



HAL
open science

Utilisations, intérêts et limites du CBD et des cannabinoïdes chez le chien et le chat, dans la pratique vétérinaire

Marion Renard

► To cite this version:

Marion Renard. Utilisations, intérêts et limites du CBD et des cannabinoïdes chez le chien et le chat, dans la pratique vétérinaire: étude bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04606546

HAL Id: dumas-04606546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04606546>

Submitted on 10 Jun 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.

ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4008

UTILISATION DU CBD ET DES CANNABINOÏDES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT, DANS LA PRATIQUE VÉTÉRINAIRE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

RENARD Marion

Directeur de thèse : M. Jean-Philippe JAEG

JURY

PRESIDENTE :

Mme Nathalie PRIYMENKO Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Jean-Philippe JAEG Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Annabelle MEYNADIER Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :

Docteure Océane RICHARD Docteure au CHUV de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1ère CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

PROFESSEURS 2ème CLASSE

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCE HORS CLASSES

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie de santé des bovins*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie pathologique*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de thèse,

À Madame le Professeur Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Alimentation et Botanique Appliquée

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

En témoignage de mes hommages respectueux

À Monsieur le Professeur Jean-Philippe JAEG

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pharmacie, Pharmacologie et Toxicologie

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner tout au long de cette thèse,

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et de mes sincères remerciements pour votre disponibilité,
vos conseils et votre implication au cours de l'élaboration de ce travail.*

À Madame le Professeur Annabelle MEYNADIER

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Bromatologie et Nutrition des animaux domestiques

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,

*Recevez mes plus sincères remerciements
pour votre disponibilité.*

À Madame le Docteur Océane RICHARD

Enseignante et vétérinaire spécialisée de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Psychiatrie animale

Qui m'a fait l'honneur d'accepter l'invitation à ma soutenance de thèse,

*En témoignage de ma profonde reconnaissance
pour votre accompagnement, votre bienveillance
et vos conseils au cours de mes études,
sincères remerciements.*

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| LISTE DES FIGURES | 8 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 10 |
| INTRODUCTION | 11 |
| PARTIE 1 - PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DES CANNABINOÏDES | 15 |
| I. PRÉSENTATION DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDES | 15 |
| A. Les Récepteurs CB1 et CB2 | 15 |
| 1. La distribution | 15 |
| 2. Voies de signalisation | 16 |
| B. Les Endocannabinoïdes | 20 |
| 1. La N-arachidonoyl éthanolamine ou anandamide | 20 |
| 2. Le 2-arachidonoyl glycérol ou 2-AG | 21 |
| 3. La N-arachidonoyl dopamine ou NADA | 21 |
| 4. Le 2-arachidonoyl glycéryl éther ou 2-AGE ou noladin ether | 22 |
| 5. Le O-arachidonoyl éthanolamine ou virodhamine | 23 |
| II. LES PHYTOCANNABINOÏDES | 24 |
| A. Plante d'origine : <i>Cannabis sativa L.</i> | 24 |
| B. Les molécules connues | 26 |
| 1. Δ^9 -Tétrahydrocannabinol ou THC | 26 |
| 2. Le cannabidiol ou CBD | 27 |
| 3. Le cannabigerol ou CBG | 27 |
| 4. Le cannabichromène ou CBC | 28 |

| | |
|---|-----------|
| III. PHARMACOLOGIE ET TOXICITÉ DES CANNABINOÏDES | 29 |
| PARTIE 2 - PRÉSENTATION DU CANNABIDIOL (CBD) | 31 |
| I. STRUCTURE BIOCHIMIQUE ET SYNTHÈSE | 31 |
| II. PHARMACODYNAMIE DU CBD | 35 |
| III. PHARMACOCINÉTIQUE DU CBD | 36 |
| A. Absorption | 36 |
| B. Distribution | 43 |
| C. Métabolisme | 43 |
| D. Excrétion | 44 |
| PARTIE 3 - DISPONIBILITÉ DE PRODUITS CONTENANT DU CANNABIDIOL ET UTILISATION SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS. | 46 |
| I. NOTION DE SUBSTANCE ET DE PRODUIT AU NIVEAU RÉGLEMENTAIRE | 46 |
| A. Problématique des stupéfiants et encadrement | 46 |
| B. Réglementation des produits | 53 |
| 1. Médicaments vétérinaires | 53 |
| 2. Aliments complémentaires et additifs alimentaires | 61 |
| II. LES PRODUITS DISPONIBLES | 66 |
| A. Recherche sur le moteur de recherche Google | 66 |

| | |
|--|-----|
| B. Recherche sur la plateforme Youtube | 88 |
| C. Analyse des résultats | 93 |
| D. Formes commercialisées | 95 |
| III. INDICATIONS DES PRODUITS | 101 |
| A. Arthrose | 101 |
| B. Épilepsie | 104 |
| C. Comportement | 105 |
| D. Dermatite Atopique Canine (DAC) | 107 |
| IV. TOXICITÉ | 108 |
| V. EFFETS INDÉSIRABLES | 108 |
| A. Définition | 108 |
| B. Effets indésirables observés lors des études | 108 |
| CONCLUSION | 111 |
| BIBLIOGRAPHIE | 114 |

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Signalisation intracellulaire suite à l'activation des récepteurs CB1

Figure 2 : Les récepteurs CB1 du système endocannabinoïde au niveau pré-synaptique

Figure 3 : Voie de signalisation suite à l'activation des récepteurs CB2 au niveau du SNC et de certaines cellules de l'immunité

Figure 4 : formule chimique de l'anandamide

Figure 5 : formule chimique du 2-AG

Figure 6 : Formule chimique de la NADA

Figure 7 : Formule chimique du 2-AGE

Figure 8 : Formule chimique de la virodhamine

Figure 9 : Exemples de phytocannabinoïdes dans la plante *Cannabis sativa L.* et leur structure chimique

Figure 10 : *Cannabis sativa L.* illustré à différentes étapes de développement

Figure 11 : Formule chimique du Δ^9 -THC

Figure 12 : Formule chimique du CBG

Figure 13 : Formule chimique du cannabichromène (CBC)

Figure 14 : Formule chimique du CBD

Figure 15 : Décarboxylation du CBDA pour obtenir la molécule de CBD

Figure 16 : Diverses cibles moléculaires du CBD au sein d'une cellule

Figure 17 : Résultats de l'analyse Google Trends sur l'évolution de l'intérêt pour la recherche sur le CBD chez les animaux de compagnie, entre 2004 et fin 2023

Tableau 1 : Résumé des valeurs de concentration maximale en CBD (ng/mL), du temps d'atteinte de la concentration maximale (en heure) et du temps de demi-vie (en heure), obtenue dans les différentes études analysées

Tableau 2 : 10 premiers types de sites consultables par les internautes selon les différents termes de recherche

Tableau 3 : 5 premières vidéos consultables par les internautes selon les différents termes de recherche

Tableau 4 : Posologie orale du SativaVET® Relax Light et Active Light

Tableau 5 : Posologie orale du SativaVET® Relax Medium et Active Medium

Tableau 6 : Posologie orale du SativaVET® Relax Strong et Active Strong

Tableau 7 : Posologie de l'Anibiol® Regular et Anibidiol® Plus

Tableau 8 : Posologie du CBD VET 3%

Tableau 9 : Posologie du CBD VET 5%

Tableau 10 : Posologie du CBD VET 10%

Tableau 11 : Effets indésirables et leurs fréquences associées au cours des différentes études sur l'administration de CBD chez le chien et le chat

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CBD : Cannabidiol

THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol

2-AG : 2-arachidonoyl glycérol

IL-12 : Interleukine 12

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

NADA = N-arachidonoyl dopamine

2-AGE = 2-arachidonoyl glycéryl

CBG = Cannabigerol

CBC = Cannabichromene

TRP = Canaux à potentiel récepteur transitoire

COX = enzyme cyclooxygénase

CBDA = Acide cannabiodiolique

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANMV = Agence nationale du médicament vétérinaire

FDA = Food and Drug Administration

CBPI = Canine Brief Pain Inventory

AINS = Anti-inflammatoire non stéroïdien

EVA = Echelle visuelle analogique de la douleur

DAC = Dermatite atopique canine

ASAT = Aspartate aminotransférase

ALAT = Alanine aminotransférase

ALP = Phosphatase alcaline

SNC = Système Nerveux Central

AMPc = Adénosine Monophosphate cyclique

PKA = Protéine Kinase A

FAK = Focal Adhesion Kinase

MAPK = Protéine Kinase Activée par un Mitogène

ERK = Extracellular signal-regulated kinase

NFkB = Nuclear Factor-kappa B

PKB = Protéine Kinase B

GABA = Acide γ -aminobutyrique

5-HT = 5-hydroxytryptamine

INTRODUCTION

Ces dernières années, les cannabinoïdes, et notamment le cannabidiol (CBD), suscitent un intérêt grandissant auprès des propriétaires d'animaux de compagnie. Cet intérêt est dû à des revendications d'effets bénéfiques, par exemple, sur le comportement et la santé des animaux (Morris et al. 2020). Cependant, des travaux supplémentaires évaluant l'innocuité, les intérêts, les risques ainsi que le fonctionnement, en médecine vétérinaire restent nécessaires au vu de l'évolution de la législation relative à l'utilisation de ces molécules (Deabold et al. 2019).

Le CBD provient de la plante *Cannabis sativa* qui est la plante du genre *Cannabis* la plus souvent mentionnée dans les articles présentant l'utilisation des substances qui en sont extraites. *C. sativa* appartient à l'ordre des *Rosales* et à la famille des *Cannabaceae* (eFlore, *Tela Botanica*).

Les cannabinoïdes issus de ce type de plantes sont appelés les phytocannabinoïdes: des composés terpénophénoliques naturels, on y retrouve le CBD, le THC, le CBG ou le CBC par exemple. Ces composés appartiennent à la famille des cannabinoïdes : ils peuvent se fixer aux récepteurs du système endocannabinoïdes. Ce système a été découvert au début des années 1990. On le retrouve chez une grande majorité des animaux. Deux récepteurs CB1 et CB2 ont été décrits et les ligands de ces récepteurs sont les endocannabinoïdes, des cannabinoïdes endogènes (Alvarenga et al. 2023).

L'intérêt pour le CBD est récent, mais la plante *C. sativa* est connue et est utilisée depuis très longtemps. A Taïwan, le cannabis est l'une des premières plantes cultivées depuis plus de 10 000 ans. Il était utilisé dans la confection de vêtements, du papier ainsi que des cordages. L'empereur chinois Shen-Nong fait apparaître dans un texte de pharmacopée en 2727 avant notre ère, les avantages médicaux du cannabis (Kogan et al. 2019).

Entre 484 et 425 av. JC, les Scythes (un peuple de guerriers nomades d'origine iranienne) auraient répandu l'usage du cannabis jusqu'en Europe à des fins

récréatives par l'inhalation des fumées exhalées par les graines de chanvre brûlées (Halioua, 2020).

Dans l'Empire romain, Pline l'ancien (écrivain et naturaliste romain du 1er siècle) rapporte, dans son encyclopédie "Histoire naturelle", des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires du cannabis (soulage l'arthrite et guérit la goutte). Une propagation conséquente de son utilisation en Europe et vers les pays du maghreb daterait du 16ème siècle. A partir du siècle suivant, sous les ordres du général Bonaparte, les médecins appartenant à un corps expéditionnaire français envoyé en égypte, ont pris connaissance des bénéfices médicaux et récréatifs du cannabis (Crocq, 2020).

Il faudra attendre le médecin irlandais William Brooke O'Shaughnessy en 1839 pour publier les résultats de ses observations sur le cannabis et notamment son effet intoxicant. Il a également noté que les effets du cannabis dépendaient d'une "sécrétion résineuse" absente du chanvre européen mais présente dans le chanvre sud-asiatique, probablement due aux différences de climat (Crocq, 2020).

Le cannabis a été intégré à la médecine occidentale à la fin du 19ème et début du 20ème siècle (Crocq, 2020). Par exemple, la Reine Victoria en consommait contre les menstruations douloureuses et l'Impératrice Elisabeth en prenait pour lutter contre la toux. J.Russel Reynolds (Médecin de la Reine Victoria en 1878) rapporte que le cannabis est un médicament très utile et efficace dans la prise en charge de la douleur. Ce qui est en accord avec les études plus modernes indiquant que les syndrômes douloureux représentent 42,4% des cas d'utilisation de cannabis médical (Crocq, 2020).

Par la suite, l'utilisation du cannabis a été semé d'embuche : en 1937, la mise en place de la Marihuana Tax Act (une taxe imposée à tous les acteurs de la filière chanvre) suivie par le retrait de cannabis de la pharmacopée américaine (Crocq, 2020); en 1961, la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants place le cannabis sous un régime de contrôle plus strict, au même niveau que l'héroïne; en 1964, le THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) est identifié et 6 ans plus tard, le cannabis est déclaré drogue de l'Annexe 1 aux Etats-Unies ainsi qu'en France, handicapant ainsi la recherche sur ses effets (Crocq, 2020).

En 2017, l'Académie nationale de médecine des Etats-Unis confirme la pauvreté des connaissances sur les effets du cannabis et des cannabinoïdes sur la santé. Les domaines dans lesquels ces substances ont fait leurs preuves sont : le soulagement de la douleur chronique, l'effet antiémétique dans un contexte de chimiothérapie et l'amélioration des spasmes présents chez les patients atteints de sclérose en plaque (Crocq, 2020).

Dans le domaine de la médecine vétérinaire, ce sentiment de manque de recherche et d'information est également notable chez ses acteurs (Kogan et al. 2019). Bien que plus de 200 cannabinoïdes aient été isolés du cannabis, leurs conditions d'utilisation restent floues et sont encore en cours d'étude.

Au cours de l'histoire, la balance bénéfique/risque de l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques a été discutée. Les effets psychoactifs et le potentiel addictif lors de son utilisation, lié au THC notamment, ont écourté sa prescription. Le CBD, ayant été pendant très longtemps, mis dans la même case que le THC et donc considéré comme stupéfiant, l'étude de ses caractéristiques a été tardive.

La substance CBD seule existe car son extraction de la plante et sa purification sont possibles (concentration en CBD supérieure à 95%). Cependant, des produits en contenant sont aujourd'hui également commercialisés. Ces derniers comprennent un certain pourcentage de CBD mais également d'autres phytocannabinoïdes, obtenus suite à la transformation, la décarboxylation et distillation d'une plante de chanvre entière. Cette nuance est à prendre en compte lors de l'analyse des produits commercialisés à destination des humains et des animaux (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Deux natures de produits contenant du CBD à plus ou moins forte concentration existent : les médicaments et les compléments alimentaires.

La définition d'un médicament selon le Code de la santé publique (article L.5111-1) est la suivante :

“toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de

restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.” (Code de la santé publique, article L.5111-1, 2022).

Les compléments alimentaires sont, quant à eux, définis comme étant “*des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d’autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique*”. Par définition, les substances contenues dans les compléments alimentaires ne présentent pas d’action thérapeutique et n’ont pas vocation à prévenir ou guérir une maladie (Décret n°2006-352, 2006).

Les sources d’informations et d’approvisionnement disponibles concernant ces produits à destination des animaux de compagnie sont restreintes. Tomsic et al. rapporte que les propriétaires d’animaux de compagnie slovènes ont obtenu des informations sur l’utilisation de produits à base de CBD chez les animaux grâce à internet (dans 45,2% des cas) et via leur vétérinaire (dans 34,4% des cas). Si le vétérinaire est une source fiable, nous ne pouvons pas en dire autant d’internet (Tomsic et al., 2022).

L’objectif de cette étude bibliographique est d’analyser l’intérêt et la perception par le grand public des produits contenant du CBD à destination des animaux de compagnie. Mais avant nous allons exposer, dans une première partie, la physiologie et pharmacologie des molécules que le terme “cannabinoïdes” regroupe, puis, dans une deuxième partie, de présenter le Cannabidiol (CBD) plus particulièrement, et enfin dans une troisième partie, analyser l’utilisation du CBD par les vétérinaires et directement par les détenteurs d’animaux de compagnie ainsi que le cadre administratif et juridique qui vise la substance et les produits en contenant.

PARTIE 1 - PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DES CANNABINOÏDES

I. PRÉSENTATION DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Le terme “cannabinoïdes” désigne les molécules capables de se fixer aux récepteurs du système endocannabinoïde. Il en existe 3 catégories : les cannabinoïdes endogènes, les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse.

Comme indiqué en introduction, le système endocannabinoïde est présent chez la majorité des animaux, y compris les invertébrés comme l’oursin, les nématodes ou les moules. Il est représenté par ses récepteurs CB1 et CB2, ainsi que par leur ligand : les endocannabinoïdes (Corsato Alvarenga et al., 2023).

A. Les récepteurs CB1 et CB2

Le récepteur CB1 a été découvert en 1988 et cloné en 1990 par les équipes de Devane et Matsuda. La découverte du récepteur CB2 est faite en suivant, suite à la tentative d’isolement de récepteurs couplés aux protéines G dans des cellules myéloïdes différenciées (Alvarenga et al. 2023, Howlett et Abood 2017).

1. La distribution

Le récepteur CB1 est à la fois présent au sein du système nerveux central (SNC) et en périphérie (Howlett et Abood, 2017). Chez l’homme, il est l’un des récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants dans le cerveau et son expression a été localisée dans les noyaux gris centraux, l’hippocampe, le cortex et le cervelet. Plus précisément, ce récepteur est situé aux extrémités des neurones centraux et périphériques.

En quantité moins importante, ils sont également retrouvés au niveau des astrocytes. La localisation de ces récepteurs est en adéquation avec leur implication dans le contrôle de la fonction motrice, de la cognition, de la mémoire ainsi que l’analgésie (Howlett et Abood, 2017).

En périphérie, ce récepteur a été localisé dans plusieurs cellules de l'immunité mais également dans plusieurs tissus comme la glande surrénale, les poumons, la prostate, le foie, l'utérus, les ovaires, les testicules, les canaux déférents, la moelle osseuse, le thymus ou les amygdales (Howlett et Abood, 2017).

Contrairement au récepteur CB1, l'existence du récepteur CB2 n'a été constatée qu'au sein d'organes périphériques ayant un rôle dans l'immunité comme les macrophages, la rate, les amygdales, le thymus et les leucocytes, ainsi que dans les poumons et les testicules. La présence de ces récepteurs dans le cerveau a été démontré uniquement dans des cellules cérébrales malades :

- Astrocytomes, microglies et astrocytes dans le cas de maladie d'Alzheimer,
- Cellules T, microglies et astrocytes dans le cas de sclérose en plaques (Howlett et Abood, 2017).

2. Voies de signalisation

Les récepteurs CB1 et CB2 reconnaissent plusieurs types de molécules agonistes et antagonistes, produisant divers effets distincts (Howlett et Abood, 2017).

Le THC possède la caractéristique d'être un agoniste des récepteurs CB1 et CB2, tout comme l'anandamide et le 2-AG qui sont les endocannabinoïdes agonistes de ces mêmes récepteurs, malgré une affinité pour CB1 supérieure à celle pour CB2 (Schurman et al., 2020).

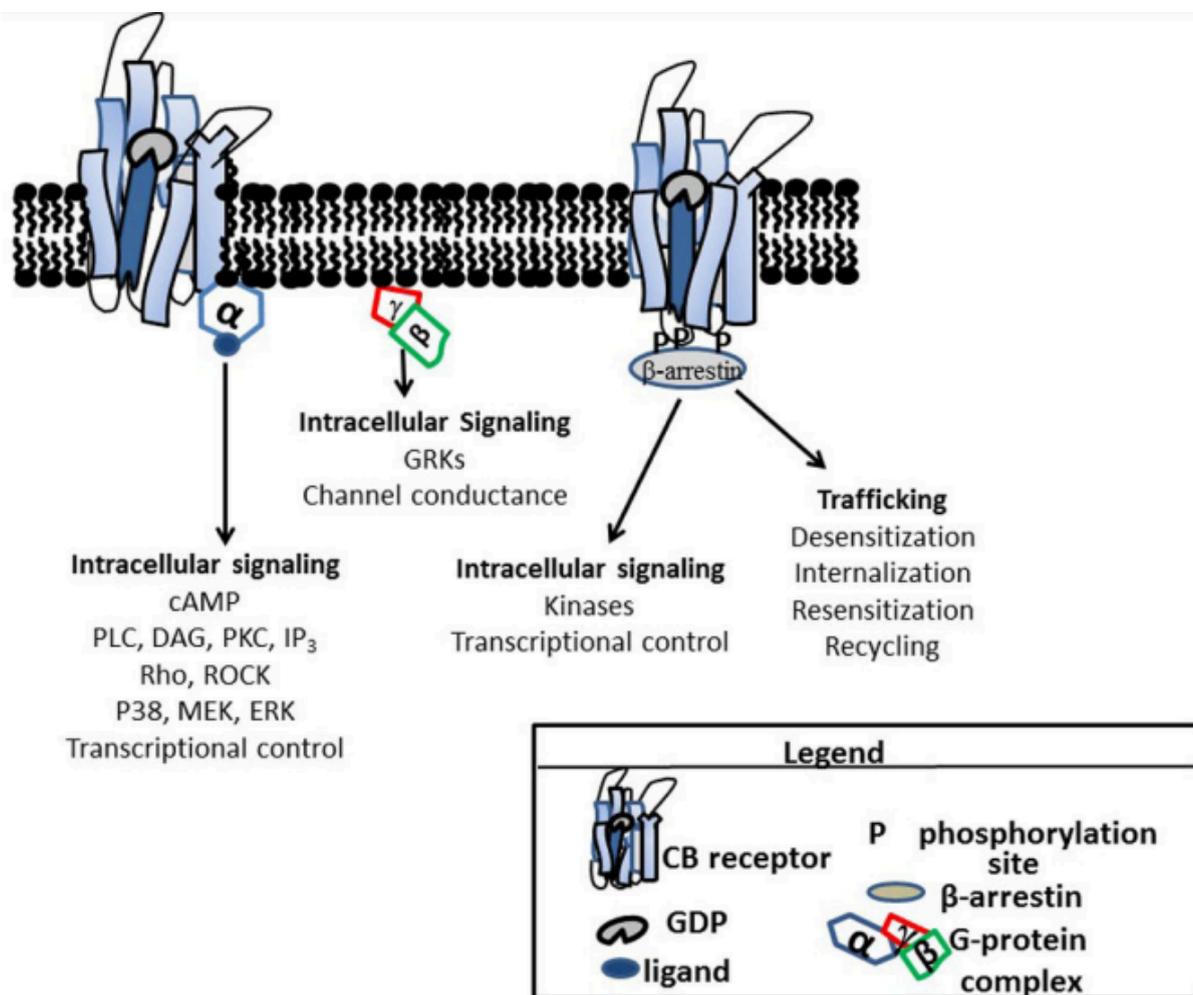
Il a été démontré que les agonistes au récepteur CB1 favorisent la dissociation du récepteur CB1 et de la protéine Gi/o qui lui est couplée, tandis que les antagonistes ou agonistes inverses maintiennent cette interaction.

Suite à la dissociation de la protéine Gi/o et du récepteur CB1, ces derniers peuvent être phosphorylés par les récepteurs kinases de la protéine G, amenant à des interactions avec les β -arrestines 1 et 2. Les β -arrestines internalisent les récepteurs CB1 ou régulent la transduction du signal des récepteurs CB1 non liés aux protéines G. La transduction de ce signal amène à la réduction de l'AMPC et de l'activité de PKA (Protéine Kinase A) dans les cellules neuronales. La voie AMPC/PKA joue un rôle essentiel dans la croissance axonale, l'efficacité de la transmission synaptique

ou l'excitabilité et la plasticité neuronale (Schurman et al., 2020). En effet, l'inhibition de la synthèse d'AMPc et la réduction de l'activité de la PKA sont nécessaires à la phosphorylation de la tyrosine FAK (Focal Adhesion Kinase), celle-ci agissant comme une protéine d'échafaudage au sein des adhésions focales afin de participer à l'organisation du cytosquelette d'actine, à la migration et l'adhésion cellulaire (Howlett et Abood, 2017).

Ces informations sont résumées par la Figure 1 ci-dessous.

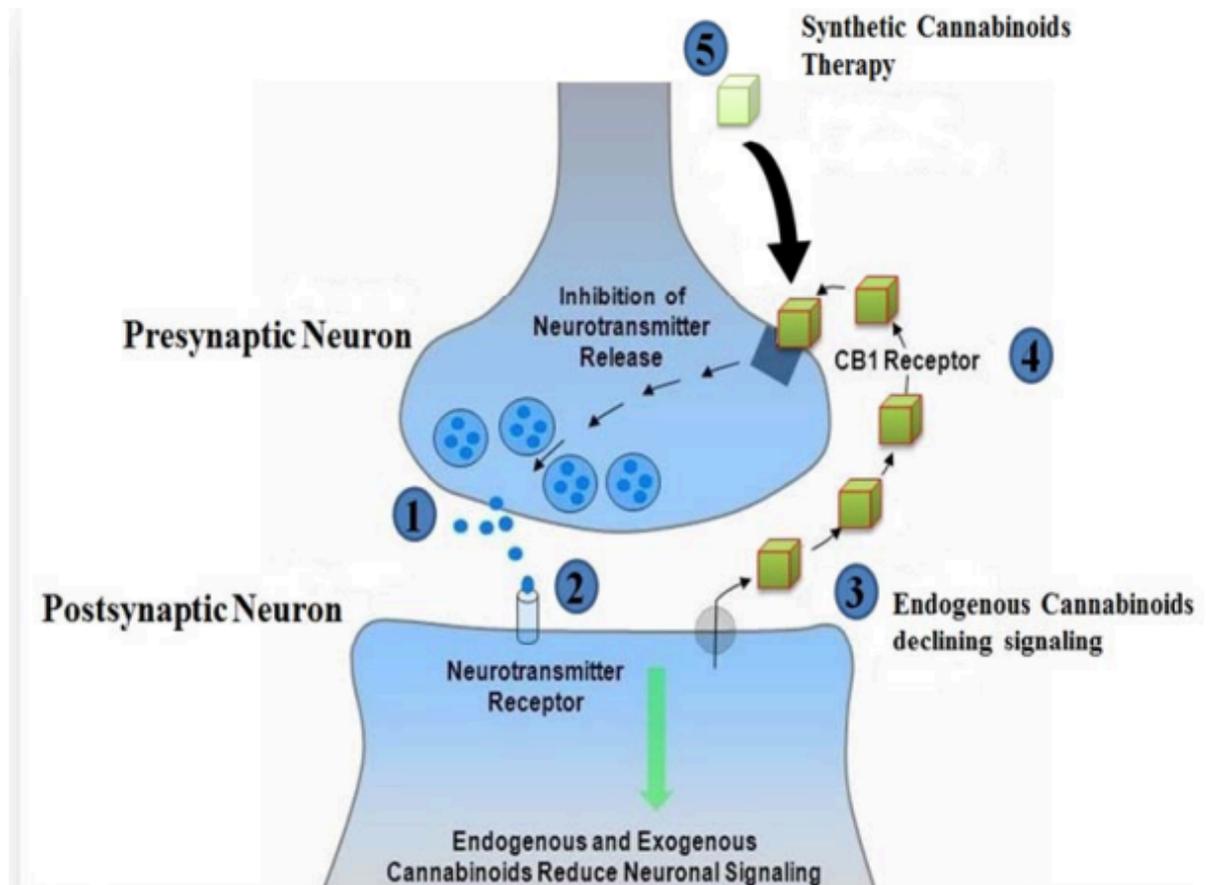
Figure 1 : Signalisation intracellulaire suite à l'activation des récepteurs CB1 (Howlett et Abood, 2017)



Les récepteurs CB1 du SNC fonctionnent au niveau des terminaisons pré-synaptiques et leur activation réduit la libération de neurotransmetteurs (voir Figure 2 ci-dessous), surtout dans les neurones GABAergiques et dans une moindre mesure, les neurones glutamatergiques (Schurman et al., 2020). Ils inhibent également la libération de l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, la

5-hydroxytryptamine (5-HT), l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le glutamate, le D-aspartate et la cholécystokinine (Howlett et Abood, 2017).

Figure 2 : Mécanisme d'action des cannabinoïdes au niveau des terminaisons pré et post-synaptiques (Niaz et al., 2017)



1/ Le neurotransmetteur provenant du neurone pré-synaptique déclenche le neurone post-synaptique, 2/ Libération d'endocannabinoïdes suite à la stimulation du neurone post-synaptique, 3/ Le ligand endogène du récepteur CB1 retourne au récepteur CB1 au niveau pré-synaptique et s'y lie, 4/ Stimulation de la protéine G par le récepteur CB1, entraînant l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs, 5/ Les cannabinoïdes de synthèse activent directement les récepteurs CB1, imitant les effets des endocannabinoïdes.

