



HAL
open science

Pharmacologie sociale du cannabidiol

Julie Bagnolati

► **To cite this version:**

Julie Bagnolati. Pharmacologie sociale du cannabidiol. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04543657

HAL Id: dumas-04543657

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04543657>

Submitted on 12 Apr 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

PHARMACOLOGIE SOCIALE DU CANNABIDIOL

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 29/03/2024

Par Mme Julie BAGNOLATI

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Dr Marie FAURE-JOYEUX

Membres :

M. le Dr Bruno REVOL (directeur de thèse)

Mme le Dr Annabelle GÈZE (tutrice universitaire)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÏT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÏT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude envers les personnes exceptionnelles qui ont éclairé mon parcours académique.

À mon grand-père, Pierre, ma grand-mère, Hélène, et mon oncle, je souhaite exprimer ma reconnaissance pour m'avoir hébergée et soutenue, particulièrement lors de ma première année d'études. Même si cette période a été marquée par des moments laborieux, je garde un souvenir empreint de gratitude pour votre soutien inébranlable.

Un immense merci à ma tante Chrystèle et à Jean-Marie pour leur accueil chaleureux et leur bonne humeur constante. Leur maison a été un refuge joyeux pendant cette deuxième PACES qui a été victorieuse, en grande partie grâce à eux.

À mon père et à ma belle-mère, malgré la distance qui nous séparait, votre soutien a été une source constante de motivation.

Je tiens à saluer Bruno, mon directeur de thèse, pour sa coolitude et son rôle déterminant dans ma vie professionnelle. Grâce à lui, j'ai eu l'opportunité de rejoindre l'équipe du CRPV de Grenoble et de rédiger par la suite cette Thèse. Bruno a été un grand levier pour ma carrière, et je le remercie infiniment pour sa confiance.

Une pensée aussi aux autres membres et anciens membres du CRPV qui ont contribué à ma réussite : Michel, Jean-Luc, Nathalie, Charles, Marion, Justine et Alicia.

Un grand merci à mes professeurs, en particulier Mme Annabelle Gèze, pour son enseignement approfondi en tant que directrice de filière industrielle et tutrice universitaire de thèse. Je remercie également Mme Marie Faure-Joyeux pour son enseignement et pour son rôle de présidente de jury.

Enfin je souhaiterais remercier Léa ainsi que Perrine, Yasmine, Florine, Arlane, Lisa, Amaryllis, Martin, et Marvin sans qui ces années d'études n'auraient pas été les mêmes.

AVANT-PROPOS

En tant que candidate à la thèse d'exercice de pharmacie à l'Université Grenoble Alpes et titulaire d'un Master 2 en Pharmacovigilance et sécurité sanitaire délivré par l'Université Paris Cité, c'est avec fierté que je présente ce travail qui porte sur la pharmacologie sociale du CBD.

Dans le cadre de la rédaction de cette thèse, j'ai eu l'opportunité de collaborer à la rédaction d'un article scientifique, paru dans le journal *Therapies*, intitulé : “Cannabidiol (CBD): confronting consumers’ expectations of therapeutic benefits with pharmacological reality.” Cet article résulte d'un travail impliquant le Dr. Bruno Revol, pharmacien au Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance de Grenoble, le Pr. Joëlle Micallef, médecin du Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance de Marseille, le Dr. Emilie Jouanjus, pharmacienne travaillant au Centre d'Addictovigilance de Toulouse, et moi-même. Ce projet de thèse s'intéresse au cannabidiol, dans un contexte de légalisation récente et d'augmentation significative de sa présence sur le marché depuis les années 2020, malgré un cadre juridique flou et des incertitudes quant à son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Ce projet de thèse représente une étape importante dans ma carrière académique et professionnelle et je suis ravie d'avoir pu le mettre au service d'un sujet d'actualité. J'espère que mon travail contribuera à éclairer les débats entourant l'utilisation du CBD, ainsi qu'à promouvoir une meilleure compréhension de sa pharmacologie et donc de sa sécurité.

TABLE DES MATIÈRES

1 La pharmacologie sociale.....	14
1.1. Définition.....	14
1.2. Pourquoi intégrer la sociologie dans le champ de la pharmacologie ?.....	15
1.3. Les acteurs et thèmes de la pharmacologie sociale.....	16
2 Le cannabidiol.....	18
1.4. Pharmacologie du cannabidiol.....	18
1.5. Évolution de la réglementation du CBD dans le monde.....	20
1.6. Qui sont les consommateurs de CBD en France ?.....	23
3 CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA PUBLICATION.....	24
4 LA PUBLICATION.....	26
1. Introduction.....	28
2. History and current status of CBD products in Europe.....	29
3. An overview of consumer expectations of CBD.....	31
4. Current scientific evidence.....	33
5. Conclusion.....	37
5 DISCUSSION.....	46

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma des déterminants sociaux de la santé selon le CDC[7].....	15
Figure 2: Schéma des thèmes et acteurs de la pharmacologie sociale ainsi que des facteurs les influençant.....	18
Figure 3: Molécule de cannabidiol[18].....	19
Figure 4: An overview of the social pharmacology of CBD.....	33
Figure 5: An overview of the main known targets of CBD.	34

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CBD : Cannabidiol

CDC : Center for Disease Control

CJUE : Cour de Justice de l'Union Européenne

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

FDA : Food and Drug Administration

HHC : Hexahydrocannabinol

HHCO : HHC-acétate

HHCP : hexahydrocannabinophorol

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SD : Syndrome de Dravet

SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut

THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol

GLOSSAIRE

Affinité : L'affinité désigne la force de liaison ou l'attraction entre un médicament et sa cible pharmacologique.

Auto-administré : Auto-administré, dans le cadre d'un questionnaire, signifie que celui-ci est réalisé sans supervision.

Automédication : L'automédication désigne le fait pour un individu d'utiliser des médicaments sans ordonnance ou sans supervision médicale pour traiter ses propres symptômes ou affections.

Bad Trip : Le Bad Trip est un terme anglophone qui signifie littéralement "mauvais voyage". Il est utilisé pour désigner une expérience négative suite à l'usage de produits psychoactifs.

Balance Bénéfice-Risque : La balance bénéfice-risque est l'évaluation comparative des bénéfices attendus d'un traitement ou d'un médicament par rapport aux risques potentiels associés à son utilisation.

Cannabis Médical : Le cannabis médical est l'utilisation de composés dérivés du cannabis, tels que le tétrahydrocannabinol (THC) ou le cannabidiol (CBD), à des fins médicales.

Cible Pharmacologique : La cible pharmacologique est la molécule, le récepteur, l'enzyme ou le processus biologique sur lequel agit un médicament pour produire son effet thérapeutique.

Coffee Shops : Les coffee shops sont des établissements situés aux Pays-Bas, où la vente et la consommation de cannabis à usage récréatif sont tolérées dans un cadre réglementé. En France, ce terme est également utilisé pour désigner les établissements destinés à vendre des produits dérivés du chanvre.

Crise Démographique : Une crise démographique est une situation où les caractéristiques démographiques d'une population posent des défis socio-économiques.

Cytochrome : Un cytochrome est une protéine qui participe à de nombreuses réactions biochimiques, notamment au métabolisme des médicaments dans le foie.

Demi-vie d'élimination : La demi-vie d'élimination est le temps nécessaire pour réduire de moitié la concentration d'un médicament dans le sang ou dans l'organisme après son administration.

Dispensation : La dispensation est l'acte par lequel un pharmacien délivre un médicament conformément à une prescription médicale ou à une autorisation légale.

Dysménorrhée : La dysménorrhée est un terme médical désignant des douleurs associées aux règles chez la femme, en particulier les crampes abdominales et douleurs pelviennes.

Enzyme : Une enzyme est une protéine qui catalyse des réactions chimiques sans être consommée dans le processus.

Facteurs Sociaux : Les facteurs sociaux sont des éléments, tels que la culture, l'éducation, le statut socio-économique, l'environnement social, qui influencent la santé et le bien-être des individus.

Food and Drug Administration (FDA) : La Food and Drug Administration est l'agence du gouvernement des États-Unis chargée de réglementer et de superviser la sécurité des aliments, des médicaments, des cosmétiques, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, et d'autres produits de santé.

Inhibiteur : Un inhibiteur est une substance qui réduit ou bloque l'activité d'une enzyme ou d'un récepteur spécifique dans l'organisme.

Interaction Médicamenteuse : Une interaction médicamenteuse se produit lorsque l'effet d'un médicament est modifié par la présence d'un autre médicament, d'un aliment, d'une boisson, ou d'une substance dans l'organisme.

Lipophile : Lipophile est un qualificatif signifiant qu'une molécule a une affinité pour les graisses ou les lipides, ce qui peut influencer sa distribution et sa solubilité dans les tissus adipeux.

Médecine Personnalisée : La médecine personnalisée est une approche médicale qui utilise des informations génétiques, moléculaires, et environnementales pour adapter les traitements et les interventions médicales aux caractéristiques individuelles de chaque patient.

Médecines Alternatives : Les médecines alternatives sont des approches de traitement qui diffèrent des pratiques médicales conventionnelles, souvent basées sur des traditions culturelles, des pratiques ancestrales, ou des concepts de santé holistique.

Méthode des Quotas : La méthode des quotas est une technique qui consiste à attribuer des quotas à différents groupes de population pour garantir une représentation équilibrée dans un échantillon.

Narcotourisme : Le narcotourisme est le fait de voyager dans un pays ou une région pour avoir accès à des drogues illicites ou à des substances contrôlées, souvent à visée récréative.

Niveau socio-culturel : Le niveau socio-culturel désigne le statut social et le degré de développement culturel d'un individu ou d'une communauté, comprenant des éléments tels que l'éducation, le revenu, l'emploi, et les normes culturelles.

Pharmacologie : La pharmacologie est la branche de la science qui étudie les effets des médicaments sur les organismes vivants, ainsi que les mécanismes d'action, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, et les interactions médicamenteuses.

Prescription : Une prescription est une directive écrite d'un professionnel de la santé autorisé pour la délivrance et l'utilisation d'un médicament ou d'un traitement spécifique.

Produits de santé : Les produits de santé englobent tous les produits utilisés dans un contexte médical.

Récepteur : Un récepteur est une structure cellulaire à laquelle se lie une substance chimique spécifique, telle qu'un neurotransmetteur ou un médicament, déclenchant une réponse biologique dans la cellule.

Stupéfiant : Stupéfiant est un terme juridique désignant les substances psychoactives interdites répertoriées sur une liste spécifique.

Substance Active : La substance active est la composante d'un médicament qui exerce l'effet thérapeutique recherché. Elle est responsable des effets pharmacologiques du médicament.

Substrat : Un substrat est une substance sur laquelle agit une enzyme pour catalyser une réaction chimique spécifique.

Tissu Adipeux : Le tissu adipeux est un type de tissu conjonctif spécialisé dans le stockage des graisses dans l'organisme.

Voies Métaboliques : Les voies métaboliques sont des séries de réactions chimiques coordonnées qui se produisent dans les cellules pour transformer les substances, notamment les médicaments, en métabolites.

INTRODUCTION

1 La pharmacologie sociale

1.1. Définition

La « pharmacologie » est l'étude scientifique des substances actives. Le nom masculin « social » renvoie à l'étude des êtres humains en société et aux rapports de ces individus entre eux. La pharmacologie sociale se définit ainsi comme une branche de la pharmacologie, qui s'intéresse à l'influence des facteurs sociaux sur l'usage des substances actives et ses conséquences [1-3]. Elle complète ainsi la pharmacologie clinique, qui s'intéresse au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ; la pharmacovigilance qui permet la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché et la pharmacoépidémiologie qui s'intéresse à l'étude en conditions réelles et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et du risque des médicaments.

