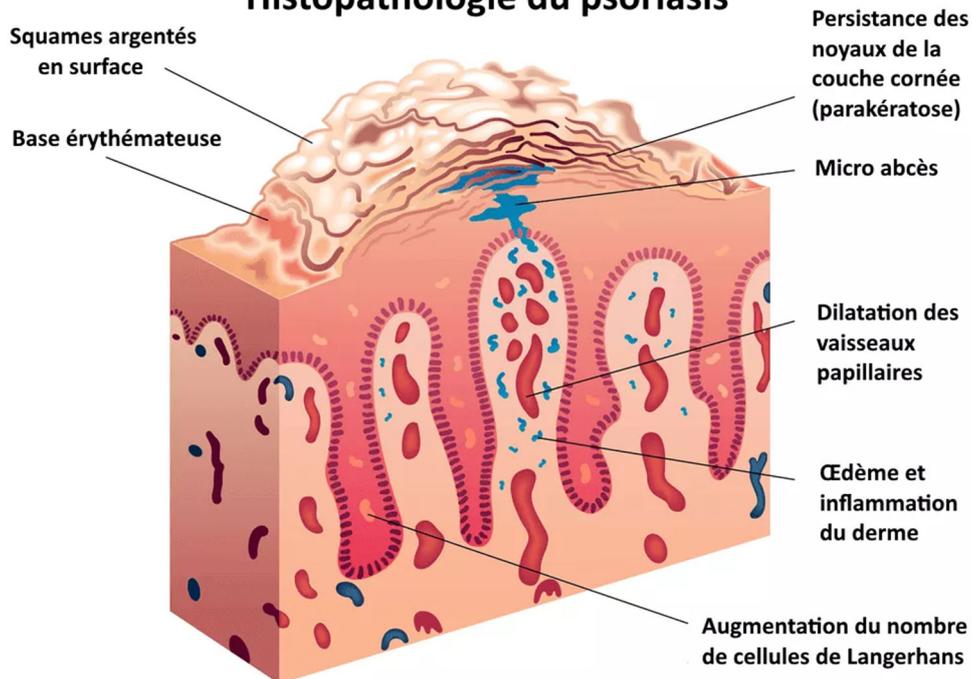
Figure 24 : Crème pour l'acné à base de CBD

B. La prise en charge du psoriasis

Le psoriasis est une maladie génétique chronique et auto-immune qui se caractérise par une inflammation de la peau à l'origine de démangeaisons et de douleurs. Les symptômes se présentent sous forme de plaques sur la peau.

Le psoriasis se déclenche à la suite d'un renouvellement trop rapide des cellules. Ce renouvellement se fait tous les 3 à 6 jours plutôt que tous les 28 ou 30 jours et les cellules de l'épiderme vont donc proliférer ; la peau se met à peler et à se détacher par plaques.

Histopathologie du psoriasis



Crédit image 13 : <https://cbdissimo.com/>

Figure 25 : Histopathologie du psoriasis

Selon une étude (42), le CBD présente la capacité d'inhiber la prolifération excessive de kératinocytes, facteur clé des maladies chroniques de la peau comme le psoriasis. Les propriétés de réduction de la prolifération cellulaire du CBD ont été étudiées (43) afin de mettre en évidence une inhibition de la reproduction incontrôlée des cellules cutanées.

Ainsi, le CBD pourrait aider à réduire les symptômes du psoriasis comme la rougeur et les démangeaisons. Il peut être appliqué localement sur les zones lésées de la peau sous forme de baume ou d'huile.



Figure 26 : crème CBD - Psoriasis

2. La place du CBD dans les pathologies musculaires et osseuses

A. La prise en charge de l'arthrite

L'arthrite regroupe plusieurs maladies d'origine inflammatoire affectant les articulations et les os et entraînant des douleurs aiguës, chroniques dans une ou plusieurs articulations. Généralement liée au vieillissement, elle touche davantage les femmes. Les causes sont multiples : traumatiques, maladie auto-immune ou inflammatoire et infectieuse.

Il existe plusieurs types d'arthrites, les plus connues sont les suivantes :

- La polyarthrite rhumatoïde
- La goutte
- La spondyloarthropathie
- L'arthrite infectieuse
- L'arthrite psoriasique

D'une manière générale, des AINS sont utilisés pour soulager la douleur. Pour les arthrites de types rhumatismes inflammatoires chroniques ou maladies auto-immunes, on prescrit généralement des corticoïdes. Pour les arthrites de cause auto-immune, il existe également des traitements de fond à base d'immunosuppresseurs.

De nombreuses études scientifiques sur le CBD et le système endocannabinoïde démontrent les propriétés anti-inflammatoires du CBD, son rôle de régulateur du système immunitaire, et son influence dans l'homéostasie (44).

C'est à la suite d'une étude datant des années 2000 que l'on avance que le CBD jouerait un rôle dans la production du facteur de nécrose tumorale en inhibant sa production (45). Il inhiberait également la production de cytokines impliquées dans l'inflammation. Même si tous les mécanismes impliqués n'ont pas tous été découverts, les chercheurs s'accordent sur le fait que la prise de CBD active des récepteurs neurologiques qui vont permettre de réguler les inflammations.

➤ Le Sativex®

Au début des années 2000, les chercheurs du Kennedy Institute of Rheumatology de Londres démontrent l'efficacité du CBD comme étant un antiarthritique efficace (45). En effet, les cannabinoïdes présenteraient un intérêt majeur à travers leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

C'est dans ce contexte que l'entreprise britannique GW Pharmaceuticals a mis au point le Sativex[®], vaporisateur à base de CBD et THC.

Il est actuellement prescrit et distribué dans 17 pays européens et dans d'autres pays dans le monde. En France, il a obtenu son AMM en janvier 2014, avec pour indication "spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques" (46) . Cependant, il n'est pas commercialisé en raison d'une absence d'accord entre le gouvernement et le laboratoire sur le prix de vente.

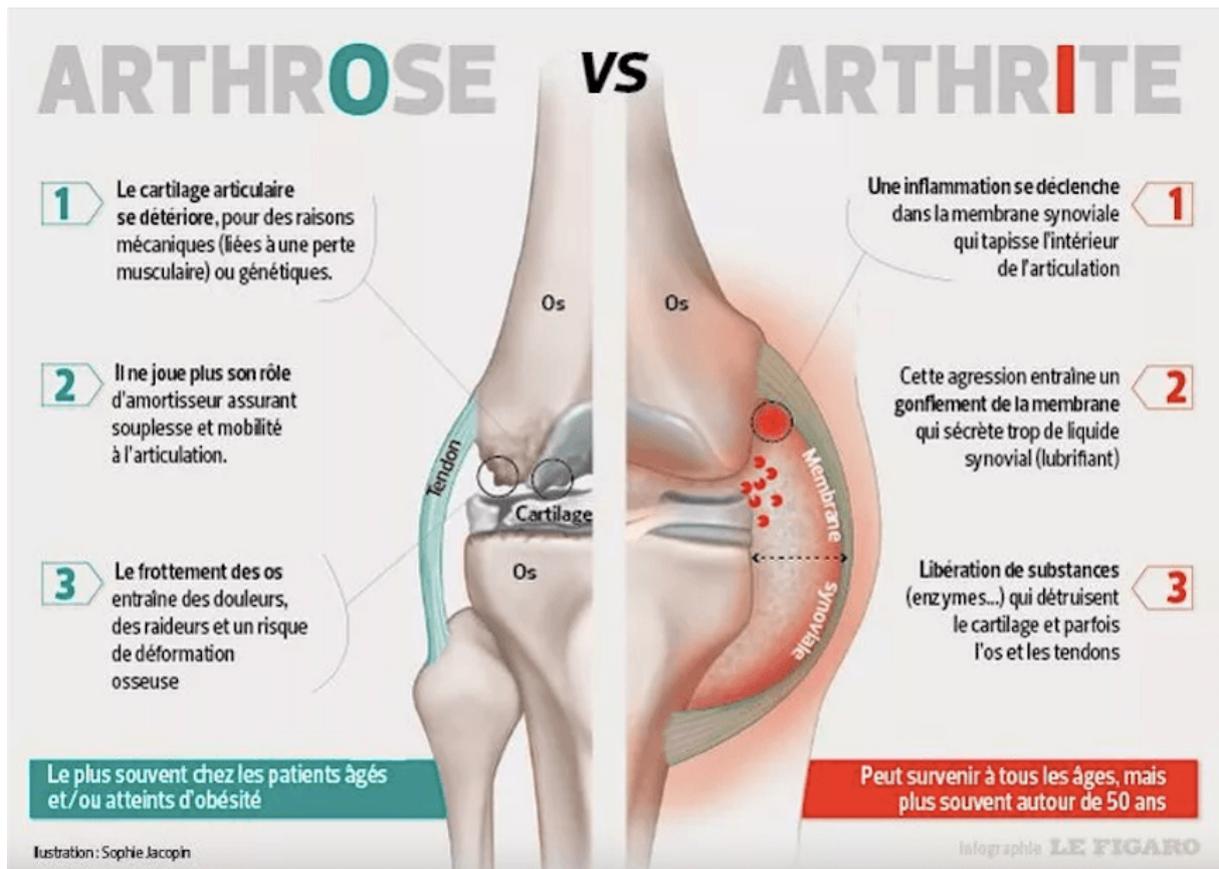


Figure 27 : Sativex[®] - GW Pharmaceuticals

En 2006, une étude de l'université d'Oxford a conclu que le Sativex[®] permettait une réduction de la douleur significative et un regain de mobilité chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (47).

B. La prise en charge de l'arthrose

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue avec près d'une personne de plus de cinquante ans sur deux touchées. C'est une dégénérescence et une destruction progressive du cartilage dans les articulations, elle se manifeste par une douleur chronique dans les articulations lors des mouvements et une gêne fonctionnelle. C'est une maladie visible par radiographie avec des excroissances osseuses caractéristiques appelées les ostéophytes. L'arthrite, maladie inflammatoire est à différencier de l'arthrose provoquée par l'usure du cartilage.



Crédit image 14 : <https://www.lefigaro.fr/>
 Figure 28 : mécanisme et différences entre l'arthrite et l'arthrose

D'après l'étude du « Institute of Genetics and Molecular Medicine » de l'université d'Edimbourg ainsi que l'étude du « Bone Laboratory » de l'université de Jérusalem, il est important de souligner le rôle essentiel du SEC dans le métabolisme osseux (48). Les récepteurs CB1 et CB2 sont impliqués dans les processus de réparation et de formation du cal mou, la formation du cal dur et enfin le remodelage osseux.

Les recherches scientifiques en cours tendent à démontrer que les propriétés antalgiques et anti-inflammatoires du CBD pourraient soulager la douleur liée à l'arthrose sans provoquer d'effets secondaires.

Le CBD se présente donc comme un possible substitut aux anti-inflammatoires, opiacés et est une piste encourageante afin de limiter les effets secondaires des traitements habituels de l'arthrose sur le long terme. Le CBD présente un intérêt préventif et thérapeutique, mais il n'y pas, à ce jour, suffisamment d'essais cliniques significatifs pour l'affirmer scientifiquement.

C. La prise en charge de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une déficience de régénération des tissus osseux. La masse osseuse se trouve diminuée et l'os est donc plus vulnérable aux fractures. Bien que l'ensemble des os soient touchés, les fractures les plus fréquentes se retrouvent au niveau des articulations comme le poignet, le col du fémur. L'ostéoporose se manifeste aussi par des douleurs chroniques chez le patient. Il n'existe pas de remède à l'ostéoporose, les traitements traditionnels incluent un apport de calcium et de vitamine D, de l'exercice, et des traitements contre l'ostéoporose notamment une certaine classe de médicaments appelés bisphosphonates.

En 2015, l'étude conjointe des universités de Tel-Aviv et de Jérusalem constitue l'avancée la plus importante pour l'utilisation du CBD dans la prise en charge de l'ostéoporose (49). Les conclusions de cette étude indiquent que le CBD favorise incontestablement la reconstruction osseuse. Il a été observé une accélération du processus de réparation du tissu osseux et une qualité du tissu osseux bien supérieure.

Deux autres études publiées en 2009 relevaient déjà l'action du SEC sur le métabolisme osseux (50). Il a été observé que le récepteur CB1 régulait la quantité de matière osseuse qui se décompose, et que le récepteur CB2 jouait un rôle dans le maintien de l'équilibre du remodelage osseux permettant ainsi de protéger le squelette contre la perte osseuse liée au vieillissement. Bien qu'il soit encore trop tôt pour parler de traitement ou de prévention à une maladie osseuse, les cannabinoïdes, et les mécanismes qu'ils déclenchent ouvrent de potentielles avancées thérapeutiques.

3. La place du CBD dans le système nerveux central

A. La prise en charge du stress

En France, près de 9 personnes sur 10 avouent subir du stress au quotidien. 53 % des jeunes de moins de 25 ans et 52 % des 25 à 34 ans déclarent subir « un stress élevé » (51).

Afin de réguler son stress, les médecins préconisent des médicaments anxiolytiques à base de benzodiazépines ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Le CBD présente des propriétés relaxantes. Non psychoactifs, peu d'effets secondaires, et sans accoutumance, il se présente comme une véritable alternative aux traitements médicamenteux « classiques ».

Le Cannabidiol permettrait d'augmenter la quantité de sérotonine dans les synapses via son action sur les récepteurs 5-HT1A (associés à l'anxiété ou au sommeil), 5-HT2A (associés au stress et aux troubles du sommeil), et 5-HT3A (41).

À travers ce mécanisme, le CBD favorise ainsi le relâchement et la sensation de bien-être ce qui conduit à une baisse du niveau de stress.

Le stress peut prendre la forme d'une excitation mentale. Il a été démontré en laboratoire la relation entre le CBD et les neurotransmetteurs GABA avec la propriété de protection neuronale contre le stress engendré par le CBD. En effet, il permettrait d'augmenter la concentration en neurotransmetteurs qui régulent à la baisse cette excitation mentale (52).

Une hausse de stress favorise la création de radicaux libres, molécules qui impactent négativement tous les tissus du corps. Trop de radicaux libres favorisent l'apparition de maladies graves telles que Parkinson ou certains cancers. Lorsqu'une personne est sujette au stress chronique, elle n'arrive pas à limiter la prolifération de ces molécules, s'exposant davantage à des maladies rares.

Le CBD va agir grâce à ses propriétés antioxydantes. En effet, il permet une meilleure défense contre ces molécules et favorise leurs éliminations (53).

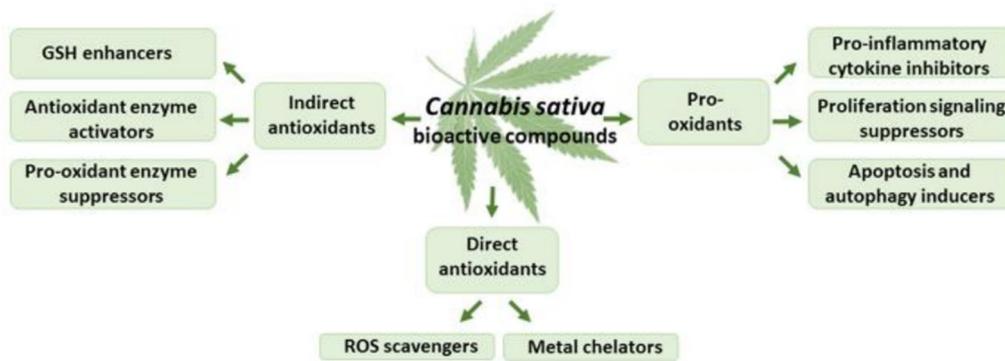


Figure 29 : Propriétés antioxydantes du CBD

Enfin, une étude réalisée au cours de l'année 2019 a permis de mettre en évidence les effets du CBD sur le stress post-traumatique permettant à certains patients de retrouver des cycles de sommeil normaux (54).

B. La prise en charge de l'anxiété et de ses principaux troubles

❖ La relation Sérotonine/CBD

L'anxiété est une émotion, induite par une menace réelle ou supposée. Selon la sévérité et la manifestation de l'anxiété, on peut lui associer différents troubles :

- Crise de panique
- Anxiété sociale
- Trouble obsessionnel compulsif
- Trouble anxieux généralisé

La sérotonine joue le rôle de neurotransmetteur, c'est-à-dire une substance qui favorise les échanges de signaux chimiques d'un neurone à l'autre. L'influence directe des niveaux de sérotonine se fait ressentir sur le bien-être global, la sensation de bonheur.

Un niveau de sérotonine bas est généralement observé chez des individus présentant ces formes de troubles.

Quelques études aux résultats très prometteurs se sont penchées sur l'utilisation du Cannabidiol dans la prise en charge de l'anxiété.