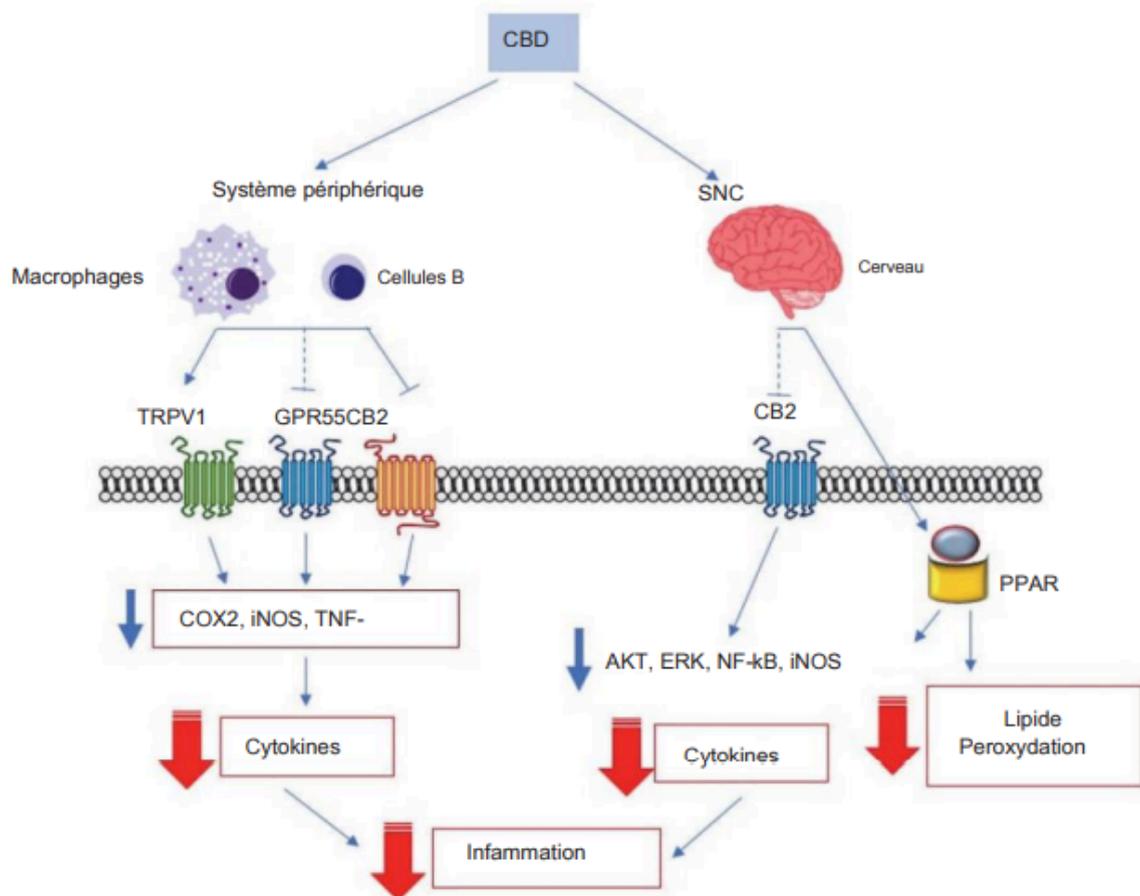
Le récepteur CB2 possède 44% d'homologie d'acides aminés avec le récepteur CB1, il est également couplé aux protéines Gi/o et impliqué dans des cascades de signalisation comprenant l'adénylyl cyclase (l'activation du CB2 va inhiber l'activité de l'adénylyl cyclase), l'AMPC, la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) ainsi que la régulation du calcium intracellulaire (Schurman et al., 2020). Une fois activé par un agoniste, le récepteur CB2 active les MAPK ainsi que la voie ERK1/2 induisant la synthèse des protéines NFkB dans l'inflammation, Akt

(aussi appelé PKB) dans la survie cellulaire ainsi que p38kinase dans l'apoptose (Persico, 2021).

Son activation modifie également la libération de cytokines par les cellules immunitaires sur lesquelles il se trouve, et peut moduler la migration des cellules immunitaires à l'intérieur et à l'extérieur du système nerveux central (Schurman et al., 2020).

Lors de l'activation du récepteur CB2 et de l'inhibition d'un agoniste de l'adénylyl, activant les MAPK, une réduction des réactions anabolisantes a été constatée, ce qui favorise la phosphorylation oxydative et exerce des effets anti-inflammatoires en inhibant le recrutement des leucocytes, la synthèse et libération de chimiokines, de molécules d'adhésion et de cytokines pro-inflammatoires (Nagoor Meeran et al., 2021). La figure 3 nous propose une schématisation de ces cascades de signalisation engendrées par l'activation des récepteurs CB2.

Figure 3 : Voie de signalisation suite à l'activation des récepteurs CB2 au niveau du SNC et de certaines cellules de l'immunité (Pellati et al., 2018)



Les récepteurs CB1 et CB2 possèdent un grand nombre de ligands, notamment les endocannabinoïdes. Cependant, au fil des études, plusieurs équipes ont constaté que les phytocannabinoïdes présentent une affinité plus ou moins importante pour ces récepteurs mais peuvent également avoir un impact sur leurs voies de signalisation de manière indirecte.

B. Les endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes sont des molécules synthétisées par l'organisme et participant au système cannabinoïde via des récepteurs spécifiques. Ils sont les produits de l'amidification d'acides gras (Costentin, 2014). Ces différentes molécules seront présentées dans cette partie.

1. La N-arachidonoyl éthanolamine ou anandamide

L'anandamide a été la première substance endogène agoniste partiel (possédant une faible efficacité intrinsèque) des récepteurs ectomembranaires CB1 (prédominants au niveau cérébral) et CB2 (présents au niveau périphérique : rate, amygdale, macrophage, lymphocyte), à être isolée et caractérisée par l'équipe de R.Mechoulam en 1992 (Scherma et al. 2018).

Elle est issue de l'amidification de l'acide arachidonique avec la fonction amine primaire de l'éthanolamine comme représenté sur la figure 1 par sa formule topologique (Scherma et al. 2018).

Figure 4 : formule chimique de l'anandamide (Scherma et al. 2018)



Cette molécule a été isolée à partir de cervelle de porc et est le cannabinoïde le plus étudié. Le système cannabinoïde, dont elle fait partie, est connu comme un

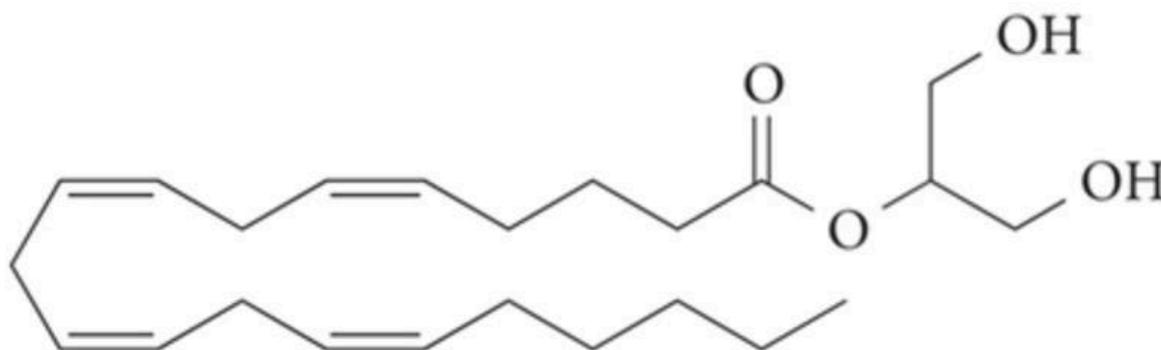
modulateur de l'inflammation, de la douleur, de l'appétit, de l'humeur, du développement pré et post-natal mais également des processus de renforcement et de récompense (Scherma et al. 2018).

2. Le 2-arachidonoyl glycérol ou 2-AG

Une fois l'anandamide découverte et étudiée, de nombreuses recherches se sont penchées sur l'existence potentielle d'autres endocannabinoïdes. Le 2-AG est la seconde molécule découverte qui est, quantitativement, la plus importante (170 fois plus que l'anandamide) et également un agoniste complet, c'est à dire qu'elle possède une efficacité intrinsèque élevée (Constantin, 2014 et Scherma et al., 2018)

Le 2-AG est issu de l'association entre l'acide arachidonique et le glycérol comme présenté dans la figure 2.

Figure 5 : formule chimique du 2-AG (Scherma et al. 2018)



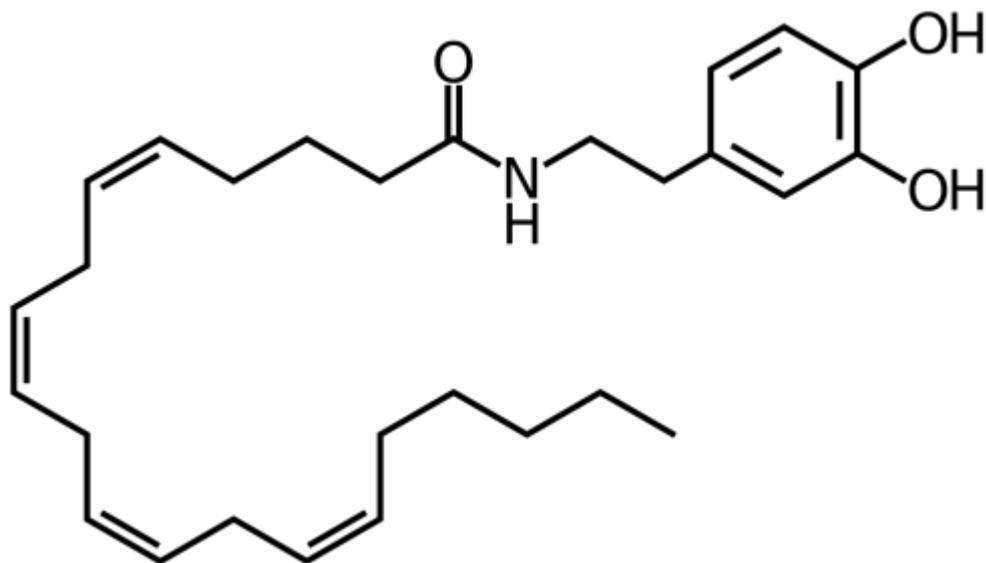
Cette molécule fut découverte en 1993, à partir de cerveau de rat et d'intestin de chien. Tout comme l'anandamide, le 2-AG est impliqué dans le système cannabinoïde mais avec une meilleure affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 (Scherma et al. 2018).

3. La N-arachidonoyl dopamine ou NADA

Suite à la découverte des 2 molécules, présentées plus haut, des études ont montré que d'autres cannabinoïdes issus de l'acide arachidonique existaient. Notamment son association avec la dopamine amenant ainsi à la découverte de la

NADA (Gabriec et Dehghani 2017). Les processus de synthèse et de dégradation de cette molécule ne sont pas encore totalement compris. Néanmoins, il existe des preuves que la NADA participe à la nociception et l'inflammation du système nerveux central et périphérique via le récepteur TRPV1. Dans le cadre de recherches, la NADA a été synthétisée comme outil pharmacologique afin d'étudier le système endocannabinoïde (Gabriec et Dehghani 2017).

Figure 6 : Formule chimique de la NADA (Gabriec et Dehghani 2017)



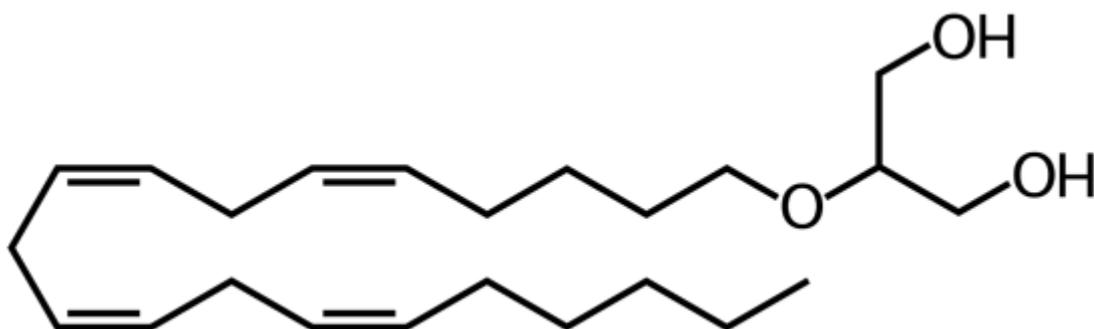
Chez les humains, la NADA a été localisée dans le striatum, l'hippocampe, le cervelet, le thalamus, le mésencéphale et les ganglions de la racine dorsale. Cette molécule présente une affinité pour les récepteurs TRPV1 qui vont participer au mécanisme de nociception. Mais elle active également le récepteur CB1 qui joue plutôt un rôle anti-nociception (Gabriec et Dehghani 2017).

4. Le 2-arachidonoyl glycéryl éther ou 2-AGE ou noladin ether

Ce cannabinoïde a été découvert en 2001 à partir d'encéphale de porc via une méthode semblable à celle permettant l'isolement de l'anandamide et du 2-AG (Fezza et al. 2002).

Cette molécule présente une meilleure affinité pour le récepteurs CB1 et sa concentration cérébrale semblerait similaire à celle de l'anandamide. Malheureusement sa biosynthèse dans le système nerveux central reste inexplorée (Fezza et al. 2002).

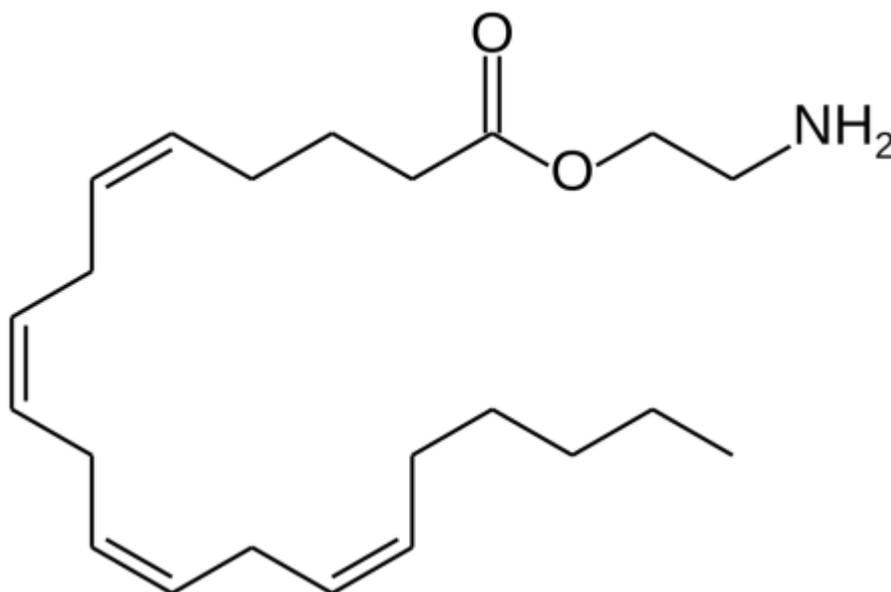
Figure 7 : Formule chimique du 2-AGE (Fezza et al. 2002)



5. Le O-arachidonoyl éthanolamine ou virodhamine

En 2002, c'est enfin la virodhamine qui est découverte. Cette molécule dérive également de l'acide arachidonique associé à l'aminoéthanol, mais ici la fonction carboxylique, au lieu d'amidifier la fonction amine, estérifie la fonction alcool de l'aminoéthanol (Costentin 2014). Tout comme le 2-AGE, la voie de biosynthèse de la virodhamine reste inconnue, malgré la suspicion que sa synthèse pourrait être possible à partir de l'anandamide.

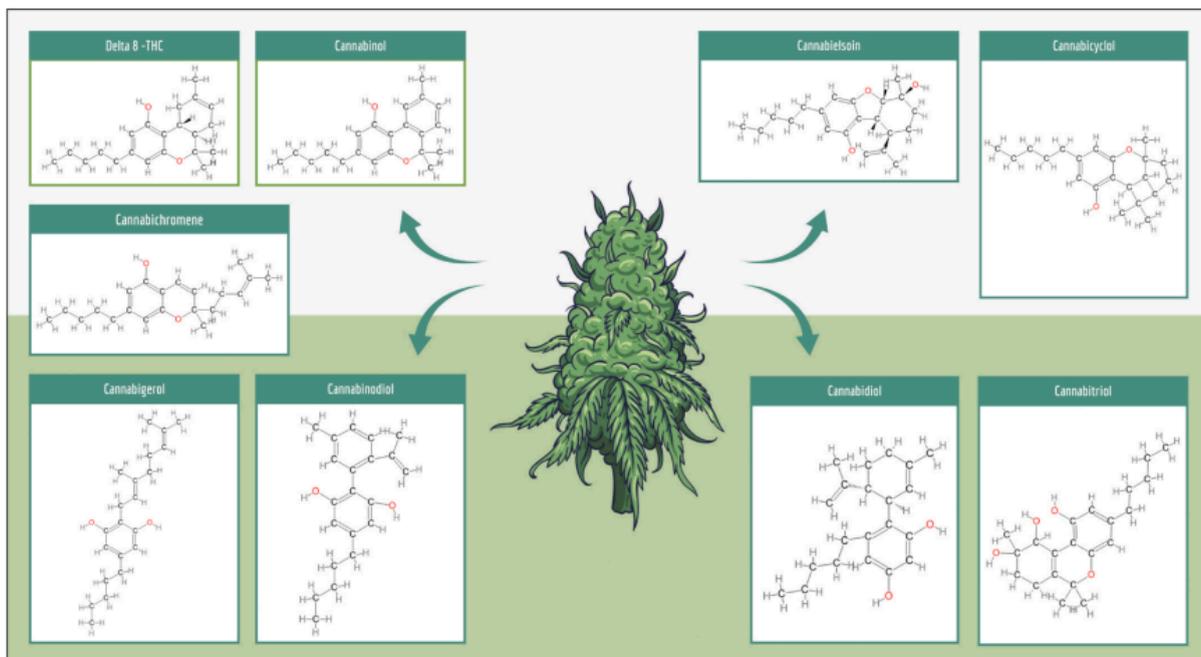
Figure 8 : Formule chimique de la virodhamine (Santa Cruz Biotechnology)



II. LES PHYTOCANNABINOÏDES

Les phytocannabinoïdes sont des molécules issues majoritairement des plants femelles de *Cannabis sativa* L. Plus de 200 phytocannabinoïdes ont, aujourd'hui, été identifiés. Les 4 molécules les plus souvent étudiées ou mentionnées sont : le Δ^9 -Tétrahydrocannabinol (THC), le Cannabidiol (CBD), le Cannabigerol (CBG) et le Cannabichromène (CBC) (Corsato Alvarenga et al., 2023). Le CBD est juste cité dans ce chapitre car la molécule est détaillée dans le chapitre suivant. La figure 9 présentée ci-dessous donne quelques exemples de phytocannabinoïdes que l'on peut retrouver dans la plante *Cannabis sativa* L.

Figure 9 : Exemples de phytocannabinoïdes dans la plante *Cannabis sativa* L. et leur structure chimique (Yadav et al., 2023)



A. Plante d'origine : *Cannabis sativa* L.

La plante *Cannabis sativa* L. est une plante utilisée dans le monde entier en tant que drogue psychoactive, comme ingrédient en médecine traditionnelle ou encore comme source de fibre pour le textile depuis l'antiquité (Pellati et al. 2018). Elle appartient à l'ordre des *Rosales*, la famille des *Cannabaceae* et au genre *Cannabis* (eFlore). Elle est illustrée par la figure 10.

Figure 10 : *Cannabis sativa* L. a différentes étapes de développement (Fulvio et al., 2023)



Le genre *Cannabis* est divisé en 3 sous-espèces, aux caractéristiques différentes :

- *Cannabis sativa* L., une espèce de type fibre, plante annuelle de 1 à 2 mètres de hauteur, à odeur forte, à tige dressée, raide et simple, aux feuilles opposées, pétiolées, palmatiséquée, 5 à 7 segments lancéolés-acuminés, dentés, les feuilles supérieures étant souvent alternes, aux fleurs vertes, dioïques, en panicule rameuse. Le périanthe mâle est divisé en 5 parties égales, avec 5 étamines pendantes à filets courts et anthères terminales. Le périanthe femelle est monosépale, enroulé autour de l'ovaire. Elle possède 2 longs stigmates filiformes. Plante originaire d'Asie centrale et utilisée en tant que plante textile (eFlore). Cette espèce présente une faible concentration de THC et une concentration plus élevée en CBD (Mercury et Sorin, 2020).
- *Cannabis indica* Lam., aussi appelé Chanvre indien, un type de drogue au vu de ses concentrations élevées en THC. En général, elle mesure plus de 2 mètres de haut, les entre-nœuds de la tige centrale mesurent plus de 12 centimètres, les branches sont flexibles, les feuilles sont composées et palmées, les plus grandes feuilles comportant généralement au moins 7 folioles, les bords des folioles ne se chevauchant pas. Le foliole central est long et étroit, de forme lancéolée ou linéaire-lancéolée. L'inflorescence femelle est allongée et diffuse, le périanthe est membraneux, hyalin avec des zones pigmentées (McPartland et Small, 2020).
- *Cannabis ruderalis* Janish ou *Cannabis sativa spontanea*, aussi appelé chanvre sauvage, est une espèce originaire de Russie, d'Europe centrale et d'Asie centrale. Cette plante mesure entre 30 et 80 centimètres de hauteur, elle est composée d'une tige lisse et creuse, les pétioles sont courts et les

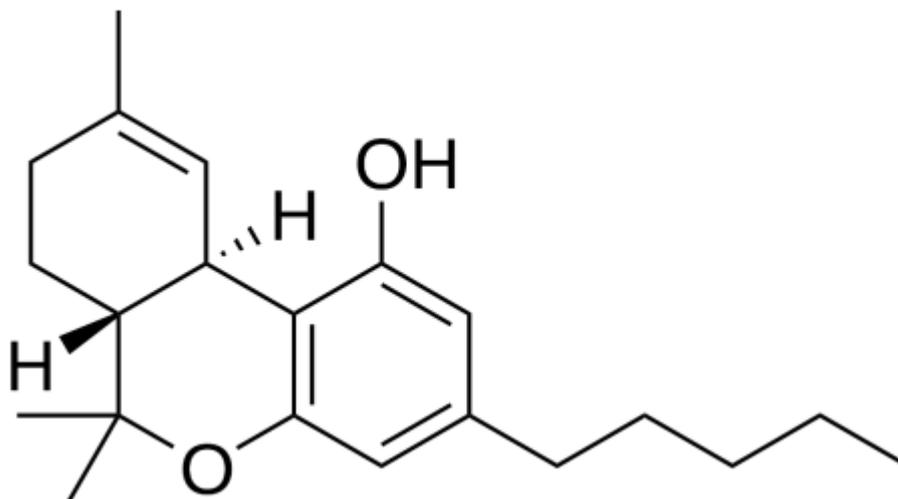
feuilles comportent 5 à 7 folioles, elle possède peu de ramifications. Sa caractéristique principale est sa capacité d'autofloraison, c'est-à-dire une floraison indépendante de la photopériode (McPartland et Small, 2020). Cette espèce est quasiment exempte de THC (Mercury et Sorin, 2020).

B. Les molécules connues

1. Δ 9-Tétrahydrocannabinol ou THC

Comme indiqué précédemment, la découverte du THC par Mechoulam et Gaoni date de 1964 et a été permise par plusieurs étapes de chromatographie (De Briyne et al. 2021). Le THC est un lipide, impliqué dans l'autodéfense de la plante contre la prédation, la lumière ultraviolette et le stress environnemental. La concentration de la plante en THC varie entre 5 et 20% selon différents paramètres : la quantité de lumière, l'humidité, le type de sol, le pH, les nutriments et oligo-éléments (De Briyne et al. 2021). Cette molécule possède des effets thérapeutiques mais déclenche également une importante dépendance. Le THC (figure 11) est un agoniste partiel des récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 mais à haute affinité. Ses effets psychotropes connus ne permettent pas à la communauté scientifique d'effectuer des recherches cliniques sur son intérêt thérapeutique (Ghovanloo et al. 2022). Victimes de la catégorisation du THC, les autres phytocannabinoïdes n'ont pu être étudiés pendant un certain temps, malgré l'absence d'effet psychotrope chez ces molécules.

Figure 11 : Formule chimique du Δ 9-THC (Calapai et al. 2022)



2. Le cannabidiol ou CBD

Le cannabidiol est, quant à lui, le principal cannabinoïde lipidique non psychotrope (De Briyine et al. 2021). L'intérêt en médecine humaine pour cette molécule est devenu significatif suite au succès de l'Epidiolex, du CBD thérapeutique, utilisé dans des essais cliniques contre des encéphalopathie épileptiques. Il est obtenu à partir de la plante *Cannabis sativa* et a été utilisé en médecine humaine contre l'anxiété, pour améliorer l'appétit, soulager les nausées, aider à la gestion des troubles du sommeil (De Briyine et al. 2021). Sa structure et son métabolisme chez les mammifères sont développés dans la partie 2 de cette étude.

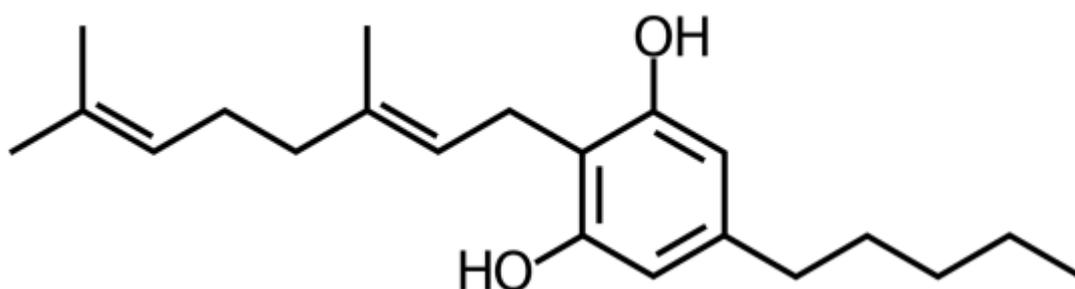
3. Le cannabigerol ou CBG

Le Cannabigerol a été découvert en 1964 par Y.Gaoni et R. Mechoulam (Calapai et al. 2022). C'est un cannabinoïde qui ne possède pas de propriétés psychotropes. Il est issu de la décarboxylation de l'acide cannabigérolique (CBGA), qui est un précurseur biosynthétique du CBD et du THC. Le CBG est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, un régulateur du système endocannabinoïde, un agoniste des canaux à potentiel récepteur transitoire (TRP), des enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), les récepteurs cannabinoïdes 5-HT1A et Alpha2. Ces cibles pharmacologiques lui permettraient de posséder les activités

suivantes : antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-tumorales, anti-anxiété, neuroprotectrices, dermatologiques et stimulant l'appétit (Calapai et al. 2022).

Étant contenu en faible quantité dans la plante *C.sativa*, il a été éclipsé par le THC et le CBD, plus connus. Cependant, sa présence a été découverte en quantité significative dans le profil phytochimique d'un extrait d'*Helichrysum umbraculigerum* (Plante de la famille des Asteraceae, espèces des immortelles) (Calapai et al. 2022).

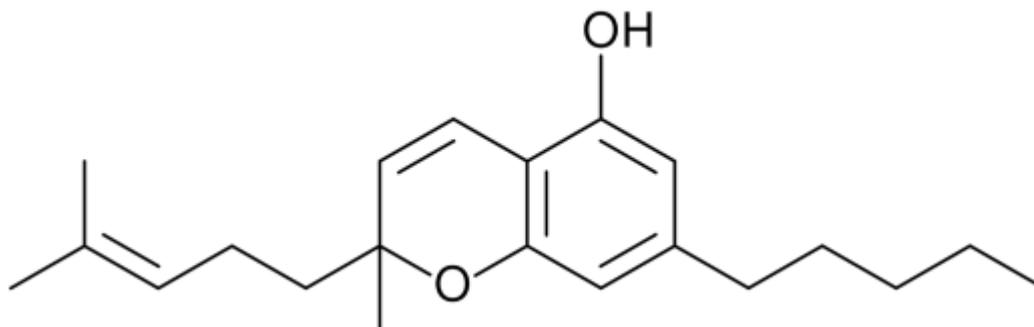
Figure 12 : Formule chimique du CBG (Calapai et al. 2022)



4. Le cannabichromène ou CBC

Le Cannabichromène a été isolé en 1966 par Gaoni et Mechoulam (Zagozen et al. 2020). Comme le CBD et le CBG, il ne possède pas de propriétés psychotropes, ce qui en fait un candidat intéressant. L'acide cannabinochroménique (CBCA) est un précurseur du CBC, tout comme le CBG, et est significativement présent chez les jeunes plantes de *C.sativa*. Le CBC n'aurait aucune affinité pour le récepteur CB1, en revanche il peut interagir avec le récepteur CB2 en inhibant l'inactivation des endocannabinoïdes. Il est également le plus puissant agoniste cannabinoïde du récepteur TRPA1. Il serait impliqué, en médecine humaine, dans le soulagement de la douleur, de l'inflammation, aurait un effet antinociceptif et un rôle sur la motilité intestinale (Zagozen et al. 2020).