Un facteur social peut être inhérent à un individu ou à un groupe d'individus, comme le sexe, l'origine ethnique et l'âge. Il peut également se référer au positionnement de l'individu dans la société : comme son niveau socio-culturel, son appartenance religieuse, son appartenance politique, son niveau d'éducation, ses croyances et ses superstitions.

En combinant ainsi l'aspect social et pharmacologique, la pharmacologie sociale a pour objectif d'établir dans quelle mesure la société influence la prescription, la dispensation ou l'automédication des produits de santé. De fait, elle s'intéresse également aux aspects politiques, juridiques, économiques, géographiques ou encore marketing qui participent à l'interface entre le médicament et la société.

1.2. Pourquoi intégrer la sociologie dans le champ de la pharmacologie ?

La nécessité d'une étude sociale de l'usage des substances actives a d'abord été mise en évidence dans le champ de l'épidémiologie par les inégalités d'accès aux soins dans notre société. En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissait ainsi la notion de déterminants sociaux de la santé : « Les déterminants sociaux de la santé sont les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie », ces circonstances étant déterminées par des forces politiques, sociales et économiques [4-6].



Figure 1: Schéma des déterminants sociaux de la santé selon le CDC[7]

Cette définition des déterminants sociaux de la santé peut s'appliquer par extension au champ de la pharmacologie : 80 % des médicaments sont consommés par 20 % de la population mondiale appartenant aux pays les plus riches [8].

Un exemple connu de l'influence des interactions entre société et produit de santé est l'invention de la pilule en 1956 par Gregory Pincus, qui a participé à l'émancipation des femmes et qui a suscité de nombreux débats politiques, religieux et culturels à travers le monde [9-10]. En effet, en France, au sortir de la 1ère guerre mondiale, une crise démographique importante paralyse le pays en raison des nombreuses victimes de la guerre.

Afin de sortir de cette crise, il est promulgué la loi du 31 juillet 1920, qui « réprime la provocation à l'avortement et la propagande anticonceptionnelle » dans l'objectif de relancer la natalité et l'économie. Aux Etats-unis, malgré la forte pression exercée par l'église catholique pour l'interdire, la pilule sera finalement autorisée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1957 mais uniquement pour traiter la dysménorrhée. L'importation massive et illégale de cette pilule se propage par la suite à travers tout le continent européen avant finalement que son utilisation ne soit dépénalisée en France près de 10 ans plus tard, au terme de 11 propositions de loi par Lucien Neuwirth, alors qualifié dans la presse de “fossoyeur de France” [11].

1.3. Les acteurs et thèmes de la pharmacologie sociale

Dans le contexte de l'étude de la pharmacologie sociale, il est essentiel de dégager les grands thèmes et acteurs impliqués.

Le premier acteur est l'industrie pharmaceutique, car elle est à l'origine de la recherche et du développement de nouvelles molécules. Ces entreprises investissent chaque année une part importante de leur chiffre d'affaires dans la promotion de leurs produits et jouent donc un rôle majeur d'influence vis-à-vis des choix de consommation et de prescription [12]. L'influence se manifeste par exemple au travers du choix du nom de marque, dont l'objectif est d'attirer des consommateurs en créant des associations positives. L'aspect des boîtes de médicaments joue également un rôle dans le choix du patient, avec par exemple des préférences culturelles en matière de couleurs [13]. Ainsi, le rouge évoque plus facilement la sphère cardiologique par rapport à la couleur du sang, mais cette couleur revêt aussi une signification d'interdiction ou de danger en France, alors qu'en Chine le rouge est associé à la prospérité. Par ailleurs, un des impacts les plus importants que l'industriel peut avoir auprès du consommateur peut se faire via la publicité. Par exemple, un slogan accrocheur comme : « Vite Pouxit » évoque l'urgence, le nom de la marque et le produit concerné. Enfin, le choix de la forme pharmaceutique peut-être déterminant pour attirer les consommateurs : comme des médicaments consommables sans eau pour les personnes en déplacement ou encore des gommes à mâcher à l'aspect de bonbon pour les enfants.

Les seconds acteurs sont les agences de santé, responsables de la mise sur le marché des produits de santé après analyse de leur efficacité et sécurité d'emploi et qui fixent les règles en matière de réglementation, remboursement, de publicité, de packaging, de nom de marque et de recommandation de prescription. Via leur rôle de police sanitaire, elles possèdent le pouvoir de retirer du marché tout produit de santé pouvant attenter à la sécurité des patients. Les agences de santé exercent donc un fort pouvoir de régulation et leurs décisions ont un impact sur les médicaments dans la société.

Le troisième et le quatrième acteurs sont le pharmacien d'officine et le médecin, qui sont directement en contact avec les patients et à l'initiative d'un traitement, que ce soit dans le cadre de la prescription, du conseil d'un médicament en vente libre ou de la délivrance. Cependant, ils restent eux-mêmes des individus influencés par leurs croyances et leurs environnements sociaux. L'impact de ces deux acteurs est facilement illustré par l'engouement pour la promotion de la prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de l'hydroxychloroquine pendant la pandémie de Covid 19, malgré la levée de boucliers de la communauté scientifique et la mise en évidence d'une balance bénéfice-risque défavorable. Une étude de janvier 2024 estimait ainsi à 17 000, le nombre de décès liés à ces prescriptions [14].

Le dernier acteur est le patient lui-même. Un exemple de l'impact des croyances des patients sur la prise des médicaments est la résistance de certains d'entre eux aux médicaments génériques [15-16].

D'après J.L. Montastruc et al. [2], l'étude de tous les facteurs et acteurs susmentionnés permet ainsi de dégager 5 grands thèmes appartenant au champ de la pharmacologie sociale :

- Les facteurs influençant l'utilisation des médicaments (autres que les facteurs cliniques ou rationnels) ;
- Les motifs de prescription, de dispensation, de consommation ou d'automédication des médicaments (autres que les facteurs cliniques ou rationnels) ;
- Les facteurs impliqués dans les autorisations réglementaires (autres que cliniques ou rationnels) ;

- Les implications sociales de l'exposition aux médicaments ;
- Les interactions entre médicaments et environnement.

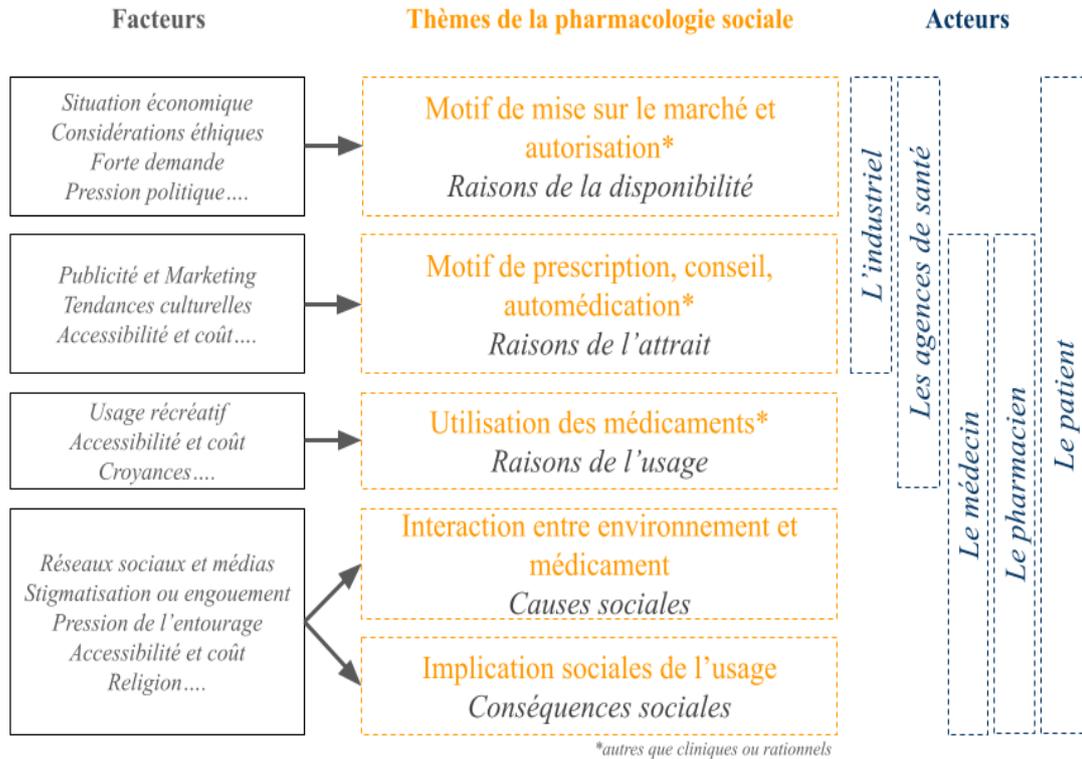


Figure 2: Schéma des thèmes et acteurs de la pharmacologie sociale ainsi que des facteurs les influençant

2 Le cannabidiol

1.4. Pharmacologie du cannabidiol

Le cannabidiol (CBD) est un composé chimique de formule $C_{21}H_{30}O_2$ et de poids moléculaire 314,5 g/mol, présent dans la plante *Cannabis sativa*. Cette plante est aussi appelée couramment cannabis ou chanvre. Les composés actifs du cannabis sont appelés les cannabinoïdes, dont le plus connu est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) en raison de son effet stupéfiant et du risque de dépendance qu'il engendre. Les cannabinoïdes peuvent être soit extraites des plantes, soit produites synthétiquement [17;19].

Le CBD est principalement retrouvé au niveau des feuilles et fleurs de la plante et leur teneur dépend de nombreux facteurs, tels que la variété et la sous-espèce ou les conditions de culture.

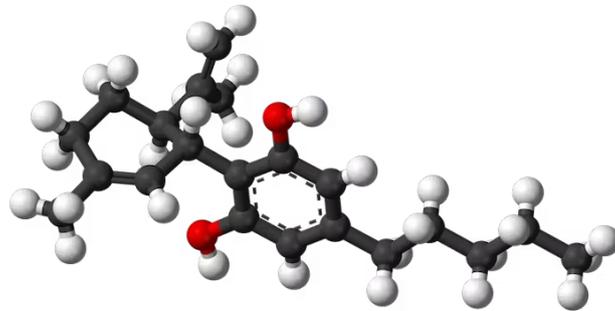


Figure 3: Molécule de cannabidiol[18]

Les cibles pharmacologiques du CBD et son affinité pour les différents récepteurs n'ont pas encore été entièrement élucidées. Cependant, parmi les récepteurs cibles connus du CBD, figurent les récepteurs sérotoninergiques (5HT-1A), dopaminergiques (D2), opioïdiques (mu et delta), de l'adénosine (A1 et A2A) et d'autres types de récepteurs couplés aux protéines G (GPR55). Le CBD agirait également par le biais des récepteurs canaux ioniques TRPV-1 et canaux ioniques voltage-dépendants sodium et calcium. Il se lierait aussi aux enzymes FAAH et aux récepteurs nucléaires PAAR-gamma. Toutes ses liaisons auraient des affinités et profils d'effets différents. Cependant, contrairement au THC, le CBD posséderait une affinité faible pour les récepteurs endocannabinoïdes de type 1 et 2 [20-21].