Une étude de 2010 a révélé que le Cannabidiol pourrait réduire les symptômes des personnes atteintes de Trouble d'Anxiété Sociale (55). Dans cette étude, le Cannabidiol a non seulement aidé les participants à se sentir mieux d'une manière générale mais a également modifié la façon dont leur cerveau réagissait à l'anxiété.

Deux études datant de 2011 (56) et de 2015 (57) ont conclu que le CBD pouvait réduire l'anxiété sociale, notamment liée à une prise de parole.

Les traitements fréquemment prescrits contre l'anxiété interviennent sur le mécanisme de régulation de la sérotonine. En effet, les ISRS agissent en bloquant la récupération de la sérotonine, augmentant ainsi sa quantité dans la synapse.

❖ **Régulation de l'anxiété par le CBD**

La prise de CBD active les récepteurs 5HT1-A (57), entraînant une sensation de bien-être conduisant à un effet positif sur le moral et permettant de réduire l'anxiété.

Elle active également les récepteurs CB1, empêchant les neurones de libérer du glutamate et permet donc de réduire l'excitation neuronale (24). Elle contribue ainsi à une réduction du stress.

Enfin, l'activation des récepteurs TRPV1 par le CBD permet de réduire l'anxiété associée aux douleurs et à l'inflammation.

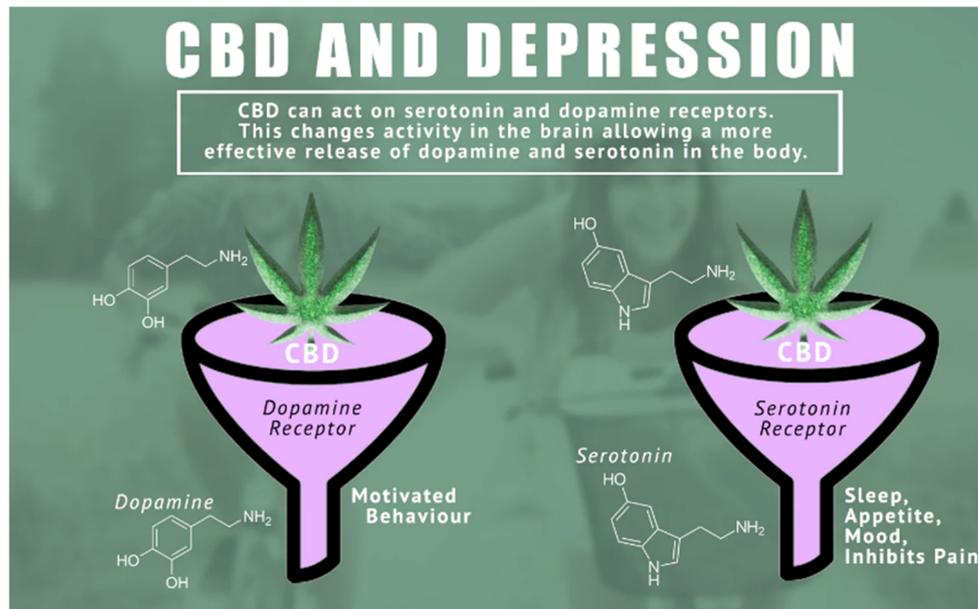
C. La prise en charge de la dépression

Les causes de la dépression restent encore floues, mais on considère qu'elle résulte d'une combinaison de prédispositions biologiques et génétiques associées à des facteurs environnementaux qui déclenchent les épisodes de dépression.

Un traitement médical associé à une thérapie est généralement prescrit dans le cadre de la prise en charge d'une dépression modérée ou majeure. On distingue deux grandes familles d'antidépresseurs, les ATD imipraminiques ou tricycliques et les ATD inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces deux classes d'ATD sont aussi connues pour l'important nombre d'effets secondaires qu'ils apportent ainsi que le risque d'accoutumance auquel ils exposent le patient.

Les récentes études précliniques (58) mettent en avant la place du CBD comme agent antidépresseur. En effet, suivant le même mécanisme d'action que les ISRS, le CBD agit directement sur le niveau de sérotonine présent dans les synapses en inhibant la recapture de la sérotonine. Ainsi, il agit indirectement sur l'humeur (59).

L'absence d'effets secondaires et de risques liés à l'accoutumance place le CBD comme une piste thérapeutique dans la prise en charge de la dépression.



Crédit image 14 : <https://www.cloudforestbotanicals.com/>

Figure 30 : Mécanisme d'action du CBD pour la prise en charge de la dépression

D. La prise en charge de la schizophrénie

La schizophrénie est amenée à se développer en cas de dysfonctionnement des synapses neuronales dans les zones du striatum, du système nerveux central, ou du lobe temporal. C'est une maladie qui se déclare le plus souvent durant l'adolescence et elle engendre une absence de motivation, une perte d'énergie et une associabilité (60). Elle peut provoquer des délires dont la première crise nécessitera bien souvent une hospitalisation.

❖ Les traitements classiques

La schizophrénie est une maladie évolutive. Le traitement de référence est représenté par les antipsychotiques. Les plus connus sont le rispéridone, la quétiapine, l'olanzapine, la palipéridone, l'aripiprazole, et la clozapine. Ils limitent l'intensité et la fréquence des crises psychotiques, mais ont des effets indésirables.

Ces traitements sont pour la plupart associés à un suivi psychiatrique de la personne. Pour être efficaces, ils doivent être parfaitement suivis.

❖ Les effets positifs du CBD dans la schizophrénie

▪ Effet neuroprotecteur

À travers le SEC, le CBD influe sur le niveau de stress d'une personne. Le stress exerce une influence directe sur la plasticité des synapses. Selon une étude datant de 2013 (61), le CBD a été identifié comme présentant des propriétés neuroprotectrices.

Ses mécanismes d'action incluent l'inhibition de la production de cytokines et de la libération de glutamates, ce qui entraîne une réduction du stress oxydatif. Ces effets contribuent à ralentir la détérioration des cellules et favorisent le renouvellement des neurones. Une autre étude de 2019 (62) examinant l'effet des cannabinoïdes sur la schizophrénie a également démontré que le CBD améliore l'activité métabolique du cerveau, ce qui se traduit par une amélioration des performances motrices et cognitives.

▪ Action antipsychotique

Au cours d'une étude menée en 2012 à l'université de Cologne (63), 39 personnes atteintes de schizophrénie ont vu une baisse de l'intensité des bouffées délirantes suite à un traitement par CBD. Il a été montré que le CBD permet de réduire significativement les symptômes psychopathologiques par rapport à l'état initial.

▪ Action sur les fonctions cognitives

Au cours de l'année 2017 (64), une étude met en avant les effets du CBD sur les fonctions cognitives. La prise de CBD serait liée à une réduction des troubles liés à la mémoire.

▪ Relation anandamide/CBD

En outre, il apparaît que le CBD a un effet sur le taux d'anandamide au niveau des terminaisons nerveuses cérébrales. L'anandamide est un neurotransmetteur responsable d'une certaine incidence sur les troubles psychiques comme les hallucinations, ou les crises d'angoisse. L'anandamide est considéré comme agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Le CBD en agissant sur ces récepteurs permet donc d'en réguler la sécrétion. Le cannabidiol, joue également un rôle en bloquant l'action de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), qui convertit l'anandamide en éthanolamine (16).

4. La place du CBD dans les maladies neurologiques et dégénératives

A. La prise en charge de la douleur

La principale cause des consultations médicales concerne la douleur (65). Trois grands types de douleurs chroniques sont habituellement distingués : les douleurs inflammatoires, les douleurs neuropathiques et une dernière catégorie qualifiée de « dysfonctionnelles » (66).

De nos jours, il est largement établi que diverses lésions tissulaires, telles que des traumatismes, brûlures, infections, etc., déclenchent des processus inflammatoires qui conduisent initialement à une hypersensibilisation des nocicepteurs. Cette hypersensibilisation induit ultérieurement une hypersensibilité centrale des systèmes nociceptifs physiologiques (67). Ainsi, les douleurs inflammatoires sont communément appelées « douleurs par excès de nociception ». Les douleurs inflammatoires les plus courantes comprennent les douleurs postopératoires et les douleurs rhumatologiques associées à l'arthrose ou aux arthrites.

Les douleurs neuropathiques sont quant à elles consécutives à une lésion du système nerveux périphérique ou central. Parmi les causes les plus classiques, on peut citer les neuropathies du diabète, le zona, les accidents vasculaires cérébraux, les lésions médullaires traumatiques ou encore la sclérose en plaques (68).

Nociceptive	<ul style="list-style-type: none">• Absence de lésion neurologique ou inflammatoire, évidence d'une agression par un stimulus de haute intensité (potentiellement nocif), instantanée, rôle protecteur• Symptômes: douleur localisée dans la surface du stimulus, retrait de la zone touchée
Inflammatoire	<ul style="list-style-type: none">• Evidence d'une inflammation (stérile ou secondaire à une infection)• Signes: rougeur, chaleur, œdème de la surface• Hypersensibilité localisée et douleur spontanée
Neuropathique	<ul style="list-style-type: none">• Evidence de lésion du système somatosensoriel• Symptômes: brûlure, fourmillements, décharges électriques, paresthésies ou dysesthésies, allodynie, hypoesthésie
Dysfonctionnelle	<ul style="list-style-type: none">• Douleur présente en l'absence d'une pathologie détectable• Absence de stimulus nociceptif, d'inflammation et de lésion neurologique évidente• Hypothèse d'une amplification accrue ou d'une inhibition réduite du système nerveux central

Figure 31 : Classification des différents types de douleurs

❖ Douleurs neuropathiques, CBD et cannabis médical

Les traitements classiques pharmacologiques actuels restent peu efficaces dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Ainsi, les cannabinoïdes apparaissent donc comme une nouvelle piste thérapeutique. En effet, plusieurs essais cliniques permettent de souligner l'apport significatif des cannabinoïdes dans de nombreux types de douleurs neuropathiques.

❖ Douleurs chroniques réfractaires musculo-squelettiques

En 2006, le professeur Pinsger utilise des cannabinoïdes pour évaluer la diminution de la douleur et son impact sur la qualité de vie des patients (69). Il met en évidence une réduction des douleurs spinales et des maux de tête avec une augmentation de la qualité de vie sur l'ensemble des patients de son étude.

❖ Intensité de la douleur

Différentes études ont permis de mettre en évidence l'apport positif du CBD afin d'abaisser le niveau de douleur et de diminuer l'anxiété. De plus, l'utilisation du cannabis médical (THC+CBD) aurait un effet dans la diminution des intensités et des manifestations des douleurs neuropathiques.

❖ Les douleurs inflammatoires chroniques

L'origine de certaines douleurs neuropathiques peut être due à des inflammations. Les inflammations chroniques sont responsables d'une diminution de la capacité du corps à guérir contribuant ainsi à une diminution de la qualité de vie générale. La recherche publiée dans le *Journal of Experimental Medicine* montre la capacité du CBD à supprimer les douleurs inflammatoires et neuropathiques chroniques (70). Elle témoigne d'un bénéfice significatif du CBD avec peu d'effets secondaires. Il est également important de souligner l'apport du CBD dans la diminution de l'inflammation.

❖ Amélioration de la qualité de vie

Les douleurs neuropathiques ont un impact conséquent sur la qualité de vie des patients. Les conséquences psychologiques pour les personnes touchées par ces douleurs sont quasi permanentes. Pour remédier à cela, une thérapie à base d'antidépresseurs aux effets secondaires importants est généralement proposée.

Or, il a été démontré par une étude des docteurs Omar Hegazy et Howard Platnick que la prise de CBD permet une baisse significative des douleurs chroniques, une stabilisation de l'humeur et une amélioration de la qualité de vie des patients (71).

Enfin, le CBD apparaît comme une piste thérapeutique dans les manifestations anxieuses et dépressives.

En conclusion, parmi les nouvelles pistes thérapeutiques pour soulager la douleur, le CBD occupe une place de plus en plus importante, qu'il soit utilisé seul ou en combinaison avec d'autres traitements. De nombreux médecins intègrent le CBD comme un adjuvant dans une approche d'analgésie multimodale afin de mieux contrôler la souffrance des patients.

B. La prise en charge de la sclérose en plaques

La SEP est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une inflammation de la myéline. L'influx nerveux est altéré et les symptômes associés sont variables : augmentation de la spasticité musculaire, invalidité totale, possible perte de vue. Elle évolue le plus souvent par poussées et peut être rémittente ou bien progressive.

Il existe deux types de médicaments pour traiter la SEP : ceux prescrits pour les crises aiguës, et ceux pour les traitements de fonds. En tant que traitement de fond, on peut citer comme classes thérapeutiques les immunomodulateurs, ainsi que les immunosuppresseurs.

D'après les études scientifiques menées sur la SEP, la prise de CBD jouerait un rôle de régulateur sur les spasmes musculaires et sur la spasticité (72). La prise de CBD serait donc associée à une réduction des symptômes, mais aussi à un ralentissement de la neurodégénération progressive.

❖ CBD et action anti-inflammatoire

Dans la SEP, on retrouve une inflammation importante causée par la dégradation de la myéline. Au cours de ce processus, les cytokines libérées aggravent l'inflammation.

En premier lieu, la prise de CBD inhibe la production du facteur de nécrose tumorale. Le facteur de nécrose tumorale contribue à l'aggravation de la SEP en détruisant les cellules productrices de myéline (45).

Le CBD régule également le système immunitaire. Il bloque la production d'anticorps de certains globules blancs également responsables de la destruction de la gaine de myéline (73).

❖ CBD et spasticité

La spasticité correspond à une contraction réflexe du muscle à la suite d'un étirement trop rapide. Elle affecte environ 80 % des patients atteints de SEP.

Le CBD prolonge l'action antispasmodique de l'anandamide en diminuant sa dégradation. Il permet ainsi une régulation de la spasticité musculaire.

❖ CBD et réduction de l'excitotoxicité

L'excitotoxicité est un processus d'altération et de destruction neuronale impliquée dans la sclérose en plaque. Elle est responsable d'une destruction des neurones et des cellules productrices de myéline (61).

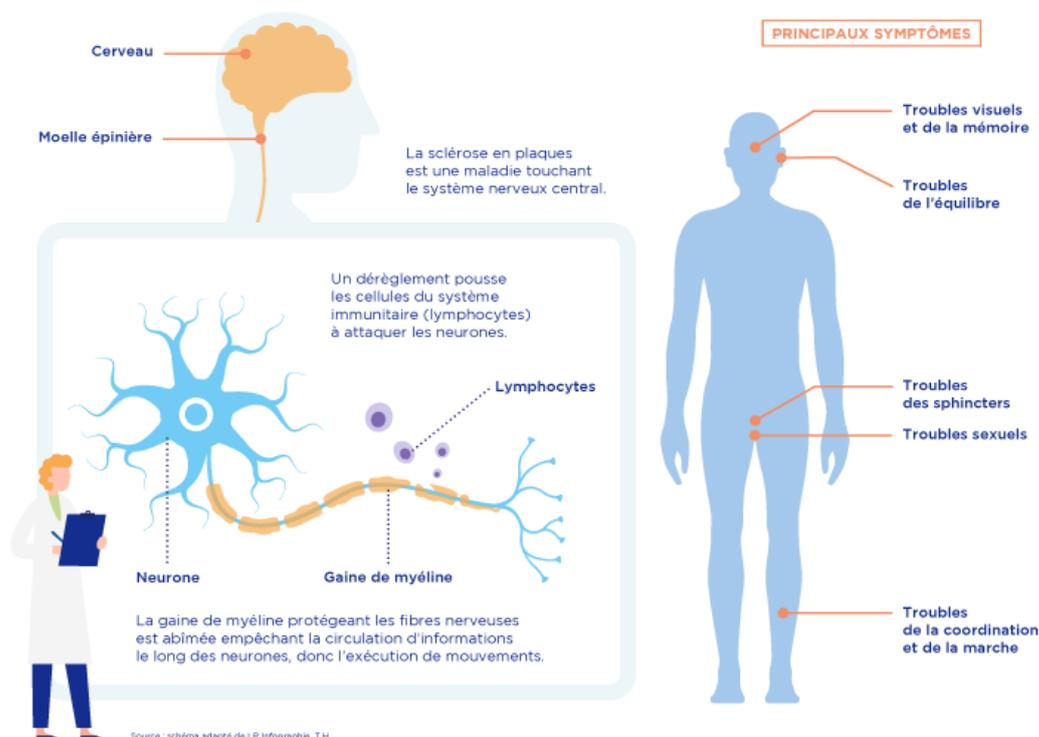
Elle se produit lors d'une stimulation excessive des neurotransmetteurs par des substances comme le glutamate. À travers ces propriétés neuroprotectrices, le CBD agit sur l'inflammation en inhibant la libération de cytokines et sur le stress oxydatif en diminuant la libération de glutamate. Cette diminution du stress oxydatif est responsable d'une réduction des douleurs neuropathiques. Grâce à ses propriétés, le CBD améliore les capacités motrices et cognitives du cerveau des personnes atteintes de SEP (74).