Figure 13 : Formule chimique du CBC (Calapai et al. 2022)



III. PHARMACOLOGIE ET TOXICITÉ DES CANNABINOÏDES

Dans cette partie, les cannabinoïdes concernés sont les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse.

Les différents cannabinoïdes possèdent un effet myorelaxant, des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques, sédatives, neuroprotectrices, antiémétiques et antinéoplasiques (Niaz et al., 2017).

La toxicité des cannabinoïdes a été analysée et les effets ont été divisés en deux catégories : les effets aigus et les effets chroniques.

Lors d'une exposition à court terme aux cannabinoïdes, l'effet nocif majoritaire implique le système cardiovasculaire et notamment une tachycardie ainsi qu'une diminution de la pression artérielle, associés à une excitation extrême, une atteinte des capacités intellectuelles et psychomotrices. Ils peuvent également provoquer de l'anxiété, des effets psychotiques importants lors de l'ingestion d'une surdose (Niaz et al., 2017).

En ce qui concerne les effets chroniques suite à la consommation intensive et répétée de cannabinoïdes, plusieurs études ont montré une altération de l'attitude, de la mémoire, des performances psychomotrices, du sommeil, de l'électroencéphalogramme, du rythme cardiaque (de la tachycardie avec vasodilatation périphérique) induisant une diminution de la pression artérielle, de la température corporelle et provoque également des vomissements. Il a également été démontré que le cannabis modifie la capacité bactéricide des macrophages pulmonaires, entraîne une diminution quantitative et qualitative des spermatozoïdes

et augmente la concentration de prolactine, induisant une galactorrhée chez l'homme et la femme ainsi qu'une gynécomastie chez l'homme (Niaz et al., 2017).

Il a été révélé dans une revue systématique que les cannabinoïdes peuvent provoquer 8 371 effets indésirables. Ces données proviennent, pour 3 592 effets indésirables, d'études observationnelles et d'essais contrôlés randomisés pour les 4 779 autres effets. Dans environ 15,2 à 16,5% des cas, ces effets indésirables concernent le système respiratoire, la fonction gastro-intestinale ainsi que le système nerveux (Niaz et al., 2017).

Concernant la toxicité chez l'animal de compagnie, le cannabinoïde présentant des effets néfastes est le THC (Thierry Poitte, 2021). Aucune toxicité du CBD n'a été rapportée, toutes études confondues. Une enquête effectuée au Québec établit que la troisième cause d'intoxication chez le chien en 2017 était l'ingestion de cannabis dans 17,6% des cas.

Le centre antipoison animal et environnemental de l'ouest, installé à Oniris (Nantes), a répertorié, en 2020, 7 723 appels pour suspicion d'intoxication au cannabis chez le chien et 2 919 appels pour le chat. 0,8% de ces appels se sont avérés être des intoxications au cannabis chez le chien et 0,37% chez le chat.

Les signes cliniques les plus fréquents d'intoxication sont l'ataxie, une léthargie, une désorientation, des vomissements, une incontinence urinaire, de l'hyperesthésie, des convulsions, une bradycardie, une hypothermie et une mydriase (Thierry Poitte, 2021).

La dose toxique chez le chien se situe entre 50 et 100 mg/kg pour la plante entière. Quant à la dose létale elle est de 3 g/kg, mais les cas de mortalité sont très rares (Thierry Poitte, 2021).

En cas d'intoxication au cannabis chez l'animal, un protocole médical est à mettre en place le plus rapidement possible (Thierry Poitte, 2021).

Dans un premier temps, il est important de stabiliser les fonctions vitales par une oxygénothérapie (par flow-by en générale), une prise en charge des convulsions par l'administration de midazolam par voie intraveineuse par bolus de 0,5 à 1 mg/kg puis en perfusion à un débit de 0,15 à 0,3 mg/kg/h pendant 4 heures et une fluidothérapie à l'aide de cristalloïdes isotoniques.

Il est ensuite primordial de réduire les risques de toxicité supplémentaire. L'induction de vomissements à l'aide d'apomorphine (0.1 mg/kg par voie sous-cutanée) chez le chien ou de Xylazine (0.4 mg/kg par voie sous-cutanée) chez le chat peut être une solution mais cette dernière peut être inefficace en raison des propriétés anti-émétique du THC. L'administration de charbon végétal activé permet de prévenir l'absorption au niveau digestif.

Afin de neutraliser le maximum de molécule de THC, des émulsions lipidiques intraveineuses sont intéressantes au vu de la liposolubilité du THC. (Thierry Poitte, 2021).

La connaissance de l'existence du système endocannabinoïdes est relativement récente, ainsi que son intérêt potentiel d'un point de vue thérapeutique grâce à son action sur l'inflammation, la douleur, la nociception, le système immunitaire, etc (Gamble et al., 2018). Malgré l'interdiction de l'utilisation du cannabis dans de nombreux pays, la molécule de CBD a montré une absence d'effet psychoactif et de toxicité, ce qui a permis de rendre possible son utilisation et son étude par la communauté scientifique. Depuis, un intérêt grandissant de la population pour cette molécule s'est développé.

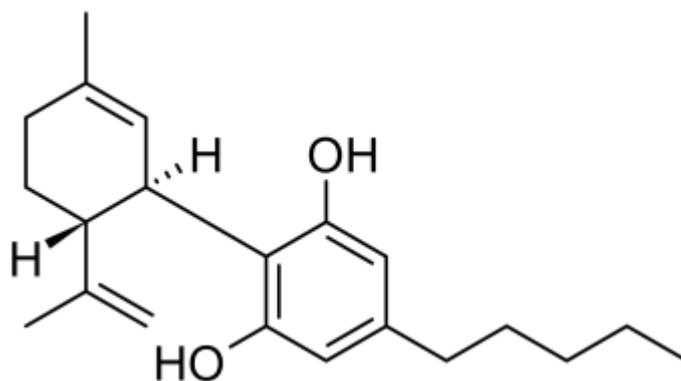
PARTIE 2 - PRÉSENTATION DU CANNABIDIOL (CBD)

I. STRUCTURE BIOCHIMIQUE ET SYNTHÈSE

Le CBD est le phytocannabinoïde le plus connu, après le THC. Il est utilisé en médecine humaine pour des effets bénéfiques revendiqués. Il commence à être commercialisé en médecine vétérinaire. La pharmacodynamie et la pharmacocinétique ont été étudiées par plusieurs équipes, chez le chien majoritairement.

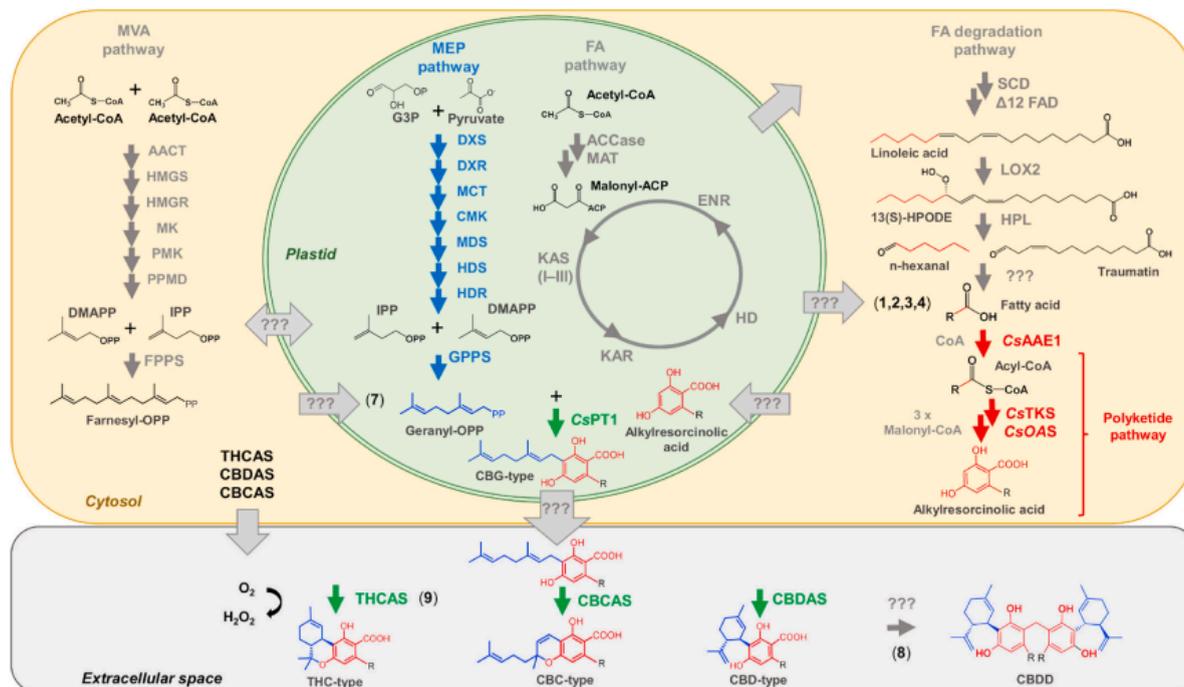
La structure biochimique du CBD n'a été identifiée qu'en 1963, alors qu'il a été isolé de la plante *C.sativa* en 1940 par R.Adams et son équipe (Crocq, 2020). Sa formule chimique est présentée en formule topologique sur la figure suivante :

Figure 14 : Formule chimique du CBD (Calapai et al., 2022)



Les plantes *C.sativa* contiennent principalement l'acide cannabiodiolique (CBDA) qui, après décarboxylation, donnera le cannabidiol (CBD). Le CBD sera donc obtenu après décarboxylation spontanée sous l'action de la chaleur et de la lumière (Pellati et al. 2018). Les voies de biosynthèse du CBD par la plante de *C.sativa* sont détaillées dans la figure 15.

Figure 15 : Schéma de la synthèse de certains phytocannabinoïdes et les voies de synthèse de leurs précurseurs (Welling et al., 2022)



AACT : acetyl-CoA C-acyltransferase ; ACCase : acetyl-CoA carboxylase ; ACP : acyl carrier protein ; CBC : cannabichromene ; CBCAS : cannabichromenic acid synthase ; CBD : cannabidiol ; CBDAS : cannabidiolic acid synthase ; CBG : cannabigerol ; CMK : 4-(Cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-Derythritol kinase ; CoA ; coenzyme A ; CsAAE1 : acyl-activating enzyme 1 ;

CsOAC : olivetolic acid cyclase ; CsPT1 : geranylpyrophosphate: olivetolate geranyltransferase ; CsTKS : tetraketide synthase ; DMAPP : dimethylallyl diphosphate ; DXR : 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase ; DXS : 1-deoxy-D-xylulose 5 phosphate synthase ; ENR : enoyl-ACP reductase ; FAD : fatty acid desaturase ; FPPS : farnesyl pyrophosphate synthase ; G3P : glyceraldehyde 3-phosphate ; GPPS : geranyl diphosphate synthase ; HD : 3-hydroxyacyl-ACP dehydratase ; HDR : 1-Hydroxy-2-methyl-2-butenyl 4-diphosphate reductase ; HDS : 1-Hydroxy-2-methyl-2-butenyl 4-diphosphate synthase ; HMGR : hydroxymethylglutaryl-CoA reductase ; HMGS : hydroxymethylglutaryl-CoA synthase ; HPL : hydroperoxide lyase ; IPP : isopentenyl diphosphate ; KAR : 3-ketoacyl-ACP reductase ; KAS : β -ketoacyl-ACP synthase ; LOX2 : 13S-lipoxygenase 2 ; MAT : malonyl-CoA: acyl carrier protein malonyltransferase ; MCT : 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate cytidyltransferase ; MDS : 2-C-methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate synthase ; MEP : methylerythritol phosphate ; MK : mevalonate kinase ; MVA : mevalonate ; OPP : diphosphate ; PMK : phosphomevalonate kinase ; PPMD : diphosphomevalonate decarboxylase ; SCD : stearoyl-CoA desaturase ; THC : Δ^9 tetrahydrocannabinol ; THCAS : Δ^9 tetrahydrocannabinolic acid synthase ; 13(S)-HPODE : 13S-hydroperoxy-9Z,11E-octadecadienoic acid.

Lorsqu'il est pur, le CBD se présente sous forme de cristaux ou de poudre. Il est incolore, inodore et fortement lipophile (Mercury et Sorin, 2020). Son caractère lipophile lui permet de passer les barrières/membranes par diffusion passive, c'est-à-dire qu'il ne nécessite pas de transporteurs spécifiques (Persico, 2021).

La stabilité du CBD sous une forme solide (poudre) et en solution huileuse (CBD dilué dans une huile de tournesol) a été étudiée (Kosovic et al., 2021).

CBD sous forme de poudre :

- L'exposition à une température de 25°C et 60% de taux d'humidité n'a pas provoqué de diminution significative de la quantité de CBD pendant 270 jours. Au-delà, une diminution entre 8 et 10% a été constatée au bout des 365 jours.
- Les conditions d'exposition à une température de 40°C et 75% de taux d'humidité ont amené à une diminution significative de 8% après 180 jours.
- L'exposition aux lumières UV et visible n'a engendré aucune dégradation des molécules de CBD.

CBD sous forme de solution huileuse :

- L'exposition à une température de 25°C et 60% d'humidité n'a pas induit de diminution significative du taux de CBD avant le 180ème jour. Au bout d'une année, une perte totale en CBD de 42% a été mesurée.
- La condition de 40°C et 75% d'humidité a entraîné une dégradation significative après 90 jours. Dans cette condition d'exposition, une différence a

été constatée entre les flacons laissés ouverts et ceux maintenus fermés. En effet, une perte totale de 75,9% a été mesurée dans le cas du flacon fermé et de 98,97% en cas de flacon ouvert.

- L'exposition aux lumières UV et visible a engendré une dégradation du CBD d'environ 4,5% pour les échantillons d'huile stockés à 40°C, 75% d'humidité et flacons ouverts.

La stabilité du CBD sous forme de poudre serait significativement supérieure à celle d'une solution huileuse de CBD. Cependant, nous constaterons plus tard dans ce travail que la forme huileuse permet d'avoir une meilleure biodisponibilité du produit commercialisé, selon plusieurs études.

L'exposition à la lumière artificielle, seule, n'a provoqué aucun effet néfaste significatif sur le CBD (Kosovic et al., 2021).

Kosovic et al. nous montrent que suite aux diverses expositions, aucune trace de THC n'a été détectée suite à la dégradation du CBD. Cette précision appuie la potentielle absence de risque de toxicité, associée au THC, des produits à base de CBD (Kosovic et al., 2021).

La molécule de CBD peut être extraite de la plante par plusieurs méthodes (Persico, 2021).

L'extraction au CO₂ est la méthode la plus efficace mais représente un coût non négligeable. Elle repose sur l'utilisation d'un fluide supercritique (= substance qui se situe à une température et à une pression supérieures à leurs valeurs critiques, ceci lui donne la capacité de se comporter comme un gaz et comme un liquide, lui permettant de changer de densité lors de changements mineurs de température ou de pression, en faisant un substitut intéressant de solvants organiques.) : le CO₂, étant soumis à une température et une pression respectivement supérieures à 31°C et 74 bars. Cette méthode permet d'obtenir du CBD de haute qualité et pureté.

L'extraction à l'huile est une technique plus simple et rapide : l'huile (de chanvre, d'olive ou de sésame) est chauffée et filtrée à travers la plante afin d'en extraire les molécules de CBD. Malheureusement, avec cette méthode, le rendement est plus faible et sa conservation est courte (Persico, 2021).

La dernière méthode est l'extraction par solvant chimique liquide comme l'éthanol, le butane ou le propane. La plante est introduite dans un solvant qui sera ensuite chauffé jusqu'à évaporation afin d'obtenir une huile contenant le CBD (parmi d'autres

cannabinoïdes). Cette technique est peu coûteuse mais les solvants utilisés sont inflammables et l'huile obtenue n'est pas très pure (Persico, 2021).

II. PHARMACODYNAMIE DU CBD

Les mécanismes d'action du CBD ont principalement été étudiés chez les rongeurs et incluent la modulation des récepteurs CB1, CB2, 5-HT et GPR (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Le CBD montre une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 (figure 16) mais interagit, malgré cela, indirectement avec CB1 en étant un ligand allostérique négatif. C'est-à-dire en modifiant l'efficacité des agonistes de ces récepteurs : l'anandamide et le 2-AG (Yu et Rupasinghe, 2021). Ces deux endocannabinoïdes déclenchent certains processus biologiques comme : la douleur, l'anxiété, l'inflammation, la neuroinflammation, la mémoire, le traitement de la récompense, la fonction immunitaire, la régulation métabolique et la croissance osseuse. Le CBD réduirait donc le déclenchement de ces processus (Yu et Rupasinghe, 2021).

Pour le récepteur CB2, le CBD serait plutôt un agoniste partiel (Deabold et al. 2019). Les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes sont généralement attribués à l'activation du récepteur CB2 et son action immunosuppressive. Notamment la diminution de l'expression des protéines pro-inflammatoires libérées par les macrophages (Alvarenga et al. 2023).

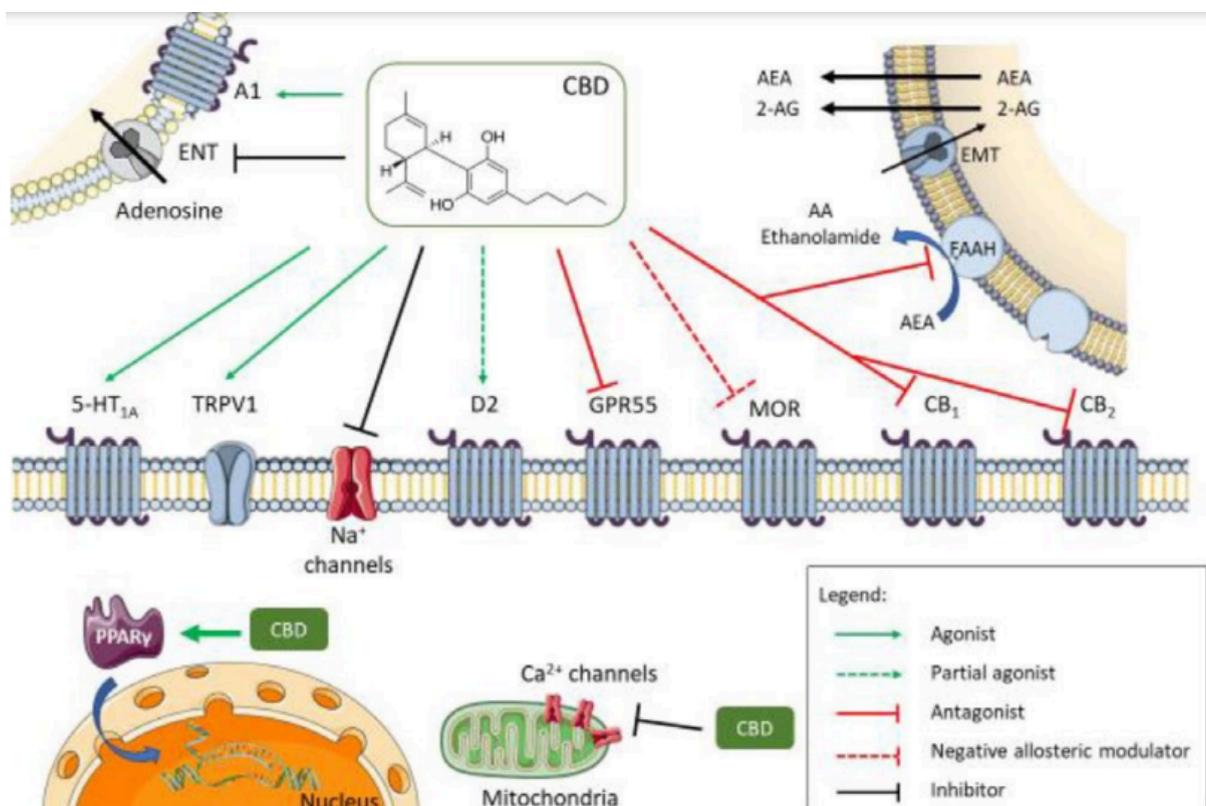
Le CBD interagit également avec le récepteur de la sérotonine 5-HT_{1A} (figure 16) mais les mécanismes ne sont pas entièrement compris. Sur le modèle murin, des recherches ont montré que cette interaction engendrerait des effets anxiolytiques. Campos et al. propose que ce mécanisme reposerait sur des interactions allostériques avec le site de liaison de ce récepteur (Alvarenga et al. 2023). Malgré le manque d'étude, le séquençage du récepteur 5-HT_{1A} canin a révélé une composition en acides aminés similaire à 92% et 89% au récepteur humain et murin. Les effets observés sur le modèle murin pourraient donc être étendus au modèle canin (Alvarenga et al. 2023).

Le CBD agirait sur le récepteur GPR55 (figure 16), présent au niveau cérébral, probablement en tant qu'antagoniste, bloquant ainsi l'activation de son agoniste

O-1602. Retenir l'activation du GPR55, bloquerait l'augmentation de la production d'IL-12 et de TNF- α . Weiss et coll. ont découvert une réduction des taux sériques d'IFN- γ et de TNF- α , une réduction de la production d'IL-12 par les splénocytes et une augmentation d'IL-10 anti-inflammatoire, suite à l'administration de CBD chez des souris diabétiques non obèses (Alvarenga et al. 2023).

Les effets anti-inflammatoires attribués au CBD proviendraient, en partie, de cette interaction, ainsi que les interactions indirectes avec les récepteurs CB1 et CB2 (Alvarenga et al. 2023).

Figure 16 : Diverses cibles moléculaires du CBD au sein d'une cellule (De Almeida et Devi, 2020)



III. PHARMACOCINÉTIQUE DU CBD

A. Absorption

Lors des différentes études réalisées chez le chien et le chat, plusieurs voies d'administration ont été analysées : orale, intranasale, intrarectale, trans-dermique, sub-linguale et sous cutanée.

La voie orale est la voie principalement testée par les chercheurs, surtout pour la facilité d'observance :

- Gamble et al. a étudié les propriétés pharmacocinétique du CBD sous forme d'huile contenant 10 mg/mL de CBD, administré par voie orale à 2 posologies différentes : 2mg/kg et 8 mg/kg chez des chiens beagles. Cette étude rapporte une concentration sérique maximale de 102,3 ng/mL en 1 heure et demie pour la dose de 2 mg/kg, et une concentration sérique maximale de 590,8 ng/mL en 2h pour la dose de 8 mg/kg. Dans une autre étude, la biodisponibilité s'était avérée très variable et faible (entre 0 et 19%) (Samara et al., 1988). Cependant, dans ce rapport, le CBD n'était pas sous forme d'huile mais de poudre formulée dans une capsule de gélatine. Le CBD étant une molécule lipophile, le transport avec une base d'huile permettrait une meilleure absorption (Gamble et al., 2018).
- Polidoro et al. a administré, par voie orale, du CBD via un comprimé contenant 100 mg de CBD associé à 10 grammes d'aliments humides hautement digestibles chez des chiens beagles pesant entre 7,3 et 14,4 kg (soit une posologie entre 13,7 mg/kg et 7 mg/kg). La concentration plasmatique maximale moyenne en CBD est de 216,76 ng/mL atteinte au bout de 3,5 heures (Polidoro et al., 2022).
- Deabold et al. a obtenu des concentrations maximales presque similaires (301 ng/mL), avec une posologie bien inférieure (2 mg/kg), au bout de 1,4 heure. Cependant, dans cette étude, un produit à mâcher a été utilisé, et non un comprimé (Deabold et al., 2019).
- Bartner et al. a testé 3 formats d'administration : la crème transdermique, du CBD encapsulé dans des perles d'huiles et de l'huile infusée au CBD, à 2 concentrations différentes : 10 et 20 mg/kg. Pour le CBD encapsulé dans des perles d'huiles, les concentrations maximales sont respectivement de 364,9 ng/mL et 546 ng/mL pour les posologies de 10 et 20 mg/kg. Ces valeurs sont significativement supérieures pour l'huile infusée au CBD avec 649,4 ng/mL et 903,7 ng/mL (même posologie que précédemment). Les valeurs de biodisponibilité sont respectivement de 54,7% et 100% (Bartner et al., 2018).
- Chicoine et al. va plus loin et étudie la pharmacocinétique d'une formulation de Cannabis extrait de plantes contenant 20 mg/mL de CBD, 1 mg/mL de THC et 4 mg/mL de CBC. Les posologies administrées par voie orale étaient de 2, 5 et

10 mg/kg pour le CBD, 0,1, 0,25 et 0,5 mg/kg de THC et 0,4, 1 et 2 mg/kg de CBC (Chicoine et al., 2020).

Pour le CBD, des concentrations maximales de 213 ng/mL, 838 ng/mL et 1868 ng/mL pour les posologies respectives de 2, 5 et 10 mg/kg ont été constatées. Dans cette étude, la biodisponibilité n'a pas pu être établie en raison de l'augmentation non linéaire en fonction des doses de Cannabis (extrait de plantes) administrées. De plus, le statut alimentaire semble être un facteur très important (fait constaté dans d'autres études). Toutes les études semblent en accord pour constater que la biodisponibilité est plus élevée si l'administration se fait pendant les repas (Chicoine et al., 2020).

- Deabold et al. a analysé l'absorption chez 6 chats, à jeun depuis la veille, d'une huile de poisson infusée au CBD sous forme de capsule à la posologie de 2 mg/kg. La concentration maximale est en moyenne de 43 ng/mL 2h après l'administration. Pour une même posologie, les chats ont présenté une concentration sérique en CBD inférieure au chien. L'équipe en conclut que l'absorption est moindre chez le chat que chez le chien. Selon eux, lors de prescription par un vétérinaire, une dose plus importante serait nécessaire pour viser les effets thérapeutiques du produit. Cependant, il est possible que le pic de concentration maximale ait été manqué car la collecte de sang chez les chats était moins fréquente (Deabold et al., 2019).
- La seconde étude effectuée chez le chat a été réalisée par Kulpa et al. et teste des doses croissantes (2,8 - 30,5 mg/kg) d'huiles de cannabis administrées par voie orale. La concentration maximale mesurée était de 250 ng/mL pour une posologie de 25 mg/kg d'huile de CBD, atteinte au bout de 3,3 heures (Kulpa et al., 2021).
- Vaughn et al., a étudié l'administration par voie orale d'une huile à base de CBD (contenant moins de 0,02% de THC) chez 24 beagles en bonne santé pour des doses de 1, 2, 4 et 12 mg/kg sur une période de 28 jours (Vaughn et al., 2021). Pour les doses de 1 et 2 mg/kg, la concentration maximale était de 32 ng/mL au premier jour de l'étude. Au 28ème jour, la concentration pour la dose d'1 mg/kg a atteint la valeur de 64 ng/mL. Pour la dose de 2 mg/kg, elle a atteint la valeur approximative de 144 ng/mL au bout de 28 jours. Pour les doses de 4 et 12 mg/kg, la concentration maximale au premier jour était de 128 ng/mL et a atteint environ 192 ng/mL au 28ème jour (Vaughn et al., 2021).

Les différentes valeurs citées précédemment sont regroupées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Résumé des valeurs de concentration maximale en CBD (ng/mL), du temps d'atteinte de la concentration maximale (en heure) et du temps de demi-vie (en heure), obtenues dans les différentes études analysées.

| Chien | | | | |
|------------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Référence | Posologie | Concentration maximale (ng/mL) | Temps de la concentration max (heure) | Temps de demi-vie (heure) |
| <i>Gamble et al.</i> | 2 mg/kg | 102,3 | 1,5 | 4,2 |
| | 8 mg/kg | 590,8 | 2 | |
| <i>Polidoro et al.</i> | [7-13,7] mg/kg | 216,76 | 3,5 | 15,65 |
| <i>Deabold et al.</i> | 2 mg/kg | 301 | 1.4 | ? |
| <i>Bartner et al.</i> | 10 mg/kg | 364,9 (capsule) | | |
| | | 649,4 (huile) | | |
| | 20 mg/kg | 546 (capsule) | | |
| | | 903,7 (huile) | | |
| <i>Chicoine et al.</i> | 2 mg/kg | 213 | | [2.3-2.6] |
| | 5 mg/kg | 838 | | |
| | 10 mg/kg | 1868 | | |
| <i>Vaughn et al.</i> | 1 mg/kg | 32 puis 64 | | [5.4-9.3] puis |
| | 2 mg/kg | 32 puis 144 | | |
| | 4 mg/kg | 128 puis 192 | | |

| | | | | |
|-----------------------|----------|--------------|-----|-------------|
| | 12 mg/kg | 128 puis 192 | | [13.8-24.6] |
| Chat | | | | |
| <i>Deabold et al.</i> | 2 mg/kg | 43 | 2 | 1.4 |
| <i>Kulpa et al.</i> | 25 mg/kg | 250 | 3,3 | |

Une meilleure absorption des formes huileuses semble être constatée, comparée aux produits à mâcher, aux gélules molles ou aux comprimés. Dans une étude réalisée chez le rat, le CBD associé à des composés lipidiques a permis de multiplier par 3 la biodisponibilité. Une meilleure biodisponibilité a également été constatée chez le chien, lorsque le CBD était administré au moment du repas. Mais cette biodisponibilité reste faible dans un bon nombre d'études, l'hypothèse principale serait que cette faible biodisponibilité est due au premier passage du CBD par le foie.