Concernant le risque d'interactions médicamenteuses, le CBD a été identifié comme inhibiteur des cytochromes 2E1, 2C19, 2B6/2D6, 3A4/2C9 et 1A2 [22]. Cette caractéristique pharmacologique souligne le potentiel du CBD à influencer le métabolisme de médicaments qui utilisent ces voies métaboliques spécifiques. Par conséquent, la co-administration de CBD avec des médicaments qui agissent sur ces enzymes est déconseillée, en raison du risque d'interactions cliniquement significatives. De telles interactions pourraient entraîner une augmentation ou une diminution de la concentration sanguine du médicament, engendrant ainsi un risque d'efficacité réduite ou d'effets indésirables accrus [23-24].

Il n'existe pas de consensus concernant la biodisponibilité par voie orale du CBD et des études étudiant l'administration orale et mucosale ont observé une grande variabilité interindividuelle. Cependant, lors de l'administration orale concomitante à un repas riche en matière grasse, la biodisponibilité augmentait jusqu'à trois fois pour le traitement par EPIDYOLEX®.

La demi-vie d'élimination du CBD est de 56 à 61 heures si consommé par voie orale et 31 heures si fumé, en raison de sa nature lipophile (Log P=6.3), qui favorise son stockage dans le tissu adipeux. Son mode d'élimination est principalement hépatique, sa clairance rénale étant négligeable. [25-26-27]

Son efficacité médicale ainsi que sa sécurité d'emploi seront évoqués en discussion.

1.5. Évolution de la réglementation du CBD dans le monde

A l'échelle internationale, le cannabis est considéré comme stupéfiant, depuis son inscription lors de la convention unique de l'OMS sur les stupéfiants de 1961 [28]. Néanmoins en Europe, chaque pays était libre d'appliquer une réglementation spécifique à propos du chanvre. C'est ainsi que les Néerlandais ont fait figure d'exception pendant longtemps avec leur politique de santé publique de "tolérance" à l'égard des "drogues douces". Plutôt qu'une interdiction sévère comme le reste de l'Europe, ils ont préféré la vente réglementée de petites quantités de cannabis (maximum 5 g) dans les coffee shops, arguant mettre l'accent sur la prévention des problèmes sociaux associés à la consommation de cannabis plutôt que sur la répression pénale. Cependant, ces dernières années, un certain retour en arrière s'opère avec la diminution du nombre de coffee shop autorisés, le pays ayant des difficultés à lutter contre le narcotourisme [29-30].

Les premiers essais de commercialisation de produits issus du chanvre contenant majoritairement du CBD ont débuté en Suisse. En effet, en 2012 la Suisse a décidé de passer d'une réglementation restrictive du cannabis à une tolérance pour les variétés de chanvre contenant moins de 1 % de THC. Cette avancée législative avait pour objectif initial de contrer le marché noir dans le pays. Ainsi en 2013, lors de la CannaTrade à Zurich, la société Cannaxtract présentait ses premiers liquides à vapoter au CBD pour cigarette électronique. Puis à l'été 2016, les premières fleurs de « CBD » contenant moins de 1 % de THC étaient mises sur le marché suisse.

Aux Etats-Unis, c'est en 2018 à l'occasion de la loi Agriculture Improvement Act que le chanvre a été retiré de la liste des substances contrôlées, dans un contexte où la demande des consommateurs pour des alternatives aux opioïdes dans le traitement de la douleur était en forte hausse. Depuis, sa commercialisation est légale dans de nombreux États. Le Canada a légalisé la même année l'usage du cannabis récréatif, devenant ainsi le deuxième pays au monde à légaliser sa vente, après avoir autorisé son usage médical près de 20 ans auparavant [31]. Dès 2018, le marché nord Américain s'est ainsi ouvert à la possibilité de commercialiser le CBD.

En France, la consommation de CBD était interdite jusqu'à la fin de l'année 2020 en raison de la classification comme stupéfiant de toutes les fleurs de cannabis, quelle que soit leur variété, d'après l'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 pour le cannabis. Cependant, le 19 novembre 2020, un arrêté de la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) a mis fin au statut stupéfiant du CBD à l'occasion de l'affaire Kanavape.

L'affaire Kanavape concernait une société marseillaise de cartouches pour vapotage contenant du cannabidiol (CBD) produit en République Tchèque. En 2017, les fondateurs sont condamnés en première instance par le tribunal correctionnel de Marseille pour les faits de trafic de stupéfiant, promotion à l'usage de drogues, et pratique illégale de la médecine ou pharmacie. Ils avaient entre autres vanté les vertus thérapeutiques de leur produit de vapotage contenant du CBD à l'occasion d'une interview. Un des fondateurs, Sébastien Béguerie, porte

d'ailleurs une blouse blanche, symbole médical, afin d'éveiller chez le consommateur la confiance liée au personnel soignant. En deuxième instance, la CJUE a par la suite été saisie pour une question préjudicielle : quel est le statut de la molécule de CBD au regard du droit européen ? En effet, la défense énonçait que le CBD est une molécule non psychoactive à considérer de façon séparée de la plante. Ils obtiennent gain de cause, car la CJUE tranche en 2020 : "le CBD n'est ni un stupéfiant, ni un médicament et par conséquent, interdire sa vente en France est une atteinte à la libre circulation des marchandises en Europe".

Depuis, les produits contenant du CBD sont exemptés de l'interdiction générale concernant les stupéfiants, s'ils respectent les conditions fixées par l'arrêté du 30 décembre 2021 : ils doivent être issus de variétés de plantes inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France et présentant un taux de THC inférieur ou égal à 0,3 %. Seules des semences certifiées peuvent être utilisées. La vente de plants et la pratique du bouturage sont interdites [17].

La réglementation varie néanmoins selon la finalité du produit contenant du CBD. Ainsi, les denrées alimentaires n'ont pour le moment pas reçu l'autorisation d'être commercialisées sur le sol Européen par l'Autorité européenne de sécurité des aliments, l'EFSA. Celle-ci ayant indiqué avoir identifié plusieurs dangers potentiels liés au CBD et ne pas être en mesure de statuer sur la sécurité des produits en contenant, faute de données suffisantes [32].

1.6. Qui sont les consommateurs de CBD en France ?

Entre mai 2021 et janvier 2022, deux enquêtes de l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP) ont été réalisées sur le sujet. Entre ces deux enquêtes, la part de Français ayant déjà consommé du CBD a bondi de 8 % à 26 %[33-34]. Ces questionnaires ont été réalisés en

suivant la même méthodologie : il s'agissait dans les deux cas de questionnaires auto-administrés. L'échantillon du premier questionnaire comprenait 2025 personnes, l'échantillon du second questionnaire 1003 personnes. La représentativité des participants a été assurée par la méthode des quotas. Tous les participants étaient âgés de 18 ans et plus.

Dans le cadre de du projet de recherche SLAVACO, Casanova et al. [35] ont réalisé leur propre questionnaire auto-administré. 1969 personnes ont répondu au questionnaire et parmi ceux-ci, 197 personnes (10 %) ont déclaré consommer du CBD. Parmi ces consommateurs, 4 sous-groupe ont pu être identifiés :

- Des personnes âgées vivant en zones rurales et présentant au moins une maladie chronique. Ces personnes ne fumaient pas de tabac ou de cannabis et n'avaient pas d'opinion au sujet des médecines alternatives (33 usagers).
- Des hommes en difficulté financière, présentant au moins une maladie chronique et usagers d'alcool (25 usagers).
- Des mères éduquées, sans difficultés financières, en bonne santé et croyant que les médecines alternatives proposent de meilleures solutions pour la santé que les médecines conventionnelles (71 usagers).
- De jeunes hommes, consommateurs de cannabis et de tabac et croyant que les médecines alternatives proposent de meilleures solutions pour la santé que les médecines conventionnelles (68 usagers).

La conclusion des auteurs était que la diversité des consommateurs était représentative de la diversité des modes de consommation et des raisons de consommer possibles. Cependant, leur étude montrait une association statistique entre la consommation de CBD et un âge jeune, l'usage de tabac, l'usage de cannabis, une mauvaise santé générale, et la perception que les médecines alternatives sont de meilleures solutions pour les problèmes de santé que les médecines conventionnelles.

3 CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA PUBLICATION

Aujourd'hui, le CBD suscite un engouement considérable, illustré par sa disponibilité répandue sous diverses formes. Que ce soit dans les grandes surfaces, les boutiques spécialisées, ou même en ligne, le CBD est désormais accessible à un large public. On le trouve dans une multitude de produits, allant des huiles et gélules, aux crèmes et produits de beauté, en passant par les bonbons et boissons, etc.

Le marché du CBD est en forte hausse, ayant atteint les 11 milliards de dollars US en 2022, représentant ainsi 28 % du marché mondial total du cannabis légal [36]. En comparaison, la même année, le marché du cannabis thérapeutique représentait 20 % du marché du cannabis.

En étant perçu par les consommateurs et marketé comme un ingrédient sûr [37], naturel et une substance active prometteuse, son économie de marché bénéficie d'un triple coup de pouce : d'une part des évolutions législatives positives, d'autre part des attentes fortes pour la découverte de nouveaux traitements et enfin il bénéficie également du boost du marché du bien-être.

Ce dernier est en plein essor, estimé à 4,9 trillions de dollars en 2019 et 5,6 trillions de dollars en 2022, soit une augmentation de 14 % en 3 ans. Ce marché inclut la Santé publique, la prévention et la médecine personnalisée à hauteur de 611 billions de dollars, les médecines traditionnelles et complémentaires à hauteur de 519 billions de dollars, le marché du bien être mental à hauteur de 181 billions de dollar et le marché de la beauté et des soins personnels à hauteur de 1089 billions de dollar [38].

Le problème se situe lorsque le produit n'est plus seulement consommé ou commercialisé pour le bien-être au sens large, mais également dans des indications médicales précises pour soulager la douleur, l'anxiété ou encore guérir le cancer.

Le CBD devient ainsi un cas d'étude privilégié pour la pharmacologie sociale, du fait de ses bienfaits supposés, largement influencés par les croyances de la société et les décisions politiques et législatives des dernières années. Cependant, malgré son succès commercial, le CBD demeure relativement sous-étudié sur le plan scientifique. L'article rédigé dans le contexte de cette thèse et publiée en 2024 dans la revue *Thérapies*, vise à étudier la réalité scientifique derrière les bienfaits prétendus du CBD sur la santé. Il souligne ainsi le décalage entre les attentes des consommateurs, souvent amplifiées par des revendications non autorisées, et la réalité scientifique. Cette disparité s'inscrit dans un contexte où, en Europe, toute allégation de santé concernant les produits au CBD est strictement interdite, à l'exception d'un seul médicament, l'EPIDYOLEX® qui possède une autorisation de mise sur le marché dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus. Afin d'échapper à cette réglementation, des arguments "bien-être" sont mis intentionnellement en avant par les vendeurs de CBD. Cependant, il peut être difficile de distinguer les usages et les allégations "bien-être" ou "thérapeutique" du cannabidiol [39].

4 LA PUBLICATION

Cannabidiol (CBD): confronting consumer expectations of therapeutic benefit with pharmacological reality

DOI : [10.1016/j.therap.2024.01.006](https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.01.006)

Authors:

Bruno REVOL^{a,b}, Julie BAGNOLATI^a, Joëlle MICALLEF^{c,d}, Emilie JOUANJUS^{e,f}

Affiliations of the authors:

^a CEIP-Addictovigilance, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

^b Université Grenoble Alpes, HP2 INSERM U1300, Grenoble, France

^c CEIP-Addictovigilance Paca Corse, Hôpital de la Timone, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^d Aix-Marseille Université, Institut de Neurosciences des Systèmes INSERM UMR1106, Marseille, France

^e CEIP-Addictovigilance, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^f Université Toulouse III, CERPOP INSERM UMR1295, Toulouse, France

Abstract (275 words)

In recent years, the increase in CBD sales in Europe has raised questions regarding the legal status of this product, as well as its safety of use. Consumers seem to be looking for solutions to various health issues. However, the scientific reality is much more nuanced.