Enfin, le CBD est également utilisé pour réduire d'autres symptômes associés à la SEP :

- Réduction de l'anxiété et des états dépressifs fréquemment rencontrés chez les personnes atteintes.
- Réduction des nausées, diarrhées et inflammations gastro-intestinales.

En conclusion, le CBD tend à réduire les symptômes de la SEP ainsi qu'à ralentir la progression de la maladie.

QUELLES AVANCÉES CONTRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ? La maladie et ses symptômes



Crédit image 15 : <https://www.leem.org/>

Figure 32 : mécanisme physiopathologique de la SEP

C. La prise en charge des migraines

L'utilisation du CBD pour les maux de tête n'est pas nouvelle et remonte au 19^e, 20^e siècle en Europe.

La migraine est une des maladies neurologiques la plus courante dans le monde. C'est une maladie complexe avec une douleur qui apparaît de manière progressive, et qui est associée avec d'autres symptômes comme les nausées, troubles de la vue, photosensibilité.

Les études portant sur l'effet du CBD dans la prise en charge de la migraine ont toutes des résultats confirmant la réduction de la fréquence et de l'intensité des crises, avec des effets secondaires moins marqués qu'avec les traitements classiques (75).

Le CBD présente donc des atouts majeurs *via* son action sur les douleurs inflammatoires et neuropathiques ainsi que sur les phénomènes vasculaires caractéristiques de la migraine (76).

D. La prise en charge de l'épilepsie

L'épilepsie est une affection neurologique caractérisée par une activité électrique anormale du cerveau. Cette augmentation rapide de l'activité électrique du cerveau perturbe la communication neuronale se traduisant par des convulsions, des mouvements saccadés, des sensations anormales ainsi qu'une possible perte de conscience. Une personne sujette à des crises répétées sera considérée comme souffrante d'épilepsie (78).

L'utilisation du CBD dans la prise en charge de l'épilepsie est l'une des utilisations les plus anciennes connues (41). Au cours d'une étude menée il y a plus de 40 ans (77), 4 patients traités par CBD sont restés pratiquement indemnes de crises durant l'expérience.

Les taux de CBD ont montré des effets thérapeutiques bénéfiques chez 74 patients épileptiques âgés de 1 à 18 ans (78), résistants aux thérapeutiques classiques. 89 % des enfants ont signalé une réduction de la fréquence des crises.

Depuis peu, l'efficacité du CBD a été formellement prouvée dans le cas de deux formes rares d'épilepsies, les syndromes de Dravet, et Lennox-Gastaut (79).

La première étude a été réalisée par le professeur Devinsky en 2017, sur 108 enfants atteints du syndrome de Dravet. Pour cette étude, l'Epidyolex à 10 % de concentration en CBD a été administré aux enfants pendant 14 semaines avec pour résultat une baisse de 50 % des crises chez 43 % des enfants sous CBD (80).

Une seconde étude, datant de fin 2018, a permis de mettre en évidence une réduction de 42 % des crises chez 225 enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (81).

Lorsque les récepteurs vanilloïdes TRPV1 sont excessivement stimulés, ils déclenchent des crises d'épilepsie. Cependant, une étude (82) démontre que le CBD présente la capacité de moduler et de réguler l'activité de ces récepteurs dans le cerveau, ce qui permet de réduire les crises d'épilepsie.

E. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Selon une étude réalisée à Rome en 2011 (83), le CBD réduit l'inflammation au niveau cérébrale causée par la bêta-amyloïde. Lors d'une étude réalisée en 2012 (84), les scientifiques ont émis la conclusion que « le CBD pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique de la maladie d'Alzheimer » suite à son influence dans le fonctionnement des microglies.

F. La prise en charge de la maladie de Parkinson

Au cours de l'année 2015, il est fait état des effets du CBD sur la protection nerveuse contre une neurotoxine liée à la maladie de Parkinson (85).

Le CBD peut également améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson (86). L'administration de 300 mg de CBD par jour a été associée à une amélioration du bien-être et de la qualité de vie chez 7 des 21 patients au sein de l'étude.

5. La place du CBD dans l'hypertension artérielle

La pression artérielle désigne la force qu'exerce le sang sur la paroi des artères. Lorsque le cœur se contracte, il propulse le sang dans les artères : c'est la pression artérielle systolique. Lorsqu'il se relâche et se remplit, c'est la pression artérielle diastolique. Prendre la tension consiste à mesurer la valeur systolique et diastolique.

Si l'un des deux chiffres est trop élevé, on parle d'hypertension.

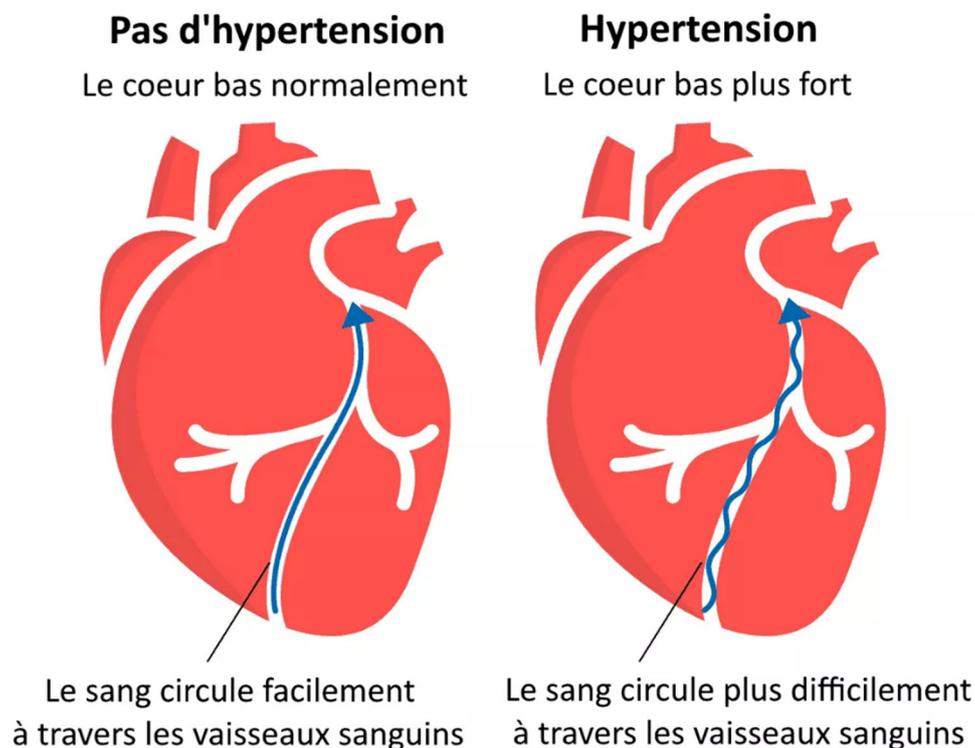


Figure 33 : mécanisme de l'hypertension

Si l'hypertension n'est pas prise en charge, elle peut se manifester à travers différents symptômes comme des troubles neurologiques, des maladies rénales.

De nouvelles pistes thérapeutiques sont recherchées pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'hypertension artérielle. Le CBD offre une alternative qui intéresse de plus en plus de nombreuses recherches internationales.

Dans une étude au Royaume-Uni (87), une dose de 600 mg de CBD a permis de réduire la tension artérielle systolique au repos, le volume de l'accident vasculaire cérébral, et d'augmenter la fréquence cardiaque.

❖ **CBD et système cardiovasculaire**

Le CBD présenterait une action concrète sur les artères grâce à ses vertus vasorelaxantes.

Une étude datant de 2013 (88) a permis de mettre en évidence un effet protecteur du CBD contre les dommages vasculaires causés par un environnement riche en glucose.

Le CBD présente donc un rôle positif dans le système cardiovasculaire ainsi que le système vasculaire périphérique et cérébral.

❖ **CBD et élasticité artérielle**

Une autre étude sur l'animal (89) a permis de noter un apport significatif du CBD dans l'amélioration de la capacité des artères à se détendre. Le CBD permet une meilleure circulation sanguine permettant ainsi une baisse de la pression artérielle.

De plus, il a été découvert que le CBD permettait une vasorelaxation des artères mésentériques humaines (90).

❖ **CBD et équilibre hydrique**

L'excès de sel favorise la rétention d'eau. Cette rétention d'eau est à l'origine d'une augmentation de la volémie qui a pour conséquence d'augmenter le débit sanguin et rénal. De ce fait la pression artérielle augmente également.

Le CBD favorise l'afflux de potassium dans les cellules. Ainsi, le potassium permet de réduire la rétention d'eau contribuant ainsi à une diminution de la pression artérielle.

Le vieillissement de la population, l'hygiène de vie sédentaire, le cadre de vie dynamique, sont des terrains favorisant pour l'hypertension artérielle. Si les traitements de l'hypertension sont considérés comme performants, le CBD s'avère être une piste prometteuse *via* son action à différents niveaux.

6. La place du CBD dans le diabète

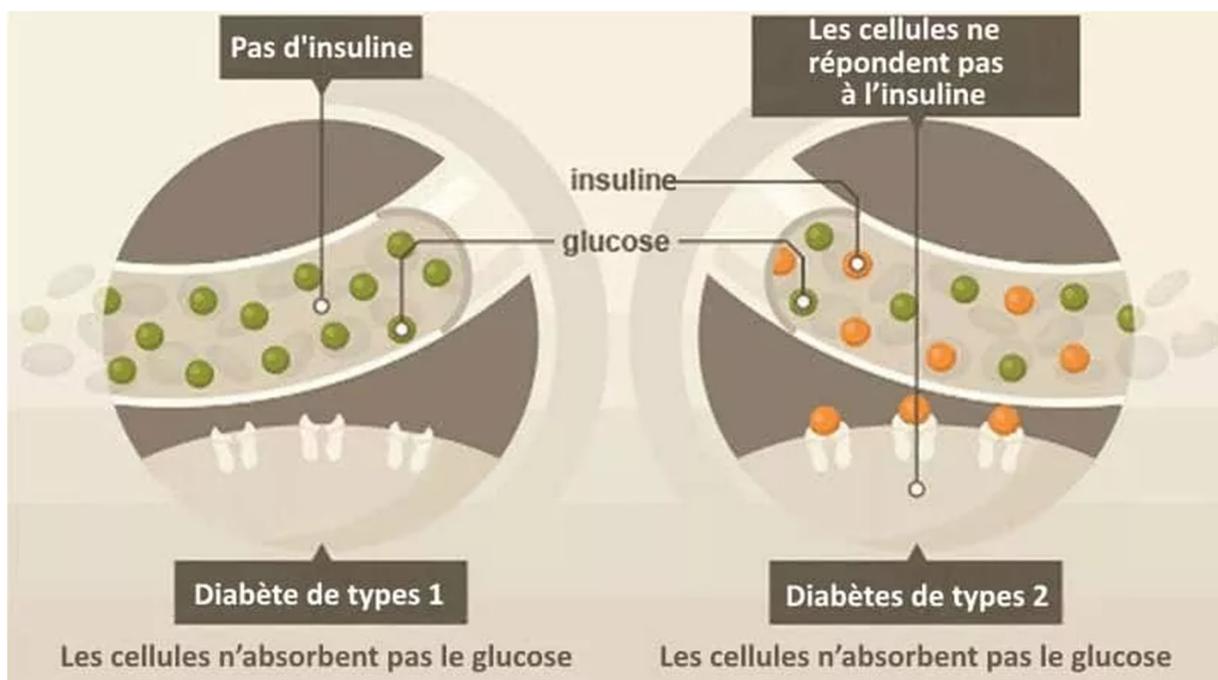
Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (91). L'insuline est une hormone qui régule la glycémie. En 2014, 8,5 % de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique.

Le diabète de type 1, diabète insulino-dépendant est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et nécessite une administration quotidienne de cette dernière.

Le diabète de type 2, diabète non insulino-dépendant résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme.

Il représente la majorité des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité.

Avec le temps, le diabète peut endommager le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs.



Crédit image 16 : <https://diabetnutrition.ch/>

Figure 34 : différences DT1 et DT2

Aujourd'hui, il apparaît que le CBD pourrait permettre de réguler le fonctionnement du pancréas. Selon certains experts, l'utilisation du CBD dans le cadre de la lutte contre le diabète de type 1 serait à l'origine d'une inhibition de la réponse auto-immune de la maladie (92). Ainsi, la quantité d'insuline à injecter est considérablement réduite.

Une étude de 2013 (93) sur 4 700 patients tous diabétiques a montré comme résultat que les consommateurs de CBD ont présenté une diminution de 17 % de leur taux de résistance à l'insuline. Cette découverte permet d'envisager des prises d'insuline moins fréquentes et importantes, si ce traitement est associé à l'utilisation de CBD, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1.

En agissant sur le système endocannabinoïde, le CBD régule l'appétit, le sommeil, l'anxiété, autant de facteurs qui ont une incidence sur le développement d'un diabète.

Enfin, d'après une étude, le CBD limite l'inflammation du foie. En bloquant les cytokines responsables de l'aggravation de l'inflammation, le CBD permet de protéger le foie et donc des effets indirects du diabète sur le long terme (94).

7. La place du CBD dans les cancers

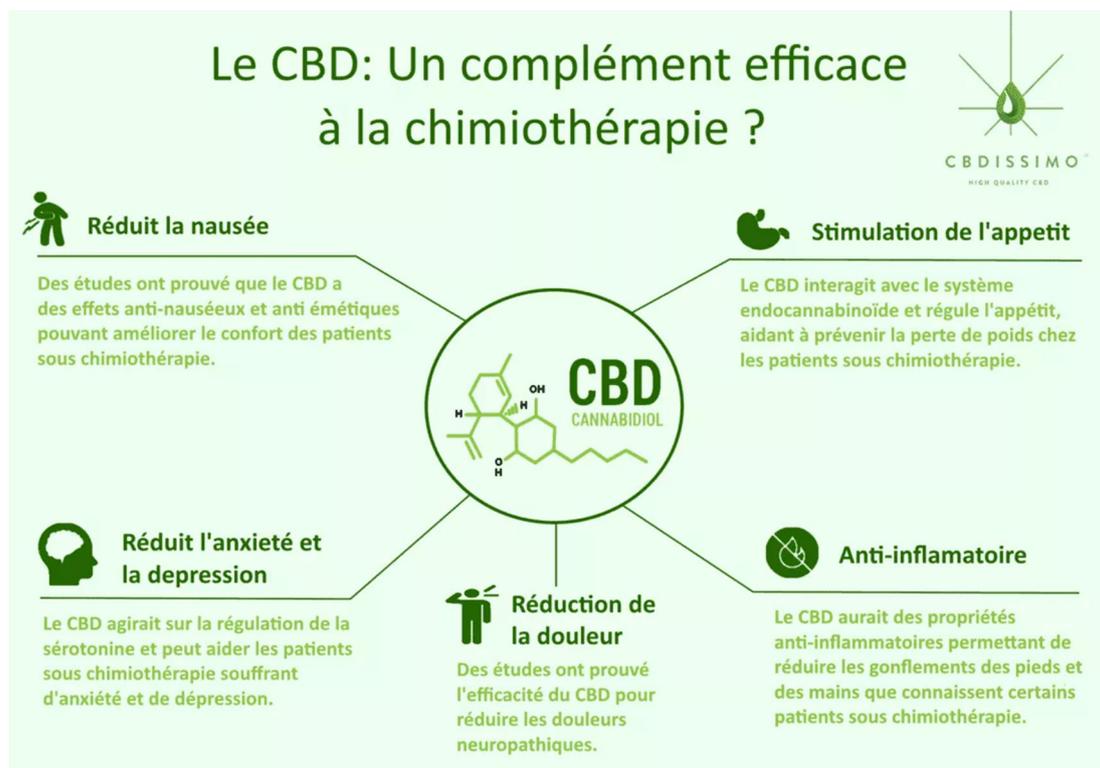
Le cancer se caractérise par une prolifération de cellules anormales au sein d'un tissu. Une cellule anormale, appelée cellule initiatrice, possède la capacité de se diviser indéfiniment, entraînant la formation d'un groupe de cellules connu sous le nom de tumeur. Ces cellules cancéreuses ont également la possibilité de se propager à d'autres parties du corps en créant des métastases. De nombreux articles scientifiques ont été publiés sur les cannabinoïdes et le cancer (95), un nombre important d'études précliniques viennent souligner l'intérêt des cannabinoïdes dans la prise en charge des cancers.

Les propriétés des cannabinoïdes recherchées sont celles qui vont venir soulager les effets indésirables de la chimiothérapie.