La voie intranasale (comme la voie orale) est une méthode d'administration indolore et simple. La muqueuse nasale permet d'avoir une surface d'absorption importante, bien vascularisée, offrant une voie d'absorption directe dans la circulation sanguine, évitant le premier passage hépatique.

Polidoro et al. analyse la pharmacocinétique du CBD par voie intranasale administré à l'aide d'1 mL de solution de polyéthylène glycol et de chlorure de sodium à 0,9% contenant 20 mg de CBD par millilitre. La posologie était comprise entre 2,7 et 1,4 mg/kg. Pour cette voie d'administration, une concentration maximale moyenne de 27,96 ng/mL a été mesuré 30 minutes post-administration (Polidoro et al., 2022).

L'administration intranasale a provoqué, chez 2 chiens sur 6, des éternuements et 1 des chiens a secoué la tête, ce qui peut entraîner une administration incomplète du CBD (Polidoro et al., 2022).

L'administration intrarectale est pratique, rapide et intéressante lorsque l'administration par voie orale est impossible pour les propriétaires. Polidoro et al. utilise des suppositoires contenant une formulation de monostéarate de glycérol (monoglycéride couramment utilisé comme émulsifiant). Malheureusement, les concentrations plasmatiques en CBD mesurées étaient trop faibles pour permettre une analyse pharmacocinétique (Polidoro et al., 2022).

Le monostéarate de glycérol utilisé dans l'étude de Polidoro et al. présente des propriétés hydrophiles. Ceci expliquerait la faible absorption du CBD dans leur étude. Cette voie d'administration n'est donc pas du tout conseillée pour l'utilisation du CBD chez le chien, malgré l'évitement du premier passage hépatique (Polidoro et al., 2022).

Bartner et al. a testé l'utilisation d'une crème infusée au CBD administré par voie trans-dermique à 2 posologies : 10 et 20 mg/kg. Les concentrations maximales étaient respectivement de 30,1 ng/mL et 97,46 ng/mL.

Cependant, une importante variabilité interindividuelle a été constatée avec cette voie d'administration (167 et 178% de variabilité). La biodisponibilité de cette voie d'administration était de 9,9% (Bartner et al., 2019).

L'hypothèse de cette équipe était que la faible biodisponibilité du CBD administré par voie orale chez le chien et l'Homme, était due au premier passage par le foie. L'administration par voie trans-dermique permettrait d'éviter ce premier passage. Les concentrations obtenues dans cette étude sont très largement inférieures à celles obtenues suite à une administration par voie orale. Ceci s'expliquerait par le caractère lipophile du CBD et son accumulation dans la couche cornée de la peau amenant à un passage très réduit à travers les couches cutanées plus profondes (Bartner et al., 2019).

Pour l'administration par voie sublinguale, Fernandez-Trapero et al. ont étudié la pharmacocinétique du CBD à travers le Sativex. Ce dernier est un médicament à base de phytocannabinoïdes commercialisé en médecine humaine en 2005 au Canada, pour traiter la spasticité et la douleur des patients présentant une sclérose en plaques.

Six chiens Beagles, dont les poids étaient compris entre 11 et 13 kg, ont été inclus dans l'étude. Ces derniers ont été traités avec 3 pulvérisations consécutives de Sativex équivalant à 7,5 mg de CBD, soit une posologie de 0,62 mg/kg en moyenne. Les analyses ont été effectuées après administration d'une dose unique et suite à l'administration quotidienne durant 14 jours (Fernandez-Trapero et al., 2020).

Après administration unique, la concentration maximale en CBD a été mesurée à 10,5 ng/mL au bout de 2 heures. Quant au protocole d'administration quotidienne durant 14 jours, la concentration maximale est de 15,2 ng/mL et a été atteinte au bout d'1 heure. Cette étude suggère également une accumulation dans les tissus adipeux

du CBD et sa libération progressive lorsque le taux plasmatique est réduit (environ 4h après la dernière administration sublingual). Les valeurs obtenues chez le chien dans cette étude sont équivalentes aux résultats d'études antérieures sur le Sativex chez les rongeurs et chez l'homme. Cependant, dans cette étude, les chiens n'ont pas été nourris lors de l'administration du Sativex, ce qui réduirait alors l'absorption gastro-intestinale (Fernandez-Trapero et al., 2020).

Shilo-Benjamini et al. a étudié la pharmacocinétique du CBD administré par voie sous-cutanée à une dose de 5 mg/kg chez un seul et unique chien présentant diverses pathologies. Les taux plasmatiques de CBD ont augmenté au cours des 24 premières heures post-injection jusqu'à atteindre la concentration maximale de 44 ng/mL et cette concentration est restée dans l'intervalle [33-38] ng/mL pendant 4 jours. Cette dernière a ensuite diminué progressivement jusqu'à 0,4 ng/mL, 28 jours après l'injection (Shilo-Benjamini et al., 2022).

L'injection sous-cutanée de CBD formulé dans des liposomes a permis une libération lente du produit. Cette voie d'administration permet d'éviter la dépendance de la biodisponibilité à l'apport alimentaire et a donc permis d'obtenir une biodisponibilité plus importante. La concentration plasmatique maximale est toutefois inférieure à celle obtenue par l'administration orale répétée de CBD. L'avantage de cette injection sous-cutanée est une concentration plasmatique de CBD à long terme. Cependant, cette méthode implique un souci d'observance : le propriétaire sera-t-il capable de réaliser correctement cette injection ? Si non, la nécessité de se rendre chez le vétérinaire pour chaque injection peut devenir problématique d'un point de vue économique pour le propriétaire et implique que ce dernier doit se rendre disponible pour chaque injection (Shilo-Benjamini et al., 2022).

La voie orale est le mode d'administration majoritairement utilisé par les équipes de recherche et est également la seule voie préconisée lors de l'utilisation des produits à base de CBD commercialisés pour les animaux de compagnie. Cependant, le premier passage hépatique du CBD semble réduire significativement la biodisponibilité de cette molécule lors de son administration par voie orale. En effet, comme détaillé dans la partie métabolisme, le CBD est majoritairement métabolisé par le foie. Les autres voies d'administration comme les voies intranasale et intrarectale permettent d'éviter ce passage hépatique. Mais ces dernières ne

permettent pas d'obtenir des concentrations plasmatiques aussi intéressantes que l'administration par voie orale.

B. Distribution

Comme indiqué précédemment, le caractère lipophile du CBD lui permet un transport passif à travers les diverses barrières de l'organisme.

Suite à l'administration par voie orale pendant 36 semaines de 5 et 10 mg/kg d'une huile contenant du CBD chez 18 chiens adultes en bonne santé, un volume de distribution similaire entre les posologies variant de 17,5 à 35,1 L/kg a été constaté. Selon une autre étude, le volume de distribution du CBD serait plus élevé chez le chat. Ces valeurs indiquent un passage de la molécule dans les tissus environnant. La nature lipophile du CBD entraîne sa distribution et accumulation dans les tissus adipeux (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Chez l'Homme, la structure lipophile du CBD lui permettrait de traverser le placenta ainsi que de diffuser dans le lait maternel (Persico, 2021). On retrouve ces informations dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du Sativex et de l'Epidyolex, deux médicaments à base de CBD autorisés et utilisés en médecine humaine, qui contre-indique l'utilisation de ces produits chez les femmes enceintes et en cours d'allaitement.

En ce qui concerne les produits à base de CBD destinés aux animaux de compagnie, seuls des aliments complémentaires sont commercialisés. Le problème dans notre cas est l'absence d'évocation de cette caractéristique du CBD pour les femelles gravides et allaitantes.

C. Métabolisme

Chez l'Homme, le CBD est majoritairement métabolisé au niveau hépatique en étant hydroxylé en 7-OH-CBD et 7-COOH-CBD par les enzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450 (Chayasirisobhon, 2020). Chez le chien, ce sont les métabolites 6-OH-CBD, 7-OH-CBD et 7-COOH-CBD qui sont produits (Chicoine et al., 2020).

Des études *in vitro* chez l'Homme (Micallef et al., 2022) ont montré que la molécule de CBD est un inhibiteur des enzymes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4, qui interviennent dans les voies métaboliques de nombreux médicaments :

- Dans le cas de l'Epidyolex®[®], il a été démontré qu'en cas d'augmentation du dosage de CBD chez certains enfants et adultes épileptiques, une augmentation des taux plasmatiques d'antiépileptiques, du topiramate et N-Desmethyloclobazam, était constaté. Il existerait donc une interaction clozabam-cannabidiol, ces 2 molécules étant toutes deux des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA, conduisant à un effet sédatif sévère.
- Son interaction avec le métabolisme de la warfarine (un anticoagulant de la famille des antivitamines K) via le cytochrome P450 est également une possibilité car on retrouve dans le RCP de la warfarine les informations suivantes : *“Le cytochrome P450, incluant les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4 est impliqué dans le métabolisme de la warfarine. Les inhibiteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel d'augmenter l'effet de la warfarine. Les inducteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel de diminuer l'effet”*.
- Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur pouvant causer une importante toxicité rénale en cas de surdosage. Certains auteurs ont rapporté un cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus d'un facteur 3, suite à la prise de CBD.
- Le CBD inhibe les enzymes CYP3A4 et CYP2C19, intervenant dans la dégradation de la molécule de méthadone, augmentant ainsi sa concentration plasmatique (Micallef et al., 2022).

D. Excrétion

L'excrétion du THC et de ses métabolites se fait par voie urinaire (20 à 35%) et par voie fécale (65 à 80%) (CAP Douleur, 2023).

Les études sur l'administration de CBD (sous diverses formes) par voie orale sont les suivantes :

- Gamble et al. a démontré un temps de demi-vie du CBD autour de 4,2 heures pour la dose de 2 mg/kg et 8 mg/kg (Gamble et al., 2018).
- Chicoine et al. a montré que, pour ses 3 posologies (2, 5 et 10 mg/kg), les temps de demi-vie étaient entre 2,3 et 2,6 heures. Un point important est

discuté dans cette étude : une élimination prolongée des cannabinoïdes. Un temps de demi-vie d'élimination terminale a été mesuré entre 12 et 24 heures selon la posologie de départ. L'hypothèse principale de ce phénomène est la redistribution des cannabinoïdes à partir du tissu adipeux. Ce point est à prendre en compte pour la toxicité du produit et son accumulation dans ces tissus est une préoccupation dans le cas d'administration à long terme (Chicoine et al., 2020).

- Deabold et al. a exposé le temps de demi-vie d'élimination chez le chat, rapporté à environ 1,4 heures pour une posologie orale de 2 mg/kg (Deabold et al., 2019).
- Vaughn et al. a rapporté que le temps de demi-vie des quatres doses variait de 5,4 à 9,3 heures. Mais suite à l'administration prolongée de CBD, le temps de demi-vie est significativement plus long, variant entre 13,8 et 24,6 heures et appuyant ainsi l'étude de Chicoine et al. évoquant l'accumulation et la libération prolongée du CBD par le tissu adipeux (Vaughn et al., 2021).

Ces résultats sont rapportés dans le Tableau 1.

Pour la voie d'administration intranasale, un temps de demi-vie d'élimination a été mesuré à 7 heures en moyenne (Polidoro et al., 2022).

Shilo-Benjamini et al. a mesuré un temps de demi-vie de 86 heures (Shilo-Benjamini et al., 2022).

L'ordre de grandeur des temps de demi-vie obtenu suite à une administration par voie orale reste dans un intervalle assez proche. Les quelques variations constatées dépendent de la durée de l'expérimentation et de la pluralité des administrations. L'élimination suite à une dose unique est visiblement plus rapide que lorsque les administrations sont répétées durant plusieurs jours. Cette observation serait due à l'accumulation du CBD dans le tissu adipeux (grâce à sa nature fortement lipophile) ainsi qu'au relargage progressif du CBD dans la circulation. De la même manière, l'administration par injection sous-cutanée d'une formulation à base de liposomes permet une libération prolongée de médicaments, d'où un temps de demi-vie long.

L'absorption suite à l'administration par voie orale donne, rapidement, les concentrations plasmatiques en CBD les plus intéressantes. Ces concentrations sont

plus importantes lorsque l'administration est faite au cours du repas. Malgré le premier passage hépatique, la voie orale reste la méthode d'administration la plus efficace. La voie sous-cutanée permet une biodisponibilité complète et une concentration plasmatique de CBD à long terme grâce au caractère lipophile du CBD et sa distribution dans les tissus adipeux, mais entraîne des interrogations sur la facilité d'observance par le propriétaire. L'accumulation du CBD dans les tissus adipeux, lors d'administration prolongée, entraîne une augmentation des temps de demi-vie et appuie la nécessité de surveillance supplémentaire des potentiels effets indésirables du CBD liés à un surdosage.

PARTIE 3 - DISPONIBILITÉ DE PRODUITS CONTENANT DU CANNABIDIOL ET UTILISATION SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

I. NOTION DE SUBSTANCE ET DE PRODUIT AU NIVEAU RÉGLEMENTAIRE

A. Problématique des stupéfiants et encadrement

Selon la littérature, la prescription du cannabis dans un but thérapeutique a été présente en Chine dès 2700 avant J.-C. et en Egypte dès 1800 avant J.-C (Thierry Poitte, 2021).

Cependant, la convention de Genève de 1925 a mis un terme à l'utilisation thérapeutique en raison des effets indésirables constatés. Cette convention a permis d'augmenter le nombre de substances soumises à contrôle et notamment le chanvre indien, que la convention définit comme ceci : *“Par “chanvre indien”, on entend la sommité séchée, fleurie ou fructifère, des pieds femelles du Cannabis sativa L. de laquelle la résine n'a pas été extraite, sous quelque dénomination qu'elle soit présentée dans le commerce.”* (Convention internationale de l'Opium, 1925).

Le décret du 28 novembre 1948 et l'arrêté du 7 décembre 1948 modifient la réglementation de l'usage du cannabis (Journal officiel de la république française, 28 novembre 1948).

Le premier classe les substances vénéneuses en plusieurs catégories : produits toxiques (Tableau A), produits stupéfiants (Tableau B) et produits dangereux (Tableau

C). Puis en 2 sections : I/ Substances destinées au commerce, II/ Substances destinées à la médecine. Le cannabis appartient, dans ce document, aux produits stupéfiants mais n'appartient qu'à la section I. C'est l'arrêté du 7 décembre 1948 qui ajoutera le "chanvre indien" à la section II et permettra donc son usage médical réglementé.

Dans le cas du commerce de cette substance :

"Titre Ier Chapitre II Art. 16 – Sont interdits, à moins d'autorisation, la fabrication, la transformation, l'extraction, la préparation, la détention, l'offre, la distribution, le courtage, l'achat, la vente, l'importation, l'exportation des substances inscrites au tableau B, et, d'une manière générale, toutes opérations industrielles et commerciales relatives à ces substances. En cas d'autorisation, ces opérations sont réglementées par les dispositions contenues au titre II, chapitre III, du présent décret."

Dans le cas d'une utilisation par la médecine :

"Art. 20. — Les substances vénéneuses (stupéfiantes et dangereuses) visées au présent titre et les préparations qui les contiennent ne peuvent être délivrées sous une forme quelconque :

1° Pour l'usage de la médecine humaine, que par les pharmaciens ou par les médecins légalement autorisés à fournir des médicaments à leurs clients ;

2° Pour l'usage de la médecine vétérinaire, que par les pharmaciens, et, sous les réserves prévues à l'alinéa suivant, par les vétérinaires diplômés. Les vétérinaires sont autorisés à détenir, pour l'usage de la médecine vétérinaire, lesdites substances. Sans avoir le droit de tenir une officine ouverte, ils sont autorisés à délivrer ces substances à leurs clients, lorsque ceux-ci résident dans les communes ou agglomérations dépourvues de pharmacie. Dans les autres communes ou agglomérations, ils ne jouissent de la même faculté que dans les cas où l'administration desdites substances est faite par eux-mêmes aux animaux."

"Art. 45. — Exception faite pour la délivrance en vue des usages thérapeutiques et sur ordonnances des praticiens habilités à les prescrire, il est interdit de vendre ou de délivrer lesdites substances à quiconque ne justifie pas qu'il a satisfait aux conditions de l'article 38. Lesdites substances ne peuvent être

délivrées que sur demandes rédigées conformément aux dispositions de l'article 47.
Par dérogation aux dispositions ci-dessus :

1° Les fabricants de médicaments spécialisés contenant des substances du tableau B sont autorisés, conformément à l'article 16 de la loi du 11 septembre 1911, à délivrer aux médecins et aux vétérinaires des échantillons médicaux, contre remise d'un reçu daté et signé par le médecin ou le vétérinaire, dans les limites et selon les règles fixées par arrêté du ministre de la santé publique et de la population ;

2° Les laboratoires de recherches peuvent se procurer lesdites substances sur autorisation du ministre de la santé publique et de la population fixant les quantités qu'ils sont autorisés à détenir et à utiliser. Les fabricants de médicaments spécialisés adressent, trimestriellement au ministre de la santé publique et de la population, un relevé des délivrances d'échantillons médicaux effectuées conformément aux dispositions ci-dessus prévues. Les dispositions des deux premiers alinéas du présent article sont applicables en cas de vente ou de cession desdites substances après saisie par l'autorité compétente ou à la requête des créanciers.”

“ Art. 49. — Il est interdit de prescrire et d'exécuter des ordonnances comportant des substances en nature inscrites au tableau B. Les substances du tableau B ne peuvent être délivrées que sous une forme compatible avec leur usage thérapeutique. A l'exception de celles prescrivant des liniments et pommades, les ordonnances prescrivant des préparations contenant des substances du tableau B à des doses dépassant les doses d'exonération prévue à l'article 19 sont rédigées, après examen du malade, sur des feuilles extraites d'un carnet à souches d'un modèle déterminé par le ministre de la santé publique et de la population. La charge de l'impression et de la répartition de ces carnets incombe, chacun en ce qui le concerne, à l'ordre national des médecins, à l'ordre national des vétérinaires et à l'ordre des chirurgiens-dentistes. L'auteur de la prescription est tenu sous les sanctions prévues par la loi du 19 juillet 1815, de la dater, de la signer, de mentionner lisiblement son nom et son adresse, le nom et l'adresse du bénéficiaire, le mode d'emploi du médicament. S'il s'agit d'une préparation magistrale, il indique en toutes lettres les doses des substances du tableau B prescrites, et éventuellement le nombre d'unités thérapeutiques. S'il s'agit d'un médicament spécialisé, il indique en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques. Les souches des carnets doivent être conservées par les praticiens pendant trois ans.”

“Art. 50. — A l'exception de celles prescrivant des liniments et pommades, il est interdit de rédiger et d'exécuter des ordonnances prescrivant pour une période

supérieure à sept jours, des substances du tableau B. Il est interdit aux médecins de formuler et aux pharmaciens d'exécuter ou renouveler une prescription de substances du tableau B pour un usager au cours d'une période couverte par une prescription antérieure, de substance du même tableau, sauf mention formelle portée sur l'ordonnance par le praticien prescripteur et faisant état de la prescription antérieure. Il est interdit à toute personne déjà pourvue d'une prescription comportant une ou plusieurs substances inscrites au tableau B de recevoir, pendant la période de traitement fixée par cette prescription, une nouvelle ordonnance comportant des substances du tableau B, sans qu'elle ait informé, de la ou des précédentes prescriptions, le nouveau praticien. Ce dernier mentionne sur la nouvelle ordonnance qu'il a pris connaissance de la ou des copies des précédentes prescriptions." (Journal officiel de la république française, 28 novembre 1948)

En 1953, le code de la santé publique est créé et l'usage du cannabis sera codifié par plusieurs textes de loi reprenant, en majorité le texte de 1948.

En France, à partir du 22 février 1990, le cannabis et sa résine sont classés parmi les stupéfiants (Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R.5181 pour le cannabis). L'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 pour le cannabis précise les modalités d'autorisation de culture et de commerce du cannabis.

Art. 5181 : *"Sont interdits la production, la mise sur le marché, l'emploi et l'usage :*

1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des préparations qui en contiennent ou de celles qui sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;

2° Des tétrahydrocannabinols, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de leurs préparations.

Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées par le ministre de la santé, aux fins de recherche, de contrôle ou de fabrication de dérivés autorisés. Cependant, le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de l'agriculture et le ministre chargé de l'industrie peuvent, par arrêté conjoint, autoriser la culture, l'importation et l'exportation de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes."

Arrêté du 22 août 1990 : *"Art. 1er. - Sont autorisées au sens de l'article R.5181 du code susvisé, la culture, l'importation, l'exportation, l'utilisation industrielle et*

commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. répondant aux critères suivants :

- le poids de THC (tétrahydrocannabinols) de ces variétés par rapport au poids d'un échantillon porté à poids constant n'est pas supérieur à 0,30 p. 100 ;

- la détermination du taux de tétrahydrocannabinols et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode unique prévue en annexe I.

Art. 2. - Les variétés autorisées sont les suivantes : Carmagnola., C.S., Delta-Llosa., Delta-405., Fedora 19., Fedrina 74., Felina 34., Ferimon., Fibranova., Fibrimon 24., Fibrimon 56., Futura.” (Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R.5181 pour le cannabis)

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des fibres et graines de chanvre reste toutefois autorisée grâce à l'arrêté du 24 février 2004 modifiant l'arrêté de 1990, tout comme les plantes contenant moins de 0,2% de THC (Le Ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées et le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales, 2004). Le CBD étant obtenue à partir des fleurs de chanvre (à l'époque), les produits en contenant étaient interdits.

“L'article 1er de l'arrêté du 22 août 1990 susvisé est abrogé et remplacé par :

Art. 1er. - Au sens de l'article R. 5181 du code susvisé, sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. répondant aux critères suivants :

- la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol de ces variétés n'est pas supérieure à 0,20 % ;

- la détermination de la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode communautaire prévue en annexe.

Les demandes d'inclusion d'une variété de chanvre dans la liste des variétés de Cannabis sativa L. figurant à l'article 2 doivent être accompagnées d'un rapport indiquant les résultats des analyses effectuées conformément à la procédure B de la méthode décrite à l'annexe du présent arrêté ainsi que d'une fiche descriptive de la

variété en question.” (Le Ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées et le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales, 2004)

Il faudra attendre l'arrêt Kanavape de la Cour de justice de l'Union européenne du 19 novembre 2020 pour que la molécule de CBD soit retirée de la liste des stupéfiants quelle que soit la partie de la plante dont elle est extraite (La cour (quatrième chambre), 2020).

La conclusion de cet arrêt est le suivant :

“La Cour (quatrième chambre) dit pour droit :

Les articles 34 et 36 TFUE doivent être interprétés en ce sens qu'ils s'opposent à une réglementation nationale interdisant la commercialisation du cannabidiol (CBD) légalement produit dans un autre État membre, lorsqu'il est extrait de la plante de cannabis sativa dans son intégralité et non de ses seules fibres et graines, à moins que cette réglementation soit propre à garantir la réalisation de l'objectif de la protection de la santé publique et n'aille pas au-delà de ce qui est nécessaire pour qu'il soit atteint. Le règlement (UE) n° 1307/2013 du Parlement européen et du Conseil, du 17 décembre 2013, établissant les règles relatives aux paiements directs en faveur des agriculteurs au titre des régimes de soutien relevant de la politique agricole commune et abrogeant le règlement (CE) n° 637/2008 du Conseil et le règlement (CE) n° 73/2009 du Conseil, et le règlement (UE) n° 1308/2013 du Parlement européen et du Conseil, du 17 décembre 2013, portant organisation commune des marchés des produits agricoles et abrogeant les règlements (CEE) n° 922/72, (CEE) n° 234/79, (CE) n° 1037/2001 et (CE) n° 1234/2007 du Conseil, doivent être interprétés en ce sens qu'ils ne s'appliquent pas à une telle réglementation.” (La cour (quatrième chambre), 2020).

Afin d'aligner le droit français et le droit européen, un nouvel arrêté a été publié le 30 décembre 2021 (Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique). Ce dernier abroge l'arrêté de 1990. Il autorise donc la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle du

cannabis, sous forme d'extraits, issus uniquement de la plante (fleurs et feuilles) *Cannabis sativa* L. dont la teneur en THC est inférieure à 0,30%.

*“Art.1 - En application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, sont autorisées la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des seules variétés de *Cannabis sativa* L., dont la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol n'est pas supérieure à 0,30 % et qui sont inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France. La détermination de la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol des variétés précitées et la prise d'échantillons en vue de cette détermination sont effectuées selon la méthode prévue en annexe ;*

Les fleurs et les feuilles sont produites à partir de plantes issues de semences certifiées. La vente de plants et la pratique du bouturage sont interdites.

Seuls des agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur peuvent cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre.

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

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

III. - La teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol des extraits de chanvre, ainsi que des produits qui les intègrent, n'est pas supérieure à 0,30 %, sans préjudice des dispositions des articles 14 et 15 du règlement (CE) n° 178/ 2002 et de l'article 4 du règlement (CE) n° 767/2009.” (Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique).

B. Réglementation des produits

Aucun médicament à base de CBD et à destination des animaux n'est aujourd'hui commercialisé. Les produits existants sont classés comme aliments complémentaires ou additifs destinés à l'alimentation animale.

1. Médicaments vétérinaires

La réglementation sur le médicament vétérinaire est dirigée au niveau Européen par le règlement UE 2019/6 adopté en décembre 2018 et publié en janvier 2019 (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019) du Parlement Européen. Ce dernier définit le médicament vétérinaire comme “ *toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes :*

a) elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ;

b) elle a pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ;

c) elle a pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical ;

d) elle a pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux.” (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

Les substances peuvent être d'origine humaine, animale, végétale ou chimique.

Une spécialité vétérinaire nécessite, le plus fréquemment, au préalable une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par une autorité compétente. Selon l'Article 5, elle est valable pour une durée illimitée, toute décision concernant cette AMM doit être rendue publique, elle n'est autorisée qu'aux demandeurs établis au sein de l'Union Européenne et si le médicament est destiné aux animaux de production, la substance pharmacologique active doit être autorisée au titre du règlement (CE) n°470/2009 (règlement établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale).

Chaque médicament vétérinaire doit posséder un résumé des caractéristiques du produit comme indiqué par l'Article 33 :

“1. L'autorité compétente ou l'Agence, selon le cas, examine la demande, conformément à l'article 28, et élabore respectivement un rapport d'évaluation ou un avis. En cas d'évaluation favorable, le rapport d'évaluation ou l'avis en question comportent les éléments suivants :

a) un résumé des caractéristiques du produit contenant les informations prévues à l'article 35 ;

b) les détails de toute condition ou restriction à laquelle la délivrance ou l'utilisation sûre et efficace du médicament vétérinaire concerné doit être subordonnée, y compris la classification d'un médicament vétérinaire conformément à l'article 34 ;

c) le texte de l'étiquetage et de la notice visé aux articles 10 à 14.

2. Dans le cas d'une évaluation défavorable, le rapport d'évaluation ou l'avis visé au paragraphe 1 comporte la justification des conclusions.” (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

Ce résumé doit comporter, selon l'Article 35, les renseignements suivants, dans l'ordre :

“1. Le résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 33, paragraphe 1, point a), comporte, dans l'ordre indiqué ci-après, les renseignements suivants :

a) le nom du médicament vétérinaire suivi du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, une liste des noms du médicament vétérinaire conformément aux autorisations octroyées dans différents États membres ;

b) la composition qualitative et quantitative de la substance active ou des substances actives et la composition qualitative des excipients et autres composants, avec leur dénomination commune ou leur description chimique et leur composition quantitative, si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire ;

c) les informations cliniques suivantes :

i) les espèces cibles ;

ii) les indications d'utilisation pour chaque espèce cible ;

iii) les contre-indications ;

iv) les mises en garde particulières ;

- v) les précautions particulières d'emploi, incluant les précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles, les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux et les précautions particulières concernant la protection de l'environnement ;
- vi) la fréquence et la gravité des effets indésirables ;
- vii) l'utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte ;
- viii) les interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction ;
- ix) la voie d'administration et la posologie ;
- x) les symptômes de surdosage et, le cas échéant, la conduite d'urgence et les antidotes en cas de surdosage ;
- xi) les restrictions d'utilisation spécifiques ;
- xii) les conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance ;
- xiii) le cas échéant, les temps d'attente, même si ces temps d'attente sont nuls ;

d) les informations pharmacologiques suivantes :

- i) le code de classification anatomique, thérapeutique et chimique (« code ATC Vet ») ;
- ii) la pharmacodynamique ;
- iii) la pharmacocinétique.