The European CBD market emerged in Switzerland in 2016 and subsequently expanded across the continent. This expansion has been facilitated by the establishment of THC concentration limits for these products. However, the current market offers a diverse range of CBD products, often lacking clear information on raw materials, product concentrations and recommended dosages. Regulating these products is challenging, as the appropriate classification of CBD remains uncertain.

CBD products are in high demand worldwide, with many people seeking alternative treatments for medical conditions or general health and well-being benefits. However, the use of CBD products often relies on self-medication and lacks sufficient scientific evidence. Improved communication between patients and healthcare professionals is needed to ensure informed decisions and address potential interactions with other medications.

Scientific evidence on CBD is currently limited and the efficacy of CBD-containing products has only been proven in clinical trials for Epidyolex® as an add-on therapy. There is no consensus on the long-term safety, appropriate dosage, schedules or administration routes for CBD. Health claims associated with CBD are not consistent with the available scientific research, which is still in its early stages. Further clinical research is needed to establish the efficacy and safety of CBD in various medical conditions.

The enthusiasm surrounding CBD-based products should be tempered by the limited scientific evidence of their efficacy, the inadequacy of patient expectations, regulatory concerns and potential drug interactions.

Key words : Cannabidiol, Social pharmacology

Abbreviations:

CBD : Cannabidiol

THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol

EU : European Union

CAP : Common Agricultural Policy

EFSA : European Food Safety Authority

COT : Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment

1. Introduction

In recent years, the increase in the open sale of cannabidiol (CBD) in Europe has raised concerns about the legal and commercial status of these products, and more importantly, about their safety. These products claim to contain high levels of CBD and only low levels of tetrahydrocannabinol (THC), and therefore assert to be devoid of the psychoactive effects responsible for the recreational use of cannabis [1], while presenting therapeutic potential for a range of health conditions. However, the only approved CBD-based medicine is Epidyolex®, an ‘orphan medicine’ containing highly purified CBD and prescribed as an adjunctive therapy for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, or tuberous sclerosis.

THC and CBD are compounds of the Cannabis sativa plant among dozens of cannabinoids. Although the term "cannabinoid" can be misleading, suggesting a common pharmacological class and similar properties, arguments support the hypothesis that there are profound

differences in the pharmacological activities of THC, CBD and other cannabinoids [2-3]. Despite limited scientific evidence, CBD is perceived by the public as a safe and natural alternative to chemical drugs in several therapeutic applications, including anxiety, pain, and cancer [4]. Therefore, evaluating the benefits and harms, including long-term effects of these products, as well as establishing regulations, quality controls, and reporting system for adverse effects or interactions, are critical to consumer protection.

This publication provides an overview of the current market situation and highlights the gaps between consumer expectations and scientific evidence of the health benefits of CBD products, thus investigating the field of social pharmacology.

2. History and current status of CBD products in Europe

The growth of the CBD market in Europe began in Switzerland with an expansion of products containing less than 1% THC since mid-2016 [5]. This trend spread to Austria and Italy in 2017, followed by Germany, Belgium and France in early 2018 [6]. The rapid growth of the EU market was largely due to the widespread assumption that products containing less than 0.2% THC could be openly sold, even though this limit was not intended for human consumption nor as a safety measure. In the mid-1980s, a THC limit for hemp crops was established by the European Economic Community to identify cannabis varieties that could be subsidized if cultivated for industrial purposes, including hemp fiber for textiles, paper, rope, etc. Recently, the increase of the THC limit from 0.2% to 0.3% for hemp crops used for industrial purposes was approved as part of the new Common Agricultural Policy (CAP) measures, which entered into force in 2023 [7].

A wide range of CBD products for human consumption is now available in EU countries, from smoking products (e.g., herb, resin, e-liquids, or crystals) to cosmetics (e.g., balms, creams) or food and dietary supplements (e.g., oil, flour, pasta, or ready-to-eat products and beverages). Cannabinoid concentrations (CBD, THC, and other cannabinoids) vary significantly between different products and sometimes between samples of a given product, depending on the source material (e.g., hemp variety, part of the plants or growing conditions) and extraction procedure employed (e.g., solvents and technique). According to Corroon et

al., the vast majority of hemp-derived CBD oil products available today contain less than 5% CBD by weight, in contrast to Epidyolex®, which contains ≈99% [8].

The market offers a variety of suppliers, including retailers, online shops, community pharmacies, vending machines, and social media platforms. Some are mainstream stores, while others are dedicated to CBD products. Some are focused on health and well-being, while others are associated with the recreational cannabis market (e.g., ‘vape shops’ or ‘coffee shops’). Suppliers’ marketing strategies vary according to country-specific legal frameworks or target customers, resulting in different packaging and claims for the same products. However, claims to prevent or treat diseases are illegal in the EU, except for Epidyolex®. While claims about health benefits may be provided or suggested, CBD products often lack safety information (maximum daily dose, contraindications, warnings and precautions for use including driving [9], potential adverse effects, or drug interactions). In addition, information on the origin of CBD products sold openly is not always available or accurate and production quality can be inconsistent, with products exceeding legal THC limits (above 0.3%), containing less CBD than claimed, or contaminants [10-11].

One challenge to the current regulatory framework is the increasing uncertainty as to whether products should be covered by EU regulations relating to drug control, food safety, tobacco and smoking products, or cosmetics [12]. In November 2020, the Court of Justice of the EU concluded in Case C-663/18 that CBD should not be considered as a narcotic drug. As a consequence, the European Commission considered that CBD could be qualified as a food, and more precisely as a novel food, because CBD was not demonstrated to be used for human consumption prior to 15 May 1997, when this regulation first came into force. However, it has become clear that there are knowledge gaps that need to be addressed and the European food safety authority (EFSA) failed to establish the safety of CBD as a novel food [13]. Other non-EU authorities have also expressed concerns. In 2020, the U.K. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and Environment (COT) published a position paper on the potential risk of CBD in food products [14]. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) also stated that the safety profile for products containing cannabis or cannabis-derived compounds, including CBD, is still limited [15].

Despite many uncertainties regarding consumer safety and public health, the CBD market is booming. It is expected to reach between 3 billion and 3.5 billion in Europe in 2025, assuming a favorable regulatory scenario, fueled by expected health benefits from users [16].

3. An overview of consumer expectations of CBD

The global market for CBD products meets high public demand. This emerging social phenomenon reaches all levels of society worldwide and is amplified by extensive media coverage [17-18]. The first international CBD, hemp and well-being fair was held in 2022 [19]. In Germany, it has been estimated that 48.3% of people older than 14 are aware of CBD products, and that 4.3% have already used them, including 1.1% current users [20]. CBD use was independent of gender, age, and household income. It was significantly higher in people with middle/high education, living in urban areas, and with a history of tobacco/e-cigarette. In France, the national prevalence of CBD use estimated from a sample of 1 969 adults over 18 years of age was 10.1%, while awareness was 69.2% [21]. In this sample, CBD use was associated with younger age, tobacco use, cannabis use, poor self-reported general health status, and positive perception of alternative medicines.

Despite the EU ban on therapeutic claims for CBD products, the CBD phenomenon is based on health-related topics such as "well-being," "natural" or "healthy" lifestyles, and the belief in CBD as a natural alternative to chemical medications for various conditions. Figure 1 illustrates the determinants of the social pharmacology of CBD, highlighting the factors influencing its widespread adoption. In Corroon and Phillips survey, the main reason for using CBD was to treat a medical condition (61.6%) [22]. Usage for general health and well-being was the second and only other reason reported (38.4%). Overall, 36.0% of the concerned participants felt that CBD treated their medical condition "moderately" or "very well", mainly for pain, anxiety, insomnia and sleep disorders, or depression. Interestingly, almost 90% of the participants involved were also non-regular or regular cannabis users (45.8% and 43.6%, respectively). In another study, a comparison of perceived symptom relief according to the type of cannabis product (either THC-dominant, CBD-dominant, or balanced) by patients licenced to use medical cannabis in Canada showed that CBD-dominant products were more often chosen for the management of anxiety or depression and were more common among women and participants under 31 years of age [23]. The perceived efficacy of these same three cannabis-based products for cancer symptoms was studied by Kasvis et al., who examined whether perceived relief differed by gender [24]. They concluded that CBD-dominant products did not offer significant symptom relief in either gender, unlike the two other types of cannabis based products. The study by Gulbransen et al. in New Zealand

reports improvements in self-reported pain, depression, and anxiety symptoms among patients with non-cancer pain and mental-health symptoms [25]. In a survey conducted in France to assess the medical use of cannabis-based products by patients with amyotrophic lateral sclerosis, CBD-based products were most frequently mentioned by respondents [26]. They declared benefits both on motor (rigidity, cramps, fasciculations) and non-motor symptoms (sleep quality, pain, emotional state, quality of life, depression). Finally, cannabis use reduction is a reported motive for CBD use. In a recent French survey, this main reason for using CBD was cited by 11% of respondents [27].

All of these findings suggest that patients are currently using CBD, including for self-medication, for a variety of conditions, some of which are serious, such as cancer [28]. In their study, Goodman et al. confirm that use of CBD products is common, primarily to manage self-reported health conditions for which there is little or no evidence of efficacy [29]. Whether or not patients experience positive effects associated with this use, their physicians should be informed, especially because of the risk of interactions with other medications. Wieckiewicz et al. report that in a group of 90 individuals between 16 and 69 years of age who used CBD to self-heal depression symptoms, only 19% of respondents consulted their physician or pharmacist about taking CBD [30]. In addition, only 49% of patients told their psychiatrist about taking CBD.