Il s'agit de lutter contre la douleur, les nausées, la perte de l'appétit et l'anxiété.

Aux États-Unis, la FDA a autorisé deux médicaments, le dronabinole et le nabilone (96), qui contiennent des cannabinoïdes, pour traiter les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie.

Dans les États où le cannabis médical est légal, les patients se voient généralement prescrire des produits à haute concentration de THC, combiné avec du CBD.



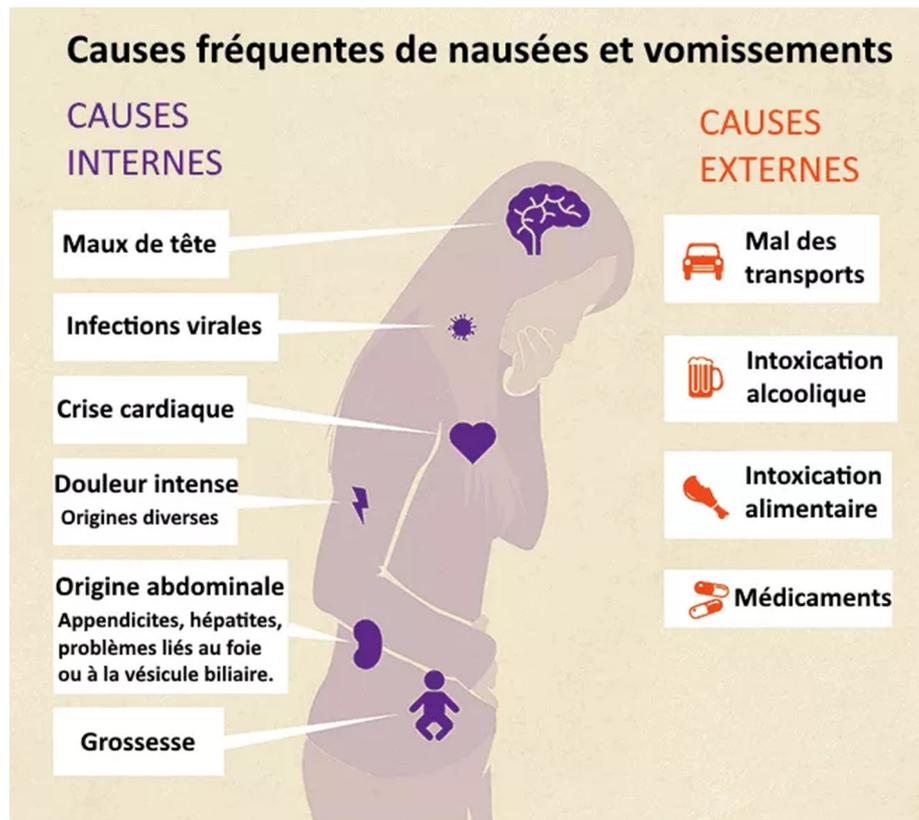
Crédit image 17 : <https://cbdissimo.com/>

Figure 35 : propriétés des cannabinoïdes en complément de la chimiothérapie

8. La place du CBD dans les nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont des mécanismes de défense de l'organisme visant à éviter l'ingestion ou la digestion de substances potentiellement dangereuses.

Cette réaction naturelle est fréquemment observée comme effet secondaire de différents médicaments, notamment ceux utilisés dans le traitement du cancer.



Crédit image 18 : <https://cbdissimo.com/>

Figure 36 : causes fréquentes de nausées et vomissements

Les effets du CBD sur les nausées sont multiples :

❖ Régulation de la sérotonine

Le CBD active les récepteurs de sérotonine et diminue sa sécrétion par le corps (97). C'est cette fonction régulatrice de la sérotonine libérée qui va permettre de bloquer les effets nauséux (98).

❖ Activation des récepteurs CB2

Les récepteurs du système endocannabinoïde CB2 sont largement répandus dans notre cerveau et notamment dans les régions impliquées dans la nausée telles que l'amygdale, le striatum, le cortex cérébral.

L'interaction du CBD avec ces récepteurs permet une régulation du système antiémétique (97).

❖ **Préservation de l'anandamide**

L'anandamide est un cannabinoïde endogène, stimulant la production des effets antiémétiques des récepteurs CB1. La prise de CBD permet de prolonger la durée de présence de l'anandamide tout en aidant à prévenir sa dégradation (99).

❖ **L'acide cannabidiolique : CBDA**

Chez l'animal, l'effet du Métoprocloramide, un traitement dans la prise en charge des nausées et vomissements a été renforcé par l'acide cannabidiolique : le CBDA (100).

9. La place du CBD dans les règles douloureuses et l'endométriose

A. Les règles douloureuses

Les règles douloureuses, également connues sous le nom de dysménorrhée, sont un symptôme courant chez les femmes en âge de procréer. On estime qu'environ 60 % des femmes souffrent de douleurs menstruelles, allant d'une douleur légère à sévère (101).

Bien que les symptômes provoqués par les règles douloureuses soient connus, les options pour les soulager restent jusqu'à présent assez limitées. Cependant, ces dernières années, le CBD émerge comme une nouvelle alternative pour la gestion de ces douleurs menstruelles.

❖ **Les causes des règles douloureuses**

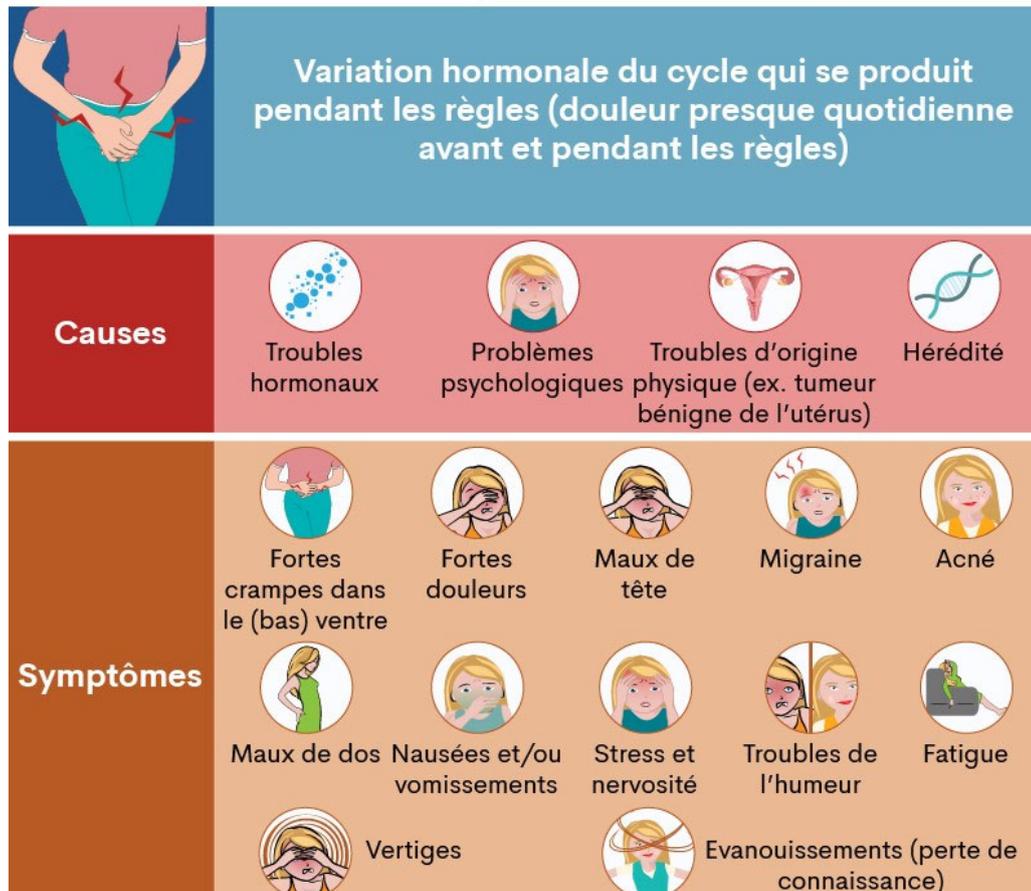
La dysménorrhée est un symptôme courant chez les femmes pendant leurs règles. Les douleurs menstruelles peuvent varier en intensité allant d'une légère gêne à des douleurs intenses.

Elles peuvent être causées par plusieurs facteurs notamment :

- Les contractions de l'utérus : l'utérus se contracte pour expulser le sang menstruel, à l'origine des douleurs menstruelles.
- Les fluctuations hormonales : les prostaglandines, substances chimiques produites par l'utérus, peuvent provoquer des crampes et des douleurs.
- Les maladies gynécologiques : l'endométriose, la fibromyalgie, et les infections pelviennes peuvent causer des douleurs menstruelles.
- Les troubles digestifs : les douleurs menstruelles peuvent parfois être associées à des troubles digestifs.

Mieux comprendre les

RÈGLES DOULOUREUSES (DYSMÉNORRÉE)



Crédit image 19 : <https://www.creapharma.ch/>

Figure 37 : causes et symptômes des dysménorrhées

❖ CBD : nouvelle thérapeutique pour la dysménorrhée

Si les anti-inflammatoires non stéroïdiens permettent de soulager les douleurs liées aux règles, ils peuvent présenter des effets secondaires chez certaines personnes lors d'une utilisation prolongée.

La prise de CBD offre une alternative efficace sans présenter sur le long terme des effets secondaires indésirables. Le CBD a montré son efficacité dans l'accompagnement de la prise en charge de la douleur.

▪ La réduction de l'inflammation

Les douleurs menstruelles sont souvent associées à un processus inflammatoire au niveau de l'utérus. Les contractions utérines provoquent des douleurs et des crampes, et dans certains cas, une augmentation de l'inflammation qui aggrave ces symptômes.

Cette inflammation peut être déclenchée par des prostaglandines, responsables de contractions utérines plus intenses et de douleurs plus prononcées pendant les règles.

Le CBD, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, se présente donc comme un atout majeur dans la lutte contre les inflammations à l'origine des règles douloureuses. En agissant sur ces processus inflammatoires, le CBD offre une nouvelle solution pour la prise en charge des douleurs menstruelles.

- **L'amélioration de la digestion**

Au cours des règles, certains symptômes tels que la constipation peut être observée. Cela s'explique par la proximité anatomique entre l'utérus et l'intestin. Le gonflement de l'utérus pendant les règles peut exercer une pression sur l'intestin, perturbant ainsi la motilité intestinale et entraînant des problèmes digestifs. Le CBD offre une solution intéressante car il a la capacité de réguler la motilité intestinale, ce qui peut aider à atténuer les épisodes de constipation (102). En régulant cette motilité, le CBD peut contribuer à rétablir un fonctionnement plus normal du système digestif pendant les règles, apportant ainsi un certain soulagement aux symptômes associés.

B. L'endométriose

L'endométriose est une maladie chronique qui affecte les femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par le développement d'un tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Elle est responsable de douleurs, saignements anormaux et peut mener à l'infertilité.

Le CBD agit de manière ciblée et présente une capacité à réduire les inflammations (103) et à atténuer les sensations de douleur lors de l'endométriose.

De plus, selon les études citées (104), le CBD permet de réduire la multiplication et la prolifération des cellules endothéliales, responsables des lésions. Ces résultats suggèrent que les cannabinoïdes pourraient potentiellement jouer un rôle bénéfique dans le traitement et la gestion des lésions endométriales.

Enfin, il a pu être observé que le CBD inhibe le processus de vascularisation (105) des lésions endométriales, réduisant dès lors l'intensité et la gravité des lésions.

10. CBD et COVID-19

Depuis le début de la pandémie en décembre 2019, de nombreuses pistes thérapeutiques ont été annoncées comme la solution miracle à la maladie.

Très peu d'études se sont intéressées à l'apport potentiel du CBD face à la crise du COVID-19. Une étude de l'université de Chicago vient souligner les bénéfices apportés par la prise de CBD face au coronavirus. En effet, elle porte sur la capacité du cannabidiol d'inhiber la réplication du SARS-CoV-2 et de favoriser la réponse immunitaire innée de l'hôte. Cette étude souligne que le CBD et son métabolite actif, le 7-OH-CBD, peut être un agent préventif potentiel aux premiers stades de l'infection (106).

Les chercheurs soulignent « Étonnamment, seulement 1,2 % des patients auxquels on a prescrit du CBD ont contracté le SRAS-CoV-2 alors que 12,2 % des patients appariés non cannabinoïdes ont été testés positifs. ($p = 0,009$) »

11. La place du CBD dans l'usage vétérinaire

Le CBD présente des indications contre la douleur, le stress, l'obésité, l'inflammation, l'arthrose et la récupération physique chez l'animal et en particulier chez le chien et le chat. La présence du système endocannabinoïde a été identifiée chez de nombreuses espèces animales (22).

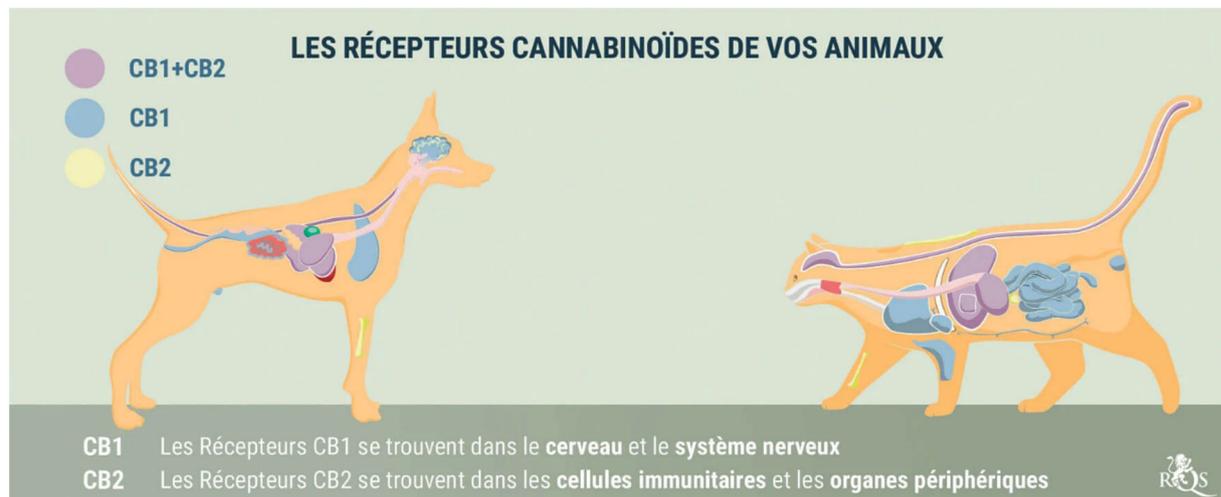


Figure 38 : système endocannabinoïde chez l'animal

À l'heure actuelle seules quelques études placent le CBD comme une avancée véritablement significative au niveau vétérinaire.

En 2018, une étude réalisée sur 16 chiens atteints d'arthrose et de douleurs articulaires a permis de montrer que les chiens traités par CBD ont présenté une réduction significative de la douleur (107).

Ensuite, une étude s'est intéressée à la fréquence des crises chez le chien atteint d'épilepsie idiopathique. Les chiens ont reçu soit 2,2 mg/kg de CBD sous forme d'huile, soit un placebo en plus de leur traitement antiépileptique pendant 12 semaines. À la fin de l'étude, deux chiens ont été retirés de l'étude pour cause d'ataxie mais les autres chiens traités par le CBD ont vu une réduction significative de plus de 50 % des crises par rapport au placebo (108).

Il est possible de trouver en officine des huiles de CBD pour chiens et chats afin d'apporter un confort de vie à l'animal de compagnie.

12. L'intérêt thérapeutique du CBD

En résumé, le CBD présente un certain nombre d'intérêts thérapeutiques potentiels et est utilisé pour traiter un large éventail de problèmes de santé.

Au cours des dernières années, il a suscité un intérêt croissant en tant que traitement potentiel pour une variété de problèmes de santé, notamment l'épilepsie, l'anxiété, la douleur chronique et l'inflammation.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son efficacité et ses effets à long terme, et pour établir des directives claires pour son utilisation médicale.

II. Principaux effets secondaires du CBD

Une analyse des recherches effectuées concernant le CBD a révélé, que ce composé est généralement « sans danger » pour les êtres humains et les animaux (109). Diverses études suggèrent que le CBD n'exerce pas d'influence sur les paramètres physiologiques corporels tels que la pression artérielle, le rythme cardiaque et la température corporelle. De plus, il ne semble pas impacter le fonctionnement du système gastro-intestinal ni perturber les capacités psychomotrices ou psychologiques (110). Dans les expériences cellulaires, le CBD a influencé le fonctionnement de certaines protéines qui jouent un rôle dans le développement normal du placenta (111). Ainsi, le CBD est déconseillé au cours de la grossesse.

III. Interactions du CBD avec d'autres médicaments

Le CBD est un composé métabolisé par le foie. Il inhibe le CYP2C19, CYP2D6, et le CYP3A4, enzymes responsables de la dégradation de certains médicaments (112). Ainsi, les médicaments présenteraient un effet plus marqué s'ils sont pris avec du CBD. Le CYP2C19 métabolise le Pantoprazole (anti-acide gastrique) et le Clobazam (anti-épileptique). Le CYP2D6 métabolise l'Oméprazole (anti-acide gastrique) et le Risperidone (neuroleptique).

D'autres médicaments comme le Ritonavir, la Clarithromycine, le Kétoconazole et l'Itraconazole inhibent le CYP3A4, pouvant ainsi ralentir la dégradation du CBD. D'autre part, d'autres médicaments comme le Phénobarbital, la Rifampicine, la Carbamazépine, et la Phénytoïne, potentialisent l'activité du CYP3A4, ainsi, le CBD se dégradera plus rapidement (113).

Au cours d'une étude (114), il a été mis en évidence une interaction entre la warfarine et le CBD. En effet, le CBD a permis de réduire la vitesse de dégradation de cet anti-coagulant, augmentant ainsi son effet et sa durée d'action.

Cinquième partie : PARLONS CBD !

I. Pourquoi cette étude ?

De toutes les informations précédentes ressort un constat sans appel : le CBD suscite un intérêt croissant ces dernières années en raison de ses propriétés potentielles. De nombreux produits à base de CBD sont de plus en plus disponibles, notamment dans les pharmacies.

Le CBD tend à occuper une place de plus en plus centrale dans la recherche de nouvelles thérapeutiques.

Cependant, il existe encore une certaine confusion et des incertitudes quant à l'utilisation du CBD à des fins médicales.

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mettre au point un questionnaire interrogeant la population française en général. Notre étude a été menée selon plusieurs objectifs :

- Connaître l'opinion des patients : l'étude permet de mieux cerner l'opinion générale concernant la place de plus en plus importante que le CBD tend à prendre.
- Comprendre les besoins des patients : l'étude permet de mieux comprendre les raisons pour lesquelles les patients choisissent d'utiliser du CBD, quels sont les types de produits à base de CBD les plus populaires, ainsi que les conditions médicales pour lesquelles ils l'utilisent.
- Analyser l'état de connaissances actuelles des patients sur le CBD : l'utilisation du CBD est encore relativement nouvelle, sa réglementation en constante évolution.

Le but de cette étude n'est pas d'émettre un jugement personnel, une opinion ou de prendre parti ou non sur la place du CBD en France. Il est ici question de faire un état des lieux des perceptions de la population en général.

II. Méthodologie

Avant sa mise en ligne, le questionnaire a été élaboré afin de s'assurer que toutes les questions posées soient parfaitement compréhensibles.

Afin de répondre au mieux à cette exigence, la mise en place du questionnaire s'est réalisée à travers l'outil Google Forms[®].

Afin d'obtenir une majorité de réponses, le questionnaire a été diffusé sur les réseaux sociaux : Facebook[®], Instagram[®]. De plus, le questionnaire a été distribué dans certaines officines afin de permettre une participation des personnes plus âgées.

Ce questionnaire (Annexe 1) est composé de 17 à 18 questions en fonction des réponses des personnes à certaines questions.

Dans ce questionnaire, nous avons utilisé différents types de questions :

- Les questions à choix multiples
- Les cases à cocher
- Les réponses libres

Le questionnaire est organisé en cinq sections :

1. Données démographiques : genre, catégorie d'âge, professions et catégories socio-professionnelles.
2. Connaissances générales sur le CBD
3. Avis général sur la place du CBD en officine : opinion, point de vue sur les effets potentiels du CBD.
4. Disponibilité du CBD à l'officine : prescription médicale, facilité d'accès
5. Utilisation ou non d'un produit à base de CBD : indication, lieu d'achat, effets ressentis

La durée de recueil des réponses au questionnaire a été fixée à 1 mois.

Toutes les réponses au questionnaire ont été incrémentées sur Excel[®] après extraction de Google Forms[®] afin de créer une base de données plus propice à l'analyse des données.

III. Résultats – Discussion

L'étude porte sur l'analyse des réponses au questionnaire d'une centaine de personnes.

1. Données démographiques

Tout d'abord, il s'agit de s'intéresser aux profils des répondants. Ce panel de répondants n'est pas forcément très représentatif des personnes se rendant fréquemment dans une officine dans la mesure où les répondants sont des personnes qui ont eu accès au questionnaire *via* les réseaux sociaux. Afin de pallier ce point, le questionnaire a été distribué dans certaines officines de quartiers et de centres commerciaux afin de toucher une population plus importante, qui se rend plus généralement à l'officine. De ce fait, ce questionnaire est particulièrement intéressant, car il a permis de cibler différents types de populations.

Les répondants du questionnaire sont en majorité des femmes (64 %), on retrouve une minorité d'hommes (36 %), et aucun ne se définit comme non-binaire.

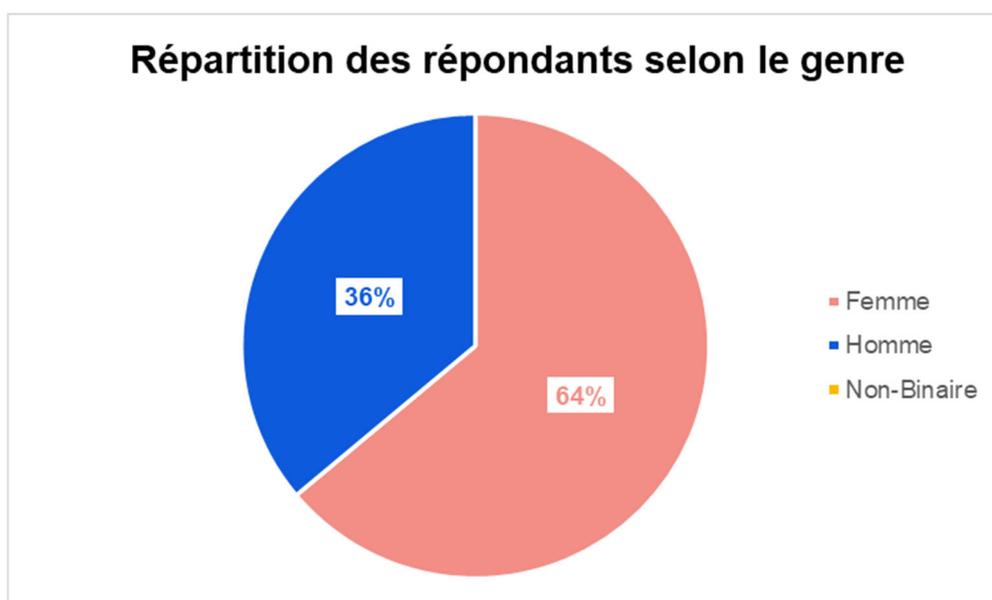


Figure 39 : Profil des répondants selon le genre

En ce qui concerne l'âge des répondants, plus de la moitié (56,5 %) ont entre 18-25 ans.

La deuxième tranche d'âge la plus représentée (21,3 %) est celle de 26-35 ans.

Ainsi, plus de $\frac{3}{4}$ des répondants ont entre 18 et 35 ans.

La tranche d'âge des personnes de 50 ans et plus est représentée à 15,7 %.

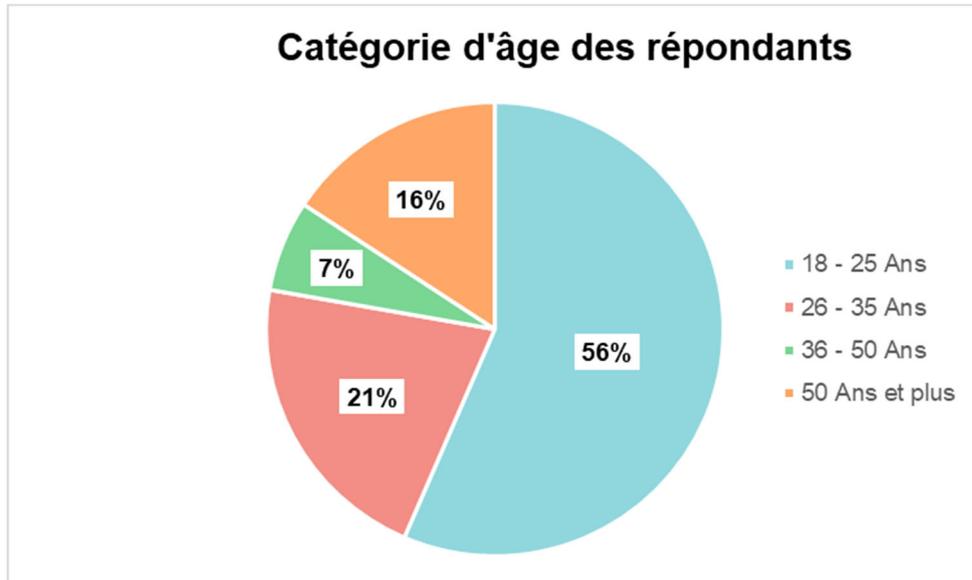


Figure 40 : profil des répondants selon leurs âges

L'analyse des profils en fonction du genre et de l'âge des répondants permet de souligner qu'une majorité de femmes entre 18-25 ans ont répondu à ce questionnaire.

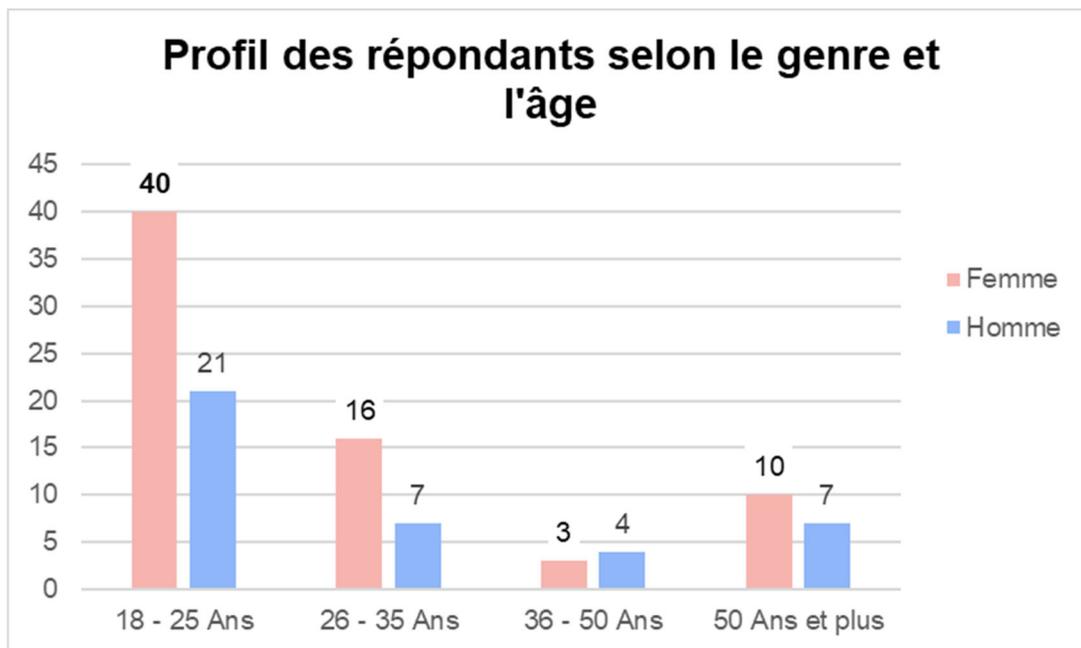


Figure 41 : profil des répondants selon l'âge et le genre

L'analyse de la catégorie socio-professionnelle indique qu'autant de professionnels de santé (50,9 %) ont répondu à ce questionnaire qu'une autre profession (40,1 %).

Les femmes répondantes étaient majoritairement des professionnels de santé (58 %) à la différence des hommes répondant exerçant plus généralement dans une catégorie socio-professionnelle différente (61,5 %).

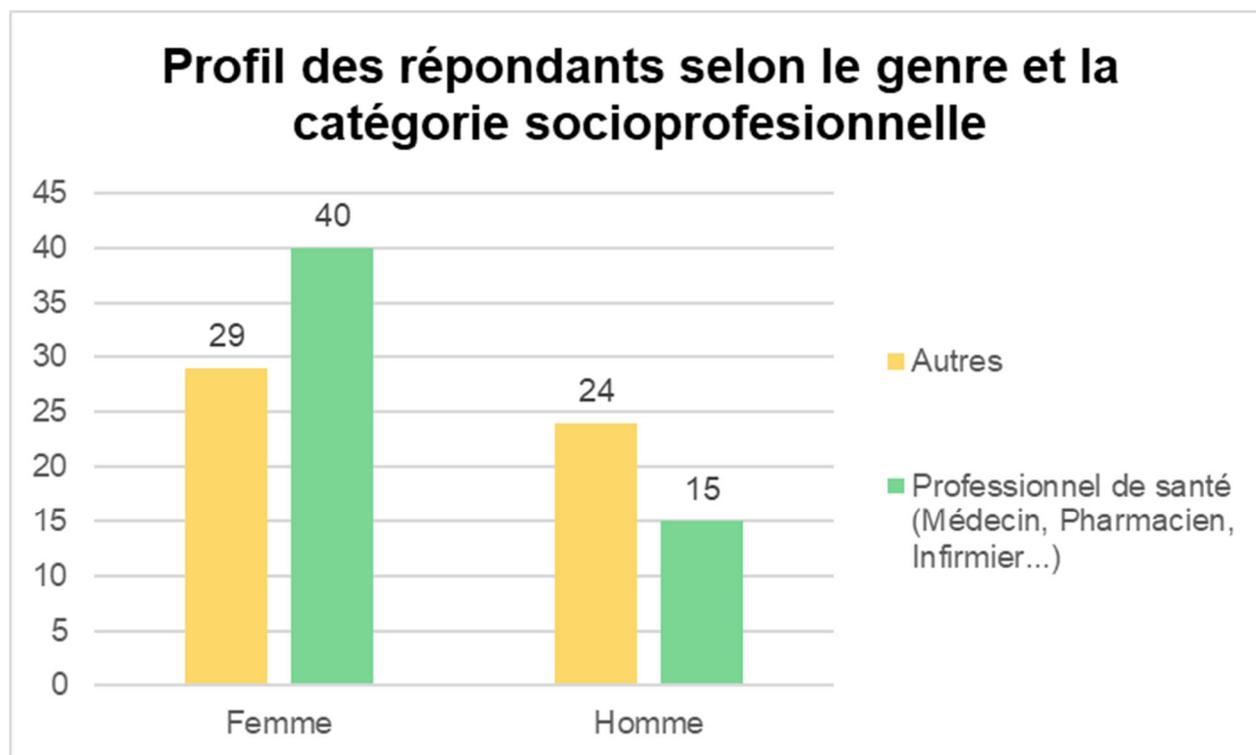


Figure 42 : genre et catégorie socioprofessionnelle des répondants

2. Connaissances générales sur le CBD

L'analogie entre le THC et le CBD est très présente dans la population. En effet, le CBD étant régulièrement qualifié de « drogue ».

Afin de connaître les connaissances générales des répondants, différentes questions ont été posées.

A. Avez-vous des connaissances concernant la réglementation actuelle du CBD en France ?

Pour la grande majorité des répondants, la réglementation française relative au CBD semble plutôt vague. 45 % n'ont aucune connaissance sur la réglementation actuellement en vigueur. 46 % ont une connaissance limitée, distinguant le THC du CBD, avec une connaissance de base du CBD. 9 % des répondants considèrent avoir une bonne connaissance du CBD, de son mécanisme d'action et de ses indications.

B. Comment estimez-vous le potentiel addictif du CBD ?

Comme expliqué précédemment, le CBD ne peut pas rendre dépendant (115).

Pour 50 % des personnes interrogées, le CBD présente un potentiel addictif. Pour l'autre moitié des répondants, le potentiel addictif du CBD est très faible voire inexistant.

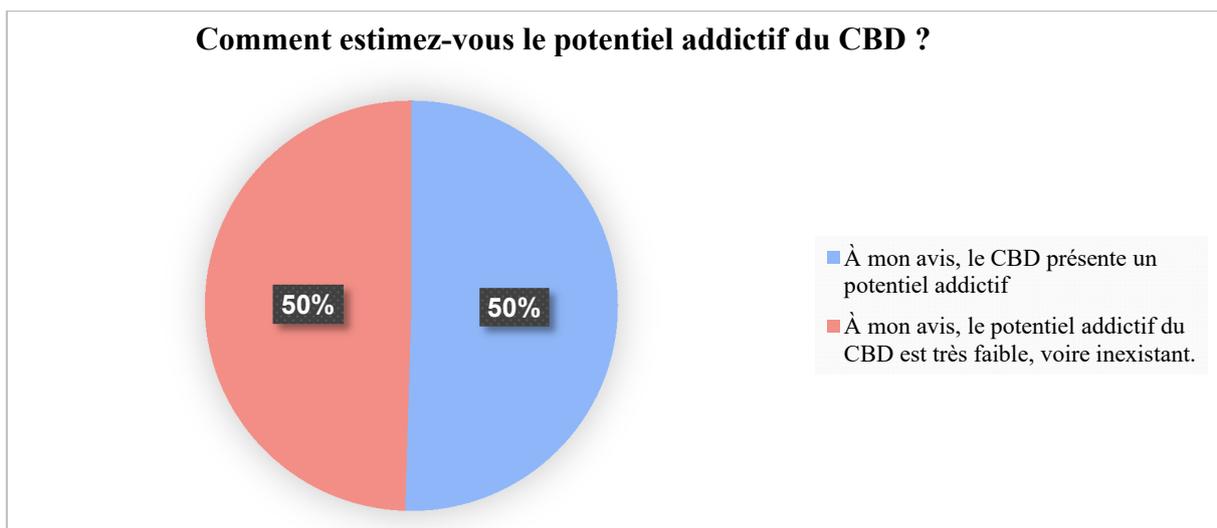


Figure 43 : Comment estimez-vous le potentiel addictif du CBD ?

3. Avis général sur la place du CBD en officine

Dans cette partie, nous nous intéressons à l'analyse des résultats relatifs à l'avis général sur la place du CBD en officine. Afin de connaître l'avis des répondants, plusieurs questions ont été posées.

A. Avez-vous une opinion favorable ou défavorable sur la place du CBD en officine ?

108 réponses ont été obtenues à cette question. Les résultats montrent qu'une majorité, soit 77 personnes ont une opinion plutôt favorable sur la place du CBD en officine (71,3 %). En revanche, 16 personnes expriment une opinion plutôt défavorable (14,8 %).

Enfin, 15 personnes ne préfèrent pas émettre leurs opinions (13,89 %).

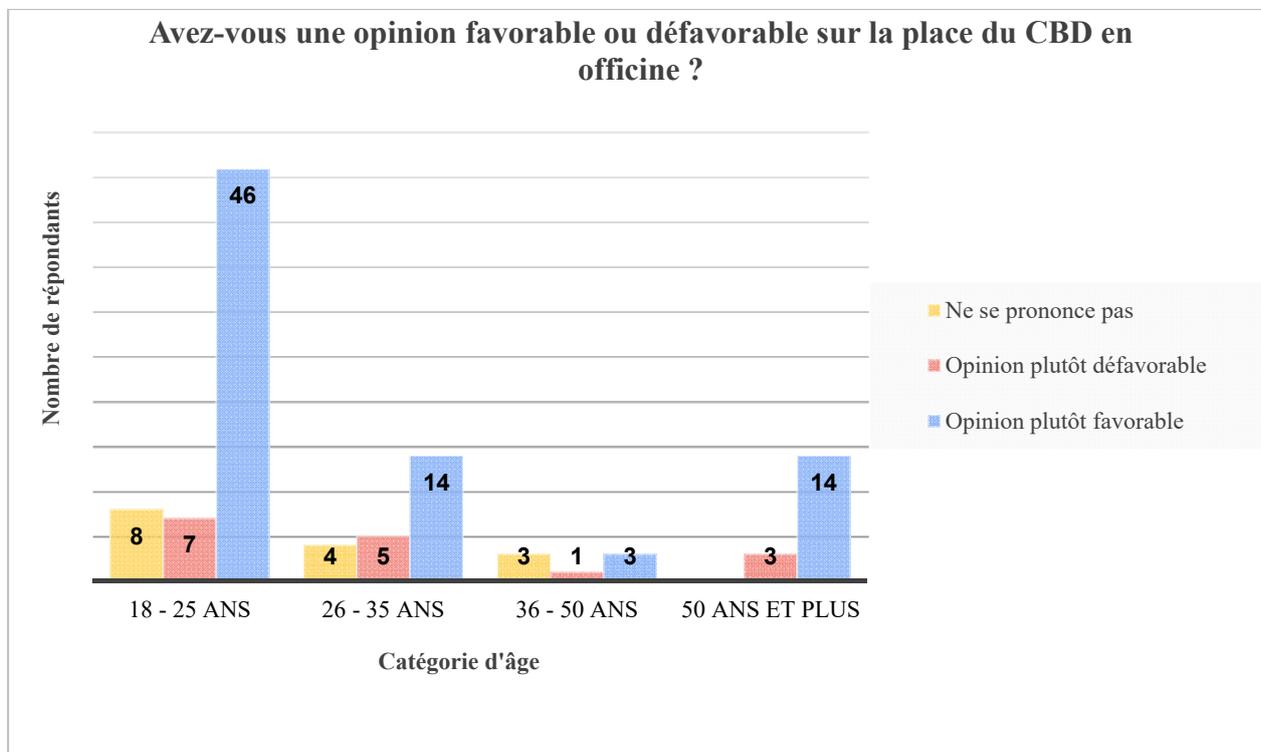


Figure 44 : Avez-vous une opinion favorable ou défavorable sur la place du CBD en officine ?

La place qu'occupe le CBD en officine est considéré comme quelque chose de favorable par une part importante des répondants.

B. Pensez-vous que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage ?

La recherche scientifique montre un intérêt grandissant envers le CBD. À cette question, 76 répondants sont favorables à un développement de la recherche sur le CBD (70,37 %). Au contraire, 11 répondants sont contre l'idée que la recherche soit financée davantage (10,19 %).

Quant à 21 répondants ils préfèrent ne pas se prononcer (19,45 %).

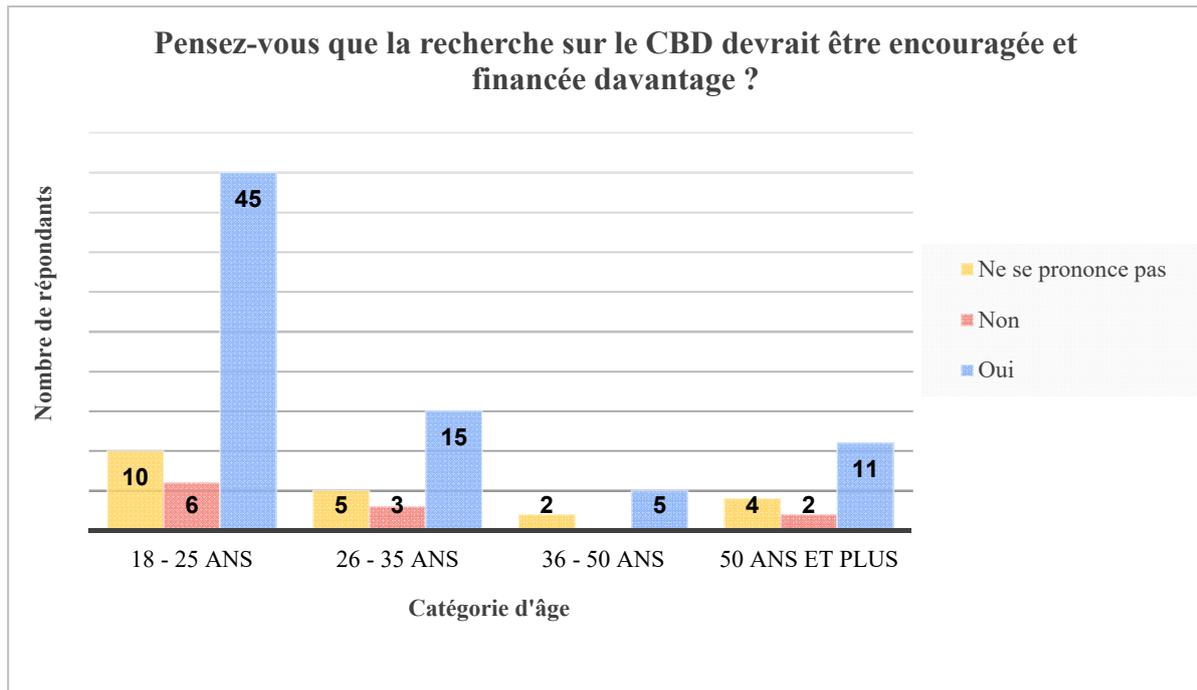


Figure 45 : Pensez-vous que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage ?

En conclusion, près de $\frac{3}{4}$ des 108 répondants pensent que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage.

C. Quel est votre point de vue sur les effets bénéfiques potentiels du CBD ?

Dans plusieurs indications, le CBD est associé à divers effets bénéfiques potentiels (116). 73 répondants considèrent que les effets bénéfiques potentiels associés au CBD sont intéressants (67,6 %). Selon eux, le CBD peut offrir des avantages à ceux qui en ont besoin comme l'ont démontré certaines études.

Tout de même, 35 répondants (32,4 %) restent sceptiques quant aux probables effets bénéfiques du CBD.

Selon eux, les effets peuvent varier d'une personne à une autre et des recherches supplémentaires sont nécessaires.

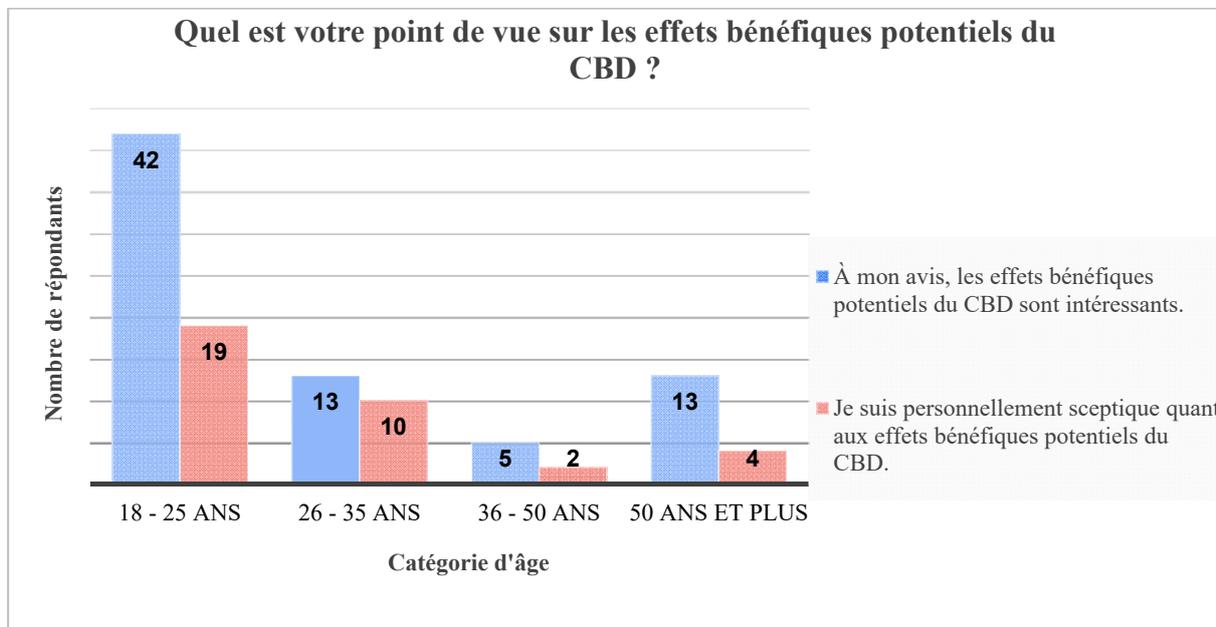


Figure 46 : Quel est votre point de vue sur les effets bénéfiques potentiels du CBD ?

Majoritairement, les répondants considèrent le CBD comme un composé potentiellement bénéfique.

4. Disponibilité du CBD à l'officine

La place du CBD a pris de l'ampleur au cours des deux dernières années. De plus en plus, les personnes en quête de conseils avisés et de garanties concernant la qualité des produits se tournent vers les pharmacies, qui occupent une place de plus en plus importante dans cette dynamique. Dans cette partie, nous nous intéressons à l'analyse des résultats concernant la disponibilité du CBD à l'officine.

A. Selon vous, le CBD devrait-il être disponible uniquement sur prescription médicale ou en vente libre ?

Les produits à base de CBD sont considérés comme des compléments alimentaires ou des produits cosmétiques. Ainsi, ils ne nécessitent pas de prescription médicale. À cette question, 58 répondants considèrent que le CBD devrait être disponible en vente libre (54 %).

50 répondants considèrent que le CBD devrait être disponible uniquement sur prescription médicale (46%).

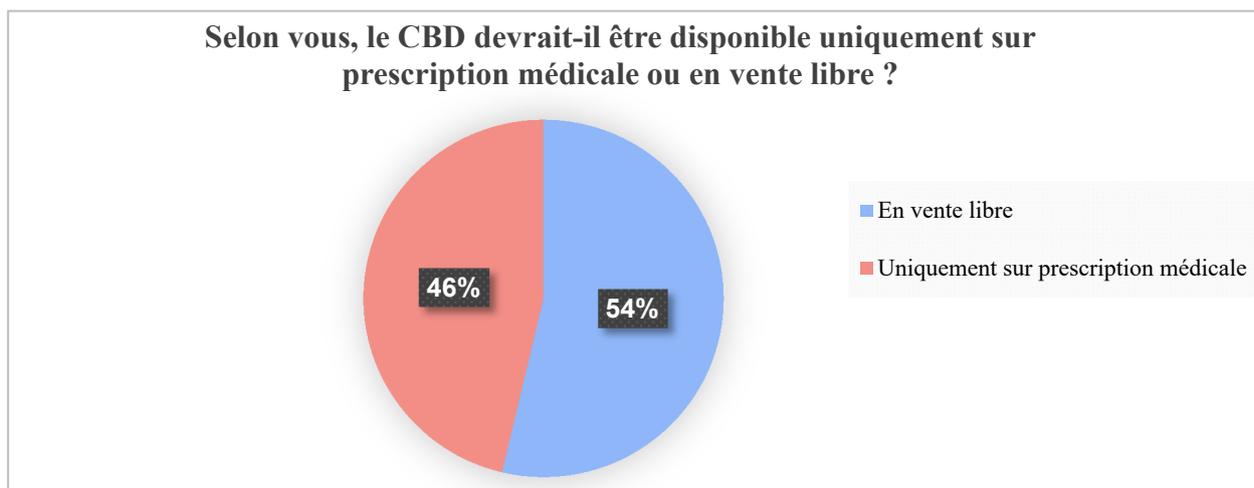


Figure 47 : Selon vous, le CBD devrait-il être disponible uniquement sur prescription médicale ou en vente libre ?

En conclusion, il est évident que le débat autour de la nécessité d'une prescription pour le CBD est complexe et nuancé. Les opinions divergent, avec une partie en faveur de la prescription et une autre contre.

B. Est-il facile de trouver des produits à base de CBD dans les officines de votre ville ?

Ici, nous nous intéressons à la facilité avec laquelle le CBD peut être obtenu en pharmacie. De plus en plus de produits à base de cannabidiol sont proposés par les laboratoires pour être référencés en officine. 71 répondants déclarent que leur pharmacie de proximité dispose de certaines références de produits à base de CBD (65,7 %).

Seuls 36 répondants ne disposent d'aucun produit à base de CBD au sein de leur pharmacie de proximité (33,3 %).

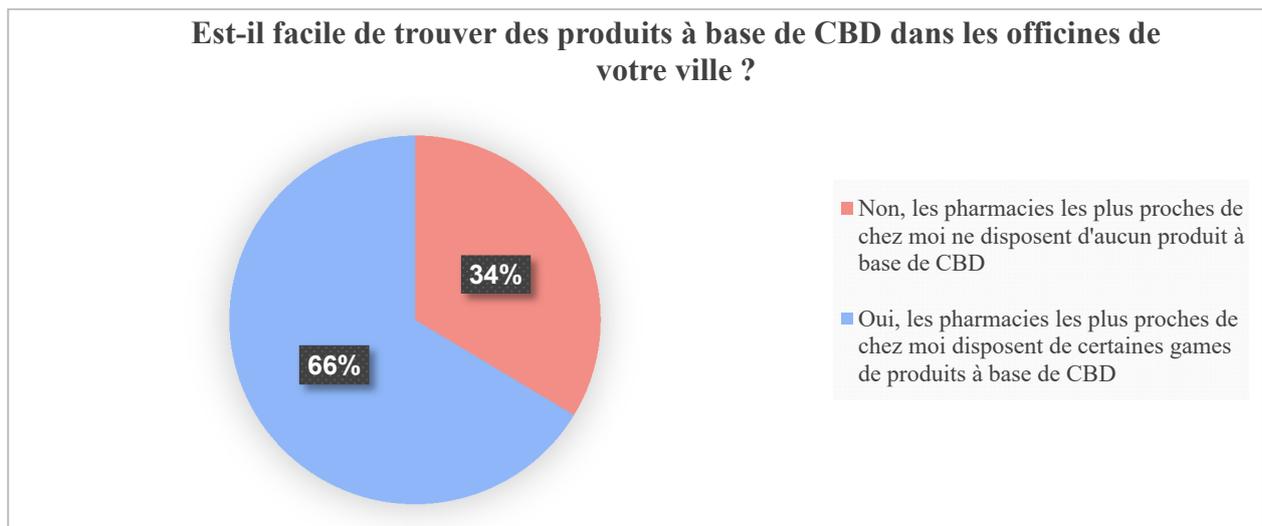


Figure 48 : Est-il facile de trouver des produits à base de CBD dans les officines de votre ville ?

C. Comment évaluez-vous la qualité et la sécurité des produits à base de CBD disponibles en officine ?

Sur 83 réponses obtenues, 88 % des répondants considèrent que la sécurité des produits à base de CBD est garantie par l'achat en officine. Pour 12 % des répondants, le manque d'information concernant le CBD, le manque d'études scientifiques à grande échelle et l'indisponibilité dans certaines pharmacies ne permettent pas de garantir la qualité et la sécurité de ces produits.

5. Utilisation ou non d'un produit à base de CBD

Dans cette section du questionnaire, nous nous sommes focalisés sur la question de savoir si les répondants ont déjà eu recours à des produits dérivés du CBD, ainsi qu'aux effets qu'ils ont pu ressentir à la suite d'une précédente utilisation.

A. Avez-vous déjà utilisé des produits à base de CBD (huile, capsule, crème, etc.) ?

Sur 108 répondants, 65 déclarent ne jamais avoir eu recours à un produit à base de CBD (60,2 %) et 43 répondants (39,8 %) témoignent d'une/plusieurs expérience (s) avec un/des produit (s) à base de CBD.

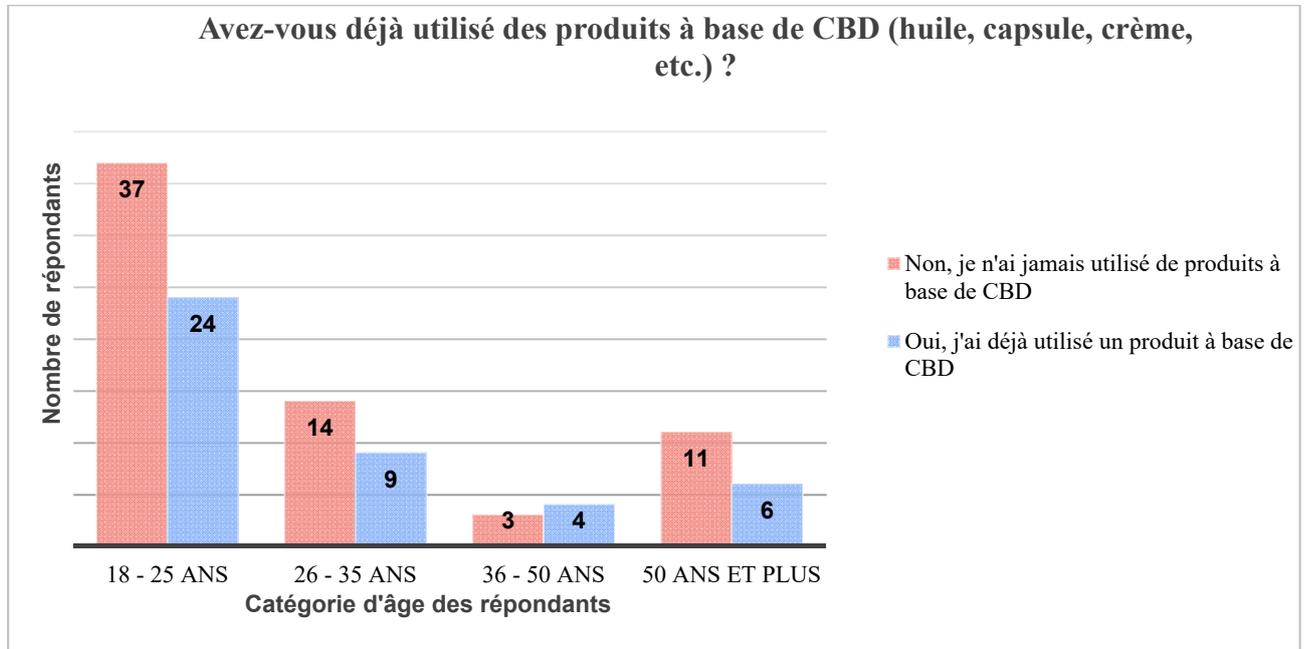


Figure 49 : Avez-vous déjà utilisé des produits à base de CBD ?

➤ Non, je n'ai jamais utilisé de produits à base de CBD

Sur 65 répondants, 53 se considèrent en bonne santé, ne nécessitant pas le besoin d'avoir recours à ce genre de produits. 6 répondants déclarent ne jamais avoir été conseillés sur ce genre de produits limitant ainsi leur utilisation. Enfin, 6 autres considèrent que ce sont des produits à risque, ne souhaitant pas les utiliser.

➤ Oui, j'ai déjà utilisé un produit à base de CBD

❖ Type de produit

La majorité des 43 participants qui ont déjà essayé le CBD ont principalement fait l'expérience de celui-ci sous forme d'huile ou de fleurs de CBD.

Quelle forme de produit à base de CBD avez-vous utilisée ?

43 réponses

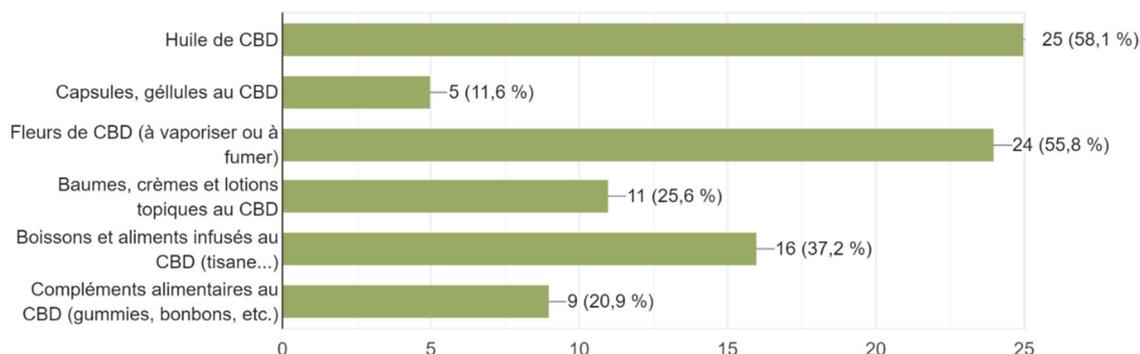


Figure 50 : Quelle forme de produit à base de CBD avez-vous utilisée ?

❖ Lieu de vente

La plupart ont obtenu les produits à base de CBD au sein d'un magasin spécialisé dans le CBD.

La pharmacie de ville n'étant utilisée que par 11 participants.

Quel est le point de vente que vous avez utilisé pour acheter vos produits à base de CBD ?

43 réponses

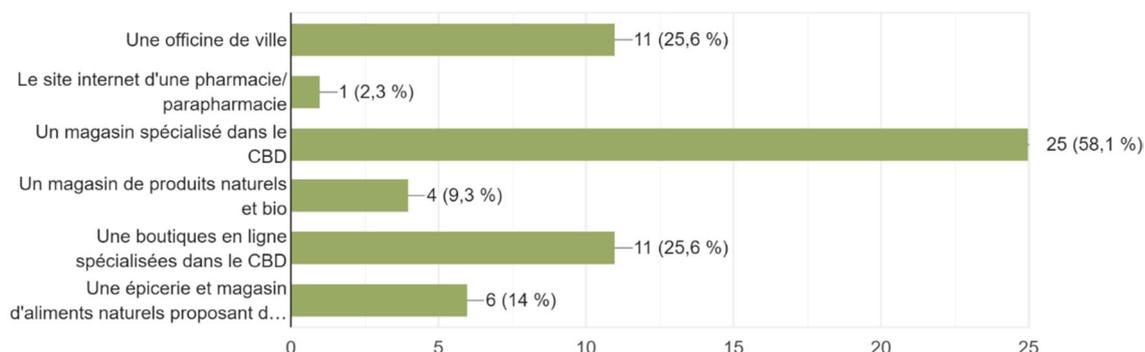


Figure 51 : Quel est le point de vente que vous avez utilisé pour acheter vos produits à base de CBD ?

❖ Effets positifs

La plus grande majorité des 43 personnes ayant expérimenté un produit à base de CBD témoignent d'un ou plusieurs effets positifs. En effet, 89 % des participants rapportent avoir éprouvé une sensation de relaxation et de détente.

Seulement 5 répondants sur 43 déclarent n'avoir ressenti aucun effet.

❖ Effets secondaires indésirables

Quatre participants signalent avoir éprouvé de la fatigue après avoir consommé l'un de ces produits. En conséquence, 91 % des individus n'ont rapporté aucun effet indésirable.

IV. Conclusion

Au moyen de ce questionnaire, différentes conclusions peuvent être tirées. Pour 60 % des répondants, le CBD a sa place en officine car il peut apporter des bénéfices à certains patients. Pour 37 % des personnes interrogées, le CBD représente un effet « de mode ». Selon eux, sa place en officine n'est que temporaire, sans remettre en doute ses potentiels effets bénéfiques. Enfin, pour 20 % des répondants, la place du CBD en officine doit être limitée. Ils estiment qu'il n'y a pas de preuve réelle d'avantages bénéfiques et remettent en question le caractère potentiellement addictif de ce composé.

L'opinion favorable à l'égard du CBD est significative, mais n'est pas majoritaire. Les résultats mettent en évidence qu'une proportion de 40 % des participants se prononce en faveur de l'utilisation de produits à base de CBD, bien que cela ne représente pas la majorité de l'échantillon. 30 % des répondants se montrent réticents à recommander l'utilisation de produits contenant du CBD.

Conclusion et perspectives

Cette thèse s'est intéressée au statut actuel et aux perspectives d'utilisation thérapeutique du CBD en officine. Les observations réalisées à travers cette étude ont mis en lumière un paysage complexe et évolutif entourant le CBD, tant sur le plan de son statut légal que ses applications médicales potentielles.

L'analyse des réglementations et des lois en vigueur a démontré la variabilité considérable d'un pays à l'autre en ce qui concerne la classification du CBD. Cette disparité reflète les défis posés par la nature émergente du CBD en tant qu'agent thérapeutique, ainsi que les divergences dans les approches réglementaires au niveau international. La dynamique entre les intérêts commerciaux, la recherche scientifique et la sécurité des patients a contribué à la complexité de cette question.

Par ailleurs, l'examen approfondi des études cliniques et des recherches scientifiques a révélé un ensemble de résultats prometteurs quant aux applications potentielles du CBD dans le domaine médical. Les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques du CBD ont suscité un intérêt croissant parmi la communauté médicale et les patients. Cependant, il apparaît comme nécessaire que des recherches supplémentaires, notamment des essais cliniques à grande échelle voient le jour pour valider de manière définitive ces résultats préliminaires.

La perception du CBD au sein de la profession pharmaceutique et parmi les patients varie également, comme le montrent les données issues de notre questionnaire. Certains professionnels de santé se montrent optimistes quant à l'intégration du CBD dans les pratiques officinales, tandis que d'autres soulignent la nécessité de prudence et d'informations adéquates pour garantir une utilisation sûre et efficace.

L'avenir du CBD en officine repose sur des collaborations continues entre les professionnels de santé, les chercheurs, et les patients afin de maximiser les avantages tout en minimisant les risques associés à son utilisation.

En conclusion, cette thèse a contribué à éclairer les multiples facettes du CBD en tant qu'élément thérapeutique potentiel en officine. Elle ouvre la porte à des discussions continues et à des investigations approfondies pour exploiter pleinement le potentiel du CBD dans le domaine de la santé et de la pharmacie.

DERHY Jonathan

Bibliographie

1. Li HL. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Econ Bot.* 1974;28(4):437-48.
2. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. *Presse Médicale Form.* 1 oct 2020;1(4):436-44.
3. The Development of Chinese Herbal Medicine and the Pen-ts'ao | *The American Journal of Chinese Medicine* [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0147291777000192>
4. Ingold FR, Sueur C, Kaplan CD. Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2015;173(5):453-9.
5. Naudon AS, Barroyer P. Cannabis médical, bilan d'étape de l'expérimentation française. *Actual Pharm.* 1 avr 2022;61(615):43-5.
6. Cannabis: from plant condemned by prejudice to one of the greatest therapeutic options of the century | *Journal of Human Growth and Development* [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://revistas.marilia.unesp.br/index.php/jhgd/article/view/9977>
7. R.N MLM. Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana. McFarland; 1997. 252 p.
8. Arveiller J. Le Cannabis en France au XIX^e siècle : une histoire médicale. *L'Évolution Psychiatr.* 1 juill 2013;78(3):451-84.
9. Pisanti S, Bifulco M. Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends Pharmacol Sci.* 14 janv 2017;38.
10. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharm Ther.* mars 2017;42(3):180-8.
11. Erickson PG. Deterrence and Deviance: The Example of Cannabis Prohibition. *J Crim Law Criminol* 1973-. 1976;67(2):222-32.
12. Pointeau-Lagadec E. L'action publique française en matière d'usage de cannabis. *Les fondements historiques d'un échec. Hypothèses.* 2016;19(1):121-32.
13. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish | *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01062a046>
14. Cannabis sativa and Cannabis indica versus "Sativa" and "Indica" | *SpringerLink* [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-54564-6_4
15. Paczesny M. Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation.

16. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD - Almeida - 2020 - Pharmacology Research & Perspectives - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.682>
17. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor - Laprairie - 2015 - British Journal of Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13250>
18. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro - Thomas - 2007 - British Journal of Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0707133>
19. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do - Mackie - 2008 - Journal of Neuroendocrinology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x>
20. Frontiers | A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01365/full>
21. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2477-82.
22. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* 1 janv 2004;20(1):45-53.
23. Que sont les cannabinoïdes ? Où trouve-t-on les cannabinoïdes ? | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/que-sont-les-cannabinoïdes-ou-trouve-t-les-cannabinoïdes>
24. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 1 sept 2006;58(3):389-462.
25. The cannabinoid system and immune modulation - Klein - 2003 - Journal of Leukocyte Biology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.0303101>
26. Unger JB, Vos RO, Wu JS, Hardaway K, Sarain AYL, Soto DW, et al. Locations of licensed and unlicensed cannabis retailers in California: A threat to health equity? *Prev Med Rep.* 1 sept 2020;19:101165.
27. Mead A. Legal and Regulatory Issues Governing Cannabis and Cannabis-Derived Products in the United States. *Front Plant Sci* [Internet]. 2019 [cité 27 janv 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00697>
28. Kaldy J. From Pot to Prescription: The Long, Strange Trip of Medical Marijuana. *Caring Ages.* 1 oct 2017;18(10):12.

29. Petersen PE. World Health Organization. Organisation Mondiale de la Sante. Community Dent Oral Epidemiol. déc 2003;31(6):471-471.
30. Rouchereau F. La Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes. Annu Fr Droit Int. 1988;34(1):601-17.
31. Borg G (2022). The economic impact of legalising cannabis : the Maltese context [Internet] [masterThesis]. University of Malta; 2022 [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.um.edu.mt/library/oar/handle/123456789/107649>
32. BFMTV [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Luxembourg: il est désormais légal de cultiver son propre cannabis. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/societe/luxembourg-il-est-desormais-legal-de-cultiver-son-propre-cannabis_AN-202307250427.html
33. Le cannabis bientôt légalisé en Allemagne [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2023/04/13/le-cannabis-bientot-legalise-en-allemande_6169379_3210.html
34. CNOP [Internet]. [cité 14 août 2023]. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD). Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-cbd>
35. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. Rev Neurol (Paris). 1 juin 2020;176(6):444-7.
36. Bourgeault G. Entre la liberté et la sécurité : une irréductible tension : analyse de quelques prises de position sur le cannabis et la loi. Drogue Santé Société [Internet]. 2004 [cité 26 mars 2023];2(2). Disponible sur: <https://www.erudit.org/en/journals/dss/2010-v9-n1-dss718/008540ar/>
37. What is new in the pathophysiology of acne, an overview - Dréno - 2017 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14374>
38. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions - Zouboulis - 2014 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12298>
39. Full article: The Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol (CBD) on Acne [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/JIR.S355489>
40. Ali EMM, Almagboul AZI, Khogali SME, Gergeir UMA. Antimicrobial Activity of *Cannabis sativa* L. 23 mars 2012 [cité 30 juill 2023];2012. Disponible sur: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=18123>
41. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Editions Indica; 2009. 217 p.

42. Norooznejhad AH, Norooznejhad F. Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Med Hypotheses*. févr 2017;99:15-8.
43. Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci*. févr 2007;45(2):87-92.
44. Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation - PubMed [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199042/>
45. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreacos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 août 2000;97(17):9561-6.
46. CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
47. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2006;45(1):50-2.
48. Bab I, Smoum R, Bradshaw H, Mechoulam R. Skeletal lipidomics: regulation of bone metabolism by fatty acid amide family. *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1441-6.
49. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, et al. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1905-13.
50. Idris AI, Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Canals M, Milligan G, Baker D, et al. Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. *Cell Metab*. août 2009;10(2):139-47.
51. Santé.fr [Internet]. 2019 [cité 31 juill 2023]. Société : stressés de plus en plus jeunes. Disponible sur: <https://www.sante.fr/societe-stresses-de-plus-en-plus-jeunes>
52. Regards croisés sur le cannabis. Editions Mardaga; 2010. 289 p.
53. Hampson AJ, Axelrod J, Grimaldi M. Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants [Internet]. US6630507B1, 2003 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US6630507B1/en>
54. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med*. 1 avr 2019;25(4):392-7.
55. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 janv 2011;25(1):121-30.

56. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. mai 2011;36(6):1219-26.
57. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 1 oct 2015;12(4):825-36.
58. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 août 2018;86:255-61.
59. Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, Patel S, Gorzalka BB, Gobbi G. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. *Trends Pharmacol Sci*. sept 2009;30(9):484-93.
60. Franck N. Clinique de la schizophrénie. *EMC - Psychiatr*. janv 2013;10(1):1-16.
61. Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M, Martínez-Pinilla E, Moreno E, et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology*. août 2013;71:282-91.
62. Obi-Nagata K, Temma Y, Hayashi-Takagi A. Synaptic functions and their disruption in schizophrenia: From clinical evidence to synaptic optogenetics in an animal model. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 10 mai 2019;95(5):179-97.
63. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. mars 2012;2(3):e94.
64. Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 8 nov 2019;9:2045125319881916.
65. Tajfel P, Gerche S, Huas D. La douleur en médecine générale. *Douleur Analgésie*. 1 mars 2002;15(1):71-9.
66. Bouhassira D. Définition et classification des douleurs neuropathiques. *Presse Médicale*. 1 févr 2008;37(2, Part 2):311-4.
67. Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. *Kinésithérapie Rev*. 1 juin 2017;17(186):44-55.
68. Kakpovi K, Fianyo E, Tagbor K, Doleagbenou A, Guinhouya H, Koffi-Tessio A, et al. PE.Lu-096 - Prévalence de la douleur neuropathique chez des patients souffrant de lomboradiculalgie commune en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). *Rev Rhum*. 1 nov 2016;83:A250.
69. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen – eine randomisierte kontrollierte Studie. *Wien Klin Wochenschr*. 1 juin 2006;118(11):327-35.

70. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors - PMC [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371734/>
71. Hegazy O, Platnick H. Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report. *Cureus*. 6 déc 2019;11(12):e6312.
72. Baker D, Pryce G. The endocannabinoid system and multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(23):2326-36.
73. Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Ben-Nun A, Coppola G, Vogel Z. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells. *J Neuroinflammation*. 15 mars 2015;12:52.
74. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. juin 2014;55(6):791-802.
75. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science - Baron - 2018 - Headache: The Journal of Head and Face Pain - Wiley Online Library [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13345>
76. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 juill 2016;1(1):154-65.
77. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*. 30 mai 2008;21(3):175-85.
78. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 1 févr 2016;35:41-4.
79. Ligue francophone belge contre l'épilepsie ASBL [Internet]. [cité 2 août 2023]. Que penser du cannabidiol (CBD) dans le traitement de l'épilepsie? Disponible sur: <https://ligueepilepsie.be/Que-penser-du-cannabidiol-CBD-dans-le-traitement-de-l-epilepsie.html>
80. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome | NEJM [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611618>
81. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 17 mai 2018;378(20):1888-97.
82. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzeo E, et al. ACS Publications. American Chemical Society; 2014 [cité 21 mars 2023]. Nonpsychotropic Plant Cannabinoids, Cannabidiol (CBD) and Cannabidiol (CBD), Activate and

Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels in Vitro: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cn5000524>

83. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, Filippis DD, et al. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. *PLOS ONE*. 5 déc 2011;6(12):e28668.
84. Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Delgado M, et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J Neuroinflammation*. 16 janv 2012;9(1):8.
85. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, Fernandes LS, Ferreira RS, Queiroz RHC, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP $^{+}$ -induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicol In Vitro*. 25 déc 2015;30(1, Part B):231-40.
86. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 nov 2014;28(11):1088-98.
87. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2(12):e93760.
88. Stanley CP, Hind WH, O'Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol*. févr 2013;75(2):313-22.
89. Wheal A, Cipriano M, Fowler C, Randall M, O'Sullivan S. Cannabidiol Improves Vasorelaxation in Zucker Diabetic Fatty Rats through Cyclooxygenase Activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 11 sept 2014;351.
90. Stanley CP, Hind WH, Tufarelli C, O'Sullivan SE. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. *Cardiovasc Res*. 1 sept 2015;107(4):568-78.
91. Goldenberg R, Punthakee Z. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Can J Diabetes*. 1 oct 2013;37:S369-72.
92. Lehmann C, Fisher NB, Tugwell B, Szczesniak A, Kelly M, Zhou J. Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;64(4):655-62.
93. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med*. 1 juill 2013;126(7):583-9.
94. L W, M Z, S R, M HN, R M, S S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity* [Internet]. mars 2006 [cité 2 août 2023];39(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698671/>

95. Cancers | Free Full-Text | Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3203?ref=healthdecider.com>
96. May MB, Glode AE. Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res.* 12 mai 2016;8:49-55.
97. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol.* 5 janv 2014;722:10.1016/j.ejphar.2013.09.068.
98. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. *Neuroreport.* 16 avr 2002;13(5):567-70.
99. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, et al. Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). *J Biol Chem.* 3 avr 2015;290(14):8711-21.
100. Rock EM, Parker LA. Chapter 72 - The Role of 5-HT1A Receptor, and Nausea and Vomiting Relief by Cannabidiol (CBD), Cannabidiolic Acid (CBDA), and Cannabigerol (CBG). In: Preedy VR, éditeur. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2017 [cité 3 août 2023]. p. 703-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007563000831>
101. IFOP [Internet]. [cité 3 août 2023]. Les Françaises, les coupes menstruelles et l'impact des règles sur leur vie. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/les-francaises-les-coupes-menstruelles-et-limpact-des-regles-sur-leur-vie/>
102. DiPatrizio NV. Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1 févr 2016;1(1):67-77.
103. Witkamp R, Meijerink J. The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mars 2014;17(2):130-8.
104. Cannabinoids and chronic pelvic pain in women: Focus on endometriosis - Ioana Marcu, Amy Gee, Becky Lynn, 2021 [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/22840265211011277>
105. Freimuth N, Ramer R, Hinz B. Antitumorigenic Effects of Cannabinoids beyond Apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 févr 2010;332(2):336-44.
106. van Breemen RB, Muchiri RN, Bates TA, Weinstein JB, Leier HC, Farley S, et al. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *J Nat Prod.* 28 janv 2022;85(1):176-84.
107. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain.* 1 sept 2020;161(9):2191-202.

108. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1 juin 2019;254(11):1301-8.
109. Machado Bergamaschi M, Helena Costa Queiroz R, Waldo Zuardi A, Alexandre S. Crippa J. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Curr Drug Saf.* 1 sept 2011;6(4):237-49.
110. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* déc 2017;2(1):139-54.
111. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, et al. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ.* 12 sept 2013;1:e153.
112. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 1 janv 2013;28(4):332-8.
113. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. *J Clin Med.* janv 2022;11(5):1154.
114. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(1):28-31.
115. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid Tolerance and Dependence. In: Pertwee RG, éditeur. *Cannabinoids* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [cité 14 août 2023]. p. 691-717. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_24
116. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential - White - 2019 - The Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.1387>

Table des illustrations

- Figure 1 : Shen-nung, père de la médecine chinoise et auteur de la première Pharmacopée chinoise
- Figure 2 : papyrus d'Ebers mentionnant l'utilisation de Cannabis
- Figure 3 : législation prohibitive aux Etats-Unis (11)
- Figure 4 : Classification APG – Angiospermes
- Figure 5 : Différentes espèces du genre Cannabis
- Figure 6 : Planche botanique Cannabis sativa par Otto Wilhelm Thomé dans "Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz", 1885,
- Figure 7 : Différences et Reconnaissance entre C. sativa mâle et femelle
- Figure 8 : Principaux composants chimiques de C. sativa
- Figure 9 : Classification des dix grands groupes de cannabinoïdes
- Figure 10 : Comparaison CBD/THC
- Figure 11 : Activité pharmacodynamique du CBD sur ses différents récepteurs
- Figure 12 : Répartition des récepteurs endocannabinoïdes dans le corps humain (24)
- Figure 13 : Mécanisme d'action du CBD sur le SEC
- Figure 14 : Situation sur la législation du cannabis aux Etats-Unis - Janvier 2023
- Figure 15 : Peines maximales encourues dans les Etats membres de l'Union européenne pour la possession de petites quantités de cannabis à usage personnel
- Figure 16 : Epidiolex®
- Figure 17 : Fleurs de CBD disponibles en pharmacie - Les Herbes de la Joie
- Figure 18 : Kit de Nébulisation pour CBD - CBD Pure Activ+
- Figure 19 : Gélules de CBD – Arkopharma
- Figure 20 : Modalités d'administration du CBD par voie sublinguale
- Figure 21 : Constitution d'une goutte d'huile de CBD
- Figure 22 : Les modes d'administration du CBD
- Figure 23 : Mécanisme de formation de l'acné
- Figure 24 : Crème pour l'acné à base de CBD
- Figure 25 : Histopathologie du psoriasis
- Figure 26 : crème CBD - Psoriasis
- Figure 27 : Sativex® - GW Pharmaceuticals
- Figure 28 : mécanisme et différences entre l'arthrite et l'arthrose
- Figure 29 : Propriétés antioxydantes du CBD

Figure 30 : Mécanisme d'action du CBD pour la prise en charge de la dépression

Figure 31 : Classification des différents types de douleurs

Figure 32 : mécanisme physiopathologique de la SEP

Figure 33 : mécanisme de l'hypertension

Figure 34 : différences DT1 et DT2

Figure 35 : propriétés des cannabinoïdes en complément de la chimiothérapie

Figure 36 : causes fréquentes de nausées et vomissements

Figure 37 : causes et symptômes des dysménorrhées

Figure 38 : système endocannabinoïde chez l'animal

Figure 39 : Profil des répondants selon le genre

Figure 40 : profil des répondants selon leurs âges

Figure 41 : profil des répondants selon l'âge et le genre

Figure 42 : genre et catégorie socioprofessionnelle des répondants

Figure 43 : Comment estimez-vous le potentiel addictif du CBD ?

Figure 44 : Avez-vous une opinion favorable ou défavorable sur la place du CBD en officine ?

Figure 45 : Pensez-vous que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage ?

Figure 46 : Quel est votre point de vue sur les effets bénéfiques potentiels du CBD ?

Figure 47 : Selon vous, le CBD devrait-il être disponible uniquement sur prescription médicale ou en vente libre ?

Figure 48 : Est-il facile de trouver des produits à base de CBD dans les officines de votre ville ?

Figure 49 : Avez-vous déjà utilisé des produits à base de CBD ?

Figure 50 : Quelle forme de produit à base de CBD avez-vous utilisée ?

Figure 51 : Quel est le point de vente que vous avez utilisé pour acheter vos produits à base de CBD ?

Liste des Annexes

Annexe 1 : Questionnaire sur le CBD	99
---	----

ANNEXE 1 : Questionnaire sur le CBD

Parlons CBD !

Le CBD est de plus en plus utilisé pour ses propriétés thérapeutiques, mais sa place reste encore mal définie.

En répondant à ce questionnaire, vous contribuez à une meilleure compréhension de l'utilisation de cette substance.

Participez à cette enquête pour partager votre expérience et votre opinion sur la place et l'utilisation du CBD en officine

* Indique une question obligatoire

1. **Genre**

Une seule réponse possible.

- Homme
- Femme
- Non-Binaire

2. **Catégorie d'âge**

Une seule réponse possible.

- 18 - 25 Ans
- 26 - 35 Ans
- 36 - 50 Ans
- 50 Ans et plus

Professions et catégories socioprofessionnelles

Une seule réponse possible.

- Professionnel de santé (Médecin, Pharmacien, Infirmier...)
- Autres
- Ne se prononce pas

1. Avez-vous une opinion favorable ou défavorable sur la place du CBD en officine ?

Une seule réponse possible.

- Opinion plutôt favorable
- Opinion plutôt défavorable
- Ne se prononce pas

2. Selon vous, le CBD devrait-il être disponible uniquement sur prescription médicale ou en vente libre ?

Une seule réponse possible.

- Uniquement sur prescription médicale
- En vente libre

3. Quelle est votre opinion sur la réglementation actuelle concernant le CBD en France ? Avez-vous des connaissances à ce sujet ?

4. Pensez-vous que la recherche sur le CBD devrait être encouragée et financée davantage ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

5. Quel est votre point de vue sur les effets bénéfiques potentiels du CBD ?

Une seule réponse possible.

- Je suis personnellement sceptique quant aux effets bénéfiques potentiels du CBD. Les effets du CBD peuvent varier d'une personne à l'autre et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son potentiel thérapeutique.
- À mon avis, les effets bénéfiques potentiels du CBD sont intéressants. Il peut offrir des avantages à ceux qui en ont besoin comme l'ont démontré certaines études.

6. Comment estimez-vous le potentiel addictif du CBD ?

Une seule réponse possible.

- À mon avis, le potentiel addictif du CBD est très faible, voire inexistant.
- À mon avis, le CBD présente un potentiel addictif

7. Est-il facile de trouver des produits à base de CBD dans les officines de votre ville ?

Une seule réponse possible.

Non, les pharmacies les plus proches de chez moi ne disposent d'aucun produit à base de CBD

Oui, les pharmacies les plus proches de chez moi disposent de certaines gammes de produits à base de CBD

8. Avez-vous déjà utilisé des produits à base de CBD (huile, capsule, crème, etc.) ? *

Une seule réponse possible.

Oui, j'ai déjà utilisé un produit à base de CBD *Passer à la question 13*

Non, je n'ai jamais utilisé de produits à base de CBD *Passer à la question 12*

Non, je n'ai jamais utilisé de produits à base de CBD

Pour quelles raisons n'avez-vous jamais utilisés de produits à base de CBD ?

Passer à la question 17

Oui, j'ai déjà utilisé un produit à base de CBD

Quelle forme de produit à base de CBD avez-vous utilisée ?

Plusieurs réponses possibles.

- Huile de CBD
- Capsules, gélules au CBD
- Fleurs de CBD (à vaporiser ou à fumer)
- Baumes, crèmes et lotions topiques au CBD
- Boissons et aliments infusés au CBD (tisane...)
- Compléments alimentaires au CBD (gummies, bonbons, etc.)

Quel est le point de vente que vous avez utilisé pour acheter vos produits à base de CBD ?

Plusieurs réponses possibles.

- Une officine de ville
- Le site internet d'une pharmacie/parapharmacie
- Un magasin spécialisé dans le CBD
- Un magasin de produits naturels et bio
- Une boutiques en ligne spécialisées dans le CBD
- Une épicerie et magasin d'aliments naturels proposant des produits infusés au CBD

Avez-vous ressenti des effets positifs en utilisant des produits à base de CBD ? Si oui, lesquels ?

Avez-vous ressenti des effets secondaires indésirables lors de l'utilisation de produits à base de CBD ? Si oui, lesquels ?

Passer à la question 17

9. Comment évaluez-vous la qualité et la sécurité des produits à base de CBD disponibles en officine ?

10. Recommanderiez-vous l'utilisation de produits à base de CBD à votre entourage ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

11. Selon vous, la place du CBD en officine représente ?

Plusieurs réponses possibles.

- Pour moi, le CBD représente un effet "de mode"
 - Pour moi, la place du CBD en officine doit être limitée.
 - Pour moi, le CBD a sa place en officine car il peut apporter des bénéfices à certains patients
-

Google Forms

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