Pour un médicament vétérinaire immunologique, les informations des points i), ii) et iii) sont remplacées par les données immunologiques ;

e) les propriétés pharmaceutiques :

- i) les incompatibilités majeures ;
- ii) la durée de conservation, le cas échéant après reconstitution du médicament ou après la première ouverture du conditionnement primaire ;
- iii) les précautions particulières de conservation ;
- iv) la nature et la composition du conditionnement primaire ;
- v) la mention de l'obligation d'utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments et, s'il y a lieu,

de toute précaution supplémentaire liée à l'élimination sous le régime des déchets dangereux des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments ;

f) le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;

g) le ou les numéros d'autorisation de mise sur le marché ;

h) la date de la première autorisation de mise sur le marché ;

i) la date de la dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit ;

j) s'il y a lieu, pour les médicaments vétérinaires visés à l'article 23 ou à l'article 25, la mention :

i) « autorisation de mise sur le marché octroyée pour un marché limité et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées » ; ou

ii) « autorisation de mise sur le marché en raison de circonstances exceptionnelles et par conséquent, évaluation fondée sur des exigences en matière de documentation adaptées » ;

k) les informations relatives aux systèmes de collecte visés à l'article 117 qui sont applicables au médicament vétérinaire concerné ;

l) la classification du médicament vétérinaire telle que visée à l'article 34 pour chaque État membre dans lequel il est autorisé.» (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

Le système de pharmacovigilance de l'Union Européenne est un avantage et un point supplémentaire de sécurité spécifique aux médicaments vétérinaires (ce n'est pas le cas pour les compléments alimentaires). Il est défini par l'Article 73 comme suit :

“1. Les États membres, la Commission, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché collaborent à la création et à la gestion d'un système de pharmacovigilance de l'Union qui leur permet d'effectuer des tâches de pharmacovigilance eu égard à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires autorisés de sorte que le rapport bénéfice/risque soit évalué en permanence.

2. Les autorités compétentes, l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché prennent les mesures nécessaires pour mettre à disposition des moyens de notifier et encouragent la notification des effets indésirables présumés suivants :

a) toute réaction défavorable et non voulue à un médicament vétérinaire constatée chez tout animal ;

b) tout manque d'efficacité d'un médicament vétérinaire observé après qu'il a été administré à un animal, que cette administration soit ou non conforme au résumé des caractéristiques du produit ;

c) tout incident environnemental observé à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal ;

d) toute réaction nocive constatée chez l'homme exposé à un médicament vétérinaire ;

e) toute détection de la présence d'une substance pharmacologiquement active ou d'un résidu marqueur dans un produit d'origine animale à une teneur dépassant les limites maximales de résidus fixées conformément au règlement (CE) no 470/2009 après respect du temps d'attente fixé ;

f) toute présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire ;

g) toute réaction défavorable et non voulue à un médicament à usage humain constatée chez un animal." (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

La vente aux détails de médicaments vétérinaires est assurée, en partie, par les vétérinaires, après examen clinique de l'animal ou lorsque des soins sont donnés par le vétérinaire à l'animal de manière fréquente. Cette vente aux détails est astreinte à la tenue d'un registre pour les médicaments soumis à prescription :

"1. Les règles de vente au détail de médicaments vétérinaires sont déterminées par le droit national, sauf disposition contraire du présent règlement.

2. Sans préjudice de l'article 99, paragraphe 4, les détaillants de médicaments vétérinaires ne reçoivent des médicaments vétérinaires que des titulaires d'une autorisation de distribution en gros.

3. Les détaillants de médicaments vétérinaires tiennent un registre détaillé dans lequel ils consignent, pour chaque transaction portant sur des médicaments

vétérinaires requérant une ordonnance vétérinaire conformément à l'article 34, les informations suivantes :

- a) la date de la transaction ;*
- b) le nom du médicament vétérinaire, y compris, s'il y a lieu, la forme pharmaceutique et le dosage ;*
- c) le numéro du lot ;*
- d) la quantité reçue ou fournie ;*
- e) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du fournisseur en cas d'achat ou du destinataire en cas de vente ;*
- f) le nom et les coordonnées du vétérinaire prescripteur et, le cas échéant, une copie de l'ordonnance vétérinaire ;*
- g) le numéro d'autorisation de mise sur le marché.*

4. Lorsque les États membres le jugent nécessaire, ils peuvent imposer aux détaillants de tenir un registre détaillé de toute transaction portant sur des médicaments vétérinaires non soumis à une ordonnance vétérinaire.

5. Au moins une fois par an, le détaillant procède à une vérification précise du stock et compare la liste des médicaments vétérinaires entrés et sortis enregistrés avec les médicaments vétérinaires en stock. Toute divergence constatée est enregistrée. Les résultats de la vérification précise et le registre visé au paragraphe 3 du présent article sont tenus à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, conformément à l'article 123, durant une période de cinq ans.

6. Les États membres peuvent imposer des conditions justifiées pour des motifs de protection de la santé publique et animale ou de l'environnement pour la vente au détail, sur leur territoire, de médicaments vétérinaires pour autant que de telles conditions soient conformes au droit de l'Union, proportionnées et non discriminatoires." (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

La vente des médicaments soumis à prescription n'est autorisée que sur possession d'une ordonnance délivrée par un vétérinaire. L'Article 105 établit les règles associées à la délivrance de cette ordonnance :

"1. Une ordonnance vétérinaire n'est délivrée pour un médicament antimicrobien à des fins de métaphylaxie qu'après un diagnostic de la maladie infectieuse par un vétérinaire.

2. Le vétérinaire est en mesure de fournir une justification pour une ordonnance vétérinaire de médicaments antimicrobiens, en particulier à des fins de métaphylaxie et de prophylaxie.

3. Une ordonnance vétérinaire n'est délivrée qu'au terme d'un examen clinique ou de toute autre évaluation en bonne et due forme de l'état de santé de l'animal ou du groupe d'animaux par un vétérinaire.

4. Par dérogation à l'article 4, point 24, et au paragraphe 3 du présent article, un État membre peut permettre qu'une ordonnance vétérinaire soit délivrée par un professionnel autre qu'un vétérinaire, qualifié pour ce faire conformément au droit national applicable au moment de l'entrée en vigueur du présent règlement. De telles ordonnances ne sont valables que dans l'État membre en question et excluent les prescriptions de médicaments antimicrobiens et de tout autre médicament vétérinaire lorsqu'un diagnostic d'un vétérinaire est nécessaire. Les paragraphes 5, 6, 8, 9 et 11 du présent article s'appliquent par analogie aux ordonnances vétérinaires délivrées par un professionnel autre qu'un vétérinaire.

5. Une ordonnance vétérinaire comporte au moins les éléments suivants :

- a) l'identification de l'animal ou des groupes d'animaux à traiter ;
- b) le nom complet et les coordonnées du propriétaire ou du détenteur de l'animal ;
- c) la date de délivrance ;
- d) le nom et les coordonnées du vétérinaire, y compris, le cas échéant, le numéro professionnel ;
- e) la signature ou une forme électronique équivalente d'identification du vétérinaire ;
- f) le nom du médicament prescrit, y compris ses substances actives; g) la forme pharmaceutique et le dosage ;
- h) la quantité prescrite, ou le nombre d'emballages, y compris leur taille;
- i) le schéma posologique ;
- j) pour les espèces animales productrices de denrées alimentaires, le temps d'attente, même si ce temps d'attente est nul ;
- k) toutes les mises en garde nécessaires pour assurer la bonne utilisation, y compris, le cas échéant, pour assurer un usage prudent des antimicrobiens ;
- l) si un médicament est prescrit conformément aux articles 112, 113 et 114, une déclaration à cet effet ;

m) si un médicament est prescrit conformément à l'article 107, paragraphes 3 et 4, une déclaration à cet effet.

6. La quantité prescrite du médicament est limitée à la quantité requise pour le traitement ou la thérapie en question. Pour ce qui est des médicaments antimicrobiens utilisés à des fins de métaphylaxie ou de prophylaxie, de tels médicaments ne sont prescrits que pour une durée limitée afin de couvrir la période à risque.

7. Les ordonnances vétérinaires délivrées conformément au paragraphe 3 sont reconnues dans toute l'Union.

8. La Commission peut, au moyen d'actes d'exécution, établir un modèle de format pour les exigences énoncées au paragraphe 5 du présent article. Ce modèle est également mis à disposition en version électronique. Ces actes d'exécution sont adoptés conformément à la procédure d'examen visée à l'article 145, paragraphe 2.

9. Le médicament prescrit est délivré conformément au droit national applicable.

10. Une ordonnance vétérinaire pour des médicaments antimicrobiens est valable pendant cinq jours à compter de la date de délivrance.

11. En plus des exigences énoncées dans le présent article, les États membres peuvent établir des règles concernant la tenue d'un registre pour les vétérinaires qui délivrent des ordonnances vétérinaires.

12. Sans préjudice de l'article 34, un médicament vétérinaire classé comme soumis à ordonnance vétérinaire au titre dudit article peut être administré par un vétérinaire lui-même sans ordonnance vétérinaire, sauf disposition contraire du droit national applicable. Le vétérinaire tient un registre des administrations qu'il réalise sans ordonnance à titre personnel conformément au droit national applicable." (Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, 2019).

Le médicament vétérinaire est encadré par une réglementation stricte afin de garantir la sécurité du malade, des personnes entourant ce dernier, des consommateurs et de l'environnement. De l'AMM à la pharmacovigilance, un grand nombre d'éléments sont à respecter. Mais aucun médicament vétérinaire à base de CBD n'est commercialisé à ce jour. Par conséquent, aucun dossier d'AMM n'a été réalisé et la pharmacovigilance ne s'applique pas à ces produits.

2. Aliments complémentaires et additifs alimentaires

Tous produits destinés à l'alimentation animale sont encadrés par 3 règlements : (CE) n°178 / 2002, (CE) n°1831/2003 et (CE) n°767/2009.

Le premier règlement, (CE) n°178/2002, établit les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires.

Ce règlement définit les aliments pour animaux comme *“toute substance ou produit, y compris les additifs, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à l'alimentation des animaux par voie orale.”* Il définit également comme danger : *“un agent biologique, chimique ou physique présent dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, ou un état de ces denrées alimentaires ou aliments pour animaux, pouvant avoir un effet néfaste sur la santé.”* (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2002).

L'article 15 établit les prescriptions relatives à la sécurité des aliments pour animaux.

“1. Aucun aliment pour animaux n'est mis sur le marché ou donné à des animaux producteurs de denrées alimentaires s'il est dangereux.

2. Un aliment pour animaux est dit dangereux compte tenu de l'utilisation prévue s'il est considéré qu'il :

- a un effet néfaste sur la santé humaine ou animale ;*
- rend dangereuses pour la consommation humaine les denrées alimentaires dérivées des animaux producteurs de denrées alimentaires.*

3. Lorsqu'un aliment pour animaux, identifié comme ne satisfaisant pas aux prescriptions en matière de sécurité des aliments pour animaux, fait partie d'un lot ou d'un chargement d'aliments pour animaux de la même catégorie ou correspondant à la même description, il est présumé que la totalité des aliments pour animaux de ce lot ou chargement sont également dangereux, sauf si une évaluation détaillée montre qu'il n'y a pas de preuve que le reste du lot ou du chargement soit dangereux.

4. *Sont considérés comme sûrs les aliments pour animaux qui sont conformes à des dispositions communautaires spécifiques régissant la sécurité des aliments pour animaux, en ce qui concerne les aspects couverts par ces dispositions.*

5. *La conformité d'un aliment pour animaux à des dispositions spécifiques applicables à cet aliment n'interdit pas aux autorités compétentes de prendre des mesures appropriées pour imposer des restrictions à sa mise sur le marché ou pour exiger son retrait du marché s'il existe des raisons de soupçonner que, malgré cette conformité, cet aliment pour animaux est dangereux.*

6. *En l'absence de dispositions communautaires spécifiques, des aliments pour animaux sont considérés comme sûrs s'ils sont conformes aux dispositions spécifiques de la législation nationale régissant la sécurité des aliments pour animaux de l'État membre sur le territoire duquel ils sont en circulation, ces dispositions étant établies et appliquées sans préjudice du traité, et notamment de ses articles 28 et 30.” (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2002).*

Le second règlement, (CE) n°1831/2003, traite des additifs destinés à l'alimentation des animaux et notamment des limites maximales de résidus, définit comme suit : *“teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un additif dans l'alimentation animale, que la Communauté peut accepter comme légalement autorisée ou qui est reconnue comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires.” (Le Parlement européen, 2003).*

Le CBD et les extraits de chanvre ont le statut d'additifs pour l'alimentation animale. Ces additifs sont soumis à une évaluation et à une autorisation préalable à leur mise sur le marché (Le Parlement européen, 2003).

“1. Tout additif pour l'alimentation animale fait l'objet d'une autorisation, qui est uniquement accordée si le demandeur de cette autorisation démontre de manière adéquate et suffisante, conformément aux mesures de mise en œuvre visées à l'article 7, que, lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions à fixer par le règlement autorisant son utilisation, l'additif concerné satisfait aux exigences du paragraphe 2, et qu'il a au moins une des caractéristiques visées au paragraphe 3.

2. L'additif pour l'alimentation animale ne doit pas :

- a) avoir un effet néfaste sur la santé animale, la santé humaine ou l'environnement ;*
- b) être présenté de manière telle que cela pourrait induire l'utilisateur en erreur ;*
- c) porter atteinte au consommateur par l'altération des caractéristiques spécifiques des produits d'origine animale ou induire le consommateur en erreur quant aux caractéristiques spécifiques des produits d'origine animale.*

3. L'additif pour l'alimentation animale doit :

- a) avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;*
- b) avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;*
- c) avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;*
- d) répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;*
- e) avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;*
- f) avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux, ou*
- g) avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique.” (Le Parlement européen, 2003).*

Le règlement (CE) n°767/2009 reprend et modifie le règlement présenté précédemment (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2009).

“1. Un aliment pour animaux ne peut être mis sur le marché et utilisé que :

- a) s'il est sûr ; et*
- b) s'il n'a pas d'effets négatifs directs sur l'environnement ou le bien-être des animaux.*

Les prescriptions énoncées à l'article 15 du règlement (CE) no 178/2002 s'appliquent mutatis mutandis aux aliments destinés à des animaux non producteurs de denrées alimentaires.

2. Outre les prescriptions énoncées au paragraphe 1 du présent article, les exploitants du secteur de l'alimentation animale qui mettent des aliments pour animaux sur le marché veillent à ce que ces aliments :

- a) soient sains, non altérés, loyaux, adaptés à leur usage et de qualité marchande ;
et
b) soient étiquetés, emballés et présentés conformément aux dispositions du présent règlement et des autres actes législatifs communautaires applicables.

Les prescriptions énoncées à l'article 16 du règlement (CE) no 178/2002 s'appliquent mutatis mutandis aux aliments destinés à des animaux non producteurs de denrées alimentaires.

3. Les aliments pour animaux satisfont aux dispositions techniques relatives aux impuretés et aux autres déterminants chimiques établies à l'annexe I du présent règlement.” (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2009).

Ces 3 règlements encadrent la mise sur le marché des aliments et additifs pour animaux. Ils assurent notamment que ces produits ne peuvent être mis sur le marché que s'ils sont sûrs pour l'animal.

Les discussions techniques au sein des groupes d'experts de la Commission sur l'alimentation animale et du comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux sur les teneurs maximales en Δ^9 -THC dans les matières premières pour aliments des animaux, les graines de chanvre, l'huile de graines de chanvre, la farine de chanvre, les fibres de chanvre et dans les aliments complets sont établies dans le règlement (UE) 2022/1104 de la commission du 1er juillet 2022. Ce règlement établit que les graines, huiles, produits d'huilerie, farines et fibres issus de *Cannabis sativa L.* contenue dans les aliments pour animaux doivent posséder une teneur en THC inférieur à 0,20% (La Commission Européenne, 2022).

Le CBD, utilisé comme un additif pour l'alimentation animale, ne peut revendiquer des allégations thérapeutiques.

C'est le règlement (CE) 767/2009 et notamment l'Article 13 sur les allégations des produits destinés à l'alimentation animale qui seront cités dans cette partie (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2009).

“1. L’étiquetage et la présentation des matières premières pour aliments des animaux et des aliments composés pour animaux peuvent attirer particulièrement l’attention sur la présence ou l’absence d’une substance dans l’aliment pour animaux, sur une caractéristique ou un processus nutritionnel particulier ou sur une fonction spécifique liée à l’un de ces éléments, pour autant que les conditions suivantes soient remplies :

a) l’allégation est objective, vérifiable par les autorités compétentes et compréhensible pour l’utilisateur de l’aliment pour animaux ; et

b) la personne responsable de l’étiquetage fournit, à la demande de l’autorité compétente, une preuve scientifique de l’allégation, en se référant soit à des données scientifiques accessibles au public, soit à des recherches documentées effectuées par la société. La preuve scientifique est disponible lors de la mise sur le marché de l’aliment pour animaux. Les acheteurs ont le droit de faire part à l’autorité compétente de leurs doutes quant à la véracité de l’allégation. S’il est conclu que l’allégation n’est pas suffisamment fondée, l’étiquetage relatif à cette allégation est considéré comme trompeur aux fins de l’article 11. Lorsque l’autorité compétente a des doutes quant aux preuves scientifiques de l’allégation en cause, elle peut soumettre la question à la Commission. La Commission peut adopter une décision, le cas échéant après l’obtention d’un avis de l’Autorité, en conformité avec la procédure consultative visée à l’article 28, paragraphe 2.

2. Sans préjudice du paragraphe 1, les allégations relatives à l’optimisation de l’alimentation et au maintien ou à la protection de l’état physiologique sont autorisées sauf si elles contiennent une allégation visée au paragraphe 3, point a).

3. L’étiquetage ou la présentation des matières premières pour aliments des animaux et des aliments composés pour animaux ne comporte pas d’allégations selon lesquelles :

a) l’aliment possède des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d’une maladie, à l’exception des coccidiostatiques et des histomonostatiques autorisés en vertu du règlement (CE) no 1831/2003 ; toutefois, le présent point ne s’applique pas aux allégations concernant la prévention des déséquilibres nutritionnels dès lors qu’il n’est pas établi de lien avec des symptômes pathologiques ;

b) l'aliment vise un objectif nutritionnel particulier prévu dans la liste des destinations visée à l'article 9, sauf s'il satisfait aux prescriptions qui y sont énoncées." (Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2009).

Malgré la nécessité de prouver la sécurité de l'aliment complémentaire et de ses composants avant sa commercialisation, un système de surveillance après la vente équivalent à la pharmacovigilance n'est pas organisé pour ce type de produit. Au vu de l'aspect récent des études sur le CBD et ses effets sur les animaux de compagnie, la pharmacovigilance serait nécessaire afin d'étayer les informations sur la sécurité de cette molécule et des produits la contenant.

II. LES PRODUITS DISPONIBLES

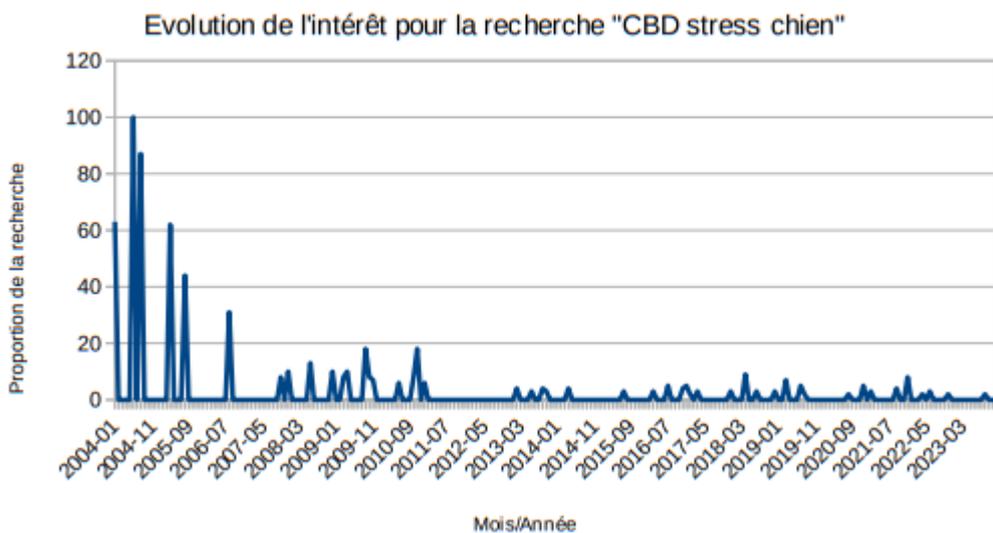
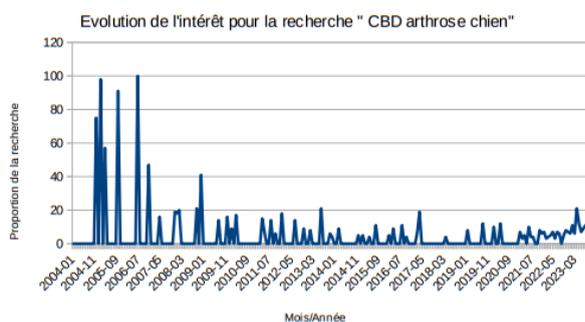
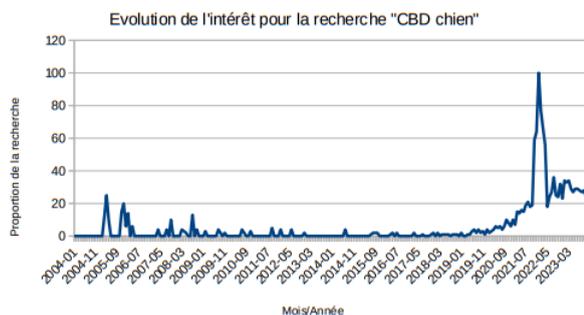
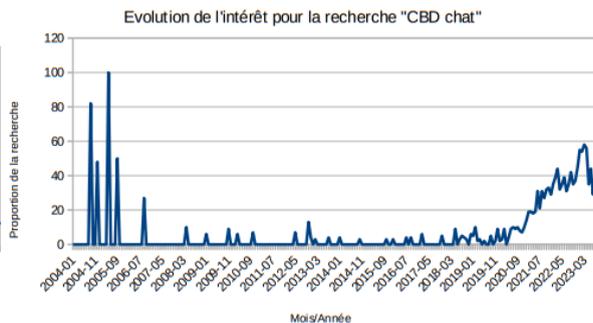
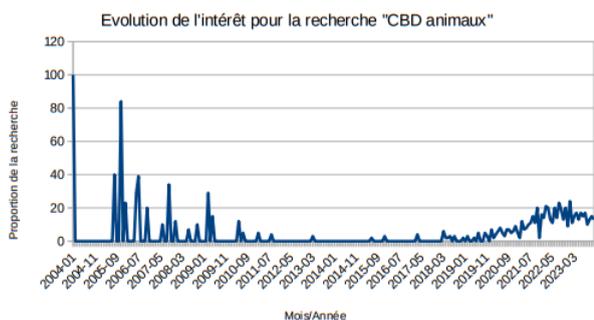
A. Recherche avec le moteur de recherche Google

Cette partie est destinée à analyser le type d'informations que les propriétaires d'animaux peuvent obtenir sur Google. D'après la plateforme Statista, plateforme mondiale de données et d'intelligence économique fondée en Allemagne en 2007, le moteur de recherche Google est dominant en France avec 88% d'utilisation par les internautes français entre octobre 2022 et septembre 2023 (*Statista Daily Data*, 2023). En deuxième et troisième position nous trouvons les moteurs de recherche Yahoo! (15%) et Bing (14%).

Onze termes de recherches ont été testés ici et différents points ont été analysés. Les onze termes sont : "CBD animaux", "CBD chien", "CBD chat", "Antidouleur naturel chien", "Antidouleur naturel chat", "CBD arthrose chien", "CBD arthrose chat", "CBD épilepsie chien", "CBD épilepsie chat", "CBD stress chien" et "CBD stress chat". Pour tous ces termes, l'évolution de l'intérêt pour la recherche entre 2004 et nos jours ainsi que les 10 premiers sites consultables ont été analysés.

Les résultats de l'analyse Google Trends sont représentés par la figure 17.

Figure 17 : Résultats de l'analyse Google Trends sur l'évolution de l'intérêt pour la recherche sur le CBD chez les animaux de compagnie, entre 2004 et fin 2023.



Six termes de recherche sur les onzes analysés n'ont pas pu donner de résultats, sur l'outil Google Trends, par manque de données.

Les cinq termes, c'est à dire "CBD animaux", "CBD chien", "CBD chat", "CBD arthrose chien" et "CBD stress chien", présentent le même profil d'évolution de l'intérêt des internautes. Une hausse de cet intérêt est constatée à partir de l'année 2005. Cet intérêt croissant pourrait correspondre à la publication de l'arrêté du 24 février 2004, autorisant la *"culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle*

et commerciales (fibres et graines) des variétés de Cannabis sativa L. répondant aux critères suivants : La teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol de ces variétés n'est pas supérieure à 0.20%.”.

L'intérêt s'essouffle durant les années suivantes car l'absence d'étude sur l'utilisation d'extraits de cannabis et notamment de produits à base de CBD chez les animaux de compagnie (chien et chat) ne permet pas le développement et la commercialisation de ces produits.

Cependant, on constate un regain d'intérêt de la part des internautes à partir de l'année 2020. Il correspond également à l'arrêt Kanavape de la Cour de justice de l'Union européenne du 19 novembre 2020 qui permet le retrait de la molécule de CBD de la liste des stupéfiants quelle que soit la partie de la plante dont elle est extraite. Durant cette période, quelques études ont été publiées sur la pharmacocinétique du CBD et son utilisation chez le chien et le chat, augmentant ainsi les possibilités de développement de produits à base de CBD destinés aux animaux de compagnie.

Les animaux utilisés pour ces études sont majoritairement voir exclusivement des chiens, ce qui peut être corrélé à l'absence de données de recherche sur Google Trends pour les chats. L'intérêt des propriétaires de chiens pour les produits à base de CBD semble plus important que celui des propriétaires de chats.

En ce qui concerne les 10 premiers sites consultables pour chaque terme de recherche, les résultats sont résumés dans le Tableau 2 suivant.

Tableau 2 : 10 premiers types de sites consultables par les internautes selon les différents termes de recherche.

| Terme de recherche | Type de site (sur les 10 premiers résultats) | |
|--------------------|--|---|
| | Vente | Informations |
| CBD animaux | <ul style="list-style-type: none"> cbd.fr (e-shop de produits à base de chanvre et de CBD avec une gamme de CBD et friandises pour chien et chat) | <ul style="list-style-type: none"> santevet.com (article "CBD : quelle utilisation chez le chien" publiée le 13/10/2023 sur le site de l'assurance |

| | | |
|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● monpetitherbier.com (e-shop d'huile à base de CBD 15% pour animaux de compagnie) ● aroma-zone.com (e-shop huile CBD 5% et oméga-3 pour animaux de compagnie) ● nordicoil.fr (entreprise fondée en Scandinavie) (e-shop possédant une gamme de produits à base de CBD pour animaux sous forme d'huile) ● lovapets.fr (e-shop pour vente d'huile et friandises à base de CBD pour chien et chat, marque français fondés par des vétérinaires, des experts en botanique et en santé animale en 2019) ● monpetitherbier.com (e-shop d'huile à base de CBD 5% pour animaux de compagnie) ● cultureindoor.com (e-shop vente d'huile et friandises à base de CBD pour chien et chat, entreprise de vente de matériel de culture | <p>animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● lacompagniedesanimaux.com (Bienfaits du CBD chez les chiens : Guide et retour d'experts vétérinaires, sites crée par le Dr Philippe Drouet et gérée par une équipe de vétérinaires en exercice, Site de conseil vétérinaire à destination des propriétaires d'animaux de compagnie) |
|--|---|---|

| | | |
|------------------|---|---|
| | <p>hydroponique)</p> <ul style="list-style-type: none"> • lafermeducbd.fr (e-shop de vente d'huile de CBD pour chien à 5% et pour chat à 2.5%) | |
| CBD chien | <ul style="list-style-type: none"> • cbd.fr (e-shop de produits à base de chanvre et de CBD avec une gamme de CBD et friandises pour chien et chat) • monpetitherbier.com (e-shop d'huile à base de CBD 15% pour animaux de compagnie) • aroma-zone.com (e-shop huile CBD 5% et oméga-3 pour animaux de compagnie) • canidiol.fr (e-shop de vente d'une huile à base de CBD 20% pour chien) • zoomalia.com (e-shop pour vente sur produits pour animaux et ici vente d'une huile de CBD 5% pour chien et chat de la marque Quality sens) • lafermeducbd.fr (e-shop de vente d'huile de CBD pour chien à 5%) • 321cbd.com (e-shop de vente d'huile et de | <ul style="list-style-type: none"> • santevet.com (article "CBD : quelle utilisation chez le chien" publiée le 13/10/2023 sur le site de l'assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet) • lacompagniedesanimaux.com (Bienfaits du CBD chez les chiens : Guide et retour d'experts vétérinaires, sites crée par le Dr Philippe Drouet et gérée par une équipe de vétérinaires en exercice, Site de conseil vétérinaire à destination des propriétaires d'animaux de compagnie) • greenvet.fr (présentation de produits à base de CBd pour chien et chat |

| | | |
|-----------------|--|--|
| | shampoing à base de CBD pour chien et chat) | distribué uniquement par les vétérinaires développé par le laboratoire Greenvet et produit en France) |
| CBD chat | <ul style="list-style-type: none"> ● cbd.fr (e-shop de produits à base de chanvre et de CBD avec une gamme de CBD et friandises pour chien et chat) ● monpetitherbier.com (e-shop d'huile à base de CBD 15% pour animaux de compagnie) ● aroma-zone.com (e-shop huile CBD 5% et oméga-3 pour animaux de compagnie) ● lafermeducbd.fr (e-shop de vente d'huile de CBD pour chat à 2.5%) ● zoomalia.com (e-shop pour vente sur produits pour animaux et ici vente d'une huile de CBD 5% pour chien et chat de la marque Quality sens) ● nordicoil.fr (entreprise fondée en Scandinavie) (e-shop possédant une gamme de produits à base de CBD pour | <ul style="list-style-type: none"> ● greenvet.fr (présentation de produits à base de Cbd pour chien et chat distribué uniquement par les vétérinaires développé par le laboratoire Greenvet et produit en France) ● lacompagniedesanimaux.com (Bienfaits du CBD chez les chiens : Guide et retour d'experts vétérinaires, sites crée par le Dr Philippe Drouet et gérée par une équipe de vétérinaires en exercice, Site de conseil vétérinaire à destination des propriétaires d'animaux de compagnie) ● santevet.com (article "CBD : quelle utilisation chez le chien" publiée le |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>animaux sous forme d'huile)</p> | <p>13/10/2023 sur le site de l'assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • lemagduchat.ouest-france.fr (Article publié le 14/06/2023 par le journal numérique Ouest-France ayant pour intitulé "Huile de CBD pour chat : bonne ou mauvaise idée ?") |
| <p>Antidouleur naturel chien</p> | <ul style="list-style-type: none"> • canidirect.fr (e-shop de vente d'un complément alimentaire "NO AKE anti inflammatoire naturel" à base d'harpagophytum) | <ul style="list-style-type: none"> • lacompagniedesanimaux.com (Article publiée le 24 novembre 2023 par le Dr Muriel Alnot ayant pour titre "les anti-inflammatoires naturels chez le chien", cet article ne traite pas du CBD chez le chien) • lovapets.fr (Article publié le 4 août 2022 ayant pour intitulé "Anti-douleurs pour chien : quels sont les remèdes naturels efficaces", cet article aborde la possibilité d'effet anti-inflammatoires et |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>anti-douleur sur le chien)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● homeoanimo.com (article publiée par Denyse Lessard, homéopathe, naturopathe, réflexologue, thérapeute en médecine traditionnelle chinoise et co-fondatrice d'homeoanimo. L'intitulé de l'article est "Les 14 meilleurs anti-inflammatoires entièrement naturels pour chiens". Le CBD n'est pas cité dans cet article) ● blog.croqlavie.fr (Article publié ayant pour titre "Quel anti-inflammatoire pour chien naturel choisir contre son arthrose ?", cet article ne traite pas du CBD mais les références bibliographiques sont indiqués à la fin) ● labo-demeter.com (Article sans date de publication ni |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>nomination d'auteur ayant pour titre "Phytothérapie pour chien : 8 plantes pour calmer les douleurs", Le CBD est cité dans cette publication pour son action anti-inflammatoire et antidouleur)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● pharmashopi.com (article publié le vendredi 16 octobre 2020 par le Docteur en Pharmacie Laurence Silvestre dont le titre est "Quels anti-inflammatoires peut-on donner au chien", le CBD n'est pas cité dans cet article) ● altudog.com (article publié le 9 juillet 2021 ayant pour titre "Anti-inflammatoire naturel pour chiens" ● botaneo.co (Article publié le 20/12/2019 par Audrey Costa dont le titre est "Top 6 des remèdes naturels pour chiens et leur recette maison, le CBD est |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>cité dans cet article pour ses propriétés supposés antistress, antidouleur et anti-inflammatoire, une recette de friandise pour chien à base de CBD, de miel, de safran et d'huile de noix de coco est décrite)</p> <ul style="list-style-type: none"> • planeteanimal.com (Article publié le 11 avril 2023 ayant pour titre "Anti-inflammatoires naturels pour chiens", cet article ne mentionne pas le CBD) |
| <p>Antidouleur naturel chat</p> | <ul style="list-style-type: none"> • taimani.fr (e-shop d'une huile de CBD 3% pour chat, entreprise constituée de "professionnels du monde canin et félin") • naturalshelter.ch (Article faisant la promotion de l'huile de CBD sublinguale Natural Shelter, entreprise commercialisant des compléments | <ul style="list-style-type: none"> • vetostore.com (Article publié le 16 mai 2021 ayant pour titre "Nos conseils vétérinaires : Quel antidouleur pour chat choisir ?", Le CBD n'est pas cité) • lacompagniedesanimaux.com (Article publiée le 24 novembre 2023 par le Dr Muriel Alnot ayant pour titre "les anti-inflammatoires |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>alimentaires à base de CBD suisse, garantissant 0% de THC)</p> | <p>naturels chez le chien”, cet article ne traite pas du CBD chez le chat)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● lovapets.fr (Article publié le 21 décembre 2021 ayant pour titre “Anti-inflammatoire pour chat: on fait le point”, le CBD est présenté pour ses propriétés “apaisantes reconnues”) ● pharmashopi.com (Article publié le 16 octobre 2020 ayant pour titre “Quels anti-inflammatoire peut-on donner au chat”, le CBD est cité pour sa capacité à “soulager l’arthrite, la blessure ou autre maladie”) ● planeteanimal.com (Article publié le 1er décembre 2023 ayant pour titre “Anti-inflammatoires naturels pour chats”, cet article ne mentionne pas le CBD) ● wesur.fr (Article publié |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>le 6 novembre 2023 par Wissal El Maaddi, rédactrice experte en assurance, ayant pour titre “Méthodes naturelles pour soulager la douleur de votre chat”, ne mentionne pas le CBD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● botaneo.co (Article posté le 16 décembre 2019 par Audrey Costa dont le titre est “Anti-douleur pour chat : Lequel choisir ?”, le CBD est cité ici pour ses propriétés anti-inflammatoires, apaisantes, anti-douleur. Des friandises infusées au CBD, des spray et shampoing au CBD sont vendus sur la boutique en ligne de ce site) ● labo-demeter.com (Article sans nom d’auteur ni date de publication, ayant pour titre “Un anti-inflammatoire naturel pour chat”, ce |
|--|--|--|

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| | | <p>site propose sur sa boutique en ligne des comprimés pour les douleurs du chat à base d'éléments naturels. Le CBD n'y est pas cité)</p> |
| <p>CBD arthrose chien</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● planeteanimal.com (Article publié le 11 avril 2023 ayant pour titre "Anti-inflammatoires naturels pour chiens", cet article ne mentionne pas le CBD) ● lepetitbotaniste.com (boutique en ligne pour une huile CBD 5% pour chien et chat, le siège social est situé en Haute-loire) ● hariet-et-rosie.com (e-shop pour vente d'huile de chanvre contenant 2.5%, 5% ou 7% de CBD pour chien) ● truffesetcroc.fr (e-shop pour une huile de CBD 10% pour chiens et chats, boutique en ligne fondé en août 2021) | <ul style="list-style-type: none"> ● lacompagniedesanimaux.com (Article publié le 24 juillet 2023 ayant pour titre "CBD et arthrose du chien : la solution naturelle pour soulager la douleur") ● nordicoil.fr (Article publié le 13 septembre 2023 par David Reich, expert reconnu du CBD avec une longue expérience dans l'industrie du cannabis, ayant pour titre "le CBD contre l'arthrose chez les chiens : une alternative naturelle") ● 321cbd.com (Article publié par Pelin, autrice psychologie, santé et voyage, dont le titre est "Quels sont les bienfaits du CBD pour les chiens souffrant d'arthrose") |

| | | |
|--|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ● greenowl.fr (Publication intitulé “CBD pour chien atteint d’arthrose : est-ce efficace”, accompagné de proposition d’huile et complément alimentaire à base de CBD, une posologie de 2 mg/kg est mentionné pour contrôler les symptômes d’arthrite chez le chien. Entreprise fondées en 2018 à Toulouse par Lucas Alaterre et Vincent Monard) ● lacompagniedesanimaux.com (Article publié le 30 juin 2023 intitulé “Bienfaits du CBD chez le chien : Guide et retour d’experts vétérinaires”, sites créé par le Dr Philippe Drouet et gérée par une équipe de vétérinaires en exercice, Site de conseil vétérinaire à destination des propriétaires |
|--|--|--|

| | | |
|--------------------------|---|--|
| | | <p>d'animaux de compagnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • lovapets.fr (Publication dont le titre est "L'action du CBD pour animaux sur les articulations") |
| CBD arthrose chat | <ul style="list-style-type: none"> • cbd.fr (e-shop de vente d'huile de CBD pour chien, chat, chevaux, ainsi que de friandises à base de CBD pour chiens) • lepetitbotaniste.com (boutique en ligne pour une huile CBD 5% pour chien et chat, le siège social est situé en Haute-loire) • mayornature.com (e-shop de vente d'huile à base de CBD pour chien et chat de la marque Pawell) | <ul style="list-style-type: none"> • lemagduchat.ouest-france.fr (Article publié le 14/06/2023 par le journal numérique Ouest-France ayant pour intitulé "Huile de CBD pour chat : bonne ou mauvaise idée ?") • lovapets.fr (Publication dont le titre est "L'action du CBD pour animaux sur les articulations") • lacompagniedesanimaux.com (Article publié le 24 juillet 2023 ayant pour titre "CBD et arthrose du chien : la solution naturelle pour soulager la douleur") • taimani.fr (Article publié le 24 mars 2022 intitulé "Soulager l'arthrose du chat avec un traitement naturel au CBD" ayant pour |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>sources une Thèse en sciences vétérinaires de 2013 par l'Université de Montréal)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● pawell.co (Article publié le 25 janvier 2023 intitulé "Arthrose et CBD chez le chat" associé à la vente de produits à base de CBD pour animaux de compagnie) ● nordicoil.fr (Article publié le 12 septembre 2023 par David Reich intitulé "L'arthrose chez les chats : L'huile de CBD peut-elle aider ?") ● vetocanis.com (Article publié le 21 novembre 2022 intitulé "Le CBD pour les animaux" associé à la vente de produits à base de CBD pour animaux de compagnie. Vetocanis est une entreprise française basé à Sultz comportant un centre de Recherche et Développement à Cuisery en Saône et |
|--|--|---|

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| | | Loire) |
| CBD épilepsie chien | | <ul style="list-style-type: none"> ● nordicoil.fr (Article publié le 13 septembre 2023 par David Reich intitulé “Le CBD chez les chiens atteints d’épilepsie : une alternative naturelle ?”) ● lovapets.fr (Publication sans auteur ni date de publication intitulé “L’épilepsie chez les chiens”, citant une étude de chercheurs du Flint Animal Cancer Center de l’Université du Colorado aux Etats-Unis) ● taimani.fr (Article publié le 30 mars 2023 intitulé “Traitement de l’épilepsie chez le chien : comment le CBD peut aider votre animal”) ● famous-cbd.fr (Publication intitulé “Thérapie au cannabidiol pour les crises d’épilepsie chez les animaux”) ● pawell.co (Article publié le 26 septembre |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>2022 par Thimothé Benabou intitulé “Epilepsie et CBD chez le chien”)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● santevet.com (article “CBD : quelle utilisation chez le chien” publiée le 13/10/2023 sur le site de l’assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet) ● famous-cbd.fr (Publication intitulé “Le CBD est-il efficace pour les chiens épileptiques ?”) ● kymaya.fr (Article publié le 18 novembre 2021 intitulé “Efficacité du CBD sur l’épilepsie canine ?”) ● hexagonevert.fr (Publication datant du 24 juin 2019 intitulé “Le CBD est bénéfique pour les chiens épileptiques”) ● greentropics.co (Article publié par Vincent Grethen le 8 avril 2022 intitulé “CBD pour chiens : un traitement |
|--|--|--|

| | | |
|---------------------------|---|---|
| | | pour soulager l'épilepsie canine". Le site est une plateforme de vente de plusieurs marques de produits à base de CBD) |
| CBD épilepsie chat | <ul style="list-style-type: none"> • cbd.fr (e-shop de vente d'huile à base de CBD 5% pour chat) • canidiol (e-shop de vente d'huile à base de CBD 10% pour chat) | <ul style="list-style-type: none"> • pawell.co (Article publié le 15 décembre 2022 par Thimothe Benabou intitulé "Epilepsie et CBD chez le chat") • famous-cbd.fr (Publication intitulé "Thérapie au cannabidiol pour les crises d'épilepsie chez les animaux" associés à la vente de produit pour animaux de compagnie) • nordicoil.fr (Article publié le 13 septembre 2023 par David Reich intitulé (L'huile de CBD pour l'épilepsie des chats : un traitement prometteur ?") • naturalshelter.ch (Publication intitulé "L'huile de CBD, un moyen efficace de traiter les convulsions |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>chez le chat”. Natural shelter est une marque développée par Babylon Sciences SA, une société suisse basée sur les bords du lac Léman)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● zoomalia.com (Article publié le 22 juillet 2022 par Alexandra Stoecklin intitulé “Huile de CBD pour chien et chat : 5 conseils pour bien l’utiliser”) ● santevet.com (article “CBD : quelle utilisation chez le chien” publiée le 13/10/2023 sur le site de l’assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet) ● lemagduchat.ouest-france.fr (Article publié le 14/06/2023 par le journal numérique Ouest-France ayant pour intitulé “Huile de CBD pour chat : bonne ou mauvaise idée ?”) ● planposey.fr (Article publié le 3 septembre 2022 intitulé “CBD |
|--|--|---|

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| | | <p>pour chats : les 5 effets, conseils, dosage et avis”. Planposey est un média indépendant 100% dédié au CBD)</p> |
| <p>CBD stress chien</p> | <ul style="list-style-type: none"> • cbd.fr (e-shop de vente de produits à base de CBD tel que des huiles, de la nourriture ou encore un baume à application cutanée) • zoomalia.com (Vente d’huile de chanvre bio de la marque Actiplant) • nature-et-cbd.com (Vente d’huile de CBD 10% pour chien de la marque Gamme Vet) • canidiol.fr (Vente d’une huile de CBD 20% pour chien) | <ul style="list-style-type: none"> • santevet.com (article “CBD : quelle utilisation chez le chien” publiée le 13/10/2023 sur le site de l’assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet) • lacompagniedesanimaux.com (Bienfaits du CBD chez les chiens : Guide et retour d’experts vétérinaires, sites crée par le Dr Philippe Drouet et gérée par une équipe de vétérinaires en exercice, Site de conseil vétérinaire à destination des propriétaires d’animaux de compagnie) • 321cbd.com (Publication intitulé “Le CBD est-il efficace |

| | | |
|------------------------|---|--|
| | | <p>pour les chiens anxieux”)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nativus.fr (Article publié le 21 janvier 2023 intitulé “CBD pour chien stressé : nos conseils pratiques” associé à la vente d’huile de CBD 5% pour chiens et chats) • lovapets.fr (Publication du 28 mars 2023 intitulé “Chien stressé et anxieux, testez le CBD!”) • greenowl.fr (Article publié le 26 octobre 2022 dont le titre est “CBD pour chien stressé : comment ça marche ?”) |
| CBD stress chat | <ul style="list-style-type: none"> • cbd.fr (e-shop de vente d’huile de CBD, de nourriture et de baume à base de CBD pour chien et chat) • 321cbd.com (e-shop de vente d’huile de CBD 3% pour chat) • zoomalia.com (e-shop pour vente de produits pour animaux et ici vente | <ul style="list-style-type: none"> • lemagduchat.ouest-france.fr (Article publié le 14/06/2023 par le journal numérique Ouest-France ayant pour intitulé “Huile de CBD pour chat : bonne ou mauvaise idée ?”) • taimani.fr (Publication du 22 mai 2023 intitulé “Traitement anti-stress pour chat : aider votre |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>d'une huile de CBD 5% pour chien et chat de la marque Quality sens)</p> <ul style="list-style-type: none"> • cebedia.co (e-shop de vente d'une huile de CBD pour chat de la marque Lovapets) • boutique.deli-hemp.fr (e-shop de vente d'huile de CBD 5% pour animaux de compagnie) • lafermeducbd.fr (e-shop de vente d'huile de CBD pour chat de la marque Hippocrate laboratoire) | <p>chat à déstresser avec le CBD")</p> <ul style="list-style-type: none"> • santevet.com (article "CBD : quelle utilisation chez le chien" publiée le 13/10/2023 sur le site de l'assurance animaux/mutuelle santé chien et chat SantéVet) • botaneo.co (Article publié le 3 février 2023 par Audrey Costa intitulé "CBD pour chat stressé : Bienfaits, Avis et Conseils") |
|--|---|--|

Les termes de recherche cités ici ont révélé que les 10 premiers sites consultables se divisaient en 2 catégories : les sites de vente en ligne et les sites "d'informations". L'analyse des résultats de l'étude est effectuée dans la partie C.

B. Recherche sur la plateforme Youtube

La plateforme Youtube a été créée en février 2005 et rachetée par Google en 2006, faisant d'elle la plus grande plateforme de vidéos en ligne au monde ainsi que le second réseau social le plus utilisé (après Facebook) avec 2.5 milliards d'utilisateurs en 2024 (Delestre S., 2024). Elle est également le deuxième site web le plus consulté dans le monde (après Google) et compte 30 milliards de visites par mois. En France, 87% de la population utilise la plateforme Youtube. Ces chiffres en font une source d'information pour les propriétaires d'animaux de compagnie qu'il est important de prendre en compte (Delestre S., 2024).

Deux termes de recherches ont été testés et analysés dans cette partie : “CBD chien”, “CBD chat”. Les 5 premières vidéos ont été visionnées et leur contenu est détaillé dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : 5 premières vidéos consultables par les internautes selon les différents termes de recherche.

| Terme de recherche | Contenu des vidéos associés |
|-------------------------|---|
| <p>CBD chien</p> | <p>Vidéo 1 : “Faut-il donner du CBD à son chien ? On a testé”, publié par Le Parisien il y a 2 ans.</p> <p>Journaliste : Delphine Perez.</p> <p>Information d’introduction : le CBD est une molécule présente dans le chanvre, n’ayant pas d’effet psychotrope, utilisé pour son effet antalgique et relaxant. Ils indiquent que selon plusieurs études, le CBD pourrait soulager les douleurs inflammatoires.</p> <p>2 tests avec l’huile de CBD de la marque Cibapet :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Test par le Dr vétérinaire Jean-François Parent sur une chienne Yorkshire terrier de 4 mois. Évoque les effets hypothétique anti-douleurs et anxiolytique, sans effet sur le cerveau de l’animal. La chienne exprime de l’anxiété de séparation avec une trace d’urine derrière la porte, administration de 3 gouttes d’huile de CBD de la marque citée précédemment avec quelques croquettes (pas plus d’indications sur la posologie exacte), observation du comportement de la chienne 2 heures après l’administration, le vétérinaire constate que la chienne exprime un comportement significativement plus calme qu’à son habitude. Le vétérinaire affirme que dans ce cas, l’effet apaisant existe. 2. Test par la propriétaire d’un Malinois de 9 ans présentant une tendinite au niveau de l’épaule. Le CBD n’a jamais été testé sur son animal. Administration de 3 gouttes d’huile dans une gamelle de riz cantonais. La propriétaire indique le caractère inodore du produit. Évaluation 24 heures post-administration : la propriétaire ne constate aucun changement au niveau de la douleur ou de l’anxiété en cas d’absence des propriétaires. |
| | <p>Vidéo 2 : “Dosage CBD chez le chien et le chat, comprendre le dosage”, publié par Mado Aime Les Animaux il y a 1 an.</p> <p>Présenté par un ostéopathe animalier.</p> |

Le CBD possède 2 principales indications : la douleur et le stress, une bonne efficacité est rapportée.
Dosage standard indiqué : 2 mg/kg par jour, mais ce dosage peut-être modulé en fonction de la réponse souhaitée avec l'avis préalable de son vétérinaire. Or les divers produits sont exprimés en pourcentage de CBD dans l'huile : 1 goutte d'huile de CBD à 5% équivaut à 2.5 mg de CBD. Explication du calcul à effectuer pour passer d'un dosage en pourcentage à un dosage en mg/kg. Insiste sur la nécessité de consulter un vétérinaire pour toute question ou inquiétude.

Vidéo 3 : “CBD pour chien & stress [L'histoire d'Aria]”, publié par Botaneo il y a 9 mois.

Histoire d'Aria racontée par sa propriétaire. Chienne Husky âgée de 6 ans qui n'accepte pas que des invités s'approchent de l'enfant en bas âge de sa propriétaire, expression de comportement agressif imprévisible. Une administration, en cure, d'huile de CBD de la marque Botaneo a été débutée et depuis elle semble plus apaisée et accepte le contact physique avec les invités au sein du foyer.

Vidéo 4 : “Guide d'utilisation CBD pour animaux : 7 conseils”, publié par Botaneo il y a 2 ans.

Conseils d'utilisation des produits à base de CBD à destination des chiens et chats de la marque Botaneo.

Conseil 1 : Calculer le bon dosage en utilisant un algorithme disponible sur leur site.

Conseil 2 : Répartir le dosage sur la journée, idéalement administration matin, midi et soir afin d'obtenir des effets de façon continue.

Conseil 3 : Concentrez la dose avant un moment de stress en administrant un tiers de la dose journalière 30 minutes avant l'événement stressant.

Conseil 4 : Adapter l'administration aux préférences de l'animal en mélangeant le produit à son alimentation ou non. Pour les chats, vaporiser le produit sur ses pattes afin qu'il le lèche.

Conseil 5 : Être consciencieux

Conseil 6 : Rester à l'écoute de votre animal, diminuer le dosage progressivement en cas d'amélioration ou réajuster si nécessaire.

Conseil 7 : Contacter l'entreprise pour tout questionnement.

Vidéo 5 : “CBD pour chien et chats, cosmétique, comestible - Le CBD sous toutes ses formes”, publié par Planetesfactory (Entreprise de vente de produits dérivés

| | |
|------------------------|---|
| | <p>du CBD) il y a 1 an.</p> <p>Présentation des dérivés du CBD : produit alimentaire, complément alimentaire, produit cosmétique et CBD pour animaux de compagnie. Introduction sur la présence d'un taux de THC inférieur à 0,2% comme la loi le préconise, présentation du système endocannabinoïde qui permet de métaboliser le CBD, explication du passage hépatique qui va éliminer une part importante du CBD ingéré.</p> <p>Pour les chiens et chats : leur système endocannabinoïde est similaire à celui de l'être humain. Proposition de complément alimentaire : huile de CBD à ajouter à l'alimentation ou dans l'eau de boisson. Les "vertus" potentielles du CBD sont "bipées" dans cette vidéo afin de ne pas faire d'allégation thérapeutique.</p> |
| <p>CBD chat</p> | <p>Vidéo 1 : "Les bienfaits du CBD pour les chats ? On vous dit tout !", publié par Pawell il y a 1 an.</p> <p>Le CBD pour les chats est inoffensif car non psychotrope, il agit sur le stress, l'anxiété, l'arthrose, les douleurs chroniques ou l'épilepsie.</p> <p>Les bénéfices du CBD sont : la réduction de l'anxiété, l'amélioration des habitudes alimentaires, le soulagement des douleurs, l'amélioration du comportement, l'allègement des symptômes de certaines maladies chroniques. La consultation d'un vétérinaire conseillée avant utilisation d'un produit à base de CBD.</p> <p>Vidéo 2 : Dosage CBD chez le chien et le chat, comprendre le dosage", publié par Mado Aime Les Animaux il y a 1 an.</p> <p>Vidéo présentée par un ostéopathe animalier.</p> <p>Le CBD possède 2 principales indications : la douleur et le stress, une bonne efficacité est rapportée.</p> <p>Dosage standard indiqué : 2 mg/kg par jour, mais ce dosage peut-être modulé en fonction de la réponse souhaitée avec l'avis préalable de son vétérinaire. Or les divers produits sont exprimés en pourcentage de CBD dans l'huile : 1 goutte d'huile de CBD à 5% équivaut à 2,5 mg de CBD. Explication du calcul à effectuer pour passer d'un dosage en pourcentage à un dosage en mg/kg. Insiste sur la nécessité de consulter un vétérinaire pour toute question ou inquiétude.</p> <p>Vidéo 3 : "Guide d'utilisation CBD pour animaux : 7 conseils", publié par Botaneo il y a 2 ans.</p> <p>Conseils d'utilisation des produits à base de CBD à destination des chiens et chats de la marque Botaneo.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Conseil 1 : calculer le bon dosage en utilisant un algorithme disponible sur leur site.</p> <p>Conseil 2 : répartir le dosage sur la journée, idéalement administration matin, midi et soir afin d'obtenir des effets de façon continue.</p> <p>Conseil 3 : concentrer la dose avant un moment de stress en administrant un tiers de la dose journalière 30 minutes avant l'événement stressant.</p> <p>Conseil 4 : adapter l'administration aux préférences de l'animal en mélangeant le produit à son alimentation ou non. Pour les chats, vaporiser le produit sur ses pattes afin qu'il le lèche.</p> <p>Conseil 5 : être consciencieux</p> <p>Conseil 6 : rester à l'écoute de votre animal, diminuer le dosage progressivement en cas d'amélioration ou réajuster si nécessaire.</p> <p>Conseil 7 : contacter l'entreprise pour tout questionnement.</p> |
| | <p>Vidéo 4 : "4 pathologies du chien et du chat qui répondent au CBD", publié par Mado aime les animaux il y a 8 mois.</p> <p>Présenté par un ostéopathe animalier.</p> <p>Pas d'effet psychotrope du CBD, à ne pas confondre avec le THC. Aucune toxicité rapportée du CBD.</p> <p>4 conditions pour utiliser le CBD chez le chien et le chat :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En cas de Douleur 2. En cas d'inflammation 3. En cas d'anxiété et de stress 4. En cas de crises d'épilepsies (insiste sur son efficacité dans ce cas) <p>En attente des preuves d'efficacité et du mécanisme de fonctionnement du CBD sur l'épilepsie.</p> <p>Insiste sur le fait que ses vidéos sont basées sur des sources scientifiques.</p> |
| | <p>Vidéo 5 : "Test huile de CBD pour chien et chat", publié par Auberdog il y a 1 an.</p> <p>Auberdog est une animalerie située à La Chapelle-Saint-Aubin (72) possédant un site d'achat en ligne.</p> <p>Présente le CBD comme ayant des vertus positives sur l'organisme des chiens et des chats.</p> <p>Présentation d'une huile de saumon infusée au CBD de la marque Bublimes, dosé à 2,5% ou 5% de CBD.</p> <p>Le CBD ne présente aucun effet psychotrope et est prisé pour ses effets antalgique et relaxant. Mention de plusieurs études ayant révélé un soulagement des douleurs inflammatoires.</p> <p>Intervention du fondateur de la boutique CBD'Eau à Le Mans (72) : le CBD est une molécule extraite du chanvre</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>qui possède des vertus anxiolytiques, apaisantes et anti-douleur. Le CBD ne remplace pas un traitement médicamenteux. Deux types d'huile :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En isolat : molécule de CBD concentré à 100%. 2. En full spectrum : plus efficace car contient du CBD et d'autres cannabinoïdes (CBL, CBG). <p>Effets constatés sur lui-même au bout de 2-3 jours. Le CBD ne guérit pas, ce n'est pas un médicament, son rôle est de soulager l'animal. Sur l'animal, les effets sur la douleur sont constatés en moyenne au bout d'1 semaine. Cette boutique présente une large gamme de produits à base de CBD pour les cigarettes électroniques, les cosmétiques, l'alimentation.</p> <p>Test sur Joe, Braque allemand présentant des manifestations d'anxiété en présence du chat de la famille : administration de 5 gouttes d'huile de CBD à 5% avec de l'alimentation. 2 heures après l'administration, la famille constate que Joe est plus calme en présence du chat. La narratrice précise que ce n'est pas un produit miracle et que cela ne révolutionne pas le comportement de l'animal. Elle conseille d'adapter le dosage au cours de l'utilisation. Pas de mention sur la nécessité de consulter un vétérinaire au préalable.</p> |
|--|---|

C. Analyse des résultats

Les résultats obtenus avec le moteur de recherche Google ont montré que les sites de ventes en ligne sont majoritairement des marques françaises ou des plateformes de vente de produits à base de CBD. Ces marques ont, en général, débuté leur activité par des produits destinés à l'humain, puis ont développé des gammes destinées aux animaux de compagnie par la suite. Les produits que l'on retrouve le plus fréquemment sont les huiles de CBD/chanvre ainsi que les friandises à base de CBD. Au vu des articles scientifiques précédemment cités, traitant de la pharmacocinétique du CBD chez le chien et le chat, les formulations à base d'huile ou l'administration concomitante avec la prise de nourriture semble permettre une meilleure biodisponibilité de la molécule de CBD. Ce qui peut expliquer que les huiles et friandises sont les produits destinés aux animaux de compagnie les plus commercialisés.

En ce qui concerne les sites "d'informations" : la totalité des articles publiés ne sont pas des articles scientifiques et certains ne citent aucune preuve scientifique des propriétés attribuées au CBD. La majorité des publications n'indique aucune source,

rendant difficile l'appréciation de la qualité des informations. Le terme "selon plusieurs études scientifiques" revient un grand nombre de fois afin de justifier l'utilisation et les "bienfaits" du CBD.

Sur la plateforme Youtube, une partie des vidéos n'a pour but que de conseiller et d'informer les propriétaires sur l'utilisation du CBD. L'autre partie vante des "Tests" d'huile à base de CBD sur leurs animaux, notamment pour son effet anxiolytique. Les résultats basés uniquement sur l'appréciation du propriétaire sont effectués entre 2 et 24 heures post-administration en dose unique. Aucun paramètre quantifiable n'a été mesuré. Lorsque l'on compare ceci aux études menées sur les effets du CBD sur le comportement canin, ces tests n'ont aucune valeur scientifique et les appréciations sont très subjectives.

Aucune mention à de potentiels effets indésirables ou interactions médicamenteuses n'est faite dans ses vidéos. Le CBD est présenté comme une molécule non psychotrope donc sans danger pour les animaux de compagnie. Certaines d'entre elles, conseillent toutefois de consulter un vétérinaire avant d'entamer une administration à long terme.

Tomsic et al. a évalué l'expérience personnelle et les attitudes des propriétaires d'animaux de compagnie (chiens et chats) slovènes concernant l'utilisation du CBD, par le biais d'une enquête ouverte en ligne (Tomsic et al., 2022). Sur 1027 personnes ayant cliqué sur le lien, 408 propriétaires ont répondu à toutes les questions. 38,5% des propriétaires ayant répondu à l'enquête ont déjà utilisé des produits à base de CBD pour leurs animaux. Les informations qu'ils ont obtenues sur le sujet provenaient dans 45,2% des cas de sites internet, de connaissances chez 40,8% des propriétaires et de vétérinaires dans 34,4% des cas. La majorité des propriétaires rapporte l'amélioration du bien-être de leur animal, le calme, la relaxation, l'absence de peur des feux d'artifice, la réduction du nombre de tumeurs, une cicatrisation plus rapide des plaies et un pelage plus épais (Tomsic et al., 2022).

Les recherches réalisées avec le moteur de recherche Google et sur la plateforme Youtube montrent que ces sources d'informations " grand public " sont discutables. Une grande partie des sites ou des vidéos font la promotion de produits à base de CBD d'une certaine marque et mettent en avant des " vertus " anxiolytiques, anti-inflammatoires, anti-douleurs, anti-épileptiques sans citer de

sources scientifiques fiables. Et il n'y est fait aucune mention aux potentiels effets indésirables à court et long terme.

D. Formes commercialisées

Dans cette partie, les différents produits commercialisés à base de CBD à destination de l'homme et de l'animal vont être présentés, ainsi que les posologies recommandées ou testées chez l'animal.

Le Bedrocan a été étudié chez le chien par Łebkowska-Wieruszewska et al. en 2019. Le Bedrocan est une formulation qui ne peut être préparée/vendue que dans les pharmacies agréées et prescrits sur ordonnance, chez l'Homme, pour des pathologies comme le cancer, la sclérose en plaques et le glaucome. C'est une huile extraite de la plante de cannabis *Cannabis sativa L.* contenant 20% de THC et 0,5% de CBD. Il est le produit à base de cannabis le plus utilisé parmi ceux proposés par le ministère néerlandais mais également le produit le plus utilisé par les chercheurs. Le Bedrocan est produit, en 2003, par la société du même nom, commercialisant également le Bedrobinol, Bediol, Bedica et Bedrolite. Le Bedrobinol est présenté en 2005 et contient 13,5% de THC et moins d'1% de CBD. Le Bediol est commercialisé par la suite en 2007 et contient 6,3% de THC et 8% de CBD. Le Bedica apparaît en 2011 et contient 14% de THC et moins d'1% de CBD et enfin le Bedrolite en 2014 contenant moins d'1% de THC et 7,5% de CBD.

Le Bedrocan a été administré chez des chiens (à jeûn et nourris) à des posologies de 1,5 mg/kg de THC et 0,037 mg/kg de CBD (Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019).

Fernandez-Trapero et al. a utilisé le Sativex, un spray buccal, qui est commercialisé pour le traitement de la spasticité et la douleur chez les patients atteints de sclérose en plaques (Fernandez-Trapero et al., 2020). Cependant, malgré une autorisation de mise sur le marché en 2014, le Sativex n'a été autorisé en France qu'à partir de 2020. Les chiens ont été "traités" à l'aide d'administration sublinguale de Sativex par 3 pulvérisations, équivalentes à 8,1 mg de THC et 7,5 mg de CBD par administration. Les chiens pesants entre 11 et 13 kg, la posologie est entre 0,57 et 0,68 mg/kg de CBD (Fernandez-Trapero et al., 2020).

L'Epidiolex est un produit contenant un extrait de CBD pur à 99% approuvé par la FDA en 2018 pour le traitement des crises résistantes aux médicaments associées au syndrome de Lennox-Gastaut et Dravet chez les patients humains d'un âge supérieur à 2 ans (Micallef et al., 2022). Il a ensuite reçu une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne le 19 septembre 2019 (Micallef et al., 2022).

Dans le domaine animal, seuls des aliments complémentaires à base de CBD sont commercialisés. Notamment le SativaVET®[®], commercialisé par le laboratoire TVM en 2020 (JungleVet). Ce produit contient de l'huile de chanvre, de l'huile végétale de coco et de la vitamine E. Il est disponible en deux spécialités : SativaVET®[®] Relax et SativaVET®[®] Active, et en trois concentrations : Light (2,5% CBD), Medium (7% CBD) et Strong (15% CBD) pour le SativaVET®[®] Relax et Light (5%), Medium (13%) et Strong (22%) pour le SativaVET®[®] Active (JungleVet).

Le laboratoire revendique des vertus relaxantes et apaisantes ainsi qu'une capacité à soulager les douleurs chroniques comme l'arthrose.

La posologie pour ce produit est exprimée en nombre de gouttes à administrer deux fois par jour. Ci-après, les posologies indiquées par le laboratoire TVM (tableaux 3, 4 et 5).

Tableau 4 : Posologie orale du SativaVET®[®] Relax Light et Active Light (JungleVet)

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal conseillé |
|------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1,5 - 3 kg | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 8 | 4 - 12 |
| 3 - 5 kg | 2 - 3 | 3 - 7 | 4 - 13 | |
| 5 - 10 kg | 3 - 7 | 4 - 13 | | |
| 10 - 20 kg | 7 - 13 | | | |

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal |
|-------|--------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|------------|--------|--------|-------|-----------|
| | | | | conseillé |
| 1,5 - 3 kg | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 6 | 4 - 7 |
| 3 - 5 kg | 2 - 3 | 4 - 6 | 6 - 9 | 7 - 12 |
| 5 - 10 kg | 3 - 6 | 6 - 12 | | |
| 10 - 20 kg | 6 - 12 | | | |

Tableau 5 : Posologie orale du SativaVET® Relax Medium et Active Medium (JungleVet)

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal conseillé |
|------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2,5 - 5 kg | 1 | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 6 |
| 5 - 10 kg | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 8 | 4 - 12 |
| 10 - 20 kg | 2 - 4 | 3 - 8 | 4 - 16 | |
| 20 - 35 kg | 4 - 7 | 5 - 14 | | |
| 35 - 50 kg | 7 - 10 | | | |

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal conseillé |
|------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2,5 - 5 kg | | 1 - 2 | 1 - 3 | 2 - 4 |
| 5 - 10 kg | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 6 | 4 - 7 |
| 10 - 20 kg | 2 - 4 | 4 - 7 | 6 - 11 | 7 - 15 |
| 20 - 35 kg | 4 - 6 | 7 - 13 | | |
| 35 - 50 kg | 6 - 9 | | | |

Tableau 6 : Posologie orale du SativaVET® Relax Strong et Active Strong (JungleVet)

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal conseillé |
|--------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2,5 - 7,5 kg | | | 1 - 3 | 1 - 4 |
| 7,5 - 10 kg | 1 | 1 - 2 | 3 | 4 - 5 |
| 10 - 20 kg | 1 - 2 | 2 - 3 | 3 - 7 | 4 - 10 |
| 20 - 40 kg | 2 - 3 | 3 - 7 | 4 - 13 | 5 - 20 |
| 40 - 60 kg | 3 - 5 | 4 - 10 | 5 - 20 | 6 - 30 |
| 60 - 80 kg | 5 - 7 | 6 - 13 | 7 - 27 | 8 - 40 |

| Poids | Départ | Après 7 jours si besoin | Après 14 jours si besoin | Apport maximal conseillé |
|--------------|--------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 2,5 - 7,5 kg | | | 1 - 2 | 1 - 3 |
| 7,5 - 10 kg | 1 | 2 | 2 - 3 | 3 - 4 |
| 10 - 20 kg | 1 - 2 | 2 - 4 | 3 - 6 | 4 - 8 |
| 20 - 40 kg | 2 - 4 | 4 - 8 | 6 - 12 | 8 - 16 |
| 40 - 60 kg | 4 - 6 | 8 - 12 | 12 - 19 | 16 - 25 |
| 60 - 80 kg | 6 - 8 | 12 - 16 | 19 - 25 | 25 - 33 |

Anibidiol® est un aliment complémentaire commercialisé par le laboratoire Virbac à destination du chien et du chat, sous forme de sachet de 5 grammes de poudre/granulés à base d'huile de chanvre, de vitamines B3 et B6 (Laboratoire Virbac). Il existe deux spécialités : Anibidiol® Regular et Anibidiol® Plus. Chaque

sachet d'Anibidiol® Regular contient 2,5 mg de CBD et 8 mg de CBD pour un sachet d'Anibidiol® Plus.

La posologie indiquée par le laboratoire est décrite dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Posologie de l'Anibiol® Regular et Anibidiol® Plus (Laboratoire Virbac)

| | |
|---------------|--------------------|
| Poids < 10 kg | ½ sachet par jour |
| 10 - 20 kg | 1 sachet par jour |
| Poids > 20 kg | 2 sachets par jour |

Anibidiol® est également commercialisé sous forme de biscuits, d'huile de chanvre et de capsules contenant de la farine de chanvre. Les biscuits sont à administrer à la posologie d'une friandise (contenant 3 mg de CBD) pour 5 kg de poids corporel. L'huile de chanvre est à la posologie d'1,3 mg de CBD pour 5 kg de poids corporel (2-3 gouttes pour 5 kg de poids corporel). Les capsules peuvent contenir 5 ou 25 mg de CBD par capsule (Laboratoire Virbac).

Le CBD VET® est un aliment complémentaire commercialisé par le laboratoire Green Vet et contenant de l'Isolat de CBD issu de *Cannabis sativa L.*, de l'huile de chanvre, de la vitamine E et de l'arôme bœuf (Laboratoire GreenVet). Le laboratoire vante des effets sur l'anxiété, le sommeil, la douleur, l'inflammation et l'épilepsie. Il existe en 3 dosages : 3% de CBD, 5% de CBD ou 10% de CBD. Le laboratoire recommande de ne pas administrer le produit chez un animal âgé de moins de 6 mois, chez les femelles gravides ou allaitantes (Laboratoire GreenVet). Les posologies recommandées sont décrites dans les tableaux 8, 9 et 10.

Tableau 8 : Posologie du CBD VET 3% (Laboratoire GreenVet)

| Poids (kg) | Dose initiale (0.5 mg/kg) | Dose douce (1 mg/kg) | Dose maximale (2 mg/kg) |
|------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Nombre de gouttes | | |
| 1 - 2 | 1 | 1 | 1 - 3 |

| | | | |
|--------|-------|-------|---------|
| 3 - 4 | 1 | 2 - 3 | 4 - 5 |
| 5 - 6 | 2 | 3 - 4 | 7 - 8 |
| 7 - 8 | 2 - 3 | 5 | 9 - 11 |
| 9 - 10 | 3 | 6 - 7 | 12 - 13 |

Tableau 9 : Posologie du CBD VET 5% (Laboratoire GreenVet)

| Poids (kg) | Dose initiale (0.5 mg/kg) | Dose douce (1 mg/kg) | Dose maximale (2 mg/kg) |
|------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Nombre de gouttes | | |
| 5 - 10 | 1 - 2 | 2 - 4 | 4 - 8 |
| 10 - 15 | 2 - 3 | 4 - 6 | 8 - 12 |
| 15 - 20 | 3 - 4 | 6 - 8 | 12 - 16 |

Tableau 10 : Posologie du CBD VET 10% (Laboratoire GreenVet)

| Poids (kg) | Dose initiale (0.5 mg/kg) | Dose douce (1 mg/kg) | Dose maximale (2 mg/kg) |
|------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Nombre de gouttes | | |
| 10 - 20 | 1 - 2 | 2 - 4 | 4 - 8 |
| 20 - 30 | 2 - 3 | 4 - 6 | 8 - 12 |
| 30 - 40 | 3 - 4 | 6 - 8 | 12 - 14 |
| 40 - 60 | 4 - 6 | 8 - 12 | 14 |

De nombreuses entreprises commercialisent des aliments complémentaires (huiles, friandises) à base de CBD à destination du chien et du chat, comme nous avons pu le constater dans l'analyse des types de sites internet obtenus après divers sujets de recherches sur Google ainsi que sur la plateforme Youtube.

III. INDICATIONS DES PRODUITS

A. Arthrose

L'arthrose est une des pathologies pour laquelle les laboratoires et entreprises vantent les bienfaits des produits à base de CBD. Si son utilisation et son autorisation en tant que médicament sont acquises en médecine humaine, elles sont beaucoup moins explorées en médecine vétérinaire.

Lima et al. a permis de retracer toutes les études portant sur l'utilisation du CBD chez les animaux de compagnie jusqu'au 16 mars 2021 (Lima et al., 2022). Lors de cette recherche, 13 articles ont été sélectionnés dont 6 études cliniques randomisées. Quatre de ces équipes ont étudié l'utilisation du CBD sur des chiens souffrant d'arthrose. Trois études ont analysé la réponse à l'administration de 2 mg/kg de CBD deux fois par jour sous forme d'huile de CBD, 50 mg/jour quel que soit le poids du chien et 20 mg/jour d'huile de CBD liposomal (Lima et al., 2022).

La première étude (administration de 2 mg/kg de CBD par voie orale deux fois par jour sous forme d'huile, pendant 4 semaines) a évalué le Canine Brief Pain Inventory (CBPI) ainsi que l'échelle d'activité de Hudson (score permettant d'évaluer la boiterie et la douleur chez le chien) chez les chiens atteints d'arthrose ayant reçu du CBD et un groupe de chiens ayant reçu un placebo. Une évaluation vétérinaire a également été réalisée. Les résultats de cette étude montrent une diminution significative de la douleur associée à une augmentation de l'activité pendant le traitement au CBD.

La deuxième étude a analysé l'administration d'huile de CBD par voie orale transmuqueuse (2 mg/kg d'huile de CBD deux fois par jour pendant 12 semaines) associée à l'administration de gabapentine et d'amitriptyline. Cette étude a également montré une amélioration des scores CBPI en comparaison du groupe de chiens n'ayant reçu que la gabapentine et l'amitriptyline (Brioschi et al. 2020).

La 3ème étude a administré 20 mg/jour, 50 mg/jour d'huile de CBD par voie orale et 20 mg/jour d'huile de CBD liposomal (encapsulé). L'évaluation a été effectuée par les propriétaires via l'indice de douleur chronique d'Helsinki chez le chien arthrosique (HCPI) et par un examen clinique vétérinaire. Dans les deux cas, le groupe ayant reçu un placebo et le groupe ayant reçu 20 mg/jour d'huile de CBD n'a montré aucune amélioration. En revanche, les groupes de chiens auxquels 50 mg/jour d'huile de CBD et 20 mg/jour d'huile de CBD liposomal ont été administrés, ont révélé une

diminution significative des symptômes de la douleur lors du traitement, mais également durant les 15 jours post-traitement (Lima et al., 2022).

La quatrième étude a analysé l'administration de 2,5 mg/kg d'une huile de CBD obtenue à partir de graines de chanvre pressées à froid. Cette étude n'a révélé aucune différence entre les groupes de chiens arthrosique traités et ceux ayant reçu un placebo, pour l'analyse de la démarche, l'évolution de l'activité et la CBPI (Mejia et al. 2021).

Dans ces quatre études (Lima et al., 2022), Lima et al. a émis des doutes concernant la qualité méthodologique des études qui ont été incluses, ainsi que l'importante hétérogénéité entre elles, notamment sur le nombre d'animaux, les différences de races, de sexes ainsi que l'âge des animaux, les schémas thérapeutiques, les doses de CBD administrées, les formulations, l'utilisation en monothérapie ou en association et les différences dans les résultats et outils de mesure (Lima et al., 2022).

Gamble et al. a étudié l'efficacité de l'administration deux fois par jour d'une huile enrichie en CBD à 2 mg/kg durant 4 semaines, chez des chiens présentant des signes cliniques d'arthrose, confirmés par radiographie (Gamble et al., 2018). Les scores CBPI et Hudson ont été mesurés, par les propriétaires et des vétérinaires, chez les chiens arthrosiques traités avec l'huile de CBD ou une huile placebo. Ces scores ont été mesurés avant le début de l'essai clinique, 2 et 4 semaines après le début du traitement. Une partie des chiens inclus était traitée à l'aide d'Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avant le début de l'étude : le carprofène à, en moyenne, 2 mg/kg ou le meloxicam à 0,1 mg/kg (Gamble et al., 2018).

L'évaluation du CBPI et du score de Hudson par les propriétaires a montré une diminution significative de la douleur ainsi qu'une augmentation de l'activité lors des semaines 2 et 4. L'évaluation vétérinaire a également révélé une diminution de la douleur aux semaines 2 et 4, mais les autres critères ne présentaient pas de différences significatives. Les chiens traités aux AINS présentaient des scores plus bas au départ que les chiens ne recevant pas d'anti-inflammatoires. Cependant, ces évaluations par les propriétaires et les vétérinaires restent subjectives (Gamble et al., 2018).

Shilo-Benjamini et al. a analysé l'efficacité d'un traitement à base d'une formulation injectable de CBD à 5 mg/kg (posologie choisie par l'équipe car elle a déjà été testée par voie intraveineuse) par voie sous-cutanée, chez un chien croisé de 14 ans, 26 kg, présentant une cachexie, une néoplasie testiculaire, de l'arthrose des hanches et du coude ainsi que des douleurs cervicales (Shilo-Benjamini et al., 2022). Ce chien recevait déjà un traitement analgésique avec du robenacoxib et de la gabapentine. Au cours de l'étude, il a été surveillé à l'aide d'un collier de surveillance de l'activité (PetPace), le score CBPI déterminé par le propriétaire via un questionnaire, une échelle visuelle analogique interactive de la douleur (EVA) et des analyses sanguines. Le CBPI, l'EVA et les scores d'activité du collier ont été significativement améliorés jusqu'à 3 semaines après l'injection sous-cutanée. Après ces 3 semaines post-injection, le chien a montré des signes de douleurs cervicales, une difficulté supplémentaire à utiliser son membre thoracique droit, à se lever, marcher et il a rechuté à une expression intense de la douleur. Les propriétaires ont demandé une deuxième injection 4 semaines après la première injection. Cette injection a été faite à une dose de 3 mg/kg. Deux jours plus tard, le chien est retrouvé décédé en extérieur sous une température de 37°C. L'autopsie a révélé des signes de coup de chaleur, une protrusion discale cervicale sévère avec un caillot sanguin dans le canal intervertébral au niveau des vertèbres cervicales C1-C4, une dégénérescence bilatérale sévère du cartilage de la tête fémorale, un séminome testiculaire, une hyperplasie bénigne de la prostate, un kyste de la vessie, une lipidose hépatique modérée, un infarctus aigu du rein gauche et des nodules hyperplasiques surrenaliens bilatéraux. Il a été estimé que la cause du décès était le coup de chaleur. Les sites d'injection ont également été analysés histologiquement : la zone de la deuxième injection présentait une cellulite fibrinopurulente (Shilo-Benjamini et al., 2022).

En ce qui concerne la voie orale, qui est la seule voie concernée par les produits à base de CBD commercialisés en France, une posologie de **2 mg/kg** pour une administration sous forme d'huile semble montrer une efficacité assez notable sur les signes cliniques de l'arthrose chez le chien. Cependant, les conditions de ces études restent discutables et ne permettent pas d'établir d'allégations thérapeutiques. L'injection sous-cutanée de CBD à une posologie de **5 mg/kg** a montré de bons résultats sur la douleur et les scores d'activité de l'animal atteint d'arthrose. La posologie de 5 mg/kg par voie sous-cutanée a été choisie par Shilo-Benjamini et al. car elle a déjà été testée par voie intraveineuse lors d'une autre étude (Samara et al.,

1988). Cette voie d'administration permet d'éviter le premier passage hépatique et permettrait, en théorie, d'obtenir une meilleure biodisponibilité qu'avec une administration par voie orale. Ce qui n'est pas le cas ici. L'explication apportée par Shilo-Benjamini et al. est que le chien traité au cours de leur étude était d'un âge avancé et présentait un mauvais état systémique, ce qui aurait affecté l'absorption et l'élimination du CBD. La voie d'administration sous-cutanée n'est pas envisagée pour l'instant car elle implique une observance plus spécifique de l'injection par le propriétaire (Injection sous-cutanée faite correctement, injection effectuée à date fixe) comparée à une administration par voie orale. Elle engendrerait aussi des frais mensuels chez le vétérinaire afin de procéder à l'injection (prix de l'injection non indiqué par Shilo-Benjamini et al., comprend *a minima* le prix de la consultation, soit une quarantaine d'euros).

B. Epilepsie

L'épilepsie est une affection à faible prévalence chez le chien mais ayant d'importantes conséquences si elle n'est pas traitée (Corsato Alvarenga et al., 2023). L'objectif des traitements contre l'épilepsie est de réduire ou d'atténuer ces crises. L'approbation et la commercialisation de l'Epidiolex® par la FDA a permis d'ouvrir les possibilités d'études des effets du CBD sur l'épilepsie chez les animaux.

Lima et al. a rapporté les résultats de l'étude de McGrath et al. en 2019, étudiant l'efficacité du CBD chez des chiens épileptiques (Lima et al., 2022). 12 chiens sur les 26 inclus dans l'étude, ont reçu une dose de 2,5 mg/kg de CBD sous forme d'huile par voie orale, deux fois par jour pendant 12 semaines. Ces chiens recevaient également un traitement contre l'épilepsie en parallèle. La fréquence mensuelle des crises d'épilepsie dans le groupe traité au CBD a diminué de manière significative, passant de 4 crises mensuelles, en moyenne, avant traitement, à 2,7 crises mensuelles après traitement. Cette fréquence est restée inchangée avant et après traitement chez le groupe de chiens ayant reçu un placebo. Mais lorsque l'on regarde la proportion de chiens ayant répondu au traitement, soit ayant présenté une réduction du nombre de crises mensuelles de 50%, on constate que cette proportion est similaire entre le groupe traité au CBD et le groupe placebo (2 chiens dans chaque groupe). Cette étude n'est finalement pas concluante concernant l'efficacité

du CBD pour réduire les épisodes épileptiques chez les chiens traités (Lima et al. 2022).

Corsato Alvarenga et al. rapporte que Mogi et Fukuyama ont publié, en 2019, un rapport de cas dans lequel il est analysé l'administration de CBD à 3 chiens (de tailles différentes) présentant de l'épilepsie pendant 8 semaines, aux doses de 0,5, 1,25 et 5 mg/kg/jour (Corsato Alvarenga et al., 2023). Le propriétaire du chien de grande taille a administré le CBD à une dose de 0,5 mg/kg et a constaté une augmentation du temps de sommeil ainsi qu'une diminution des aboiements et des convulsions. Pour le chien de petite taille, aucun effet n'a été constaté à la dose de 1,25 mg/kg. Mais à la dose de 5 mg/kg, ce dernier présente une diminution de l'agressivité et une seule crise convulsive durant les 8 semaines de traitement. Cependant, il ne s'agit pas d'une étude contrôlée et les résultats reposent sur les seules impressions des propriétaires (Corsato Alvarenga et al., 2023).

L'utilisation du CBD chez les animaux épileptiques a été très peu étudiée et nécessite davantage d'études encadrées afin d'établir un dosage, d'étudier l'efficacité ainsi que la sécurité. Selon Alvarenga et al., une enquête a été menée auprès de 297 propriétaires de chiens épileptiques et a montré que la moitié des propriétaires utilisaient des produits supplémentaires au traitement afin de réduire les convulsions, 40 % de ces suppléments contenant du CBD. Cependant, les quelques études menées (Lima et al., 2022) rapportent une efficacité discutable et des résultats hétérogènes parmi les animaux participant à ces études.

C. Comportement

L'intérêt des propriétaires pour l'anxiété, et pour d'autres pathologies comportementales, présentes chez les animaux a augmenté avec l'évolution du phénomène d'anthropomorphisme (Corsato Alvarenga et al., 2023). Une enquête a révélé que certains de ces problèmes comportementaux peuvent pousser les propriétaires à abandonner leurs animaux au sein de refuges. Le CBD pouvant être une option thérapeutique, il est important de mettre en place des études afin d'évaluer son efficacité (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Corsetti et al. a rapporté les effets de l'administration d'1 goutte d'huile de CBD pour 2 kg de poids corporel une fois par jour par voie orale pendant 45 jours, sur des chiens présentant des troubles du comportement comme l'agressivité, l'anxiété, les sauts obsessionnels ou la coprophagie. Lors de cette étude, une amélioration du comportement agressif a été constatée au cours du temps. Cependant la différence d'évolution avec le groupe témoin n'a pas été significative (Lima et al., 2022).

Morris et al. a publié une étude effectuée sur 16 chiens divisés en 4 groupes (Morris et al.,2020) :

- Un groupe contrôle recevant des friandises placebo par voie orale.
- Un groupe recevant des friandises par voie orale à base de CBD à la dose de 1,4 mg/kg.
- Un groupe recevant de la Trazodone (composé psychoactif sédatif, anxiolytique et antidépresseur) à la dose de 100 mg pour les chiens entre 10 et 20 kg, et à la dose de 200 mg pour les chiens entre 20,1 et 40 kg.
- Un groupe recevant de la Trazodone et 1,4 mg/kg de CBD.

Ces chiens ont été traités durant 7 jours puis soumis au bruit de feu d'artifice pendant 3 minutes. Les réactions comportementales ont été observées, le cortisol sanguin a été mesuré ainsi que la fréquence cardiaque (Morris et al.,2020).

Aucun changement significatif du cortisol sanguin n'a été constaté lors du prélèvement 5 minutes après avoir été soumis au bruit. Cependant, en cas de situation provoquant du stress, l'augmentation du cortisol sanguin est observable entre 5 et 20 minutes après l'exposition. Dans cette étude, plus de suivi aurait peut-être permis de constater une augmentation du cortisol. De plus, chez l'homme, le CBD a prouvé son efficacité sur l'abaissement du cortisol sanguin à des doses d'administration entre 5 et 10 mg/kg. Étant ici à 1,4 mg/kg, cette dose est sûrement trop basse pour obtenir un effet observable sur le cortisol sanguin (Morris et al.,2020).

Seul le traitement à base de trazodone a permis une diminution significative du cortisol sanguin. Cependant, le CBD combiné à la trazodone inhiberait la capacité de cette dernière à abaisser le cortisol sanguin. Cette observation peut étayer des travaux antérieurs qui montrent que le CBD est un puissant inhibiteur de la famille d'enzymes du cytochrome P450, celui-ci étant responsable du métabolisme de la trazodone et son métabolite actif : la m-chlorophénylpipérazine.

Au niveau de l'observation des comportements, la possibilité de conditionnement au stress dans la salle de test est évoquée. Les chiens provenant de refuges, leur sensibilité au stress et à un nouvel environnement est potentiellement accrue. De plus, les manifestations comportementales étaient suffisamment variables pour s'interroger sur l'origine de ces réactions : la peur ou un réflexe au bruit imposé.

L'analyse de la fréquence cardiaque et de la variation du rythme cardiaque n'a pas été concluante. Les variations n'ont pas traduit de réaction de peur face au stimulus sonore. Le bruit de feux d'artifice n'a peut-être pas été suffisant pour déclencher de la peur chez les chiens de l'étude (Morris et al., 2020).

L'intérêt de l'administration de CBD dans le cas d'anomalie comportementale n'a pas été clairement démontré par la communauté scientifique. Cependant, la totalité des sites Google et vidéos Youtube étudiés dans la partie précédente ont vanté des effets positifs du CBD contre l'anxiété et le stress. L'évaluation du paramètre comportemental semble très difficile à analyser avec certitude.

D. Dermatite atopique canine (DAC)

Mogi et al. a publié une étude rétrospective de 8 cas de chiens atteints de DAC (Mogi et al., 2022).

Tous les chiens ont été traités avec de l'huile de chanvre contenant 10% de CBD, sans THC, à des doses comprises entre 0,14 et 1,43 mg/kg/jour pendant 8 semaines par voie orale, deux fois par jour. Tous les chiens étaient traités en parallèle à l'aide d'Oclacitinib 0,6 mg/kg, d'Amoxicilline entre 12 et 14 mg/kg, de Prednisolone entre 0,17 et 0,45 mg/kg ou du kétoconazole à 7 mg/kg. Deux chiens de l'étude ne recevaient aucun médicament concomitant. L'efficacité a été mesurée via un score d'intensité du prurit (Mogi et al., 2022).

Une nette diminution du prurit a été constatée après environ 2 semaines de consommation continue de CBD. Mais lorsque l'on observe le score d'intensité du prurit pour chaque partie du corps, peu de changements ont été constatés au niveau des membres pelviens. Malgré cette amélioration notable, l'absence de groupe témoin est une limite à l'interprétation des résultats obtenus (Mogi et al., 2022).

IV. TOXICITÉ

Aucune toxicité de la molécule de CBD n'a été rapportée toutes études confondues. Les produits contenant du CBD peuvent également contenir du THC, celui-ci ayant une toxicité connue chez l'animal.

V. EFFETS INDÉSIRABLES

A. Définition

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) (Ministère de la santé et de la prévention, 2022). Cette définition s'applique également aux aliments complémentaires, catégorie à laquelle appartiennent les produits commercialisés à base de CBD.

B. Effets indésirables observés lors des études

Au cours des différentes études ayant administré des produits à base de CBD chez le chien ou le chat, certains effets indésirables ont pu être constatés par les équipes de chercheurs ou les propriétaires. La fréquence de ces effets se révèle, dans toute les études, très faible ou inexistante, selon la dose administrée.

Le tableau 11 répertorie ses effets et leur fréquence selon la posologie et la voie d'administration utilisée par l'équipe de chercheurs.

Tableau 11 : Effets indésirables et leur fréquence associée au cours des différentes études sur l'administration de CBD chez le chien et le chat.

| Etudes | Posologie et voie d'administration | Effets indésirables | Fréquence |
|------------------|---|---|--|
| Meji et al. 2021 | Huile de CBD per os 2,5 mg/kg | <ul style="list-style-type: none">• Elévation des ASAT, ALAT, ALP | <ul style="list-style-type: none">• [3-60]%• 4,4% |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vomissement | | | |
| Brioschi et al. 2020 | Huile de CBD per os 2 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • Ptyalisme | | <ul style="list-style-type: none"> • 22,2% | |
| McGrath et al. 2019 | Huile de CBD per os 2,5 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Elévation des ALP | | <ul style="list-style-type: none"> • 18% • 100% | |
| Corsetti et al. 2021 | Huile de CBD per os 1 goutte/2 kg | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée | | <ul style="list-style-type: none"> • 8,3% | |
| Morris et al. 2020 | Friandise CBD per os 1,4 mg/kg | Aucun (paramètres sanguins non évalué) | | | |
| Deabold et al. 2019 | Friandise à mâcher 2 mg/kg (Chiens) Huile de poisson infusée au CBD 2 mg/kg (Chats) | Chien - Selles molles - Vomissement | Chat - léchage - se secoue la tête - morsure - vomis - Ptyalisme | - 3,3% - 0,45% | - 35,4% - 25,2% - 6,5% - 1,1% - 1,2% |
| Kulpa et al. 2021 | Huile de CBD per os 25 mg/kg (Chats) | <ul style="list-style-type: none"> • Gastro-intestinaux • Respiratoires • Neurologiques • Oculaires | | <ul style="list-style-type: none"> • 27,6% • 15,4% • 14,6% • 8,3% | |
| Vaughn et al. 2021 | Huile de CBD 1, 2, 4 ou 12 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • Elévation ALP • Hypersalivation | | <ul style="list-style-type: none"> • 25% pour 2 et 4 mg/kg, 50% pour 12 mg/kg • 71% | |
| Simpson et al. 2020 | Huile de chanvre 0,3 mg/kg per os | <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Diarrhée • Léthargie • Ulcération cutanée | | Cas clinique : Labrador de 4 ans pesant 16,3kg Signes cliniques | |

| | | généralisée | observé en humaine |
|-----------------------------|---|--|--|
| Gamble et al. 2018 | Huile de CBD per os à 2 et 8 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • Elévation ALP | <ul style="list-style-type: none"> • 56,2% |
| Polidoro et al. 2022 | Intranasale (solution), Orale (comprimé) et Intrarectale (suppositoire) | Aucun | Aucun |
| Shilo-Benjamini et al. 2022 | Injection sous-cutanée de CBD encapsulé à 5 mg/kg et 3 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • Cellulite fibrinopurulente dans la zone de la 2ème injection | Cas clinique : Chien arthrosique de 14 ans (décédé d'un coup de chaleur au cours de l'étude) |

Aucun des animaux ayant eu une augmentation de l'activité des ALP sériques, n'a exprimé de signes cliniques associés.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont des signes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement, ptyalisme), surtout lors d'administration par voie orale, ainsi que l'élévation des phosphatases alcalines (ALP) sérique.

L'augmentation des ALP sériques peut amener à se questionner sur l'impact hépatique d'une administration prolongée voir continue de produit à base de CBD. Toutes les doses d'administration, pour les études ayant mesuré ce paramètre, amène à son augmentation. Cependant selon l'étude de Vaughn et al., cette augmentation semble dépendante de la dose administrée (Vaughn et al., 2021).

Les produits à base de CBD mis sur le marché ne rendent pas compte de ces potentiels effets indésirables observés lors des diverses études sur le chien et le chat. L'absence de système de pharmacovigilance n'aide pas à établir une liste officielle d'effets indésirables causés par ce type de produits.

Cependant, le métabolisme hépatique du CBD peut justifier une surveillance régulière sur le terrain des paramètres hépatiques (notamment ALP) en cas de mise en place d'administration à long terme de produits à base de CBD, par le vétérinaire.

CONCLUSION

Les cannabinoïdes sont classés en trois catégories de molécules : les endocannabinoïdes, les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse. Tous les cannabinoïdes possèdent une propriété commune : ils interagissent avec les récepteurs du système endocannabinoïde. Plus de 200 cannabinoïdes ont été découverts à ce jour, mais 2 sont particulièrement populaires : le THC et le CBD.

Il est très simple de trouver des produits à base de CBD pour les animaux de compagnie ainsi que des articles grand public sur le moteur de recherche Google et sur la plateforme Youtube, comme présenté dans ce document. Ces sites présentent les produits à base de CBD comme étant très efficaces pour divers maux : la douleur, l'inflammation, l'arthrose, l'agressivité, l'anxiété, etc. Cependant, la fiabilité de ces informations est discutable car peu de sites ou vidéos citent des sources scientifiques. De toute façon, très peu d'études démontrent leur efficacité chez le chien et le chat.

Kogan et al. a révélé que 78,7% des vétérinaires connaissent peu voire pas les effets thérapeutiques des produits à base de CBD chez les chiens (Kogan et al., 2019). Or, les propriétaires d'animaux de compagnie doivent pouvoir obtenir des informations de qualité chez leur vétérinaire avant d'envisager l'administration de produits à base de CBD.

Il n'existe, à ce jour, pas de preuves scientifiques de l'efficacité du CBD sur les troubles revendiqués par les entreprises commercialisant les produits à base de CBD. La majorité des équipes de recherche et la majorité des vétérinaires expriment la nécessité de disposer d'études plus approfondies qui apportent des preuves indiscutables de l'efficacité et de la sécurité liés à l'administration de ces produits chez le chien et le chat.

Il n'y a pas de médicaments vétérinaires à base de CBD commercialisés aujourd'hui, seuls des aliments complémentaires sont accessibles aux propriétaires d'animaux de compagnie. Ces produits n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques et ne présentent pas de preuves scientifiques sur les indications revendiquées par les laboratoires ou entreprises. Ils sont en dehors du circuit vétérinaire et échappent au système de pharmacovigilance vétérinaire. Ceci pose problème car certains effets indésirables

ont été observés dans la majorité des études utilisant ce type de produits, par exemple : des vomissements, de la diarrhée ou une élévation des ALP.

Il est donc nécessaire d'informer les propriétaires de chien et de chat des risques liés à l'utilisation des produits contenant du CBD. Apporter des informations fiables aux vétérinaires ou aux pharmaciens, sur l'importance d'un usage raisonné voire un non usage de ces produits, peut permettre à ces informations d'atteindre les propriétaires d'animaux de compagnie.

BIBLIOGRAPHIE

ANIBIDIOL - Le CBD dans sa forme la plus naturelle, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 16 février 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ch.virbac.com/fr/home/product-selector/pagecontent/das-richtige-produkt-finden/anibidiol---fordert-das-wohlbefi.html>

Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R.5181 pour le cannabis, [sans date].

Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, [sans date].

Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance, 25 Mars 2022. [en ligne]. [Consulté le 10 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922

BARTNER, Lisa R, MCGRATH, Stephanie, RAO, Sangeeta, HYATT, Linda K et WITTENBURG, Luke A, [sans date]. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs.

BRIOSCHI, Federica Alessandra, DI CESARE, Federica, GIOENI, Daniela, RABBOGLIATTI, Vanessa, FERRARI, Francesco, D'URSO, Elisa Silvia, AMARI, Martina et RAVASIO, Giuliano. Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. *Animals*. 26 août 2020. Vol. 10, n° 9, pp. 1505.

CALAPAI, Fabrizio, CARDIA, Luigi, ESPOSITO, Emanuela, AMMENDOLIA, Ilaria, MONDELLO, Cristina, LO GIUDICE, Roberto, GANGEMI, Sebastiano, CALAPAI, Gioacchino et MANNUCCI, Carmen. Pharmacological Aspects and Biological Effects of Cannabigerol and Its Synthetic Derivatives. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 8 novembre 2022. Vol. 2022, pp. 3336516.

CBD VET®, [sans date]. *Greenvet* [en ligne]. [Consulté le 16 février 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.greenvet.fr/cbd-vet/>

CHAYASIRISOBHON, Sirichai. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *The Permanente Journal*. 30 novembre 2020. Vol. 25, pp. 19.200.

CHICOINE, Alan, ILLING, Kate, VUONG, Stephanie, PINTO, K. Romany, ALCORN, Jane et COSFORD, Kevin. Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 29 septembre 2020. Vol. 7, pp. 583404.

Convention internationale de l'Opium, adoptée par la deuxième conférence de l'Opium (société des nations). Signée à Genève, le 19 février 1925. Disponible à l'adresse : https://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=63850.

CORSATO ALVARENGA, Isabella, PANICKAR, Kiran S., HESS, Hannah et MCGRATH, Stephanie. Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annual Review of Animal Biosciences*. 15 février 2023. Vol. 11, n° 1, pp. 227-246.

CORSATO ALVARENGA, Isabella, GUSTAFSON, Daniel, BANKS, Krista, WILSON, Kim et MCGRATH, Stephanie. Cannabidiol plasma determination and pharmacokinetics conducted at beginning, middle and end of long-term supplementation of a broad-spectrum hemp oil to healthy adult dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 29 septembre 2023. Vol. 10, pp. 1279926.

COSTENTIN, Jean. Neurobiologie des endocannabinoïdes — mise en relation avec les effets du tétrahydrocannabinol du chanvre indien. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. mars 2014. Vol. 198, n° 3, pp. 527-539.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 30 septembre 2020. Vol. 22, n° 3, pp. 223-228.

DEABOLD, Kelly A., SCHWARK, Wayne S., WOLF, Lisa et WAKSHLAG, Joseph J. Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*. 19 octobre 2019. Vol. 9, n° 10, pp. 832.

DE ALMEIDA, Douglas L. et DEVI, Lakshmi A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology Research & Perspectives*. décembre 2020. Vol. 8, n° 6, pp. e00682.

DE BRIYNE, Nancy, HOLMES, Danny, SANDLER, Ian, STILES, Enid, SZYMANSKI, Dharati, MOODY, Sarah, NEUMANN, Stephan et ANADÓN, Arturo. Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals*. 20 mars 2021. Vol. 11, n° 3, pp. 892.

Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires., 2006. [En ligne]. [Consulté le 10 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341>

DELESTRE Sheelah, VARIABLES, [Consulté le 2 février 2024]. Thème: YouTube. *Statista* [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://fr.statista.com/themes/3832/youtube/>

Docteur MERCURY, Maud, SORIN, Jérémy, Laboratoire Français du E-Liquide, 2020. *Dossier d'étude: Le CBD et ses effets* [en ligne]. [Consulté le 17 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : https://ingesciences.fr/wp-content/uploads/2020/04/ARTICLE_CBD-et-ses-effets_FR_WEB.pdf

eFlore, [sans date]. *Tela Botanica* [en ligne]. [Consulté le 15 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.tela-botanica.org/eflore/>

Farm Bill, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 13 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.usda.gov/farmbill>

FERNÁNDEZ-TRAPERO, María, PÉREZ-DÍAZ, Carmen, ESPEJO-PORRAS, Francisco, DE LAGO, Eva et FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier. Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. *Biomolecules*. 11 février 2020. Vol. 10, n° 2, pp. 279.

FEZZA, Filomena, BISOGNO, Tiziana, MINASSI, Alberto, APPENDINO, Giovanni, MECHOULAM, Raphael et DI MARZO, Vincenzo. Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: inactivation mechanisms and a sensitive method for its quantification in rat tissues. *FEBS Letters*. 27 février 2002. Vol. 513, n° 2-3, pp. 294-298.

FULVIO, Flavia, MANDOLINO, Giuseppe, CITTI, Cinzia, PECCHIONI, Nicola, CANNAZZA, Giuseppe et PARIS, Roberta. Phytocannabinoids biosynthesis during

early stages of development of young *Cannabis sativa* L. seedlings: Integrating biochemical and transcription data. *Phytochemistry*. octobre 2023. Vol. 214, pp. 113793.

GAMBLE, Lauri-Jo, BOESCH, Jordyn M., FRYE, Christopher W., SCHWARK, Wayne S., MANN, Sabine, WOLFE, Lisa, BROWN, Holly, BERTHELSEN, Erin S. et WAKSHLAG, Joseph J. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 23 juillet 2018. Vol. 5, pp. 165.

GHOVANLOO, Mohammad-Reza, DIB-HAJJ, Sulayman D., GOODCHILD, Samuel J., RUBEN, Peter C. et WAXMAN, Stephen G. Non-psychoactive phytocannabinoid interactions with voltage-gated sodium channels: An update on cannabidiol and cannabigerol. *Frontiers in Physiology*. 10 novembre 2022. Vol. 13, pp. 1066455.

GRABIEC, Urszula et DEHGhani, Faramarz. *N*-Arachidonoyl Dopamine: A Novel Endocannabinoid and Endovanilloid with Widespread Physiological and Pharmacological Activities. *Cannabis and Cannabinoid Research*. janvier 2017. Vol. 2, n° 1, pp. 183-196.

HALIOUA, Bruno, ASTRUC, Alexis et BOUHASSIRA, Didier. Histoire du cannabis médical. *La Presse Médicale Formation*. 1 octobre 2020. Vol. 1, n° 4, pp. 436-444.

HOWLETT, Allyn C. et ABOOD, Mary E., 2017. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. In : *Advances in Pharmacology* [en ligne]. Elsevier. pp. 169-206. [Consulté le 7 février 2024]. ISBN 978-0-12-811232-8. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300340>

Infographie: Les moteurs de recherche les plus populaires en France, 2023. *Statista Daily Data* [en ligne]. [Consulté le 13 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://fr.statista.com/infographie/20508/moteurs-de-recherche-les-plus-utilises-en-france>

JungleVet: Alimentation & soin vétérinaire pour chien, chat, cheval et NAC, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 16 février 2024]. Disponible à l'adresse : <https://junglevet.fr/fr/>

KOGAN, Lori, SCHOENFELD-TACHER, Regina, HELLYER, Peter et RISHNIW, Mark. US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Frontiers in Veterinary Science*. 10 janvier 2019. Vol. 5, pp. 338.

KOSOVIC, Ema, SYKORA, David et KUCHAR, Martin. Stability Study of Cannabidiol in the Form of Solid Powder and Sunflower Oil Solution. *Pharmaceutics*. 19 mars 2021. Vol. 13, n° 3, pp. 412.

KULPA, Justyna E, PAULIONIS, Lina J, EGLIT, Graham M et VAUGHN, Dana M. Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2021. Vol. 23, n° 12, pp. 1162-1175.

La Commission Européenne et la Présidente VON DER LEYEN, Ursula. *RÈGLEMENT (UE) 2022/1104 DE LA COMMISSION du 1er juillet 2022 modifiant le règlement (UE) no 68/2013 relatif au catalogue des matières premières pour aliments des animaux*. Journal officiel de l'Union européenne, L 177/4. 1er juillet 2022. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1104>.

LA COUR (quatrième chambre), Vilaras M., Piçarra N., Šváby D., Rodin S. et Jürimäe K. *Renvoi préjudiciel – Libre circulation des marchandises – Organisation commune des marchés dans le secteur du lin et du chanvre – Dérogations – Protection de la santé publique – Législation nationale limitant l'industrialisation et la commercialisation du chanvre aux seules fibres et graines – Cannabidiol (CBD)* [en ligne]. Affaire C-663/18. 19 novembre 2020. [Consulté le 5 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:62018CJ0663>

Le CBD | MILDECA, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 5 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>

ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, Beata, STEFANELLI, Fabio, CHERICONI, Silvio, OWEN, Helen, POAPOLATHEP, Amnart, LISOWSKI, Andrzej et GIORGI, Mario. Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*. avril 2019. Vol. 123, pp. 26-28.

Le Ministre de la reconstruction et de l'urbanisme, QUEUILLE, Henri, SHNEITER, Pierre, MARIE, André, PFLIMLIN, Pierre, PETSCHÉ, Maurice, POHER, Alain, 1948. Journal officiel de la République Française. 28 novembre 1948. pp. 11593-11600. Disponible à l'adresse : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1580789r/f41.item>.

Le Ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées et le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales. *Arrêté du 24 février 2004 modifiant l'arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5181 du code de la santé publique pour le cannabis*. 24 février 2004.[En ligne]. [Consulté le 5 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000437858>

Le Parlement européen, le Président P.COX, le Conseil, le Président R.BUTTIGLIONE, 2003. *RÈGLEMENT (CE) No 1831/2003 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux*. Journal officiel de l'Union européenne, L 268/29. 22 septembre 2003. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:268:0029:0043:FR:PDF>.

Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2009. *RÈGLEMENT (CE) No 767/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 juillet 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux, modifiant le règlement (CE) no 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 79/373/CEE du Conseil, la directive 80/511/CEE de la Commission, les directives 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE et 96/25/CE du Conseil, ainsi que la décision 2004/217/CE de la Commission*. 13 juillet 2009. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R0767-20181226&from=FR>.

Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union européenne, 2002. *RÈGLEMENT (CE) No 178/2002 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires*. 28 janvier

2002. Disponible à l'adresse :
https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/controles_importation/rglt178_2002_consolide.pdf.

LIMA, Tácio De Mendonça, SANTIAGO, Nathania Rodrigues, ALVES, Elaine Cristina Ramos, CHAVES, Douglas Siqueira De Almeida et VISACRI, Marília Berlofa. Use of cannabis in the treatment of animals: a systematic review of randomized clinical trials. *Animal Health Research Reviews*. juin 2022. Vol. 23, n° 1, pp. 25-38.

MCGRATH, Stephanie, BARTNER, Lisa R., RAO, Sangeeta, PACKER, Rebecca A. et GUSTAFSON, Daniel L. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 2019. Vol. 254, n° 11, pp. 1301-1308.

MCPARTLAND, John M. et SMALL, Ernest. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys*. 3 avril 2020. Vol. 144, pp. 81-112.

MEJIA, Sebastian, DUERR, Felix Michael, GRIFFENHAGEN, Gregg et MCGRATH, Stephanie. Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 mars 2021. Vol. 57, n° 2, pp. 81-90.

MICALLEF, Joëlle, BATISSE, Anne et REVOL, Bruno. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. septembre 2022. Vol. 77, n° 5, pp. 585-590.

MOGI, Chie, YOSHIDA, Masanori, KAWANO, Koji, FUKUYAMA, Takaaki et ARAI, Toshiro, [sans date]. Brief Communication Communication brève. Vol. 63.

MORGAN.CAHOUE@CAPDOULEUR.FR. Le CBD chez les animaux de compagnie. *CAPDouleur* [en ligne]. 18 avril 2023. [Consulté le 18 janvier 2024]. Disponible à l'adresse :
<https://www.capdouleur.fr/le-cbd-chez-les-animaux-de-compagnie/>

MORRIS, Elizabeth M., KITTS-MORGAN, Susanna E., SPANGLER, Dawn M., MCLEOD, Kyle R., COSTA, Joao H. C. et HARMON, David L. The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers in Veterinary Science*. 22 septembre 2020. Vol. 7, pp. 569565.

NAGOOR MEERAN, M. F., SHARMA, Charu, GOYAL, Sameer N., KUMAR, Sanjay et OJHA, Shreesh. CB2 receptor-selective agonists as candidates for targeting infection, inflammation, and immunity in SARS-CoV-2 infections. *Drug Development Research*. février 2021. Vol. 82, n° 1, pp. 7-11.

NIAZ, Kamal, KHAN, Fazlullah, MAQBOOL, Faheem, MOMTAZ, Saeideh, ISMAIL HASSAN, Fatima, NOBAKHT-HAGHIGHI, Navid, RAHIMIFARD, Mahban et ABDOLLAHI, Mohammad. Endo-cannabinoids system and the toxicity of cannabinoids with a biotechnological approach. *EXCLI Journal*; 16:Doc688; ISSN 1611-2156 [en ligne]. 2017. [Consulté le 15 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : https://www.excli.de/vol16/Abdollahi_15052017_proof.pdf

OBRADOVIC, Ivana, [sans date]. La légalisation du cannabis aux États-Unis.

PELLATI, Federica, BORGONETTI, Vittoria, BRIGHENTI, Virginia, BIAGI, Marco, BENVENUTI, Stefania et CORSI, Lorenzo. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*. 4 décembre 2018. Vol. 2018, pp. 1-15.

PERSICO, Léo, 2021. Cannabidiol: évolution et révolution de l'utilisation d'une molécule naturelle à visée thérapeutique ?. Sciences pharmaceutiques. dumas-03555403.

POITTE, Thierry. *PERSPECTIVES D'INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DU CANNABIDIOL EN ANALGÉSIE*. *Le point vétérinaire*. Janvier-Février 2021. N°413/414, pp. 33-39. Disponible à l'adresse : <https://www.capdouleur.fr/app/uploads/2021/01/PV-CBD-3.pdf>.

POLIDORO, Dakir, TEMMERMAN, Robin, DEVREESE, Mathias, CHARALAMBOUS, Marios, HAM, Luc Van, CORNELIS, Ine, BROECKX, Bart J. G., MANDIGERS, Paul J. J., FISCHER, Andrea, STORCH, Jan et BHATTI, Sofie F. M. Pharmacokinetics of

Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 7 juin 2022. Vol. 9, pp. 899940.

Procédure pénale contre B S et C A, 2020. [en ligne]. Affaire C-663/18. [Consulté le 6 décembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62018CJ0663>

Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=FR>

SAMARA E., BIALER M., MECHOULAM R. Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metab Dispos*. Mai-Juin 1988.

SCHERMA, Maria, MASIA, Paolo, SATTA, Valentina, FRATTA, Walter, FADDA, Paola et TANDA, Gianluigi. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacologica Sinica*. mars 2019. Vol. 40, n° 3, pp. 309-323.

SCHURMAN, Lesley D., LU, Dai, KENDALL, Debra A., HOWLETT, Allyn C. et LICHTMAN, Aron H. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology*. 2020. Vol. 258, pp. 323-353.

SHILO-BENJAMINI, Yael, CERN, Ahuva, ZILBERSHEID, Daniel, HOD, Atara, LAVY, Eran, BARASCH, Dinorah et BARENHOLZ, Yechezkel. A Case Report of Subcutaneously Injected Liposomal Cannabidiol Formulation Used as a Compassion Therapy for Pain Management in a Dog. *Frontiers in Veterinary Science*. 28 avril 2022. Vol. 9, pp. 892306.

SIMPSON, Andrew C., BRADLEY, Charles W., SCHISLER Jennifer R. Probable cutaneous adverse drug reaction due to a cannabidiol-containing hemp oil product in a dog. *Veterinary Dermatology*. 28 mai 2020. Vol. 31, pp. 404-e108.

SIRACUSA, Laura, RUBERTO, Giuseppe et CRISTINO, Luigia. Recent Research on Cannabis sativa L.: Phytochemistry, New Matrices, Cultivation Techniques, and Recent Updates on Its Brain-Related Effects (2018–2023). *Molecules*. 12 avril 2023. Vol. 28, n° 8, pp. 3387.

TOMSIČ, Katerina, RAKINIĆ, Kristina et SELIŠKAR, Alenka. Slovenian Pet Owners' Experience, Attitudes, and Predictors Regarding Cannabinoid Use in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 5 janvier 2022. Vol. 8, pp. 796673.

VAUGHN, Dana M., PAULIONIS, Lina J. et KULPA, Justyna E. Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. mai 2021. Vol. 82, n° 5, pp. 405-416.

Virodhamine | CAS 287937-12-6 | SCBT - Santa Cruz Biotechnology, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 20 novembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.scbt.com/fr/p/virodhamine-287937-12-6>

WELLING, Matthew T., DESEO, Myrna A., BACIC, Antony et DOBLIN, Monika S. Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in *Cannabis sativa* L: A review. *Phytochemistry*. septembre 2022. Vol. 201, pp. 113282.

YADAV, Shubh Pravat Singh, KAFLE, Monika, GHIMIRE, Netra Prasad, SHAH, Nitesh Kumar, DAHAL, Prasanna et POKHREL, Subarna. An overview of phytochemical constituents and pharmacological implications of *Cannabis sativa* L. *Journal of Herbal Medicine*. décembre 2023. Vol. 42, pp. 100798.

YU, Cindy H.J. et RUPASINGHE, H.P. Vasantha. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in Veterinary Science*. novembre 2021. Vol. 140, pp. 38-46.

ZAGOŽEN, Marjeta, ČERENAK, Andreja et KREFT, Samo. Cannabigerol and cannabichromene in L. *Acta Pharmaceutica*. 1 septembre 2021. Vol. 71, n° 3, pp. 355-364.

**UTILISATIONS, INTÉRÊTS ET LIMITES DU CBD ET DES CANNABINOÏDES CHEZ
LE CHIEN ET LE CHAT, DANS LA PRATIQUE VÉTÉRINAIRE :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

RENARD Marion

L'intérêt des propriétaires d'animaux de compagnie pour les cannabinoïdes, et notamment pour le CBD, est grandissant depuis quelques années. Cependant, la quantité et la qualité des études menées restent insuffisantes. La première partie de cette thèse introduit la physiologie et la pharmacologie des cannabinoïdes ainsi que le système endocannabinoïdes dont ils font partie. La deuxième partie présente le Cannabidiol car il est le cannabinoïde non psychotrope le plus connu par la population et sa commercialisation en médecine vétérinaire est débutante. La dernière partie expose les sources d'informations disponibles aux propriétaires d'animaux de compagnie ainsi que les produits disponibles et leur utilisation sur le marché français. Ce manuscrit vise à faire un état des lieux des études menées chez le chien et le chat concernant l'utilisation de produits à base de CBD, mais également d'évaluer la perception de ces produits par le grand public et la qualité des informations qui leur sont accessibles.

Mots-clés : Utilisations, intérêts, limites, CBD, cannabinoïdes, chien, chat, vétérinaire

**USES, INTERESTS AND LIMITS OF CBD AND CANNABINOIDS IN DOGS AND
CATS IN VETERINARY PRACTICE :
LITERATURE REVIEW**

RENARD Marion

The interest of pet owners in cannabinoids, especially CBD, has been growing in recent years. However, the quantity and quality of conducted studies remain insufficient. The first part of this thesis introduces the physiology and pharmacology of cannabinoids as well as the endocannabinoid system to which they belong. The second part presents Cannabidiol as it is the most well-known non-psychoactive cannabinoid among the population, and its commercialization in veterinary medicine is in its early stages. The final part discusses the available sources of information for pet owners as well as the products available and their usage in the French market. This manuscript aims to provide an overview of the studies conducted on dogs and cats regarding the use of CBD-based products, as well as to evaluate the public perception of these products and the quality of the information accessible to them.

Keywords : Uses, interests, limits, CBD, cannabinoids, dogs, cats, veterinarian