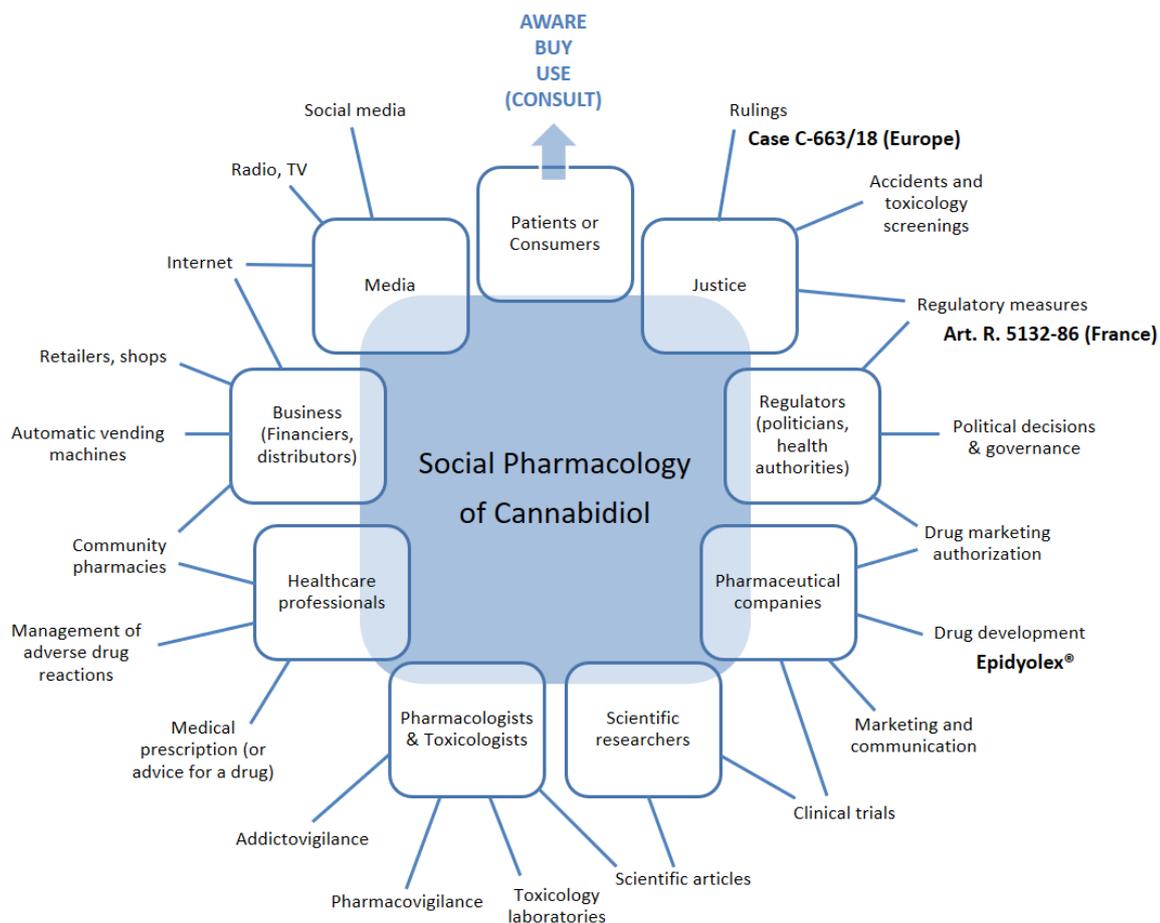


Figure 4: An overview of the social pharmacology of CBD.

4. Current scientific evidence

There is an urgent need to scientifically evaluate the harm-benefit balance of CBD. With the exception of Epidyolex®, the efficacy of CBD-containing products has not been proven in conventional clinical trials for any indication. To date, there is no scientific consensus on the safety of long-term use of CBD, nor on the appropriate dosage, schedules, or route of administration. The health claims do not reflect the current state of science, as research on CBD is still in the animal testing stage or in the early stages of clinical trials. In addition, it is important to note that CBD interacts with a variety of pharmacological targets.

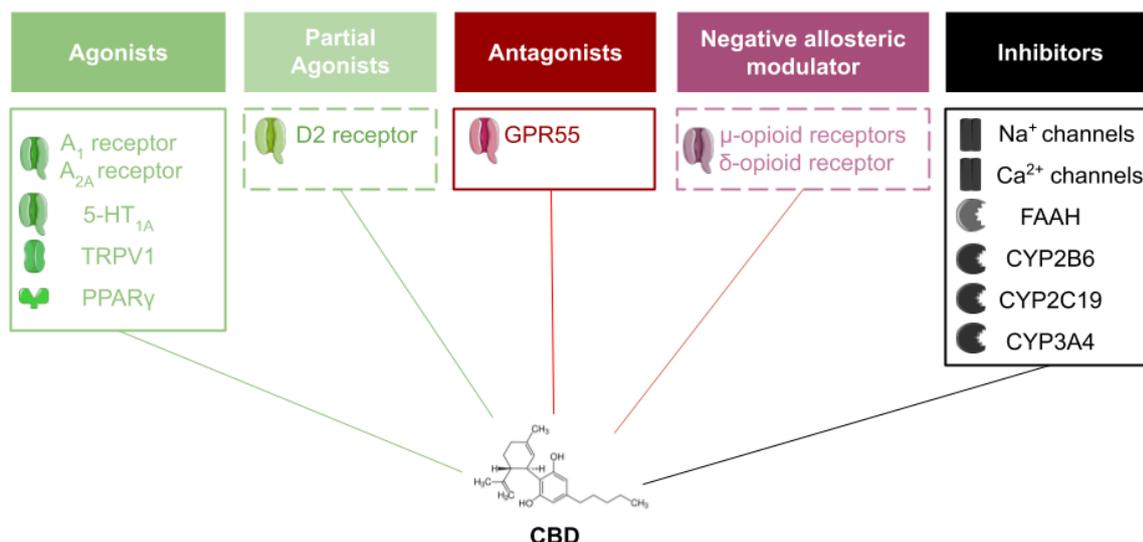


Figure 5: An overview of the main known targets of CBD.

CBD targets include : i) serotonergic (5HT-1A), dopaminergic (D2), opioidergic (μ - and δ -opioid receptor), adenosine (A1/A2A) and other types of G-protein-coupled receptors (GPR55); ii) ion channel receptors (TRPV-1); iii) calcium and sodium voltage-dependent ion channels; iv) enzymes (FAAH); and v) nuclear receptors (PPAR-gamma), with varying binding and efficacy profiles (Figure 2) [31-33]. However, unlike THC, CBD has a low affinity for type 1 and 2 endocannabinoid receptors (CB1 and CB2). In addition, CBD has been shown to affect the metabolism of drugs that are substrates of the CYP2E1 > 2C19 > 2B6/2D6 > 3A4/2C9 > 1A2 enzymes in order of inhibitory potency [34]. The combination of CBD with such drugs should be avoided, as this may lead to altered drug concentrations, possibly resulting in side effects or reduced efficacy [33,35]. According to the survey conducted by Corroon and Phillips, the medical use most frequently sought by users was the treatment of pain, followed by anxiety, depression, and insomnia. Other cited medical reasons included cancer, allergies, asthma, multiple sclerosis and neurodegenerative disorders [22].

Pain

Chronic pain presents a complex and multifaceted challenge, with current pharmacological interventions often limited by side effects, tolerance development, and risk of dependence

[36-37]. As a result, more and more patients are seeking alternative sources of relief. Evidence suggests that the endocannabinoid system is involved in the transmission and modulation of pain, making it a target for therapeutic intervention. Activation of CB1 receptors in the central nervous system is thought to modulate pain signaling pathways, while CB2 receptors found in immune cells may influence inflammatory pain [38-40]. According to a 2020 review by Urits et al., CBD may show promise in reducing the use of pain medications associated with the opioid epidemic [41]. In one particular study, half of the participants were able to reduce their opioid medication and 94% had a better quality of life [42]. However, the safety of concomitant use of CBD for pain management is uncertain, as CBD has been reported to inhibit the UGT1A9 and UGT2B7 enzymes, which are involved in the metabolism of acetaminophen and ibuprofen, and thus may lead to increased side effects [41,43]. A 2021 review that looked at the use of CBD in older adults for acute and chronic pain showed mixed results on the efficacy of CBD in relieving pain [44]. Despite the widespread marketing of CBD as a pain reliever and the therapeutic potential of the endocannabinoid system in pain management, the available clinical data do not fully support this claim and further research is required [45].

Anxiety, depression and sleep disorders

Although the efficacy of CBD in treating anxiety remains unclear and the available data are not strong enough to draw definitive conclusions, it is widely perceived as an effective remedy for anxiety [46-49]. This assessment is based on previous studies showing some efficacy of CBD in the treatment of social anxiety disorder associated with performance anxiety, although sample size and strength of evidence are limited [50-53]. In addition, it is important to consider the role of individual expectations in the perception of CBD's efficacy. In a 2021 study by Spinella et al., researchers sought to determine whether CBD expectancy, independent of its pharmacological effects, could influence responses to acute stress, anxiety, and mood in healthy adults. Participants who strongly believed in the anxiety-reducing effects of CBD had lower anxiety levels when they anticipated CBD oil and higher anxiety levels when they anticipated CBD-free oil. On the other hand, participants with low or moderate belief showed little difference in anxiety levels as a function of expectancy conditions. These results highlight the importance of individual expectations in influencing the placebo effect [54]. Regarding depression and insomnia, recent reviews focusing on the use of CBD for the

treatment of psychiatric disorders found that data was either insufficient, comported bias or were of generally weak quality, preventing the authors from drawing conclusive findings [47-49].

Cancer

The involvement of the endocannabinoid system in neoplasia has been demonstrated in numerous studies, suggesting that cannabinoids may hold promise as potential therapeutics in this area [55]. According to several reviews, CBD alone or in combination with chemotherapies and radiation has shown promising results in animal studies, especially in gliomas and breast cancer [56-57]. According to these studies, anti-proliferative and pro-apoptotic effects of CBD seemed dose-dependent. Many animal studies have investigated the use of CBD as an adjunct therapy to manage the adverse effects of cancer treatments, suggesting that it may help improving patients' quality of life during cancer treatment [58]. However, caution is advised as cannabis use may result in reduced time to tumor progression and overall survival in cancer patients undergoing immunotherapy with monoclonal antibodies [59]. In recent years, claims of CBD's anti-cancer effects have been used as a marketing argument, underlined by testimonials from survivors [60]. However, it is important to remember that such testimonials cannot be analyzed in a scientifically rigorous and controlled manner. Therefore, randomized clinical trials are needed to evaluate the safety and efficacy of CBD use in cancer patients.

Neurodegenerative disorders

Regarding multiple sclerosis, no study has examined the benefits of using CBD alone. The comprehensive review of studies examining medical cannabis in neurological disorders found data supporting improvement in motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease, at the highest dose of CBD (400 mg/day for 4 weeks), but also of the quality of sleep without nightmares and reduction in agitation [26]. Unfortunately, these data come from studies of short duration and small sample size.

Substance use disorders

An increasing number of studies have been published focusing on the addiction-reducing properties of CBD, indicating potential for the treatment of substance use disorders, particularly nicotine, cannabis, and opioid use disorders [61]. However, the results of animal studies of CBD administration for cannabis use have not been replicated with human participants using an oromucosal spray containing THC and CBD [62]. To date, a single randomized controlled trial of 70 participants treated for four-weeks has shown that high daily oral doses (400 mg and 800 mg) of CBD reduced the frequency of cannabis use, whereas the 200 mg dose was discontinued for lack of efficacy [63].

Others

According to reviews from 2013 and 2020, CBD was promising in animal models for the treatment of invalidating intestinal disorders, such as ulcerative colitis or Crohn's disease [64-65], and experimental data suggested its potential interest in cardiology through protective action against ischaemia-reperfusion damage, cardiomyopathy associated with diabetes, inflammation and its vasodilatation effect [66-67]. Although CBD is being used to treat allergies [22], it has not been extensively studied for this purpose. In regards to asthma, systemic administration of CBD was effective in a murine model of ovalbumin induced allergic asthma [68]. Current knowledge of the therapeutic effects of CBD in these areas is primarily speculative due to the limited amount of clinical research conducted so far.

5. Conclusion

In summary, the current “gold-rush” atmosphere around CBD-containing products, fueled by expected health benefits from users, needs to be balanced by scientific evidence. In the current state of knowledge, the evidence for the efficacy of CBD is limited and does not meet patient’s expectations. In addition, the rapid growth of the CBD market raises many regulatory concerns, including inconsistent content and potentially poor product quality, inadequate product labelling, illegal promotion of therapeutic effects or lack of safety information, including interactions with medicines.

Acknowledgements

We thank Julia Hart and Paul Aigueperse for critically editing the manuscript.

The authors state that they do not have any conflicts of interest.

References

- [1] Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. déc 2012;2(6):241-54.
- [2] Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9 -tetrahydrocannabivarin: Δ 9 -THC, CBD and Δ 9 -THCV. *British Journal of Pharmacology*. janv 2008;153(2):199-215.
- [3] Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*. janv 2021;238(1):9-28.
- [4] Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*. juill 2017;175:133-50.
- [5] Zobel F, Notari L, Schneider E, Rudmann O. Cannabidiol (CBD) : analyse de situation. Rapport de recherche No 97, Addiction Suisse, Lausanne. 2019; .
- [6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Low-THC cannabis products in Europe. Publications Office of the European Union, Luxembourg [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/69625>.
- [7] Regulation (EU) 2021/2115 of the European Parliament and of the Council of 2 December 2021 establishing rules on support for strategic plans to be drawn up by Member States under the common agricultural policy (CAP Strategic Plans) and financed by the European Agricultural Guarantee Fund (EAGF) and by the European Agricultural Fund for

Rural Development (EAFRD) and repealing Regulations (EU) No 1305/2013 and (EU) No 1307/2013 [Internet]. OJ L Dec 2, 2021 Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2115/oj/eng>.

[8] Corroon J, Kight R. Regulatory Status of Cannabidiol in the United States: A Perspective. *Cannabis and Cannabinoid Research*. sept 2018;3(1):190-4.

[9] Willeman T, Micallef J, Alvarez JC, Revol B. Consommer du CBD ou conduire, faut-il choisir ? [Use CBD or drive, do you have to choose?]. *Therapie*. 2022 Dec 5:S0040-5957(22)00269-4. French. Doi.)

[10] Pavlovic R, Nenna G, Calvi L, Panseri S, Borgonovo G, Giupponi L, et al. Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. *Mol. Basel Switz*. 2018; 23: E1230.

[11] Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med. Cannabis Cannabinoids* 2018; 1: 65–72.

[12] Hughes B, Vandam L, Mounteney J, Griffiths P. Regulatory approaches to cannabidiol in the European Union: are market developments sowing the seeds of confusion? *Addict*. Abingdon Engl. 2022; 117: 3–4.

[13] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsbabouri S, Vinceti M, Cubadda F, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhäuser-Berthold M, Poulsen M, Prieto Maradona M, Schlatter JR, Trezza V, van Loveren H, Albert O, Dumas C, Germini A, Gelbmann W, et al. Statement on safety of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties. *EFSA J*. 2022; 20: e07322.

[14] Position paper on the potential risk of CBD in CBD food products. COT [Internet] [cited 2022 Jul 15]; Available from: <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cbdpositionpaper290720.pdf>.

[15] Better Data for a Better Understanding of the Use and Safety Profile of Cannabidiol (CBD) Products. FDA [Internet] FDA; [cited 2022 Jul 15]; Available from:

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/better-data-better-understanding-use-and-safety-profile-cannabidiol-cbd-products>.

[16] Rapport d'étape sur le « chanvre bien-être » établi par la mission d'information sur la réglementation et l'impact des différents usages du cannabis. Assemblée Nationale. [cited 2022 Jul 15]; Available from: https://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/mission-information/miccannabis_chanvre-bien-etre.pdf.

[17] Hurd YL. Leading the Next CBD Wave—Safety and Efficacy. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2020;77(4):341.

[18] Lewis AC. A Hidden Origin Story of the CBD Craze. *The New York Times* [Internet]. 23 mai 2020 [cité 15 mai 2023]; available at: <https://www.nytimes.com/2020/05/23/sunday-review/coronavirus-cbd-oil.html>

[19] Salon du CBD – Le 1er Salon du CBD [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Available at: <http://lesalonducbd.fr/en/>

[20] Alayli AFG, Kotz D, Kastaun S. Recreational Cannabidiol: Awareness, Prevalence of use, and Associated Factors in a Representative Sample of the German Population. *Substance Use & Misuse*. 29 juill 2022;57(9):1417-24.

[21] Casanova C, Ramier C, Fortin D, Carrieri P, Mancini J, Barré T. Cannabidiol use and perceptions in France: a national survey. *BMC Public Health*. 29 août 2022;22(1):1628.

[22] Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis and Cannabinoid Research*. juill 2018;3(1):152-61.

[23] Kalaba M, Ware MA. Cannabinoid Profiles in Medical Cannabis Users: Effects of Age, Gender, Symptoms, and Duration of Use. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 déc 2022;7(6):840-51.

[23] Kasvis P, Canac-Marquis M, Aprikian S, Vigano M, Vigano A. Sex differences exist in the perceived relief of cancer symptoms with medical cannabis: results from the Quebec Cannabis Registry. *Support Care Cancer*. oct 2022;30(10):7863-71.

- [24] Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open*. avr 2020;4(1):bjgpopen20X101010.
- [26] Lacroix C, Alleman-Brimault I, Zalta A, Rouby F, Cassé-Perrot C, Jouve E, et al. What Do We Know About Medical Cannabis in Neurological Disorders and What Are the Next Steps? *Front Pharmacol*. 27 avr 2022;13:883987.
- [27] Fortin D, Di Beo V, Massin S, Bisiou Y, Carrieri P, Barré T. A “Good” Smoke? The Off-Label Use of Cannabidiol to Reduce Cannabis Use. *Front Psychiatry*. 17 mars 2022;13:829944.
- [28] Vinette B, Côté J, El-Akhras A, Mrad H, Chicoine G, Bilodeau K. Routes of administration, reasons for use, and approved indications of medical cannabis in oncology: a scoping review. *BMC Cancer*. 24 mars 2022;22(1):319.
- [29] Goodman S, Wadsworth E, Schauer G, Hammond D. Use and Perceptions of Cannabidiol Products in Canada and in the United States. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 juin 2022;7(3):355-64.
- [30] Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Gorczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. *Front Psychiatry*. 22 mars 2022;13:837946.
- [31] Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. déc 2020 [cité 14 juill 2023];8(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.682>
- [32] Bulletin addictovigilance CBD janvier 2020
https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_2020_site.pdf
- [33] Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l’homme [Pharmacology of cannabidiol: Red flags, consequences and risks in humans]. *Therapie*. 2022 Sep-Oct;77(5):585-590. French. doi: 10.1016/j.therap.2022.02.001. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35221130

- [34] Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* déc 2021;49(12):1070-80.
- [35] Lacroix C, Guilhaumou R, Micallef J, Blin O. Cannabidiol and pharmacokinetics drug-drug interactions: Pharmacological toolbox. *Therapie.* 2023 May 29:S0040-5957(23)00080-X. doi: 10.1016/j.therap.2023.05.003. Epub ahead of print. PMID: 37296021
- [36] Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;
- [37] Salsitz EA. Chronic Pain, Chronic Opioid Addiction: a Complex Nexus. *J Med Toxicol.* mars 2016;12(1):54-7.
- [38] Guindon J, Hohmann A. The Endocannabinoid System and Pain. *CNSNDDT.* 1 déc 2009;8(6):403-21.
- [39] Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology.* sept 2017;124:105-20.
- [40] Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *CN.* 1 juill 2006;4(3):239-57.
- [41] Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* sept 2020;34(3):463-77.
- [42] Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgraduate Medicine.* 2 janv 2020;132(1):56-61.
- [43] Al Saabi A, Allorge D, Sauvage FL, Tournel G, Gaulier J michel, Marquet P, et al. Involvement of UDP-Glucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in Ethanol Glucuronidation, and Interactions with Common Drugs of Abuse. *Drug Metab Dispos.* mars 2013;41(3):568-74.

- [44] Porter B, Marie BSt, Milavetz G, Herr K. Cannabidiol (CBD) Use by Older Adults for Acute and Chronic Pain. *J Gerontol Nurs.* juill 2021;47(7):6-15.
- [45] Svensson CK. CBD for the treatment of pain: What is the evidence? *Journal of the American Pharmacists Association.* nov 2020;60(6):e80-3.
- [46] Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *NeuroToxicology.* sept 2019;74:282-98.
- [47] Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *Journal of the American Pharmacists Association.* janv 2020;60(1):253-61.
- [48] García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules.* 19 nov 2020;10(11):1575.
- [49] Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: a systematic review. *J Cannabis Res.* déc 2020;2(1):2.
- [50] Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol.* janv 1993;7(1_suppl):82-8.
- [51] Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol.* 11 mai 2017;8:259.
- [52] 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. *Neuropsychopharmacol.* mai 2011;36(6):1219-26.
- [53] Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol.* 8 nov 2019;10:2466.
- [54] Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology.* juill 2021;238(7):1965-77.

- [55] Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication: Cannabinoids and cancer. *British Journal of Pharmacology*. août 2011;163(7):1447-63.
- [56] Seltzer ES, Watters AK, MacKenzie D, Granat LM, Zhang D. Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. *Cancers*. 30 oct 2020;12(11):3203.
- [57] Heider CG, Itenberg SA, Rao J, Ma H, Wu X. Mechanisms of Cannabidiol (CBD) in Cancer Treatment: A Review. *Biology*. 26 mai 2022;11(6):817.
- [58] O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers*. 10 févr 2022;14(4):885.
- [59] Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *The Oncologist*. 1 avr 2019;24(4):549-54.
- [60] Bailey-Dorton CM, Gentile D, Boselli D, Yaguda S, Greiner R. Cannabidiol (CBD) use among cancer survivors. *JCO*. 20 mai 2021;39(15_suppl):12096-12096.
- [61] Paulus V, Billieux J, Benyamina A, Karila L. Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. *Addictive Behaviors*. sept 2022;132:107360.
- [62] Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, Liu F, Wright S, Goodwin RS, et al. Subjective and Physiological Effects After Controlled Sativex and Oral THC Administration. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2011;89(3):400-7.
- [63] Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry*. oct 2020;7(10):865-74.
- [64] Esposito G, Filippis DD, Cirillo C, Iuvone T, Capoccia E, Scuderi C, et al. Cannabidiol in Inflammatory Bowel Diseases: A Brief Overview: CBD AND IBD. *Phytother Res*. mai 2013;27(5):633-6.

- [65] Martínez V, Iriondo De-Hond A, Borrelli F, Capasso R, Del Castillo MD, Abalo R. Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *IJMS*. 26 avr 2020;21(9):3067.
- [66] Stanley CP, Hind WH, O’Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol?: Cardiovascular effects of CBD. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2013;75(2):313-22.
- [67] Kicman A, Toczek M. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *IJMS*. 14 sept 2020;21(18):6740.
- [68] Vuolo F, Abreu SC, Michels M, Xisto DG, Blanco NG, Hallak JE, et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. *European Journal of Pharmacology*. janv 2019;843:251-9.

5 DISCUSSION

La communauté scientifique s'intéresse vivement aux vertus thérapeutiques potentielles du cannabis depuis une dizaine d'années. Cependant, malgré les nombreuses études sur le sujet, la plupart ne distinguent pas le rôle des centaines de cannabinoïdes qui composeraient la plante [40]. Les études réalisées sur le CBD lui-même, ne permettent souvent pas de conclure du fait de la nature des données ou bien de la méthodologie retenue : tests in vitro ou pré-cliniques sur de faibles échantillons. En l'état actuel des connaissances, le manque d'essais cliniques rigoureux, menés à grande échelle, ne permet pas de retenir l'efficacité du CBD dans une indication autre que celle des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet.

En raison du statut réglementaire du produit, aucun suivi sérieux des effets indésirables n'est mis en place pour évaluer les risques de son utilisation en vie réelle. Or malgré l'accent mis sur la supposée sécurité d'emploi du CBD par les vendeurs, la réalité scientifique est différente. En effet, le CBD peut être associé à des atteintes hépatocellulaires, des troubles digestifs, de la somnolence, des pensées et comportements suicidaires, ainsi qu'à une perte de poids et d'appétit [26],[39]. Par ailleurs, en raison du risque d'interaction entre le CBD et de nombreux cytochromes, l'utilisation de cette molécule associée à la prise d'un traitement chronique à marge thérapeutique étroite, est fortement déconseillée [41]. Concernant les autres risques encourus par les consommateurs, l'utilisation de CBD par voie inhalée peut conduire à un dépistage routier positif aux stupéfiants [42].

De fait, l'automédication à l'aide du CBD impose la prudence en raison d'une efficacité scientifique non prouvée, d'effets indésirables avérés, mais également de quantités non standardisées. En effet, entre 2022 et 2023, une étude a été menée sur la composition des produits à base de CBD en vente libre en France. Trois centres d'addictovigilance ont participé à cette étude, en partenariat avec le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille et Drogues Info Service, soutenue par la MILDECA. Pour réaliser cette étude, 223 échantillons de CBD ont été collectés sur 2 périodes d'achat distinctes (juillet 2022 et avril 2023) puis analysés. Les produits achetés étaient majoritairement à inhaler (85 % : fleur, pollen, résine,

crumble, wax, POD, e-liquide), mais aussi à ingérer (14 % : bonbons, sucette, gélule) ou à appliquer en topiques (1 % : crèmes cosmétiques). Les filières d'achat étaient des shops en ligne (66 %), des boutiques spécialisées de CBD (15 %), des bureaux de tabac (11 %), des pharmacies d'officine (4 %) ou des boutiques de vapotage (4 %). Les résultats montraient que seul un produit sur deux (46 %) présentait un étiquetage de la composition, et dans 81 % des cas, les teneurs de CBD analysées étaient différentes de celles revendiquées par le produit. 13 % des produits analysés présentaient des concentrations en THC supérieures à la limite légale de 0,3 %, variant de 0,4 % à 1,2%. Les formes concernées étaient principalement les formes à inhaler : herbe, résine, pollen et E-liquide. De plus, l'analyse de 33 sites de vente en ligne mettait en évidence un non-respect de la réglementation concernant les denrées alimentaires et l'interdiction d'allégations thérapeutiques. Enfin 6 % des échantillons contenaient des néo-cannabinoïdes, tels que HHC, Δ^8 -THC et H4-CBD, sans être mentionnés sur l'étiquetage [43].

Ainsi, les acteurs de l'industrie du CBD flirtent parfois dangereusement avec l'illégalité. La situation est d'autant plus préoccupante que les autorités peinent à prendre des décisions claires, laissant place à un flou juridique propice à attirer des consommateurs de cannabis récréatif [44]. C'est ainsi que l'hexahydrocannabinol (HHC), l'HHC-acétate (HHCO) et l'hexahydrocannabinophorol (HHCP) sont apparus récemment sur le marché et devenus très populaires en l'espace de quelques mois. Cependant, leur commercialisation éclair a été interrompue par leur classification en tant que stupéfiants par l'ANSM en juin 2023, en raison de leurs effets psychotropes similaires à ceux du THC et de leurs effets indésirables : “tremblements, vomissements, anxiété, « bad trip », confusion mentale, malaise, tachycardie, douleur thoracique, poussée tensionnelle, dont l'intensité semble varier en fonction de la teneur en HHC, qui n'est pas toujours précisée ou exacte” [45]. Cependant, quelques jours après cette interdiction, des sites commerçants vantaient déjà les effets positifs de nouveaux dérivés, comme le H4-CBD, un dérivé semi-synthétique du CBD auquel 4 atomes d'hydrogène ont été ajoutés, ce qui permettrait d'accentuer les effets euphorisants. Ce cycle de création et de répression soulève des questions sérieuses quant à la responsabilité et à la régulation de l'industrie du CBD [46].

Dans le même temps, certains patients qui souffrent de pathologies graves restent en attente de traitements efficaces. Afin de répondre à ces besoins et de proposer des options sûres,

l'Assemblée Nationale a donné le feu vert à l'expérimentation du cannabis médical le 25 octobre 2019. Pour être éligibles à ce protocole, les patients doivent répondre à au moins l'un des cinq critères suivants : souffrir de douleurs neuropathiques résistantes aux traitements disponibles (qu'ils soient médicamenteux ou non), être atteints de formes sévères et réfractaires d'épilepsie aux médicaments classiques, présenter certains symptômes persistants liés au cancer ou à ses traitements, être en soins palliatifs, ou souffrir de spasticité douloureuse causée par la sclérose en plaques ou d'autres affections du système nerveux central.

Dans le cadre de cette expérimentation, les modes d'administration possibles du CBD sont la forme sommité fleurie à vaporiser pour inhalation et la forme huile à prendre par voie orale, la forme fumée étant exclue. Les médicaments contiennent trois types de formulation : CBD dominant, THC dominant, mélange de CBD et THC et sont remboursés. Pour prescrire et dispenser le cannabis médical lors de l'expérimentation, les professionnels de santé, médecins et pharmaciens doivent impérativement attester avoir suivi une formation. Les prescriptions ne peuvent dépasser 28 jours, un suivi médical régulier est mis en place. L'initiation du traitement est réservée aux médecins volontaires exerçant dans des structures de référence volontaires, situées dans des établissements de soins hospitaliers. La dispensation se fait au sein des pharmacies à usage intérieur ou des officines à condition que le pharmacien ait été désigné par le patient et ait suivi la formation. La conservation des produits au sein des officines et PUI suit la réglementation des stupéfiants si le produit contient plus de 0,3 % de THC. Le suivi du traitement peut être effectué par un médecin généraliste à condition qu'il ait suivi la formation. Durant l'expérimentation, il est interdit pour le patient de conduire. L'expérimentation est actuellement encore en cours et se poursuivra jusqu'au 31 décembre 2024. A compter du 27 mars 2024, il ne sera plus possible d'intégrer l'expérimentation. [47]

Enfin, la recherche sur le CBD se poursuit en France notamment, avec un premier essai clinique pour le traitement de l'alcoolodépendance, lancé dans un centre hospitalier lyonnais, après les résultats positifs d'une méta-analyse réalisée chez la souris par l'Inserm [48-49]. Le CBD est déjà utilisé comme substitut au THC par 11 % des consommateurs français, avec succès dans la moitié des cas [50]. Néanmoins, le CBD ne se fixe pas sur les mêmes récepteurs que le THC, son efficacité dans cette indication reste à confirmer et un sevrage brutal semble inenvisageable [51].

CONCLUSION

La pharmacologie sociale est une branche de la pharmacologie dont l'objectif est d'identifier les liens entre les facteurs sociaux et la prescription, la dispensation, ou l'automédication par des substances actives. L'étude de l'engouement récent et mondial pour l'usage thérapeutique de produits à base de CBD constitue un modèle du genre pour la pharmacologie sociale. Dans ce but, un article scientifique paru dans le journal *Thérapies* a été écrit. Son objectif est, au moyen d'une revue de la littérature, d'identifier les indications ciblées par les consommateurs de CBD pour les comparer à la réalité scientifique. Malheureusement, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure à l'efficacité du CBD dans une indication autre que celle retenue pour le médicament EPIDYOLEX®. Par ailleurs, il convient de rappeler que malgré une sécurité d'emploi trop souvent alléguée, la consommation de CBD peut conduire à la survenue d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses, notamment si celui-ci est associé à un médicament à marge thérapeutique étroite. De plus, d'après une étude récente réalisée par les centres d'addictovigilance français, l'étiquetage et la qualité des produits proposés à la vente sur le territoire est loin d'être au rendez-vous. Afin d'assurer l'information et la protection des consommateurs, il semble donc nécessaire d'instaurer des règles d'étiquetage, de définir des teneurs maximales en CBD, de déterminer les conditions de mise sur le marché et de contrôle de ces produits suivant leur catégorie (cosmétiques, aliments, e-liquides...), ou encore de mettre en place un système de vigilance favorisant la remontée des effets.

Malgré tout, la mise à disposition de médicaments dérivés du cannabis est source d'espoir pour de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique. Ainsi, la France autorise depuis octobre 2019 l'expérimentation du cannabis médical et la recherche se poursuit afin d'identifier de nouvelles indications dans lesquelles le CBD pourrait faire preuve de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

THÈSE SOUTENUE PAR : Julie BAGNOLATI

TITRE :

PHARMACOLOGIE SOCIALE DU CANNABIDIOL

CONCLUSION :

La pharmacologie sociale est une branche de la pharmacologie dont l'objectif est d'identifier les liens entre les facteurs sociaux et la prescription, la dispensation, ou l'automédication par des substances actives. L'étude de l'engouement récent et mondial pour l'usage thérapeutique de produits à base de CBD constitue un modèle du genre pour la pharmacologie sociale. Dans ce but, un article scientifique paru dans le journal Therapies a été écrit. Son objectif est, au moyen d'une revue de la littérature, d'identifier les indications ciblées par les consommateurs de CBD pour les comparer à la réalité scientifique. Malheureusement, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure à l'efficacité du CBD dans une indication autre que celle retenue pour le médicament EPIDYOLEX®. Par ailleurs, il convient de rappeler que malgré une sécurité d'emploi trop souvent alléguée, la consommation de CBD peut conduire à la survenue d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses, notamment si celui-ci est associé à un médicament à marge thérapeutique étroite. De plus, d'après une étude récente réalisée par les centres d'addictovigilance français, l'étiquetage et la qualité des produits proposés à la vente sur le territoire est loin d'être au rendez-vous. Afin d'assurer l'information et la protection des consommateurs, il semble donc nécessaire d'instaurer des règles d'étiquetage, de définir des teneurs maximales en CBD, de déterminer les conditions de mise sur le marché et de contrôle de ces produits suivant leur catégorie (cosmétiques, aliments, e-liquides...), ou encore de mettre en place un système de vigilance favorisant la remontée des effets.

Malgré tout, la mise à disposition de médicaments dérivés du cannabis est source d'espoir pour de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique. Ainsi, la France autorise depuis octobre 2019 l'expérimentation du cannabis médical et la recherche se poursuit afin d'identifier de nouvelles indications dans lesquelles le CBD pourrait faire preuve de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

Pr Michel SÈVE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE


Centre d'Evaluation et d'Information
sur la Pharmacodépendance
Addictovigilance
CHU de Grenoble
Pavillon E - CS 10217

Dr Bruno REVOL

38043 GRENOBLE Cedex 9
Tél. : 04.76.76.51.46
Fax : 04.76.76.56.55

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE



Dr Annabelle GÈZE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Montastruc JL. La “médicamentation” de la société : un exemple de pharmacologie sociale. *Prescrire* 2003;23:243.
- [2] Montastruc JL. [Social pharmacology: a new topic in clinical pharmacology]. *Thérapie* 2002;57:420–6.
- [3] Montagne M. Social Pharmacology: Integrating Pharmaceutical and Social Science Research on Drug Effects. *Drug Information J* 2004;38:315–20. <https://doi.org/10.1177/009286150403800402>.
- [4] Leclerc A, Fassin D, Grandjean H, Kaminski M, Lang T. Les inégalités sociales de santé. La Découverte. Inserm; n.d.
- [5] Les inégalités en matière d'accès aux services de santé sont à l'origine de l'écart d'espérance de vie: Organisation mondiale de la Santé n.d. <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2019-uneven-access-to-health-services-drives-life-expectancy-gaps-who> (accessed February 19, 2024).
- [6] Social determinants of health n.d. <https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health> (accessed February 19, 2024).
- [7] CDC - Social Determinants of Health - STLT Gateway 2023. <https://www.cdc.gov/publichealthgateway/sdoh/index.html> (accessed February 19, 2024).
- [8] Stolley PD, Laporte J. The Public Health, the University, and Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 1st ed., Wiley; 2000, p. 73–89. <https://doi.org/10.1002/0470842555.ch6>.
- [9] Tyrer L. Introduction of the pill and its impact. *Contraception* 1999;59:11S-16S. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00131-0](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00131-0).
- [10] Junod SW. Women’s Trials: The Approval of the First Oral Contraceptive Pill in the United States and Great Britain. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 2002;57:117–60. <https://doi.org/10.1093/jhmas/57.2.117>.

- [11] Les 7 dates-clés de la contraception en France. Le Point 2017. https://www.lepoint.fr/culture/les-7-dates-cles-de-la-contraception-en-france-27-12-2017-2182640_3.php (accessed February 19, 2024).
- [12] Venkataraman S, Stremersch S. The Debate on Influencing Doctors' Decisions: Are Drug Characteristics the Missing Link? *Management Science* 2007;53:1688–701. <https://doi.org/10.1287/mnsc.1070.0718>.
- [13] Madden TJ, Hewett K, Roth MS. Managing Images in Different Cultures: A Cross-National Study of Color Meanings and Preferences. *Journal of International Marketing* 2000;8:90–107. <https://doi.org/10.1509/jimk.8.4.90.19795>.
- [14] Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med* 2021;174:878–80. <https://doi.org/10.7326/M20-7918>.
- [15] Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' Perceptions Of Generic Medications. *Health Affairs* 2009;28:546–56. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.2.546>.
- [16] Mishuk AU, Qian J, Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, et al. The Association Between Patient Sociodemographic Characteristics and Generic Drug Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JMCP* 2018;24:252–64. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.3.252>.
- [17] Le CBD | MILDECA n.d. <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd> (accessed February 19, 2024).
- [18] Jones PG, Falvello L, Kennard O, Sheldrick GM, Mechoulam R. Cannabidiol. *Acta Cryst B* 1977;33:3211–4. <https://doi.org/10.1107/S0567740877010577>.
- [19] PubChem. Cannabidiol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>. Consulté le 14 mars 2024.
- [20] De Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology Res & Perspec* 2020;8:e00682. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>.

- [21] CEIP-A Grenoble, Marseille, Paris. QUE (DEVRAIT-ON) SAVOIR SUR LA PHARMACOLOGIE DU CANNABIDIOL ? Association Des Centres d'Addictovigilance 2020;Bulletin N°13.
- [22] Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos* 2021;49:1070–80. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000442>.
- [23] Lacroix C, Guilhaumou R, Micallef J, Blin O. Cannabidiol and pharmacokinetics drug-drug interactions: Pharmacological toolbox. *Therapies* 2023:S004059572300080X. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.05.003>.
- [24] Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du Cannabidiol : Points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. Note rédigée par l'Association Française Des Centres d'Addictovigilance 2021.
- [25] Résumé des caractéristiques du produit EPIDYOLEX. European Commission n.d. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230531159463/anx_159463_fr.pdf.
- [26] Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9.
- [27] Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'Sullivan SE. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:219. <https://doi.org/10.3390/ph13090219>.
- [28] Nations Unies. Convention Unique sur Les Stupéfiants, 1961.
- [29] Rolles Steve. Cannabis policy in the Netherlands: moving forwards not backwards. *TRANSFORM Getting Drugs under Control* 2014.
- [30] Knottnerus JA, Blom T, van Eerden S, Mans JHH, Mheen D van de, de Neeling JND, et al. Cannabis policy in The Netherlands: Rationale and design of an experiment with a controlled legal ('closed') cannabis supply chain. *Health Policy* 2023;129:104699. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.12.007>.

- [31] Gouvernement du Canada SC. Qu'est-ce qui a changé depuis la légalisation du cannabis? 2020. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2020002/article/00002-fra.htm> (accessed February 19, 2024).
- [32] Les évaluations du cannabidiol en tant que nouvel aliment sont suspendues dans l'attente de nouvelles données | EFSA 2022. <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/cannabidiol-novel-food-evaluations-hold-pending-new-data> (accessed February 19, 2024).
- [33] Kraus F, Jardon G. Enquête sur la position des Français sur l'usage du Cannabis. IFOP Pour CBD-GramsCom 2021.
- [34] Moon K. 58% des 25-34 ans estiment que le CBD pourrait faire baisser le nombre de consommateurs de cannabis. ZEWEEED 2023. <https://www.zeweed.com/sondage-ifop-zeweed-58-des-moins-de-35-ans-estiment-que-le-cbd-est-une-alternative-au-cannabis/> (accessed February 19, 2024).
- [35] Casanova C, Ramier C, Fortin D, Carrieri P, Mancini J, Barré T. Cannabidiol use and perceptions in France: a national survey. *BMC Public Health* 2022;22:1628. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14057-0>.
- [36] CBD Global Market: Opportunities Across Fast Moving Consumer Goods 2023;Euromonitor International.
- [37] Goodman S, Wadsworth E, Schauer G, Hammond D. Use and Perceptions of Cannabidiol Products in Canada and in the United States. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2022;7:355–64. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0093>.
- [38] Statistics & Facts. Global Wellness Institute n.d. <https://globalwellnessinstitute.org/press-room/statistics-and-facts/> (accessed February 19, 2024).
- [39] Authier N. CBD : l'essentiel à savoir avant d'en prendre. *The Conversation* 2022. <https://theconversation.com/cbd-lessentiel-a-savoir-avant-den-prendre-171970> (accessed February 19, 2024).
- [40] Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:241–54. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>.

[41] Le CBD, des vertus thérapeutiques miracles, vraiment ? Salle de presse de l’Inserm n.d. <https://presse.inserm.fr/canal-detox/le-cbd-des-vertus-therapeutiques-miracles-vraiment/> (accessed February 19, 2024).

[42] Willeman T, Micallef J, Alvarez J-C, Revol B. Consommer du CBD ou conduire, faut-il choisir ? *Therapies* 2023;78:749–51. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.11.006>.

[43] Étude CBD | MILDECA n.d. <https://www.drogues.gouv.fr/etude-cbd> (accessed February 19, 2024).

[44] Authier N. L’ambivalence du cannabidiol, produit récréatif ou thérapeutique ? *The Conversation* 2018. <http://theconversation.com/lambivalence-du-cannabidiol-produit-recreatif-ou-therapeutique-97678> (accessed February 19, 2024).

[45] L’ANSM classe l’hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants. <https://AnsmSanteFr/> 2023. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-classe-lhexahydrocannabinol-hhc-et-deux-de-ses-derives-sur-la-liste-des-stupefiants>.

[46] “Le consommateur devient le cobaye” : un mois après l’interdiction du HHC en France, de nouvelles substances sont déjà en vente. *Franceinfo* 2023. https://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/cannabis/le-consommateur-devient-le-cobaye-et-les-fabricants-oublent-de-le-dire-un-mois-apres-l-interdiction-du-hhc-en-france-de-nouvelles-substances-sont-deja-en-vente_5946668.html (accessed February 19, 2024).

[47] DOSSIERS THÉMATIQUES : Mise en place de l’expérimentation du cannabis médical. ANSM 2024. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-l experimentation-du-cannabis-medical>. (accessed March 11, 2024).

[48] Vinatier CHL. Du cannabidiol (CBD) pour traiter l’alcoolodépendance ? Site Internet du Centre Hospitalier Le Vinatier n.d. <http://www.ch-le-vinatier.fr/actualites-23/du-cannabidiol-cbd-pour-traiter-lalcoolodépendance-1079.html?cHash=5493c66f9678d19d8d4d7adeab9786d6> (accessed February 19, 2024).

[49] De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10.

[50] Fortin D, Di Beo V, Massin S, Bisiou Y, Carrieri P, Barré T. A “Good” Smoke? The Off-Label Use of Cannabidiol to Reduce Cannabis Use. *Frontiers in Psychiatry* 2022;13.

[51] CBD : Quel impact sur la santé ? · Inserm, La science pour la santé. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/actualite/cbd-quel-impact-sur-la-sante/> (accessed February 19, 2024).

SERMENT DE GALIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

PHARMACOLOGIE SOCIALE DU CANNABIDIOL

RÉSUMÉ :

La pharmacologie sociale se définit comme une branche de la pharmacologie, qui s'intéresse à l'influence des facteurs sociaux sur l'usage des substances actives. Le cannabidiol (CBD) est un composé chimique présent dans la plante *Cannabis sativa*, appelé couramment cannabis ou chanvre. Aujourd'hui, le CBD suscite un engouement considérable, illustré par sa disponibilité répandue sous diverses formes. Que ce soit dans les grandes surfaces, les boutiques spécialisées, ou même en ligne, le CBD est désormais accessible à un large public. On le trouve dans une multitude de produits, allant des huiles et gélules, aux crèmes et produits de beauté, en passant par les bonbons et boissons, etc. Cependant, la réglementation peine à suivre l'explosion du marché de ce produit. Le CBD devient ainsi un cas d'étude privilégié pour la pharmacologie sociale, du fait de ses bienfaits supposés, largement influencés par les croyances de la société et les décisions politiques et législatives des dernières années. Une revue de la littérature a ainsi été réalisée pour identifier la réalité scientifique derrière les bienfaits prétendus du CBD sur la santé. Cette revue met en évidence le décalage entre les attentes des consommateurs, souvent amplifiées par des revendications non autorisées, et la réalité scientifique. Cette disparité s'inscrit dans un contexte où, en Europe, toute allégation de santé concernant les produits au CBD est strictement interdite, à l'exception d'un seul médicament, l'EPIDYOLEX® qui possède une autorisation de mise sur le marché dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus. De fait, l'automédication à l'aide du CBD impose la prudence en raison d'une efficacité scientifique non prouvée, d'effets indésirables avérés, mais également de quantités non standardisées présentes dans les produits disponibles sur le marché européen. Malgré tout, la mise à disposition de médicaments dérivés du cannabis est source d'espoir pour de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique. Ainsi, la France autorise depuis octobre 2019 l'expérimentation du cannabis médical et la recherche se poursuit afin d'identifier de nouvelles indications dans lesquelles le CBD pourrait faire preuve de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

ABSTRACT:

Social pharmacology is a specialized field within pharmacology that examines how social factors influence the consumption patterns of active substances. Cannabidiol (CBD), a chemical compound derived from the *Cannabis sativa* plant, commonly known as cannabis, has gained widespread popularity today, evidenced by its availability across various channels such as supermarkets, specialty stores, and online platforms. It is incorporated into a diverse range of products including oils, capsules, creams, beauty products, candies, and beverages. However, regulatory frameworks have struggled to keep pace with the rapid expansion of the CBD market. Consequently, CBD presents an interesting case study for social pharmacology, as its perceived benefits are heavily influenced by societal beliefs and recent policy decisions. A comprehensive review of existing literature was conducted to evaluate the scientific validity of the expected health benefits associated with CBD. This review revealed a notable gap between consumer beliefs, often exaggerated by unauthorized claims, and the scientific evidence available. This disparity illustrates the impact of social factors on consumers, as the European regulations prohibit any health-related claims regarding CBD products, with the exception of one medication known as EPIDYOLEX®. In conclusion, self-medication with CBD requires caution due to insufficient scientific evidence supporting its efficacy, documented adverse effects, and inconsistencies in product standardization across the European market. Nevertheless, the availability of cannabis-derived medications offers hope for many patients who have exhausted conventional treatment options. Consequently, France has initiated the experimental use of medical cannabis since October 2019, with ongoing research aimed at identifying new therapeutic applications for CBD, while ensuring its efficacy and safety.

MOTS CLÉS : cannabidiol, CBD, pharmacologie, pharmacologie sociale, allégations thérapeutiques, automédication, chanvre, législation.

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE