

**<sup>2</sup>UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE : 2024/TOU3/2157

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

SAINT-VAL Marlon

**LES PRODUITS A BASE DE CANNABIDIOL A L'OFFICINE :  
UNE ALTERNATIVE SURE ET EFFICACE ?**

Jeudi 12 décembre 2024

Directeur de thèse : VITOU Jean-Roch

**JURY**

Président : THOMAS Fabienne  
1<sup>er</sup> assesseur : FABRE Nicolas  
2<sup>ème</sup> assesseur : VITOU Jean-Roch

# REMERCIEMENTS

## **Au Président du jury,**

Maître de Conférence des Universités THOMAS Fabienne, Enseignant-chercheur en pharmacologie à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

## **À mon Directeur de thèse,**

Docteur VITOU Jean-Roch, Pharmacien titulaire.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

## **À Monsieur FABRE Nicolas,**

Professeur des Universités, Enseignant-chercheur à la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse.

Vous me faites l'honneur d'être présent dans ce jury de thèse, veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

## **À mes professeurs,**

Merci infiniment aux professeurs qui ont su me transmettre leur savoir tout au long de mon parcours de formation.

## **Aux pharmacies dans lesquelles j'ai exercé jusqu'à présent,**

Merci d'avoir participé à ma formation et d'avoir enrichie mes connaissances jusqu'aujourd'hui.

## **À tous les pharmaciens/nes, préparateur/trices, et autres personnels d'officine**

Merci d'avoir pris le temps de répondre à mon sondage.

## **À ma maman,**

Qui m'a élevé et éduqué seule avec mes frères. Tu t'es battue toute ta vie pour nous donner une éducation et te bats encore aujourd'hui contre la maladie... qu'est-ce que tu es forte. Merci pour ton amour, tes sacrifices et toutes les bonnes valeurs que tu m'as inculqué. J'aurai pu écrire une thèse entière sur toi, pour te témoigner l'amour que je te porte. J'espère te rendre fière.

## **À mes frères,**

Qui ont su m'éduquer, m'encadrer et faire de moi un homme. Merci à toi John, mon deuxième papa, pour ta force, ton état d'esprit et ta bienveillance depuis ma naissance.

## **À mes amis,**

Merci pour votre soutien, votre bonne humeur, votre amour pendant toutes ces difficiles mais heureuses années d'étude. Vous avez su être là dans les bons comme les mauvais moments. Merci à vous qui êtes si chers à mon cœur.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>PARTIE I – PRÉSENTATION DES PRODUITS À BASE DE CANNABIDIOL (CBD)</b> .....	<b>7</b>
A- GÉNÉRALITES ET LÉGISLATION DU CBD .....	7
a. Généralités .....	7
b. Différences législative entre la France et les autres pays .....	14
i. Évolution législative en France .....	15
ii. Évolution législative en Europe .....	17
iii. Évolution législative dans le reste du monde .....	18
B- DIFFÉRENTS STATUTS ET FORMES GALÉNIQUE DU CBD .....	21
a. Aspect réglementaire .....	21
b. Différents statuts du CBD .....	24
i. Le CBD non médical .....	24
ii. Le CBD thérapeutique .....	26
1. Expérimentation du cannabis thérapeutique .....	26
2. Ex. de l’Epidyolex® .....	28
c. Différentes formes galéniques du CBD et intérêts de ces formes .....	29
C- STATISTIQUE ET ANALYSE DU MARCHÉ .....	34
a. Statistiques de consommation du CBD .....	34
b. Analyse du marché mondial du CBD .....	36
c. CBD : les indications responsables d’un engouement en France .....	41
<b>PARTIE II : EST-CE UNE ALTERNATIVE EFFICACE ?</b> .....	<b>42</b>
A- PHARMACOLOGIE .....	42
B- DIFFÉRENTES INDICATIONS .....	51
a. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoire .....	51
b. Anxiolytiques .....	54
c. Action anti-addictive .....	57
d. Sommeil .....	61
C- COMPARAISON AVEC LE CBD À L’OFFICINE .....	63
<b>PARTIE III : EST-CE UNE ALTERNATIVE SÛRE ?</b> .....	<b>67</b>
A- EFFETS SECONDAIRES DU CBD .....	68
B- INTERACTIONS DU CBD .....	73
<b>SONDAGE</b> .....	<b>81</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>89</b>
<b>TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS</b> .....	<b>97</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CBD = Cannabidiol

SLG / LGS = Syndrome de Lennox-Gastaut

SD = Syndrome de Dravet

STB = Sclérose tubéreuse de Bourneville

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

NAM = modulateur allostérique négatif

PAM = modulateur allostérique positif

GlyR = récepteurs de la glycine

GABA-A-R = récepteurs GABA-A

5-HT<sub>3</sub>Rs = récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

nAChR = récepteurs nicotiniques

$\alpha$ 7-nAChR = récepteurs  $\alpha$ 7 nicotiniques de l'acétylcholine

Nav = canaux sodiques voltage-dépendant

Na = ions sodiques

VGCC = canaux calciques voltage-dépendants de type T

VDAC1 = protéine de canal sélectif anionique voltage-dépendante 1

NT = Neurotransmetteurs

SN = Système nerveux

SNC = Système nerveux central

SNP = Système nerveux périphérique

SI = Système immunitaire

SEP = Sclérose en plaque

PAR = Polyarthrite rhumatoïde

AChE = Acétylcholinestérase

BChE = Butyrylcholinestérase

FAAH = Hydrolase des amides d'acides gras

CYP = Cytochromes

DT2 = Diabète de type 2

AMM = Autorisation de mise sur le marché

HAS = Haute autorité de santé

## TABLE DES FIGURES

**Figure 1** : Caractéristiques climatiques et des sols concernant la culture du Cannabis

**Figure 2** : Cartographie mondiale sur la législation des plantes et leur taux de THC

**Figure 3** : Liste des spécialités à l'étude dans le 3ème volet de l'expérimentation du cannabis thérapeutique

**Figure 4** : Statistiques de consommation du CBD

**Figure 5** : Taille et tendance du marché de l'industrie du CBD

**Figure 6** : Concentration et caractéristiques du marché du CBD

**Figure 7** : Types de vente du CBD

**Figure 8** : Prédominance du marché du CBD

**Figure 9** : Cibles moléculaires et mécanismes d'action du CBD

# INTRODUCTION

Le cannabidiol est une molécule présente dans le cannabis, qui a suscité un intérêt croissant ces dernières années en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques potentielles. En particulier, les produits à base de CBD, disponibles sous diverses formes galéniques, ont fait leur apparition dans les officines, alimentant le débat sur leur efficacité et leur sécurité. Alors que certains plaident pour son usage comme alternative naturelle à divers traitements, d'autres s'interrogent sur les risques associés à leur consommation.

L'objectif de cette thèse est de répondre à la question suivante : Les produits à base de cannabidiol sont-ils une alternative sûre et efficace en pharmacie ?

Pour ce faire, il convient d'explorer différents aspects de cette question à travers une analyse détaillée des produits à base de CBD, de leur législation, de leur efficacité pharmacologique et de leur sécurité.

Dans la première partie de cette thèse, nous dresserons un panorama complet des produits à base de CBD, en abordant leurs généralités et la législation qui encadre leur utilisation, aussi bien en France qu'à l'international. Nous mettrons en lumière les distinctions entre les différents statuts du CBD (non médical et médical) ainsi que les diverses formes galéniques disponibles. Enfin, une analyse du marché mondial du CBD et des statistiques de consommation permettra de mieux comprendre l'ampleur de cet engouement, notamment en France.

La deuxième partie sera consacrée à l'efficacité du CBD en tant qu'alternative thérapeutique. Nous examinerons en profondeur la pharmacologie du CBD, ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques et ses effets sur le sommeil, ainsi que ses éventuelles applications dans le cadre du sevrage des addictions. Nous comparerons également les produits disponibles à l'officine à ceux utilisés dans un cadre médical plus strict.

La troisième et dernière partie se concentrera sur la sécurité du CBD. Après avoir abordé les effets secondaires potentiels du cannabidiol, nous étudierons les interactions possibles avec d'autres médicaments, un point crucial pour garantir une utilisation sans danger des produits à base de CBD.

Ainsi, cette thèse vise à fournir une analyse des produits à base de cannabidiol, en évaluant leur potentiel thérapeutique tout en s'assurant de leur sécurité pour les consommateurs.

# PARTIE I – PRÉSENTATION DES PRODUITS À BASE DE CANNABIDIOL (CBD)

## A-GÉNÉRALITES ET LÉGISLATION DU CBD

### a. Généralités

#### CLASSIFICATION BOTANIQUE / CARACTÉRISTIQUES ENVIRONNEMENTALES.(1)

Taxons supérieurs

Ordre : Rosales

Famille : Cannabaceae

Genre : Cannabis

Espèce : C.Sativa

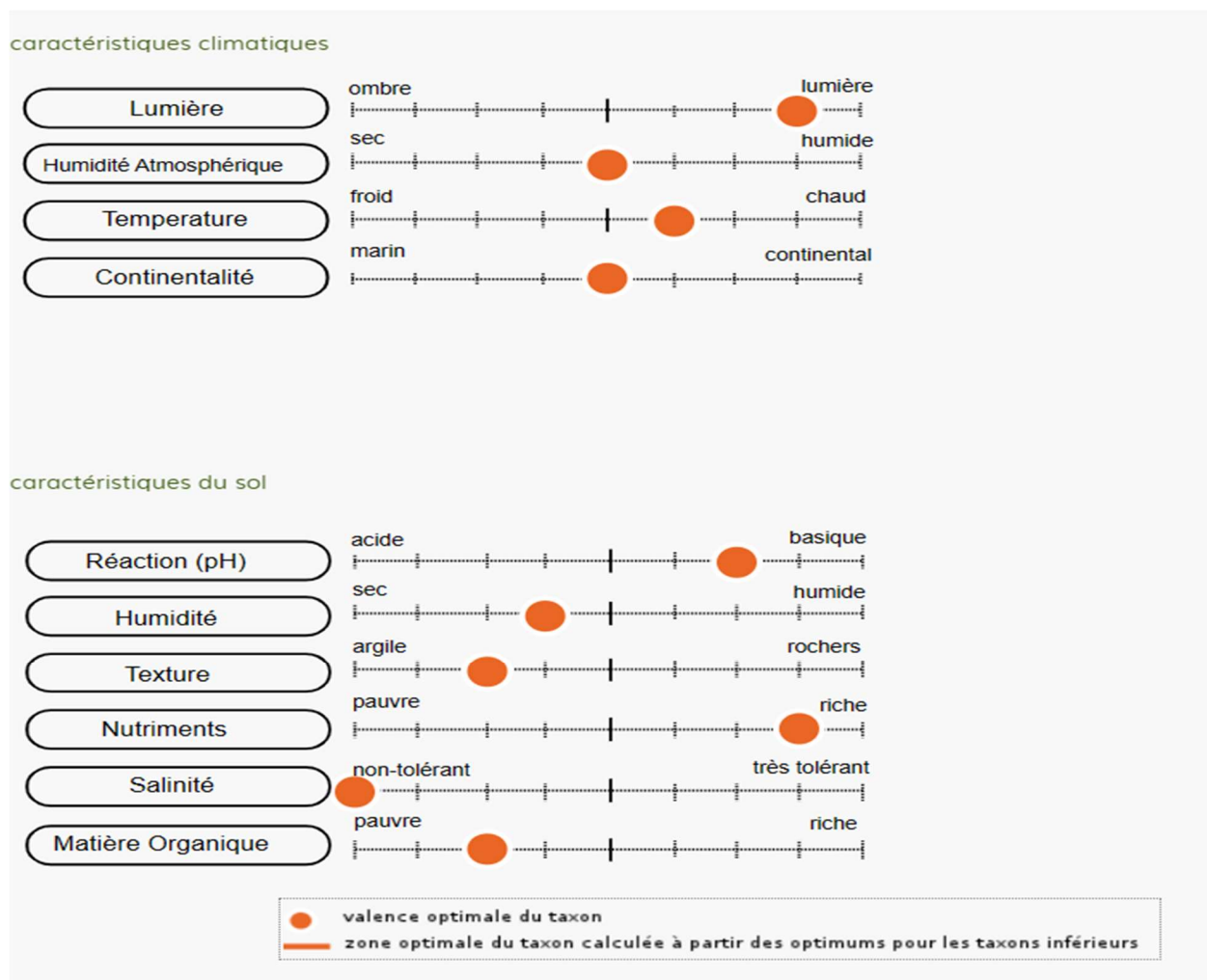


Figure 1 : Caractéristiques climatiques et des sols concernant la culture du Cannabis

Le Cannabis est une plante qui a besoin de beaucoup de lumière pour se développer, mais d'un climat plutôt tempéré entre marin et continental. L'hygrométrie atmosphérique propice à son développement affiche des valeurs au carrefour entre le sec et le tropical.

Quant aux caractéristiques de son sol idéal, cette Rosale affectionne les sols dépourvus de sels et plutôt pauvre en matière organique d'ordre général. Il faut que ce dernier soit riche en nutriment tel que l'azote, le bore, le calcium, le carbone, le cuivre, le fer, ou encore le magnésium. Elle préfère les terres argileuses aux rocheuses, à peine sèches et avec un pH qui tend vers le basique.

## DÉCOUVERTE / HISTOIRE DU CBD (2,3)

Depuis des millénaires, la plante herbacée *Cannabis sativa* (Linneo, 1753) est connue et exploitée à des fins récréatives, religieuses et médicinales. Son utilisation médicinale est attestée dès l'Antiquité, comme en témoigne le Pen-ts'ao ching, la plus ancienne pharmacopée chinoise connue, datant de 2737 av. J.-C. Cette plante renferme une diversité de métabolites secondaires, comprenant des terpénoïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des acides gras et environ 120 composés différents, appelés phytocannabinoïdes. Parmi ces derniers, les deux principaux isolés de *C. Sativa* L. sont le (-)-trans- $\Delta$  9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9) et le (-)-cannabidiol (CBD), tous deux l'objet d'études pour leur potentiel thérapeutique.

Revenons un peu sur les quelques grandes dates de l'histoire du CBD

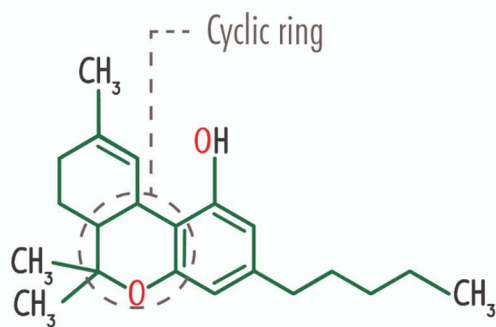
### **1940 : Découverte**

Aux États-Unis, des équipes de chercheurs commencent à se pencher sur le Cannabis. Une équipe de chimistes de l'Université de l'Illinois réalise une première isolation du CBD à partir d'un extrait de Cannabis et publie un article sur cette découverte. A cette époque, ils affirment que le Cannabidiol (CBD) est toxique !

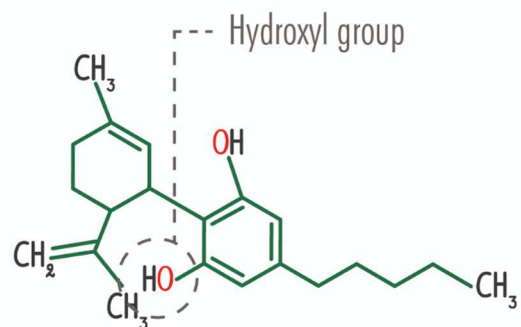
### **1963 : Structure**

La découverte des chercheurs de l'Illinois suscite peu d'intérêt, et ce n'est qu'à partir des années 1960 que de nouveaux scientifiques se penchent à nouveau sur la molécule de CBD. En 1963, à Jérusalem, Raphael Mechoulam, chercheur en chimie à l'université hébraïque, s'y intéresse et parvient à déterminer sa structure exacte : 21 atomes de carbone, 30 d'hydrogène et 2 d'oxygène. Son équipe poursuit ses travaux et parvient à synthétiser le CBD et le THC pour la première fois l'année suivante. Ces avancées ouvrent la voie à des recherches sur l'activité pharmacologique du CBD.





Tetrahydrocannabinol (THC)



Cannabidiol (CBD)

### 1970 : premières études thérapeutiques

À partir des années 1970, les recherches sur le CBD progressent rapidement. Des études mettent en évidence ses propriétés anticonvulsivantes (1973) et anxiolytiques (1974). Par la suite, d'autres essais cliniques montrent son efficacité pour réduire les nausées liées à la chimiothérapie et améliorer les troubles du sommeil comme l'insomnie.

### Années 80/90 : début du CBD dans le traitement de la psychose et de l'anxiété.

Dans les années 1980, des études montrent que le CBD réduit les convulsions chez les patients épileptiques et possède des effets antipsychotiques.

En 1988, la découverte du système endocannabinoïde, avec des récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes dans le système nerveux humain, ouvre de nouvelles perspectives médicales pour le cannabis.

Les recherches ultérieures révèlent ses propriétés antioxydantes et neuroprotectrices, suggérant un potentiel dans la gestion de maladies neurodégénératives comme Parkinson ou Alzheimer.

À la fin des années 1990, les premiers États américains légalisent le cannabis médical, et GW Pharmaceuticals obtient une licence pour produire le Sativex, une association de CBD et THC, un médicament destiné à traiter les douleurs neuropathiques.

### Années 2000 : la popularité du CBD augmente.

Dans les années 2000, les recherches confirment les propriétés anti-inflammatoires du CBD et son rôle sur les cellules du système immunitaire. Des études révèlent également son potentiel bénéfique pour les patients atteints de schizophrénie ou de maladies cardiovasculaires. Plus récemment, les investissements dans la recherche sur le CBD augmentent, accompagnés d'une multiplication des produits dérivés et d'un essor des acteurs et distributeurs sur le marché.

En 2010, la popularité du CBD connaît une montée en flèche à la suite de l'histoire de Charlotte Figi. Cette jeune fille du Colorado est née avec le syndrome de Dravet, une maladie qui lui causait énormément de crises dès l'âge de 4 ans. Après avoir essayé de nombreux traitements sans succès, ses parents se tournent vers l'huile de CBD. Ce traitement permet à Charlotte de passer de 300 crises par semaine à seulement 3 crises par mois. L'histoire émouvante de Charlotte Figi contribue à accroître la popularité du CBD. En 2011, les scientifiques d'un institut

de recherche californien font une découverte surprenante : le CBD pourrait ralentir le développement des cellules cancéreuses...

En France, la première spécialité à base de cannabidiol prise en charge à 65% par la CPAM a vu le jour : l'Epidyolex (solution buvable dosée à 100mg/ml), indiquée dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées au SLG, au SD ou au STB chez les patients de 2 ans et plus.

## MÉTHODES D'EXTRACTION(4–7)

### **Les méthodes « artisanales »**

Avant d'entreprendre toute procédure d'extraction artisanale, qu'elle implique l'utilisation de solvants ou d'huile d'olive, il est crucial d'effectuer la décarboxylation de la matière première. Pour ce faire, celle-ci doit être chauffée.

#### *L'extraction par solvants liquides*

Le CBD peut être extrait à l'aide de solvants chimiques tels que l'alcool isopropylique, l'éthanol, le propane et le butane. Cette méthode implique plusieurs étapes successives :

- Immerger la plante dans le liquide composé des solvants.
- Attendre que la réaction chimique sépare le cannabidiol du reste de la plante.
- Chauffer le liquide, provoquant son évaporation pour isoler le CBD ainsi que d'autres substances telles que les terpènes.

#### *L'extraction à l'huile végétale*

L'extraction à l'huile végétale est une méthode simple et rapide qui peut être réalisée à domicile sans danger pour la santé, car elle repose sur un processus entièrement naturel qui produit un résultat exempt de résidus toxiques. Parmi les huiles utilisées, on peut opter pour de l'huile d'olive, de l'huile de sésame ou de l'huile de coco. L'huile est chauffée à 100°C pendant une à deux heures, elle agit comme un solvant permettant de séparer le CBD du reste de la plante.

Cependant, cette méthode présente quelques inconvénients. La teneur en CBD obtenue est souvent jugée faible car les cannabinoïdes peuvent se dégrader pendant le processus. De plus, cette méthode est chronophage et le stockage du cannabidiol doit être particulier, en le conservant dans de petits récipients en verre par exemple.

Comparativement, l'extraction par solvant permet d'obtenir une concentration plus élevée en CBD, mais présente des risques pour la santé, notamment en raison des résidus de solvant qui peuvent subsister dans l'extrait final. De plus, les solvants utilisés, souvent volatiles, peuvent être inhalés, ce qui peut causer des troubles respiratoires et d'autres effets néfastes. À l'inverse, l'extraction à l'huile d'olive est totalement sûre, ne présentant aucun danger pour la santé, mais elle produit un extrait avec une concentration en CBD relativement faible.

### **Les méthodes d'extraction innovantes dites « industrielles »**

Parmi les méthodes utilisées par les professionnels, on retrouve celle de l'extraction par CO<sub>2</sub>, très utilisée par les vendeurs de produits à base de CBD, mais également l'extraction par ultrason.

## *La méthode d'extraction par CO<sub>2</sub>*



Depuis la fin des années 1970, le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est employé dans divers secteurs industriels tels que l'alimentation, la cosmétique, la pharmacie et la chimie pour extraire certaines molécules des végétaux. Il est utilisé à l'état supercritique, c'est-à-dire qu'il n'est ni gazeux ni liquide. Le CO<sub>2</sub> devient un fluide supercritique lorsque sa température dépasse 31°C (87,8°F) et sa pression dépasse 74 bars.

L'extraction au dioxyde de carbone supercritique (CO<sub>2</sub>SC) est un processus respectant les principes de la chimie verte. Il vise à sélectionner les principes actifs de la plante en variant la pression et la température dans le circuit d'extraction. Grâce à ses propriétés physico-chimiques, le CO<sub>2</sub> supercritique permet de maintenir la pureté de l'extraction. Il se sépare facilement de l'extraction finale par une simple réduction de la pression dans le circuit d'extraction.

Ce procédé de pointe permet non seulement d'obtenir une huile pure, exempte d'additifs et de contaminants, mais également de recourir à une méthode sûre et efficace. Il est considéré comme l'un des moyens les plus avancés pour extraire du CBD de qualité à partir du chanvre. Il est recommandé de choisir avec prudence le mode d'extraction proposé par votre vendeur de CBD et de privilégier une méthode telle que l'extraction au dioxyde de carbone supercritique. L'extraction par ultrasons est également une alternative viable, bien que relativement nouvelle sur le marché et donc moins couramment utilisée par les fournisseurs.

## *La méthode des ultrasons*



L'extraction par ultrasons est une méthode bien établie et largement reconnue pour extraire des composés précieux des plantes. Cette technique est particulièrement adaptée à la production d'huiles de CBD de haute qualité. Par le biais de la cavitation ultrasonique contrôlée avec précision, les cellules végétales sont perforées et le solvant est poussé dans la cellule, où il absorbe les composés intracellulaires tels que les cannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes, etc.

Un avantage majeur de l'ultrasonication est sa plage de température d'extraction flexible. L'extraction par ultrasons peut être effectuée dans une gamme allant de l'éthanol chaud à l'éthanol cryogénique (-70 °C). Cette flexibilité permet l'isolement ciblé des composés désirés. Par exemple, l'utilisation d'éthanol cryogénique conduit principalement à l'extraction de cannabinoïdes et de terpènes, tandis que l'extraction à l'éthanol chaud offre une grande variété de composés phytochimiques.

Les extraits à spectre complet, contenant une multitude de cannabinoïdes, de terpènes et d'autres composés phytochimiques, offrent un potentiel thérapeutique plus élevé en raison de l'effet de l'entourage. En d'autres termes, ces composés interagissent de manière synergique pour produire des effets thérapeutiques plus puissants que ceux observés avec le CBD seul.

Les différentes étapes du processus comprennent :

- L'extraction par ultrasons,
- La filtration avec du papier ou un filtre pour éliminer les particules solides de la plante,
- L'évaporation pour séparer l'huile de CBD du solvant (éthanol ++), et
- La nano-émulsification pour créer une nano émulsion stable qui améliore la biodisponibilité.

Comparativement à l'extraction par CO<sub>2</sub> supercritique, l'extraction par ultrasons présente plusieurs avantages. Les équipements d'extraction par CO<sub>2</sub> supercritique sont coûteux à acheter et à exploiter, et le processus est complexe, nécessitant une expertise pour déterminer les pressions et les températures appropriées. En revanche, l'extraction par ultrasons est abordable, rapide et permet d'obtenir des extraits de grande qualité en quelques

minutes seulement. De plus, cette méthode est sûre et facile à utiliser, avec une pression ambiante et des températures basses, ce qui en fait une option attrayante pour de nombreux producteurs de CBD. Les sonicateurs Hielscher sont particulièrement reconnus pour leur efficacité, leur polyvalence et leur facilité d'utilisation.

### **La méthode d'extraction des huiles de CBD par pression à froid**

Il est parfaitement envisageable d'extraire du cannabidiol à partir de fleurs de cannabis sans recourir à des solvants ou d'autres substances.

La méthode est simple : il suffit de congeler les fleurs de cannabis puis de les écraser sous pression. Cette approche permet d'obtenir tous les cannabinoïdes présents dans la plante de chanvre, ainsi que les terpènes et autres composants bénéfiques.

Cette méthode d'extraction est celle qui préserve le mieux l'intégrité de la plante et de l'environnement. Son seul inconvénient réside dans son faible rendement, car elle nécessite une grande quantité de matière végétale pour produire une petite quantité d'huile de CBD. C'est pourquoi elle est rarement utilisée à grande échelle.

Conclusion : en ce qui concerne la meilleure méthode d'extraction pour obtenir de l'huile de CBD, chaque technique présente ses avantages et ses inconvénients. Bien que l'extraction à froid semble être la méthode la plus respectueuse de la santé, elle offre un rendement limité et n'est donc pas largement adoptée par les professionnels. La méthode la plus couramment privilégiée est celle du CO<sub>2</sub> supercritique ou des ultrasons, qui demeurent fiables, respectueuses de l'environnement et sûres. En plus de permettre un meilleur contrôle des cannabinoïdes et des terpènes, elles préservent la qualité du CBD sans altération.

## **ADDICTION / DÉPENDANCE (8–10)**

L'addiction est définie comme une dépendance extrêmement forte, que ce soit à une substance ou à une pratique, qui entraîne des comportements compulsifs. C'est un problème complexe qui affecte à la fois le corps, l'esprit et la physiologie de l'individu concerné, le poussant à avoir des comportements de consommation ou d'action irrépessibles. L'organisme et le cerveau réclament de manière impérieuse l'accès à ces substances ou pratiques addictives.

Alors le CBD entraîne-t-il des dépendances ?

Le CBD n'est pas une substance addictive et ne crée donc pas de dépendance. Cette mauvaise réputation est attribuée à son cousin, le THC, responsable des effets psychotropes associés au cannabis. Pourtant, malgré leur similarité moléculaire et quelques effets communs, le CBD et le THC sont très différents.

Contrairement au THC, qui engendre des effets psychoactifs marqués et peut provoquer une dépendance avec des symptômes de sevrage tels que l'irritabilité, l'anxiété, la perte d'appétit, les sueurs et des troubles digestifs, le CBD ne présente pas ces effets indésirables. C'est pourquoi, dans de nombreux pays, dont la France, le THC est toujours classé comme une drogue.

Le CBD, quant à lui, n'a aucun effet psychotrope, ne crée pas de dépendance et offre des propriétés bénéfiques telles que la décontraction musculaire, la réduction du stress et le soulagement de certaines douleurs. Il est donc parfaitement légal.

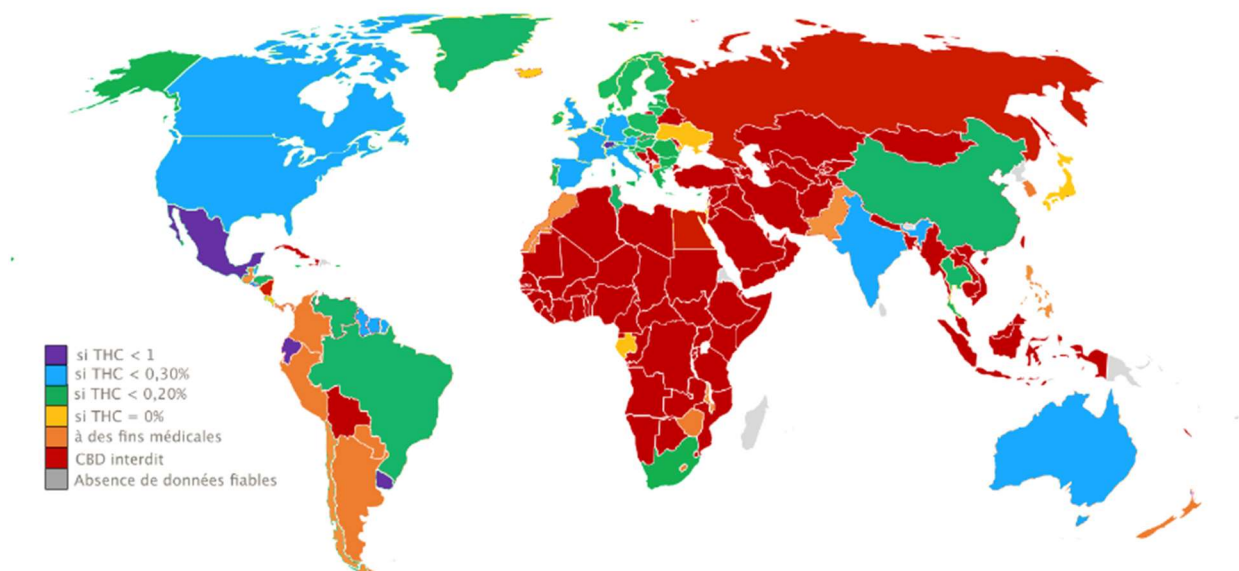
En revanche, une étude récente datant de 2021 a analysé les effets de la pyrolyse sur la transformation du CBD en utilisant des conditions de température correspondant à celles observées dans les cigarettes électroniques (250, 300, 350, 400°C), dans des atmosphères inertes et oxydatives. Une expérimentation supplémentaire a été réalisée à 500°C sous ces deux atmosphères afin d'évaluer le schéma de dégradation thermique à une température plus élevée. Selon la température et l'atmosphère, entre 25 et 52% du CBD ont été convertis en d'autres substances chimiques. Le tétrahydrocannabinol (THC) était le principal produit de pyrolyse pour toutes les neuf températures testées et chaque condition testée, suggérant que le CBD dans les e-liquides peut être considéré comme un précurseur du THC.

Ces résultats expérimentaux suggèrent que les individus consommant du CBD vapoté pourraient être involontairement exposés aux effets psychoactifs du THC, avec les conséquences comportementales potentielles telles que la perturbation de la vigilance et de l'attention, pouvant conduire involontairement à une dépendance. En plus des implications médicales, ces résultats pourraient également entraîner des complications médico-légales, notamment en cas de positivité à des tests de dépistage lors de contrôles routiers :

- Les consommateurs de cannabis testés positifs au THC pourraient attribuer leur résultat à la consommation de CBD vapoté.
- À l'inverse, les individus vapotant du CBD qui sont testés positifs au THC pourraient être considérés comme des consommateurs de cannabis.

Ces scénarios soulèvent des préoccupations médicales et juridiques importantes qui nécessitent une attention particulière dans le cadre de l'utilisation du CBD, en particulier sous forme de vapotage.

## b. Différences législative entre la France et les autres pays(11–15)



**Figure 2** : Cartographie mondiale sur la législation du CBD et de son taux de THC

### i. Évolution législative en France

Les produits contenant du CBD étaient interdits en France jusqu'à la fin de l'année 2020 en raison de leur classification comme extraits de chanvre, conformément aux conventions internationales et aux dispositions du code de la santé publique.

Les traités internationaux classent toutes les variétés de fleurs de cannabis comme des stupéfiants, sans distinction de leur teneur en THC. Cette interprétation des conventions imposait une interdiction généralisée des fleurs de chanvre.

En droit français, les articles L. 5132-86 et R. 5132-86 du Code de la Santé Publique, qui régissent les activités liées au cannabis et à ses dérivés, rappellent le principe de l'interdiction de diverses actions telles que la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'usage :

- Du cannabis, de sa plante, de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis de sa plante ou de sa résine ;
- Du THC.

Puis par la suite l'article R. 5132-86 II du Code de la Santé Publique a proposé une dérogation à la règle générale pour la filière du chanvre traditionnel. Selon cette disposition, "La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé."

L'arrêté du 22 août 1990, en application de cet article, imposait des conditions spécifiques pour l'exploitation légale du cannabis dans un contexte industriel et commercial. Il autorisait exclusivement :

- La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale des fibres et graines de chanvre ;
- Les plantes issues de certaines variétés de cannabis sativa L. spécifiées dans l'arrêté ;
- Les plantes contenant moins de 0,2 % de THC.

Ainsi, la législation française prohibait les produits contenant du CBD en tant qu'extraits de cannabis lorsqu'ils étaient issus de fleurs de chanvre, ce qui était souvent le cas.

#### L'arrêt Kanavape de la CJUE du 19 novembre 2020.

Dans son arrêt C-663/18, également connu sous le nom de l'affaire "Kanavape", rendu le 19 novembre 2020, la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) a été appelée à se prononcer sur une question préjudicielle soumise par la Cour d'appel d'Aix-en-Provence.

La question portait sur la qualification du CBD extrait de la plante de chanvre, et si cette molécule pouvait être considérée comme un stupéfiant, peu importe la partie de la plante à partir de laquelle elle était extraite.

La CJUE a statué que le CBD contenu dans le chanvre ne pouvait pas être qualifié de stupéfiant, quel que soit son mode d'extraction. Elle en a conclu que les règles sur la libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne s'appliquaient à ces produits.

Par conséquent, elle a jugé que l'interdiction de commercialisation d'un produit contenant du CBD dans un État membre, alors qu'il était légalement produit dans un autre pays de l'Union, était contraire au droit européen, sauf si cette interdiction était justifiée par la nécessité de protéger la santé publique et si elle était proportionnée.

#### L'arrêté du 30 décembre 2021

Pour harmoniser le droit français avec le droit européen, un nouvel arrêté a été émis le 30 décembre 2021 en application de l'article R. 5132-86 du Code de la santé publique (CSP), abrogeant ainsi l'arrêté du 22 août 1990. Ce nouvel arrêté a élargi les exceptions à l'interdiction générale des produits dérivés du chanvre.

Il a autorisé la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle du cannabis sous les conditions cumulatives suivantes :

- Conditions relatives à la plante : seules les variétés de Cannabis sativa L. répertoriées dans le catalogue européen, avec un taux de THC inférieur ou égal à 0,3 %, issues de semences certifiées, cultivées par des agriculteurs "actifs" conformément à la réglementation européenne et internationale, sont autorisées.
- Conditions relatives aux produits :
  - Les fleurs et les feuilles ne peuvent être utilisées que pour la production industrielle d'extraits. Ainsi, la vente directe aux consommateurs, la possession et la consommation de fleurs et de feuilles de chanvre non transformées sont prohibées.
  - L'achat de fleurs et de feuilles de chanvre cultivées en France doit être régulé par un contrat écrit entre le producteur et l'acheteur initial. Ce contrat doit préciser le volume et le prix des produits, et peut également



inclure des critères de qualité. Il doit être conclu avant le début de la campagne de production.

- Les extraits doivent contenir un taux de THC inférieur à 0,3 %.

Cet arrêté a été contesté pour excès de pouvoir, et dans une décision rendue le 29 décembre 2022, le Conseil d'État a annulé les dispositions interdisant la commercialisation des fleurs de chanvre non transformées, ainsi que celles rendant obligatoire la contractualisation entre le producteur de chanvre et le premier acheteur.

### CBD / HHC

L'hexahydrocannabinol (HHC) ainsi que deux de ses dérivés, le HHC-acétate (HHCO) et l'hexahydrocannabinophorol (HHCP), sont, depuis le 13 juin 2023, classés comme produits stupéfiants en France. En conséquence, il est désormais interdit de produire, de vendre ou d'utiliser ces substances sur le territoire français.

Le HHC est considéré comme une substance entraînant l'abus et la dépendance, raison pour laquelle il est désormais classé comme stupéfiant. Il était pourtant précédemment disponible à la vente dans les boutiques de CBD et pourrait être présent dans certains produits à base de chanvre.

L'utilisation du HHC présente plusieurs risques pour les consommateurs. Pour l'instant, aucune mesure spécifique n'a été prise concernant la vente de CBD, même si certains produits pourraient contenir du HHC. Cependant, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a annoncé dans un communiqué officiel qu'elle surveillerait de près les différents cannabinoïdes de synthèse.

Il est recommandé de vérifier attentivement la qualité de ces produits avant l'achat, en prêtant une attention particulière à l'origine du CBD utilisé et au mode d'extraction employé.

## ii. Évolution législative en Europe

Il est désormais possible d'acheter du CBD dans tous les pays d'Europe, dans la mesure où la production et la vente respectent le cadre réglementaire établi.

Dans la majeure partie de l'Union européenne, les produits de CBD sont autorisés à condition de ne pas avoir un pourcentage de THC supérieur à 0,2 %.

Depuis l'uniformisation des lois européennes concernant le CBD, qui a principalement été influencée par une décision de la Cour de Justice de l'Union Européenne en 2020, plusieurs pays européens ont ajusté leurs réglementations concernant le taux de THC contenu dans les produits à base de CBD.

La règle générale établie stipule que le CBD dérivé du chanvre industriel peut être commercialisé en Europe tant que le taux de THC est inférieur à 0,3%. Cela s'applique à tous les pays membres de l'Union Européenne, bien que certains aient mis en place des réglementations nationales spécifiques.

Certains pays européens ont des seuils différents pour le THC. Par exemple, l'Autriche, le Luxembourg, tout comme en France, autorisent la vente de produits CBD tant que le taux de THC n'est pas supérieur à 0,3 %.

En Suisse, les produits CBD sont autorisés si leur teneur en THC n'excède pas 1 %. Ces réglementations s'appliquent à l'huile de CBD, à la fleur de CBD et à d'autres produits dérivés, tels que les recharges de cigarettes électroniques contenant du CBD.

En Allemagne, le CBD est légale si la teneur en THC n'excède pas les 0,3 %, et son utilisation en tant que complément alimentaire ou remède naturel gagne en popularité.

Au Royaume-Uni, le CBD est légal s'il est dérivé de chanvre industriel et contient moins de 0,3 % de THC. Cependant, la réglementation demeure incertaine pour certains produits, notamment les cosmétiques contenant du CBD.

En Irlande, le CBD est également légal s'il est issu de chanvre industriel et contient moins de 0,2 % de THC. Cependant, la réglementation reste floue pour les produits cosmétiques et comestibles contenant du CBD.

Aux Pays-Bas, la teneur maximale en THC autorisée dans les produits à base de CBD est strictement limitée à 0,3 %. Cette réglementation impose des contraintes importantes aux producteurs et distributeurs de CBD qui souhaitent commercialiser leurs produits aux Pays-Bas.

En Italie, le taux de THC autorisé dans les produits à base de CBD est de 0,3%. Cependant, tous les produits doivent respecter cette limite pour être considérés comme légaux. Les produits CBD peuvent être achetés en ligne ou en magasin, et incluent des huiles, des cosmétiques, ainsi que des variétés de cannabis light, qui sont riches en CBD mais contiennent moins de 0,3% de THC.

### iii. Évolution législative dans le reste du monde

#### *Amérique du Nord*

En Amérique du Nord, la situation légale du CBD est complexe et évolutive. Aux États-Unis, la légalité du CBD est conditionnée par l'origine de la plante et sa teneur en THC. Le CBD dérivé du chanvre industriel et contenant moins de 0,3 % de THC est reconnu comme légal en vertu de la loi sur le chanvre agricole de 2018.

Toutefois, le cannabis demeure classé comme une substance contrôlée selon la loi fédérale américaine. Cela rend la situation complexe pour les producteurs et les consommateurs de CBD.

Au Canada, le CBD est autorisé s'il est issu du chanvre industriel et que sa teneur en THC reste en dessous de 0,3 %. En octobre 2018, le gouvernement canadien a par ailleurs donné son feu vert à l'usage récréatif du cannabis, élargissant ainsi l'accès au CBD pour les consommateurs du pays.

Cependant, malgré la légalité du CBD provenant du chanvre industriel dans ces deux nations, des défis réglementaires subsistent pour les producteurs et les utilisateurs. Les

gouvernements à la fois fédéraux et locaux travaillent continuellement sur la mise en place de règles pour encadrer la production, la vente et l'usage du CBD. Les producteurs doivent répondre à des normes strictes en termes de qualité, de conformité et de tests, ce qui peut représenter des coûts additionnels pour les entreprises.

### *Amérique du Sud*

En Amérique du Sud, la situation légale du CBD varie considérablement d'un pays à l'autre. Certains, comme le Brésil et le Chili, adoptent une approche relativement libérale à l'égard du cannabis et de ses dérivés, y compris le CBD.

Par exemple, au Brésil, le CBD est autorisé s'il est issu du chanvre industriel et si son taux de THC demeure inférieur à 0,2 %. Au Chili, la législation sur le CBD et le THC reste strictement encadrée. Les produits à base de CBD sont légaux, mais doivent provenir de chanvre et contenir une teneur en THC inférieure à 0,3 %.

Cependant, leur utilisation est limitée aux usages médicaux, nécessitant une prescription médicale, et les produits doivent être obtenus dans des pharmacies agréées. L'absence de certification sanitaire pour de nombreux produits disponibles sur le marché complique leur accès sécurisé.

D'autres pays, comme l'Argentine, ont opté pour une approche plus restrictive. Initialement, le CBD n'était pas reconnu comme étant légal en Argentine, mais depuis la légalisation du cannabis à des fins médicales en 2017, son acquisition est autorisée sur ordonnance médicale.

Enfin, en Colombie, le cadre légal concernant le cannabis et le CBD est bien défini, en particulier pour les usages médicaux et scientifiques. Les produits à base de CBD sont considérés comme non psychoactifs lorsqu'ils contiennent moins de 1 % de THC. Ces produits sont légaux, mais leur production et leur vente nécessitent une conformité stricte avec les réglementations gouvernementales, y compris l'obtention de licences officielles. Une prescription médicale est souvent requise pour leur achat.

### *Afrique*

En Afrique, la réglementation concernant le CBD varie considérablement d'un pays à l'autre. Dans certains pays, le CBD est légal s'il est dérivé de chanvre industriel et contient moins de 0,2 % de THC. En revanche, dans d'autres pays, le CBD est illégal et sa possession, production et vente sont interdites.

En Afrique du Sud, le CBD est considéré comme légal s'il est issu de chanvre industriel et contient moins de 0,2 % de THC. Cependant, la réglementation reste floue pour certains produits comme les produits cosmétiques et comestibles contenant du CBD.

En Égypte, le CBD est illégal en raison de son association avec le cannabis. La détention, production et vente de produits contenant du CBD sont passibles de sanctions pénales.

En Tunisie, le CBD est considéré comme légal s'il est produit à partir de chanvre industriel et contient moins de 0,2 % de THC. Cependant, la réglementation demeure incertaine pour certains produits, notamment les cosmétiques et produits comestibles au CBD.

Le Zimbabwe et le Lesotho ont également légalisé l'usage médical du cannabis, y compris le CBD, mais généralement sous prescription

D'autres pays comme le Maroc et le Malawi autorisent l'usage du cannabis médical, avec des restrictions sur le THC

Ainsi, bien que le cadre juridique du CBD soit encore en évolution en Afrique, il reste majoritairement limité aux usages médicaux dans les pays où il est autorisé, avec des règles spécifiques sur le taux de THC.

### *Russie*

En Russie, la réglementation sur le CBD est stricte. Les produits contenant du cannabidiol (CBD) ne sont pas légalisés pour un usage général, y compris médical ou récréatif.

En raison de cette réglementation, toute quantité de THC, même minime, est considérée comme illégale.

Le cadre juridique russe assimile le cannabis et ses dérivés, y compris le CBD, aux substances interdites, sauf pour des recherches scientifiques très contrôlées ou des utilisations spécifiquement approuvées par l'État.

Ainsi, les produits au CBD disponibles dans d'autres pays ne peuvent être importés ni vendus légalement en Russie. Toute tentative de possession ou de consommation peut entraîner des sanctions sévères.

### *Asie*

Le statut légal du CBD en Asie présente une grande diversité selon les pays. Dans certaines régions asiatiques, le CBD est considéré comme légal s'il est issu de chanvre industriel et contient moins de 0,2 % de THC, tandis que dans d'autres pays, il est strictement interdit.

En Chine, par exemple, le CBD est légal s'il est extrait de chanvre industriel et ne dépasse pas le seuil de 0,2 % de THC.

En Inde, la tolérance est légèrement plus élevée, avec un plafond de 0,3 % de THC pour que le CBD soit considéré comme légal.

En Thaïlande, les produits à base de CBD sont légaux à condition qu'ils contiennent un taux de THC inférieur à 0,2 %. Cela s'applique aussi bien aux produits destinés à un usage médical qu'à ceux à usage commercial ou personnel. Les extraits dépassant cette limite sont strictement interdits, conformément aux réglementations mises en place pour empêcher les effets intoxicants liés au THC.

En revanche, au Japon, la teneur maximale en THC autorisée dans les produits à base de CBD est extrêmement faible. La limite récemment assouplie est désormais fixée à 0,001%. Cette restriction est l'une des plus sévères au monde. Cela signifie que seuls les produits contenant du CBD pur ou isolé, sans aucune trace significative de THC, sont légaux pour la consommation ou la vente.

### *Océanie*

Le statut légal du CBD en Océanie présente des variations selon les pays. Dans certains pays, le CBD est considéré comme légal s'il est produit à partir de chanvre industriel et s'il contient moins de 0,2 % de THC, tandis que dans d'autres pays, il est interdit.

En Australie, les produits contenant du CBD sont légaux sous certaines conditions. La teneur en THC des produits CBD doit être inférieure ou égale à 0,3%. Ces produits sont strictement réglementés et doivent être prescrits par un médecin, sauf pour les formes spécifiques de CBD qui peuvent être obtenues sans ordonnance à condition de respecter certaines doses et critères.

Les produits CBD peuvent être disponibles sans prescription, mais uniquement si ceux-ci respectent les normes de qualité de l'Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). Cependant, les produits contenant plus de 0,3% de THC nécessitent une prescription médicale spécifique. Ces réglementations sont gérées par la Therapeutic Goods Administration (TGA)

En Nouvelle-Zélande, la réglementation autour du CBD et du THC est strictement encadrée. Le CBD est légal, mais uniquement lorsqu'il est prescrit par un professionnel de la santé et qu'il provient de sources médicinales approuvées. En termes de contenu de THC, les produits à base de CBD doivent contenir moins de 0,5 % de THC pour être considérés comme conformes aux réglementations locales.

Le système de cannabis médicinal en Nouvelle-Zélande, lancé en 2020, permet aux patients d'avoir accès à des produits à base de CBD avec une prescription, mais l'usage récréatif du cannabis reste illégal. Les produits sont également soumis à des normes strictes de fabrication et de distribution.

En revanche, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, le CBD est illégal en raison de son association avec le cannabis. La détention, la production et la vente de produits contenant du CBD sont passibles de sanctions pénales.

## B- DIFFÉRENTS STATUTS ET FORMES GALÉNIQUE DU CBD A L'OFFICINE

### a. Aspect réglementaire(15)

Les produits renfermant du CBD, ainsi que les dérivés du chanvre, sont soumis à plusieurs réglementations. Émanant de la plante de chanvre classée comme stupéfiant, ils doivent d'abord respecter des conditions fixées par le droit des stupéfiants. Ils sont également soumis à des réglementations spécifiques en fonction de l'usage qui en est fait, que ce soit en tant que denrée alimentaire, produit cosmétique, etc.

#### ***Droit des stupéfiants***

Les produits contenant du CBD sont soustraits à l'interdiction générale relative aux stupéfiants, pour autant qu'ils respectent les critères établis par l'arrêté du 30 décembre 2021, conformément aux articles II du Code de la santé publique (CSP) :

- Ils doivent provenir de variétés de plantes :
  - Enregistrées dans le catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles, ou dans le catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France,

- Et présentant un taux de THC inférieur ou égal à 0,3 %.
- Concernant leur culture, seuls les agriculteurs actifs au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur sont autorisés à cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre en France. Ils doivent utiliser exclusivement des semences certifiées. La vente de plants et le bouturage sont interdits. Une déclaration n'est pas requise pour les cultures, sauf pour les agriculteurs actifs souhaitant bénéficier des aides de la Politique Agricole Commune (PAC), qui doivent effectuer une déclaration sur Telepac.

Ainsi, certains produits incorporant des extraits de chanvre ainsi que les parties brutes de la plante de chanvre, y compris les fleurs et les feuilles, sont autorisés au regard du droit des stupéfiants s'ils satisfont aux critères énoncés ci-dessus. Dans le cas contraire, ils relèvent de la politique pénale de lutte contre les stupéfiants.

En outre, la présentation des produits ou leur promotion ne doit pas susciter de confusion ou assimiler la consommation à un usage récréatif du cannabis, et ne pas promouvoir le cannabis. Cette pratique peut constituer une infraction pénale de provocation à l'usage de stupéfiants, régie par l'article L.3421-4 du code de la santé publique.

### ***Réglementation applicable aux denrées alimentaires***

La commercialisation des denrées alimentaires est réglementée, notamment par :

- Le règlement (CE) n°178/2002, qui stipule qu'aucune denrée alimentaire ne peut être mise sur le marché si elle présente un danger pour la santé ou si elle n'est pas apte à la consommation humaine,
- Le règlement n°315/93 établissant des procédures communautaires concernant les contaminants dans les denrées alimentaires, ainsi que le règlement (UE) n°2022/1393 fixant les teneurs maximales autorisées en delta-9-tétrahydrocannabinol dans les graines de chanvre et leurs produits dérivés.

Concernant les effets psychoactifs du THC (ou delta-9-tétrahydrocannabinol), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a défini une dose de référence aiguë (ARfD), représentant la quantité estimée qu'un consommateur peut ingérer sur une courte période sans risque notable pour sa santé.

Cette dose est particulièrement faible pour ce contaminant, fixée à 1 µg par kilogramme de poids corporel. Ainsi, à partir du 1er janvier 2023, la concentration d'équivalents de delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ9-THC) dans les graines de chanvre ne doit pas excéder 3,0 mg/kg (ou 0,0003 %), et dans l'huile de graines de chanvre, elle est limitée à 7,5 mg/kg.

- Le règlement (UE) n°2015 / 2283 relatif aux nouveaux aliments : les produits pour lesquels il ne peut être établi d'historique de consommation avant 1997 sont soumis à un processus d'évaluation par l'EFSA et à une autorisation préalable à leur mise sur le marché par la Commission européenne.

Actuellement, seuls les dérivés des graines de chanvre, comme les huiles et les farines, ainsi que les feuilles destinées exclusivement à l'infusion aqueuse ou les infusions de feuilles de chanvre, peuvent être légalement commercialisés, bénéficiant d'un historique de consommation établi.

En revanche, toutes les autres parties de la plante, y compris le CBD et les autres cannabinoïdes, sont considérées comme n'ayant pas de précédent de consommation et doivent obtenir une autorisation préalable de l'EFSA pour être commercialisées.

Actuellement, plusieurs industriels ont déposé des dossiers pour des produits alimentaires contenant du CBD, mais ceux-ci sont toujours en cours d'évaluation par l'EFSA et aucun n'a encore été approuvé.

Dans une déclaration datant du 7 juin 2022, l'EFSA a identifié plusieurs risques associés au CBD et a indiqué ne pas être en mesure d'évaluer leur sécurité en l'absence de données suffisantes. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour garantir l'innocuité de ces produits.

En conséquence, tous les produits alimentaires contenant du CBD actuellement disponibles sur le marché français, et plus largement sur le marché européen, sont considérés comme étant commercialisés de manière illégale. Ils peuvent donc être soumis à des mesures de retrait ou de rappel en cas d'alerte signalée par un État membre via le réseau d'alerte rapide de sécurité sanitaire des aliments et des aliments pour animaux.

Par ailleurs, les produits alimentaires qui peuvent être commercialisés, car ayant un historique de consommation, doivent :

- Pour les graines de chanvre et leurs dérivés, respecter les teneurs maximales en équivalents de  $\Delta 9$ -THC fixés par la réglementation ;
- Pour les feuilles de chanvre utilisées pour fabrication d'infusions aqueuses ou les infusions aqueuses de feuilles de chanvre, avoir une teneur en  $\Delta 9$ -THC telle que la consommation ne conduise pas à exposer le consommateur à une dose de  $\Delta 9$ -THC supérieure à la dose de référence aiguë définie par l'EFSA.

### ***Réglementation applicable aux produits cosmétiques***

Les produits cosmétiques sont régis par le règlement (CE) n°1223/2009, qui exige que ces produits soient sûrs pour la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles, selon l'article 3 de ce règlement.

L'annexe II de ce règlement énumère les substances interdites dans les produits cosmétiques, incluant les substances classées comme stupéfiants dans les tableaux I et II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

À la suite de l'arrêt de la CJUE dans l'affaire Kanavape, le CBD pur a été ajouté à la base de données européenne des ingrédients cosmétiques autorisés (CosIng) en février 2021.

Des études sur la sécurité du CBD sont en cours, et leurs résultats pourraient influencer les réglementations concernant les produits cosmétiques. La Commission européenne envisage de charger le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) d'évaluer la sécurité du CBD et les niveaux de THC acceptables en tant que contaminant dans les produits cosmétiques.

Par ailleurs, des travaux sont en cours pour classer les dangers du CBD conformément au règlement (CE) n°1272/2008, également connu sous le nom de CLP, qui concerne la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

## ***Interdiction des allégations thérapeutiques***

Les produits contenant du CBD sont strictement réglementés en ce qui concerne les allégations thérapeutiques. Ils sont passibles de sanctions pénales s'ils revendiquent des propriétés médicinales, sauf s'ils ont été autorisés en tant que médicaments par des organismes tels que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), ou encore par la Commission européenne, après évaluation d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette évaluation repose sur des critères scientifiques portant sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

**En résumé**, pour qu'un produit à base de CBD soit considéré comme légal en France en pharmacie aujourd'hui, il doit répondre aux critères suivants :

- Être issu de variétés de chanvre autorisées par l'Union européenne (peu importe la partie de la plante) ;
- Ne pas contenir plus de 0,3 % de THC ;
- Suivre la réglementation du droit des stupéfiants
- Ne pas faire l'objet d'allégations thérapeutiques non justifiées sur l'étiquette ou dans la communication commerciale.
- Suivre la réglementation applicable à l'usage qu'il en est fait.

### **b. Différents statuts du CBD(16–18)**

#### **i. Le CBD non médical**

Le CBD non médical est le CBD vendu sans ordonnance et qui est en vente libre à l'officine. Il est commercialisé et mis à disposition sous différentes formes : huile, pastilles, gouttes, bonbons, mais aussi peut également être consommé directement à partir de la plante en infusion ou sous forme de poudre sèche en gélules ou en vrac.

Il est aussi utilisé en applications cutanées sous forme d'huiles de massage, associé parfois à d'autres extraits de plantes telles que l'arnica comme on le verra un peu plus loin.

Le CBD en vente libre est largement utilisé comme un moyen de lutter contre :

- Les insomnies
- Le stress et l'anxiété
- Les douleurs chroniques articulaire
- Les spasmes/contractures musculaires.

Il est considéré, à l'instar des compléments alimentaires, comme un « **nouvel aliment** ». Il est en cours d'évaluation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments.

Cependant, tout comme les compléments alimentaires, les produits contenant du CBD ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicaments.

C'est pourquoi le pharmacien joue un rôle d'analyse et de contrôle important sur les produits à base de CBD qu'il conseille et vend.



## **Rappel des règles qui encadre la vente en pharmacie :**

- Seuls les produits répertoriés dans la liste des marchandises autorisées, établie par l'arrêté du 15 février 2002, peuvent être vendus par les pharmaciens dans leurs officines.
- Le pharmacien est chargé de sélectionner les produits qu'il propose à la vente dans son officine, suivant une démarche qui comprend les étapes suivantes :
  - o Vérification du statut du produit pour confirmer son inclusion dans la liste susmentionnée.
  - o Si le produit est répertorié, vérification de sa conformité aux réglementations applicables à ce statut.
  - o Analyse de la composition et des allégations du produit, en tenant compte de leur validité scientifique et de leur impact sur la santé.
- Le pharmacien doit exercer sa profession en accord avec le code de déontologie, notamment en respectant les points suivants :
  - o Il lui est interdit de délivrer des médicaments non autorisés, conformément à l'article R4235-47 du CSP.
  - o Il doit s'abstenir de promouvoir des pratiques préjudiciables à la santé publique, en conformité avec l'article R4235-10 du CSP, et contribuer à la lutte contre le charlatanisme en évitant de fabriquer, distribuer ou vendre des objets ou des produits de cette nature.

Comme mentionné plus haut, voici la liste des catégories de produits à base de CBD que l'on peut retrouver ou non en officine :

### ***Les produits cosmétiques à base de CBD***

Les produits cosmétiques contenant du CBD pur ou des dérivés du cannabis, qui respectent les restrictions énumérées dans l'annexe II du règlement communautaire sur les produits cosmétiques, sont autorisés à la vente. Il est important de souligner que les produits cosmétiques font partie des articles que le pharmacien est autorisé à commercialiser.

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

Il convient de noter que seuls les compléments alimentaires, les produits diététiques ou de régime sont autorisés à être vendus en pharmacie. La MILDECA précise que seuls les produits dérivés du chanvre tels que les graines, les fibres et les huiles peuvent être commercialisés en tant que denrées alimentaires, notamment sous forme de compléments alimentaires, ou comme ingrédients dans ces produits, y compris les aliments pour animaux.

Cependant, étant donné que le CBD est considéré comme un nouvel aliment, sa commercialisation, ainsi que celle des denrées alimentaires le contenant, est subordonnée à une évaluation préalable et à une autorisation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Il est important de noter que, en ce qui concerne les aliments pour animaux, l'additif CBD n'est pas autorisé selon la réglementation européenne.

### ***Attention !***

À rappeler que les produits contenant du CBD peuvent contenir des traces de THC, ce qui pourrait conduire à la présence de THC dans le sang ou la salive, pouvant ainsi constituer une infraction au code de la route.

## ii. Le CBD thérapeutique

Le CBD médical, par opposition au CBD non médical, est celui délivré sur ordonnance. Il existe aujourd'hui qu'une spécialité sur le marché mais nous allons voir qu'une expérimentation est en cours pour de nouveaux médicaments à base de CBD.

### 1. EXPERIMENTATION DU CANNABIS THERAPEUTIQUE

L'expérimentation du cannabis à usage médical, débutée le 26 mars 2021 et dirigée par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), a pour objectif d'évaluer la viabilité et les modalités de mise en place de l'utilisation médicale du cannabis en France sur une période de 24 mois.

Cinq indications thérapeutiques ont été retenues pour participer à cette expérimentation, notamment les douleurs neuropathiques résistantes aux traitements conventionnels, certaines formes sévères d'épilepsie, les symptômes liés au cancer ou à ses traitements, les soins palliatifs, et la spasticité douloureuse associée à certaines pathologies du système nerveux central.

Les médicaments utilisés dans le cadre de cette expérimentation contiennent à la fois du THC et du CBD, et ils se présentent sous forme de sommités fleuries à vaporiser ou d'huiles à ingérer.

Trois types de dosages sont disponibles :

- THC dominant,
- Équilibre THC-CBD, et,
- CBD dominant.

À la suite de l'adoption de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023, l'expérimentation a été prolongée jusqu'à l'autorisation et la disponibilité d'un médicament à base de cannabis, et au plus tard jusqu'au 31 décembre 2024. Pendant cette période, les frais liés aux médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation seront couverts par l'Assurance maladie, sur la base d'un montant fixé par arrêté. Des textes d'application sont en attente de publication.

Voici le questionnaire pour participer à l'expérimentation (disponible sur le site du service public) :

*« Dans quelles situations médicales l'usage du cannabis thérapeutique est-il autorisé ?*

L'usage du cannabis est autorisé dans les situations suivantes :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles
- Certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anti-cancéreux
- Situations palliatives
- Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

### *À quelles conditions est prescrit le cannabis thérapeutique ?*

Les médicaments contenant du cannabis sont prescrits en cas de :

- Soulagement insuffisant
- Ou d'une mauvaise tolérance des thérapies accessibles, qu'elles soient ou non médicamenteuses.

### *Quelle est la procédure pour obtenir du cannabis thérapeutique ?*

Votre consentement est requis.

*Répondez aux questions successives et les réponses s'afficheront automatiquement*

Choisissez votre cas :

- Vous êtes suivi au sein d'une structure sélectionnée pour cette expérimentation
- Autre cas

À noter : La décision finale revient exclusivement au médecin de la structure sélectionnée pour cette expérimentation.

### *Quelles sont les formes pharmaceutiques des médicaments à base de cannabis ?*

Les médicaments à base de cannabis peuvent être prescrits sous 2 formes pharmaceutiques :

- Inhalation par vaporisation (fleurs séchées)
- Orale (huile, comprimé contenant du THC et du CBD)

Ces 2 formes pharmaceutiques contiennent du THC et du CBD.

Rappel : L'usage de drogues au volant est sanctionné.

### *Comment est délivrée et renouvelée l'ordonnance pour le cannabis thérapeutique ?*

En cas d'accord, une ordonnance est délivrée pour une prescription de 28 jours maximum par les professionnels de santé des structures sélectionnées pour cette expérimentation.

Par la suite, l'ordonnance peut être délivrée par le médecin que vous aurez choisi, sous réserve de son accord et de sa formation au préalable.

Une fois cette ordonnance délivrée, vous la présentez :

- Soit dans la pharmacie de la structure de référence où votre inclusion a eu lieu
- Soit dans la pharmacie de ville que vous aurez choisie, sous réserve de son accord et de la formation au préalable de plusieurs de ses pharmaciens.

La 1<sup>ère</sup> délivrance peut tout à fait être réalisée par la pharmacie de ville que vous avez désignée.

Le renouvellement de l'ordonnance doit se faire au maximum tous les 28 jours.

### *Quel est coût des médicaments à base de cannabis ?*

Ces médicaments sont gratuits. »

Voici la liste des spécialités à l'étude dans le 3<sup>ème</sup> volet de cette étude (2024) :

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration	Conditionnement	Dispositif d'administration	Nom du fournisseur	Nom de l'exploitant
Solution orale (huile)	LGP Classic 1/20	CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC 0,01% THC m/v	Flacon de 15ml Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	Little Green Pharma	Intsel Chimos
Solution orale (huile)	CBD 50 LGP Classic	CBD Dominant	50mg/ml CBD - < 0,2mg/ml THC < 0,1% THC m/v	Flacon de 50ml	Pipette de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	Little Green Pharma	Intsel Chimos
Solution orale (huile)	Naxiva-Panaxir T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml 2,5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	Panaxia	Neuraxpharm France
Solution orale (huile)	Naxiva-Panaxir T25C0	THC Dominant	25mg/ml THC - 0mg/ml CBD 2,5% THC m/v	Flacon de 30ml	Seringue doseuse de 1ml graduée de 0,01ml en 0,01ml	Panaxia	Neuraxpharm France
Fleurs séchées	Aurora 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	Aurora	Ethypharm
Fleurs séchées	Aurora 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	Aurora	Ethypharm
Fleurs séchées	Aurora 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1% CBD	Flacon de 10g	Dispositif de vaporisation pour inhalation Storz&Bickel	Aurora	Ethypharm

**Figure 3 : Liste des spécialités à l'étude dans le 3<sup>ème</sup> volet de l'expérimentation du cannabis thérapeutique**

## 2. EX. DE L'EPIDYOLEX®(18,19)

L'Epidyolex, sous forme de solution buvable, est pour le moment le seul médicament à base de CBD disponible sur le marché français et pris en charge par la CPAM à 65% depuis décembre 2022 (accordé en décembre 2022, mis en place au 1<sup>er</sup> janvier 2023).

L'Epidyolex® a obtenu un SMR (Service Médical Rendu) important pour son utilisation dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet. Cependant, l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) a été évaluée comme mineure (ASMR IV) dans ces indications.

En revanche, pour les crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), l'évaluation du SMR a montré un bénéfice modéré uniquement chez les patients ayant une épilepsie pharmacorésistante. L'ASMR pour cette indication a été jugée inexistante.

Il a d'abord été accessible en France dans le cadre d'une ATU nominative (Autorisation temporaire d'utilisation). Ce mécanisme permettait de traiter des patients atteints de syndromes épileptiques rares (Dravet et Lennox-Gastaut) en attente de son AMM européenne.

Il a ensuite obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 19 septembre 2019 pour le traitement de ces syndromes.

Après la fin de l'ATU, Epidyolex a été placé sous le régime d'Accès Compassionnel (ACC) en attendant la finalisation des démarches pour son remboursement et son inscription au droit commun. Cela a permis de maintenir l'accès pour les patients dans un cadre réglementé avant d'être pleinement commercialisé dans le cadre de son AMM.

La HAS a autorisé son accès pour les indications suivantes :

- Le traitement de l'épilepsie chez les enfants de 2 ans et plus atteints de convulsions associées au SLG ou au SD, en association au clobazam.
- Le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (maladie rare caractérisée par l'apparition de tuméfactions fibreuses affectant le plus souvent la peau et le cerveau) chez les patients de 2 ans et plus, après échec des traitements disponibles.

Parmi ses effets secondaires possibles, on trouve la somnolence, la diarrhée, la perte d'appétit, les infections des voies respiratoires supérieures, la fatigue et les troubles du sommeil. Les patients peuvent également éprouver des symptômes liés à une altération de la fonction hépatique, comme des nausées, des douleurs abdominales, ou un ictère, ce qui nécessite un suivi régulier de la fonction hépatique. Il est aussi possible d'observer une augmentation des enzymes hépatiques, signe d'atteinte du foie.

Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes, car le cannabidiol peut passer dans le lait maternel et affecter le fœtus. Les patients ayant des antécédents de troubles hépatiques graves (insuffisance hépatique sévère) doivent éviter ce médicament ou, en cas d'usage nécessaire, la dose doit être soigneusement ajustée.

Une surveillance régulière de la fonction hépatique est nécessaire, et le dosage doit être ajusté en cas d'insuffisance hépatique. De plus, il est recommandé de commencer le traitement avec une faible dose, puis de l'augmenter progressivement selon la tolérance du patient.

Il est soumis à une prescription restreinte en France. Aujourd'hui, seuls les médecins spécialisés en neurologie ou neuropédiatrie sont autorisés à le prescrire, conformément à son cadre réglementaire.

Il est important de souligner que les patients épileptiques sont vivement déconseillés d'utiliser des produits contenant du CBD qui ne sont pas vendus légalement.

### c. Différentes formes galéniques du CBD et intérêts de ces formes(20)

Diverses formes de CBD offrent une multitude d'options pour les consommateurs, allant des huiles aux gélules en passant les compléments alimentaires, les cosmétiques, les tisanes etc.

Certains produits à base de CBD peuvent être ingérés directement ou mélangés aux aliments, être utilisés seul ou associé à des vecteurs pour une consommation pratique et des effets synergiques.

Cette diversité de formes a été faite pour répondre aux besoins pratiques des consommateurs tout en respectant leurs préférences individuelles en matière de consommation.

#### ***L'huile de CBD***



L'huile de CBD est produite en infusant les fleurs de CBD dans une huile de chanvre, créant ainsi une huile concentrée en CBD, avec une teneur généralement comprise entre 5 % et 40 %.

Ces huiles sont très appréciées en raison de leur polyvalence, pouvant être consommées de différentes manières : directement sous la langue, mélangées à des aliments ou des boissons, ou encore appliquées par massage sur la peau, entre autres.

L'un des principaux avantages de la consommation d'huile de CBD réside dans son absorption rapide par l'organisme. Lorsqu'elle est ingérée sous la langue, le CBD est directement absorbé par les muqueuses buccales et passe immédiatement dans la circulation sanguine, évitant ainsi le processus de digestion et réduisant les pertes dues à la métabolisation, le tout visant à augmenter sa biodisponibilité. Cela permet de ressentir les effets du CBD plus rapidement par rapport à d'autres modes de consommation.

De plus, l'administration du CBD par voie sublinguale offre une flexibilité accrue en termes de dosage, car il est possible d'ajuster facilement la quantité en fonction des besoins individuels, en goutte à goutte.

Cependant, l'huile de CBD présente également des inconvénients. Certaines personnes trouvent son goût désagréable, et sa consommation nécessite un dosage précis, ce qui peut être complexe pour les débutants.

**Indications :** Gestion du stress-anxiété, troubles du sommeil, douleurs légères

**Exemples de marques :** Granions CBD anti-stress®, Weasy®, Synergia D-Stress SOMMEIL®, Eutra CBD®, Khalice huile CBD®

***Les gélules, capsules ou gommes de CBD***

Les gélules de CBD offrent une autre modalité de consommation du CBD. Elles renferment une dose précise de CBD allant 10 à 25 mg par gélule en général, souvent sous forme d'isolat de CBD ou de poudre de CBD mélangée à une huile de chanvre.

Elles se consomment facilement et peuvent être prises à tout moment de la journée.

L'un des principaux atouts de ces formes de CBD réside dans leur praticité. Elles ne nécessitent aucun dosage, sont discrètes et peuvent aisément s'intégrer à une routine quotidienne.

Par ailleurs, contrairement à l'huile de CBD, elles sont insipides (sauf les gommes), ce qui représente un avantage considérable pour ceux qui ne tolèrent pas le goût de l'huile.

Cependant, elles présentent un inconvénient majeur lié à leur mode d'absorption. Après ingestion, elles doivent obligatoirement passer par le système digestif avant d'atteindre la circulation sanguine, ce qui entraîne une perte de quantité de CBD due au processus digestif et à la métabolisation.

Indications : Action prolongée pour le stress, sommeil et douleurs chroniques

Exemples de marques : Arkorelax CBD® (Arkopharma), Granions CBD anti-stress®, Granions CBD sommeil®.

### **Spray au CBD**



Le spray au CBD présente souvent une composition similaire à celle de l'huile de CBD, mais il se présente sous la forme pratique d'un flacon pulvérisateur.

Il est également souvent disponible dans des concentrations différentes. Contrairement à l'huile de CBD, le dosage est déjà précalculé pour vous (1 pulvérisation = 5 à 10 mg de CBD classiquement pour les sprays buccaux), il suffit donc d'appuyer sur la buse de pulvérisation.

Il existe différents types de sprays au CBD pour répondre à divers besoins :

- Les sprays buccaux : les plus répandus, vaporisés dans la bouche, ces sprays permettent une absorption rapide du CBD par les muqueuses, produisant un effet sur l'ensemble du corps. Souvent aromatisés, ils sont faciles à utiliser et très discrets.
- Les sprays topiques : contrairement aux sprays buccaux, leur effet est limité à la zone d'application. Vaporiser sur la peau pour un effet apaisant localisé.

En résumé, les sprays au CBD sont plus faciles à utiliser que l'huile, offrent un dosage simplifié, mais sont moins polyvalents en termes d'utilisation. Ils agissent également rapidement, tout comme l'huile de CBD.

Indications : Stress ou anxiété aigüe, troubles légers du sommeil, douleur aigüe, relaxation



Exemples de marques : Nature & Découvertes®, PharmaHemp®, Alpinol CBD spray®

### **Les topiques**



Les topiques en tout genre, tout comme les sprays topiques vus au-dessus, permettent de limiter l'action du CBD à une zone que l'on veut traiter. Ils n'ont donc pas de passage systémique, donc pas d'effet indésirables centraux.

Ils peuvent par conséquent être utilisés sans problème chez les personnes chez qu'il y aurait une interaction médicamenteuse en prenant le CBD par voie orale.

### Crème anti-ride

La crème au CBD est prisée pour ses multiples vertus, notamment en tant que solution anti-ride. Cette crème renferme divers composants, dont des antioxydants, qui jouent un rôle crucial dans la préservation de la jeunesse de la peau et la prévention des rides.

Parmi les principaux agents actifs, on la retrouve souvent associée à la vitamine C ou l'acide hyaluronique. La vitamine C stimule la production de collagène, assurant ainsi l'élasticité et la régénération des tissus cutanés. Associée au cannabidiol, la vitamine C forme un puissant antioxydant qui combat les substances nocives de l'organisme, comme les radicaux libres.

### Solution réparatrice

La crème au CBD offre une solution efficace pour traiter divers problèmes cutanés, notamment les peaux sujettes à l'acné. En régulant la production de sébum de manière significative, elle s'avère être un allié précieux dans la lutte contre les éruptions cutanées et les boutons indésirables. De ce fait, la crème au CBD favorise l'hydratation de la peau, améliore sa souplesse et renforce la fonction protectrice de la barrière hydrolipidique.

### Solution relaxante ++

La crème ou huile de massage au CBD est aussi prisée pour procurer une sensation de relaxation et de bien-être à ceux qui l'utilisent. Le cannabidiol peut donc influencer le système endocannabinoïde cutané, voire atteindre la circulation sanguine à travers le derme.



Selon le produit choisi et l'indication voulu, il est même possible de rafraîchir la zone traitée ou le produit utilisé pour optimiser l'effet sur la sensation de jambes lourdes par exemple, ou de réchauffer la zone ou le produit pour un effet décontractant lors d'une récupération sportive. Leur concentration en CBD est souvent dans les 3% quand elle est mentionnée.

### Solution anti-douleur, anti-inflammatoire +++

Le CBD est anti-inflammatoire car il est capable d'inhiber les mécanismes qui modulent la réponse inflammatoire de l'organisme après une blessure ou une maladie.

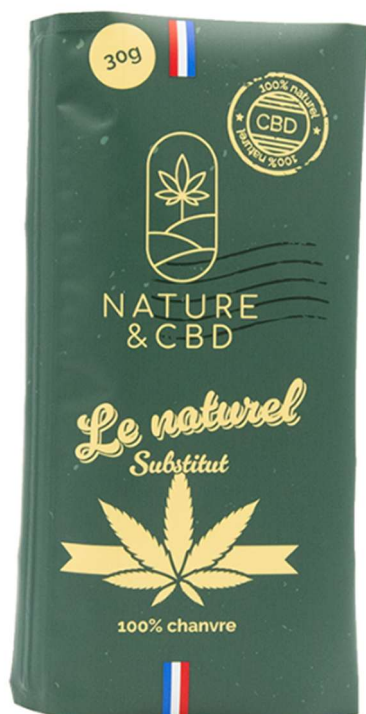
Outre sa capacité anti-inflammatoire, le CBD se caractérise également par ses propriétés analgésiques en agissant sur les récepteurs impliqués dans la nociception ou la perception de la douleur.

La recherche scientifique a décrit l'utilisation du CBD comme anti-inflammatoire pour les articulations, ce qui peut être bénéfique pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose. En outre, il peut aider à soulager l'inflammation de la peau, ce qui fait du CBD un très bon traitement pour le psoriasis et l'eczéma.

Il suffit d'appliquer la crème ou le gel ou le roll-on sur la zone douloureuse ou inflammée et de masser circulairement pour une bonne pénétration afin de ressentir un soulagement accru. Leur concentration en CBD est souvent dans les 3% quand elle est mentionnée.

Exemples de marques : Boiron CBD Crème Gel®, Forté Flex crème de massage CBD®, Arkoflex Chondro-aid flash®, Cooper Arnican massage CBD®, Phytorelax®, Alpinol®

### ***CBD en infusion***



Que ce soit en tisane ou directement la sommité fleurie, le CBD est souvent consommé en infusion pour ses effets relaxants, sans entraîner de psycho activité. Il peut aider à réduire le stress et l'anxiété, favoriser un sommeil réparateur et soulager la douleur et l'inflammation.

Cependant, il est important de noter que la biodisponibilité du CBD dépend de la méthode de consommation. Dans une infusion, le CBD se lie aux graisses, ce qui peut potentiellement améliorer son absorption par le corps. C'est pourquoi de nombreuses personnes choisissent d'ajouter du lait ou un autre lipide à leur infusion. On retrouve en général, entre 1 à 20 mg de CBD par infusion.

Exemples de marques : Nature & CBD®, Chill Tea®, Greenowl®, Hemeka®

## C- STATISTIQUE ET ANALYSE DU MARCHÉ

### a. Statistiques de consommation du CBD(21)

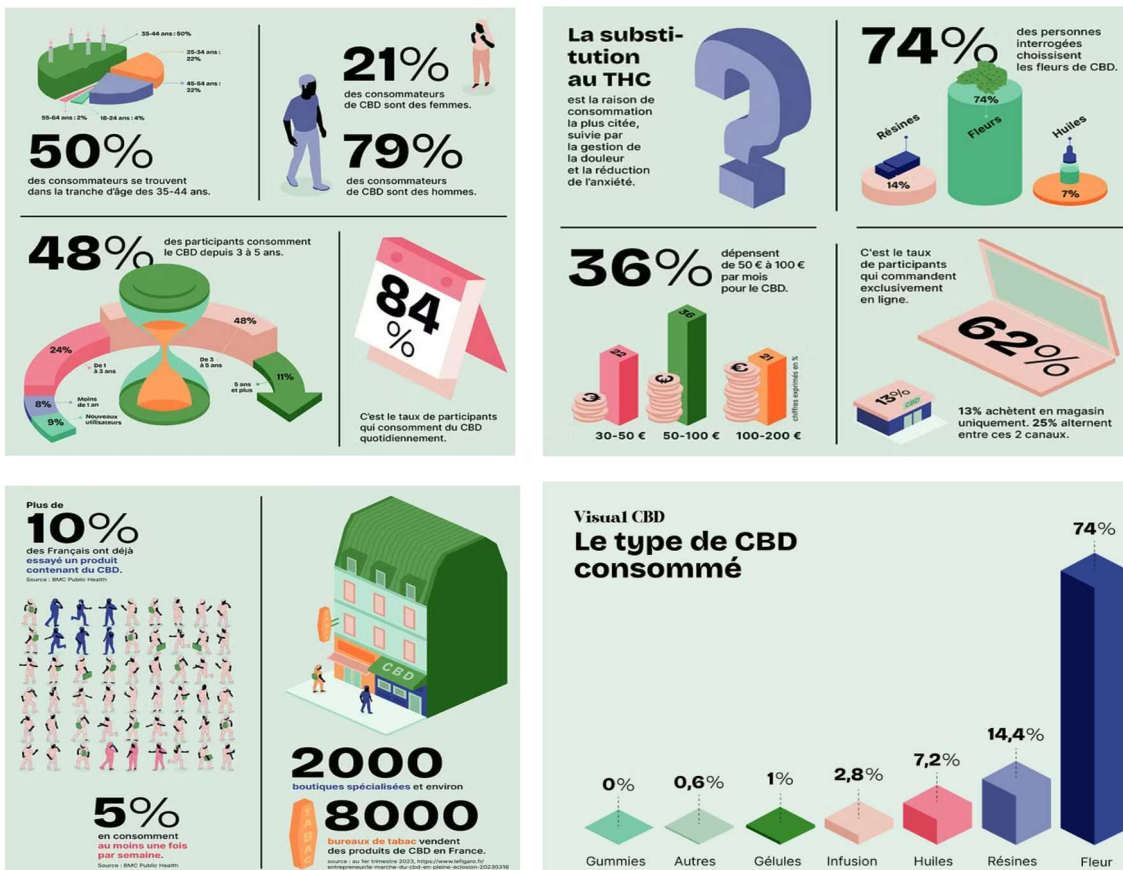
Dans cette partie, je me suis basé sur une enquête transversale menée sur Facebook, impliquant plusieurs groupes de consommateurs de CBD. Le sondage s'est étalé sur plusieurs jours, prenant fin le 25 décembre 2023. Au total, 1 991 membres de ces groupes ont partagé leurs préférences, habitudes et expériences liées au CBD.

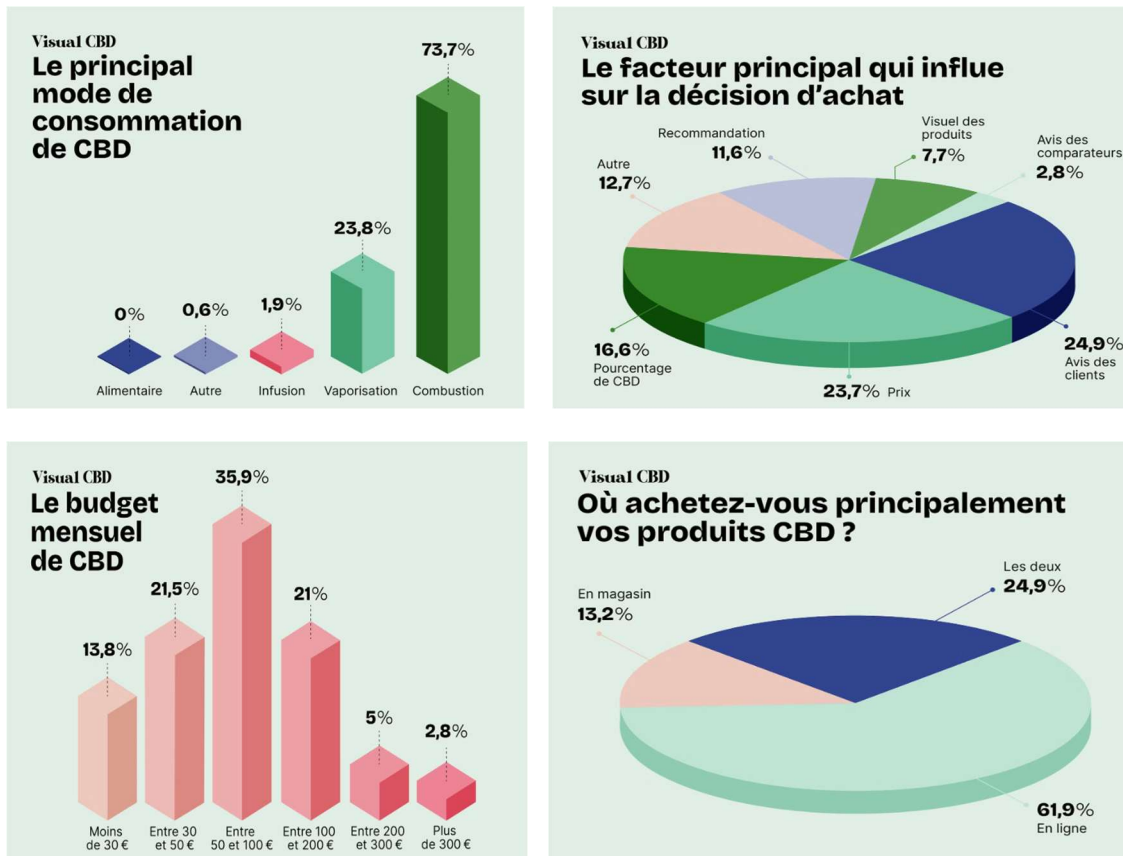
Cette étude a permis de mettre en lumière les caractéristiques et les préférences distinctes des consommateurs de CBD. Elle nous offre un aperçu de l'identité de ces utilisateurs, notamment en termes de genre, d'âge et d'expérience dans la consommation de CBD. De plus, elle nous éclaire sur la manière dont leurs choix de produits, leurs motivations et leurs habitudes d'achat contribuent à façonner le paysage actuel du CBD.

Voici les résultats :

- 1- 21 % des consommateurs de CBD sont des femmes et 79% sont des hommes : le CBD est consommé par tous mais attire d'avantage les hommes !
- 2- La majorité des consommateurs se trouve dans la tranche d'âge des 35-44 ans : cette tendance dominante suggère que le CBD est particulièrement prisé par les adultes en plein milieu de leur vie professionnelle, probablement à la recherche de solutions naturelles pour gérer le stress ou améliorer leur bien-être, alors que les tranches d'âge extrême sont moins soucieuses de ces problèmes.
- 3- Près de la moitié des participants utilisent le CBD depuis 3 à 5 ans : cela tend à penser que les utilisateurs de CBD sont des utilisateurs expérimentés chez qui le CBD a fait ses preuves et s'est intégré à leurs habitudes de vie. La deuxième tranche représentée avec presque ¼ des participants, sont ceux qui l'utilise depuis 1 à 3 ans, ils passent de la période d'expérimentation initiale à la période d'intégration du CBD à leur quotidien, ce qui conforte l'idée que les utilisateurs de CBD l'essaient et finissent par l'adopter. Cette donnée analytique est signe d'efficacité du produit.
- 4- 84 % des consommateurs de CBD l'utilise quotidiennement : cette donnée montre clairement le besoin des consommateurs d'intégrer le CBD à leur routine pour faire face aux problématiques quotidiennes de stress, d'anxiété, de douleurs.
- 5- La substitution au THC est la raison de consommation la plus citée, suivie par la gestion de la douleur et la réduction de l'anxiété : cela montre que le CBD a l'air d'être un outil efficace dans la substitution au THC sans les effets psychoactifs de ce dernier, mais également une vraie alternative dans la gestion de la douleur et du stress.

- 6- Les fleurs de CBD sont de loin les plus populaires, choisies par 74% des personnes interrogées : c'est une donnée logique quand on voit que la principale utilisation est pour la substitution au THC d'anciens fumeurs de cannabis. Les gummies ne sont pas représentées, certainement car le produit n'est pas encore bien connu du grand public. L'huile arrive en 3<sup>ème</sup> position.
- 7- Logiquement le principal mode de consommation est la combustion à 73,2% du fait de la principale utilisation. La vaporisation qui est un mode de consommation plus sain gagne en popularité.
- 8- Les deux plus gros facteurs influençant l'achat, avec environ 50%, sont les avis sur le produit et son prix : cela signifie l'importance de la qualité du produit pour le consommateur avec les retours des autres clients, mais également que le prix est important. Un bon rapport qualité/prix est important pour le consommateur.
- 9- Le budget mensuel des consommateurs pour la majorité 36% est 50-100 euros : signe d'un usage régulier
- 10- Enfin pour 61,9% du marché les achats se font en ligne : ce chiffre montre qu'il est peut-être plus commode pour le consommateur de faire ce type d'achat, pour le moment, de son domicile à l'abri des regards. Il signifie aussi le fait que le web offre un panel de variétés beaucoup plus important.





**Figure 4 : Statistiques de consommation du CBD**

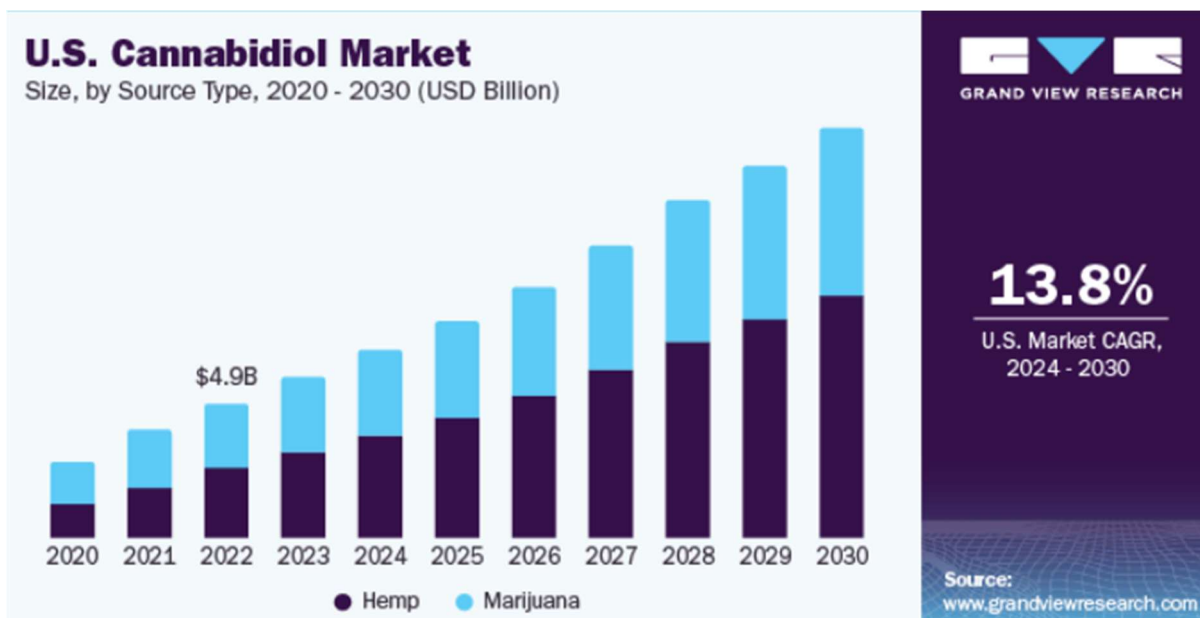
## b. Analyse du marché mondial du CBD(22)

### 1- Taille et tendances du marché

En 2023, le marché mondial du cannabidiol était évalué à 7,71 milliards de dollars et devrait enregistrer un taux de croissance annuel composé (TCAC= taux de rendement d'un placement sur une période de placement) de 13,8% de 2024 à 2030.

Cette croissance est stimulée par la légalisation croissante des produits à base de chanvre. Les entreprises ont diversifié leur offre en développant une gamme étendue de produits à base de cannabidiol, tels que des comestibles, des topiques et des boissons, afin de répondre à la demande des consommateurs.

L'émergence du commerce en ligne a permis à ces entreprises d'atteindre un public plus large et d'augmenter leurs ventes numériques, ce qui a contribué positivement aux projections de croissance de l'industrie du CBD.



*Figure 5 : Taille et tendance du marché de l'industrie du CBD*

L'intérêt croissant pour les bénéfices potentiels du cannabidiol pour la santé a entraîné une augmentation des investissements dans la recherche et le développement pour mieux comprendre ses effets et créer de nouveaux produits. Cette dynamique a rendu le marché du cannabidiol (CBD) de plus en plus concurrentiel, avec un nombre croissant d'entreprises proposant des produits similaires, renforçant ainsi la taille du marché mondial du CBD.

La reconnaissance croissante des avantages thérapeutiques du CBD, tels que la gestion de l'anxiété, des douleurs et des troubles du sommeil, a incité les consommateurs à acheter ces produits malgré leur coût élevé.

En conséquence, les détaillants se concentrent désormais sur la vente d'articles à base de cannabis, qui offrent des marges bénéficiaires plus élevées. La demande de CBD pour la santé et le bien-être constitue le principal moteur de croissance du marché, tandis que l'acceptation et l'utilisation croissantes de ces produits en raison des approbations gouvernementales devraient stimuler la production et les ventes.

Par ailleurs, l'huile de CBD gagne en popularité en tant qu'ingrédient dans les produits de soin de la peau pour traiter l'acné et les rides. Des enseignes comme Sephora ont récemment élargi leur offre avec une gamme de produits de soin de la peau au CBD et de nombreuses nouvelles entreprises investissent également dans le marché des produits cosmétiques infusés au CBD.

## 2- Concentration et caractéristiques du marché

En examinant les données de l'industrie du cannabidiol (CBD), nous avons constaté que le marché est en pleine croissance et que son expansion s'accélère. Cette tendance est alimentée par plusieurs facteurs, notamment l'accent accru mis sur la recherche et le développement (R&D) pour explorer les applications médicales du cannabis, la demande croissante de produits CBD pour leurs bienfaits sur la santé sans effets psychoactifs, et la popularité croissante des extraits de cannabis tels que les huiles et les teintures.

Par ailleurs, le marché du CBD présente un niveau modéré de la part des principaux acteurs. Grâce à ces opérations, les entreprises peuvent élargir leur gamme de produits, étendre leur présence géographique et consolider leur position sur le marché.

Par exemple, en mars 2022, Aurora Cannabis Inc. a annoncé l'acquisition de TerraFarma Inc., la société mère de Thrive Cannabis. Cette transaction visait à renforcer la position d'Aurora sur le marché canadien et à diversifier son portefeuille de produits.



Figure 6 : Concentration et caractéristiques du marché du CBD

L'essor de l'industrie mondiale du cannabidiol (CBD) est alimenté par l'adoption croissante de cadres réglementaires pour la culture et la commercialisation du cannabis dans de nombreux pays.

Par exemple, en août 2022, des modifications de la loi fédérale sur les stupéfiants ont ouvert la voie à l'utilisation médicale du cannabis. Cette évolution réglementaire témoigne d'une acceptation croissante et d'une sensibilisation accrue au CBD, principalement à des fins médicales, à l'échelle mondiale.

La légalisation du cannabis et des produits dérivés, ainsi que la popularité croissante des aliments infusés au CBD, progressent rapidement en raison des multiples bénéfices pour la santé associés au CBD. En conséquence, certains acteurs du marché étendent leur présence dans ces régions grâce à la légalisation.

### 3- Informations sur le type de source

En 2023, le segment du chanvre a représenté la part prépondérante du marché, contribuant à hauteur de 55,7% du chiffre d'affaires total. Ce secteur devrait afficher la croissance la plus soutenue, principalement en raison de la demande croissante du secteur pharmaceutique et de la prise de conscience accrue des consommateurs quant aux bienfaits pour la santé associés au chanvre.



La légalisation du cannabis à des fins médicales et l'augmentation du revenu disponible des consommateurs devraient également stimuler la demande de cannabidiol dans le secteur pharmaceutique.

La forte demande de produits à base de CBD englobe une variété de produits tels que les huiles, les teintures, les concentrés, les capsules, ainsi que les solutions topiques telles que les pommades, les baumes à lèvres et les lotions.

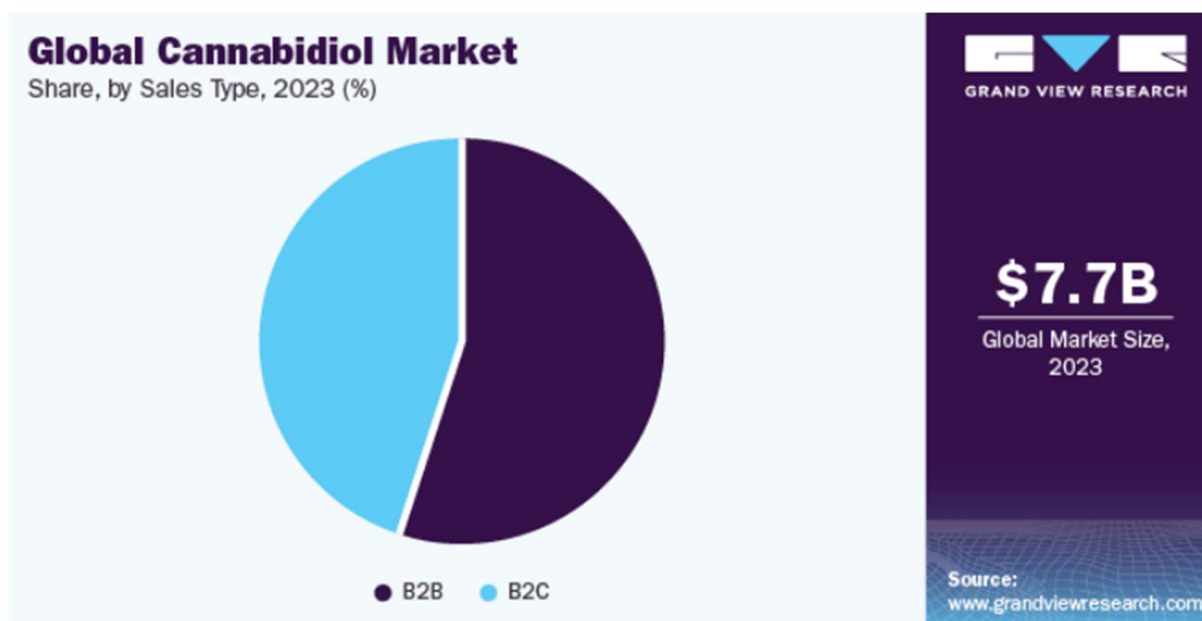
En outre, les produits comestibles tels que les produits de boulangerie, le café, le chocolat, la gomme à mâcher et les bonbons connaissent une popularité croissante sur le marché.

#### 4- Informations sur le type de vente

En 2023, le segment B2B (Business to business) a été le principal moteur du marché, représentant la part prédominante des revenus. Ce secteur devrait enregistrer le taux de croissance annuel composé (TCAC) le plus élevé au cours de la période de prévision.

Cette dynamique est alimentée par l'essor du nombre de grossistes proposant de l'huile de CBD et la demande croissante en tant que matière première.

De plus, la légalisation des produits à base de CBD dans divers pays a ouvert de nouvelles opportunités d'approvisionnement en raison de l'augmentation du nombre de consommateurs.



**Figure 7 :** Types de vente du CBD

Le sous-segment des pharmacies dans le secteur B2C (Business to consumer) devrait enregistrer une croissance notable au cours de la période de prévision. Cette expansion découle de la multiplication des partenariats entre les entreprises et les pharmacies de détail, visant à renforcer leur visibilité et à créer des espaces dédiés à la clientèle pour l'achat de produits à base de CBD.

De plus, le marché offre de nombreuses opportunités aux acteurs du secteur, alimentées par l'augmentation du nombre de pharmacies qui se fournissent en produits CBD, la formation de partenariats exclusifs et la préférence croissante des patients pour le CBD comme option thérapeutique.

## 5- Informations sur l'utilisation finale

Dans le secteur B2B, le segment des produits pharmaceutiques a dominé le marché en termes de revenus en 2023 et devrait afficher une croissance significative au cours de la période de prévision. Cette expansion est alimentée par le nombre croissant d'essais cliniques visant à évaluer les effets du CBD sur divers problèmes de santé, ce qui devrait stimuler la demande de ces produits.

De plus, de nombreuses entreprises achètent de l'huile de CBD en gros pour produire des produits infusés au CBD, largement utilisés par les consommateurs comme alternative pour la gestion de la douleur et du stress, contribuant ainsi à l'augmentation du segment B2C.

Par conséquent, ces produits devraient connaître une phase de croissance sur le marché. Le segment pharmaceutique devrait enregistrer la croissance la plus rapide au cours de la période de prévision, notamment en raison de la transformation du cannabidiol, autrefois considéré comme un remède à base de plantes, en médicaments sur ordonnance. Cette transition devrait stimuler la croissance du marché dans ce segment.

## 6- Amérique du Nord, leader mondial

En 2023, l'Amérique du Nord a consolidé sa position dominante sur le marché du cannabidiol, représentant 87,4% du chiffre d'affaires total. Cette région devrait maintenir une croissance significative dans le secteur du CBD, soutenue par divers facteurs, notamment un grand nombre de personnes axées sur leur bien-être, une acceptation croissante des produits à base de CBD, la présence d'importants fabricants et l'approbation du Farm Bill américain en 2020.

Ce dernier est un texte de loi publié tous les cinq ans par le Congrès américain, couvrant diverses stratégies liées à l'agriculture sur les plans économique, social et scientifique. L'Amérique du Nord est considérée comme pionnière dans le domaine du cannabis et de ses dérivés, dont le cannabidiol, bénéficiant du plus grand nombre d'entreprises de CBD et d'une législation favorable à l'utilisation des produits dérivés du cannabis.

De plus, la sensibilisation croissante des citoyens américains aux multiples avantages associés au cannabidiol continue de stimuler le marché du CBD aux États-Unis.





*Figure 8 : Prédominance du marché du CBD*

L'Europe devrait enregistrer la croissance la plus rapide dans le secteur du CBD au cours de la période de prévision. Cette accélération est attribuée à une sensibilisation croissante des consommateurs aux bienfaits pour la santé, à la facilité d'accès et aux prix abordables de l'huile de CBD, notamment au Royaume-Uni et dans d'autres pays européens.

L'Asie-Pacifique devrait également connaître une croissance significative, principalement grâce à l'établissement d'installations de production de chanvre, notamment en Chine. Cette dernière, premier producteur de chanvre en Asie, représente près de la moitié de la production mondiale. Avec presque 90% de ses exportations principalement dirigées vers les États-Unis, l'Allemagne, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et le Japon.

De plus elle a commencé à cultiver du chanvre dans trois provinces pour l'extraction du CBD. Les nouvelles politiques gouvernementales favorisant l'industrie, les coûts de production de CBD bas et l'infrastructure ainsi que l'expertise de fabrication à grande échelle devraient créer une forte concurrence pour les entreprises de chanvre basées aux États-Unis, au Canada et dans l'Union européenne, en fournissant des approvisionnements en CBD à moindre coût.

### c. CBD : les indications responsables d'un engouement en France(23,24)

Le CBD et d'autres extraits de la plante de chanvre sont devenus populaires en France en raison de leur réponse naturelle et pertinente à trois grands problèmes de santé publique :

- Le manque de sommeil

Les autorités sanitaires françaises soulignent régulièrement les conséquences du manque de sommeil, avec une réduction significative de la durée du sommeil au fil des années à 6h32/nuit donc bien en dessous des 8h recommandées par les professionnels de santé.

Cela est non sans conséquences sur la santé et peut entraîner des troubles de l'humeur, une asthénie chronique, des céphalées, de l'hypersomnie etc...

De plus le manque de sommeil est, sur la durée, un facteur de risque de développer des pathologies cardiaques ou métabolique comme le DT2.

Le CBD pourrait agir en se liant aux récepteurs du système endocannabinoïde entre autres, et favoriserait ainsi un endormissement rapide en atténuant les symptômes des troubles du sommeil, tels que la verbalisation nocturne, les spasmes musculaires et les réveils intempestifs.

- Le stress / l'anxiété

Un sondage réalisé par OpinionWay révèle que 9 Français sur 10 se considèrent stressés (avec différents niveaux de stress), avec une majorité affirmant être stressés de façon quasi permanente. Le CBD offre une réponse à cette préoccupation en réduisant le stress et ses conséquences néfastes, notamment les problèmes de sommeil, les troubles du comportement comme la nervosité et l'irritabilité, ainsi que les répercussions sur la vie familiale et de couple.

- L'addiction aux opioïdes - douleur

Selon l'ANSM, la prescription d'opioïdes en France notamment dans la prise en charge de la douleur a considérablement augmenté au cours des dernières années (+150% en 10ans) entraînant une hausse alarmante des hospitalisations et des décès liés à la surconsommation de ces médicaments. Selon les chiffres de la CPAM, au moins un Français meurt toutes les 42h d'une surconsommation aux opioïdes.

Le CBD offre une alternative naturelle et plus sûre que les opioïdes pour la gestion de la douleur musculaire, articulaire et digestive, avec des recherches en cours pour valider cette utilisation sous l'égide du ministère de la Santé.

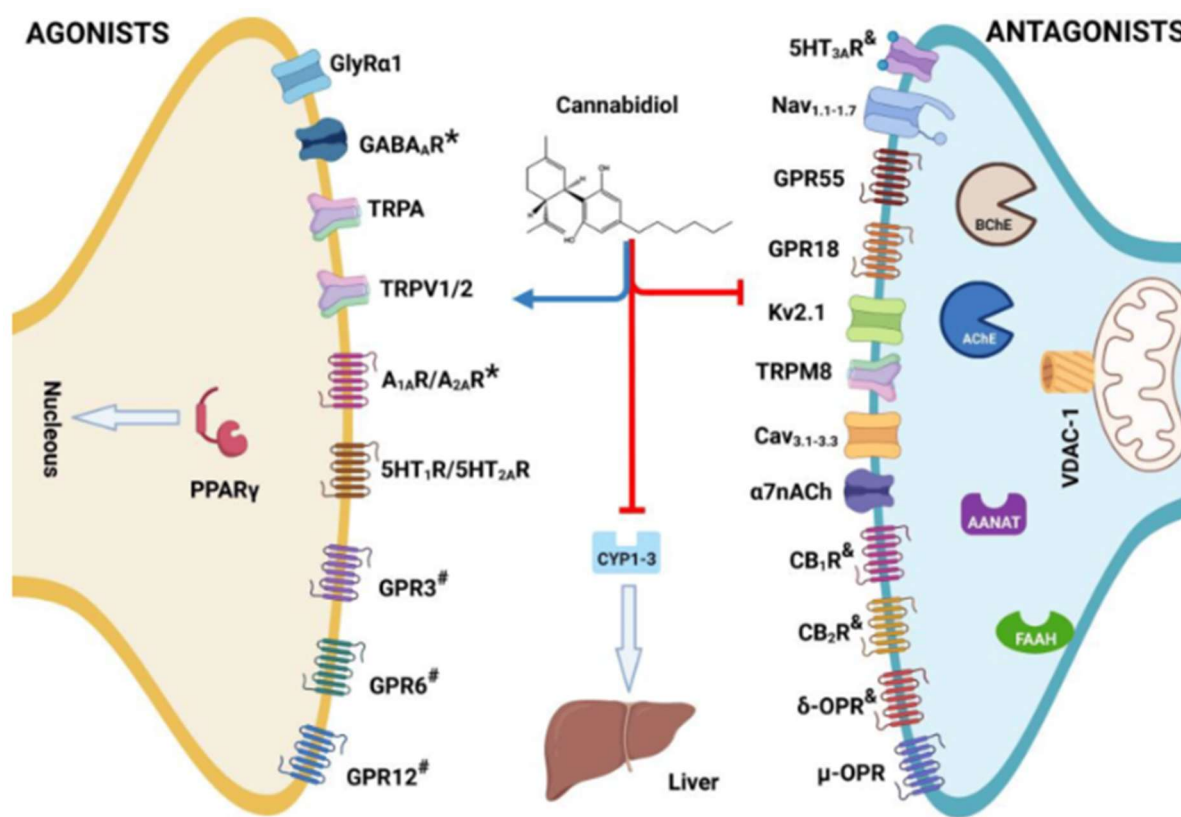
## PARTIE II : EST-CE UNE ALTERNATIVE EFFICACE ?

### A- PHARMACOLOGIE

Cibles biologiques	Type de récepteur-enzyme	Action du CBD	Effets et implications
Récepteurs CB1, CB2	RCPG (protéine Gi)	Modulateur allostérique négatif (NAM), faible affinité (CB1 Ki = 4.35 µM, CB2 Ki = 2.86 µM)	Réduit l'efficacité des agonistes (Δ9-THC, endocannabinoïdes), atténuant les effets psychoactifs du Δ9-THC.
Récepteurs sérotonine	RCPG (5HT1AR, 5HT2AR) et ionotropes (5HT3R)	Agoniste faible 5HT1AR, antagoniste partiel 5HT2AR, NAM des 5HT3Rs	Effets anxiolytiques, antiémétiques (5HT1AR), régulation de l'humeur (5HT2AR), et modulation des réflexes vomitifs (5HT3R).

Cibles biologiques	Type de récepteur-enzyme	Action du CBD	Effets et implications
Récepteurs adénosine	RCPG (A1, A2A)	Agoniste du récepteur A1, antagoniste A2A	Réduction des arythmies cardiaques (A1), modulation de l'inflammation et de la vasodilatation (A2A).
Récepteurs opioïdes	$\mu$ , $\delta$ et $\kappa$	Modulateur allostérique négatif (NAM)	Réduction de l'activité des récepteurs, modulant l'analgésie et d'autres effets opioïdiques.
GPR55	RCPG	Antagoniste	Implication dans la régulation de la douleur, des troubles métaboliques et du remodelage osseux.
GPR18	RCPG	Antagoniste	Inhibe les effets de la N-arachidonoyl glycine et $\Delta$ 9-THC, impliqué dans la douleur, le glaucome et le cancer.
GPR3, GPR6, GPR12	RCPG	Agoniste inverse	Régule la neurogenèse, les douleurs neuropathiques et les troubles émotionnels.
GlyR (récepteurs glycine)	Ionotropes	PAM à faible concentration, activation directe à forte concentration	Effets analgésiques en renforçant la neurotransmission inhibitrice.
GABA-A-Rs	Ionotropes	PAM, interagit principalement avec la sous-unité $\beta$	Effets anxiolytiques et anticonvulsivants via une réduction de l'activité neuronale.
nAChR ( $\alpha$ 7)	Ionotropes	NAM	Réduction des transmissions cholinergiques, impliqué dans la cognition et les troubles neurodégénératifs.
Canaux Nav (sodium)	Ionotropes	Inhibiteur	Réduction de l'excitabilité neuronale, efficacité dans les épilepsies réfractaires.
VGCC (canaux calcium)	Ionotropes	Inhibiteur	Modulation de l'excitabilité neuronale, impliqué dans l'épilepsie, le sommeil, la douleur.
TRP (V1, V2, V3, V4, A1)	Ionotropes (cations)	Agoniste partiel ou complet (TRPV1, V2, V3, A1), antagoniste faible (TRPV4)	Effets anti-inflammatoires, analgésiques et modulation de la nociception. Effet anxiolytique via TRPV1.
PPAR $\gamma$	Facteur nucléaire	Agoniste	Effets anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et métaboliques (régulation du glucose et des lipides).
FAAH	Enzyme	Inhibiteur modéré	Augmente la demi-vie de l'anandamide, réduisant la nociception, l'anxiété et la neuro-inflammation.
CYP450	Enzymes hépatiques	Inhibiteur	Prolonge la $\frac{1}{2}$ vie des médicaments métabolisés par ces enzymes, augmentant potentiellement leur toxicité ou efficacité.

**Tableau 1 : Résumé des interactions du CBD avec ses cibles moléculaires et leurs implications pharmacologiques.**



**Figure 9 : Cibles moléculaires et mécanismes d'action du CBD**

Le système endocannabinoïde se compose d'un réseau de récepteurs cannabinoïdes présents dans tout le corps, identifiés comme récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Le CBD cible de multiples récepteurs pharmacologiques mais a une très faible affinité pour le récepteur CB1 (CB1  $K_i = 4.35 \mu\text{M}$ ), ce qui explique qu'il ne mime pas et ne présente pas les effets psychoactifs du THC.

Le CBD exerce une action pléiotropique en agissant sur les récepteurs de la sérotonine (5HT1A), de la dopamine D2, les récepteurs GABA, les canaux TRP (transient receptor potential), ainsi que sur les systèmes glutamatergiques entre autres. Ces interactions peuvent expliquer certains de ses effets neurologiques et psychoactifs, tels que la sédation, la somnolence et les propriétés anticonvulsivantes. Ainsi, malgré l'absence d'effets psychoactifs comparables au THC, le CBD est psychoactif en raison de son action sur divers récepteurs cérébraux. (25)

La cartographie des cibles moléculaires du CBD et leurs conséquences cliniques font encore l'objet de nombreuses recherches scientifiques, un prérequis essentiel pour identifier les potentielles applications thérapeutiques de cette molécule. À titre indicatif, le nombre de publications scientifiques sur le CBD dans la base de données PubMed a presque quadruplé,

passant de 1 652 articles en 2017 à 6 519 actuellement, témoignant de l'engouement croissant pour cette plante et cette molécule, même au niveau de la communauté scientifique.

À ce jour, à l'exception de l'Epidyolex® qui dispose d'une AMM pour le traitement des crises convulsives associées à des formes rares d'épilepsie, il n'existe pas de données scientifiques concluantes démontrant un bénéfice thérapeutique du CBD sur d'autres critères.

Par conséquent, toutes autres allégations thérapeutiques attribuées au CBD restent spéculatives et ne peuvent être actuellement validées sans un rapport bénéfices/risques favorable.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour compléter le profil de sécurité et d'innocuité du CBD lors de prises répétées et/ou prolongées chez l'homme, y compris son potentiel d'abus. L'expérimentation sur le cannabis médical, débutée le 26 mars 2021 et toujours en cours, devrait apporter des réponses significatives à ces questions.

Le CBD est une molécule complexe et multicibles, capable d'exercer divers effets pharmacologiques en interagissant avec une variété de cibles moléculaires. Il peut agir comme agoniste, agoniste inverse ou antagoniste sur différents récepteurs, et également comme NAM ou PAM. En outre, le CBD influence plusieurs enzymes, tant neuro-enzymatiques qu'hépatiques.

Nous allons d'abord examiner l'action du CBD sur les récepteurs couplés aux protéines G, puis sur les récepteurs ionotropes, sur les facteurs nucléaires et enfin sur les neuro-enzymes et enzymes qui régulent les systèmes de neurotransmission et le métabolisme.

#### - **Récepteurs métabotropes couplés aux protéines G**

Les récepteurs cannabinoïdes CB<sub>1</sub>R et CB<sub>2</sub>R ont en commun pratiquement la moitié de leur structure moléculaire, les deux sont couplés à la protéine Gi, inhibiteur de l'adényl-cyclase. Néanmoins, ils se distinguent par leur spécificité, leur fonction, leur distribution, ainsi que leur mode d'expression cellulaire.

Le CB<sub>1</sub>R est principalement exprimé dans le cerveau, tandis que le CB<sub>2</sub>R se trouve surtout au niveau des cellules du SI, bien qu'il soit également faiblement présent dans la microglie et le SNC. Ces récepteurs jouent un rôle majeur dans les mécanismes d'action physiologiques des endocannabinoïdes et sont responsables des effets comportementaux du phytocannabinoïde Δ9-THC.

On observe que le CBD possède peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes (K<sub>i</sub> = 4.35 μM pour CB<sub>1</sub> et 2.86 pour CB<sub>2</sub>), mais qu'il peut néanmoins moduler certaines de leurs actions en agissant comme un NAM sur ces derniers, surtout le CB<sub>1</sub>R, réduisant par conséquent l'efficacité de leurs agonistes, tels que les cannabinoïdes synthétiques, les endocannabinoïdes (AEA et 2-AG), et surtout le Δ9-THC réduisant ainsi ses effets psychoactifs.(25,26)

Les récepteurs de la sérotonine sont divisés en sept familles (5HT<sub>1</sub>R à 5HT<sub>7</sub>R), regroupant un total de 14 récepteurs. Tous les récepteurs de la sérotonine, sauf 5HT<sub>3</sub>R, sont des récepteurs couplés aux protéines G à sept segments transmembranaires, qui exercent leurs effets en agissant via différentes enzymes de messagerie secondaire à travers l'activation de cette protéine G.

Largement exprimés dans le SNC, les récepteurs de la sérotonine peuvent être présents en plusieurs types au sein d'un même neurone. Ils participent à de nombreux processus physiologiques, tels que la thermorégulation, la respiration, la régulation du rythme circadien et la régulation du tonus vasculaire entre autres. Des études ont montré que le CBD interagit avec les récepteurs de la sérotonine, en particulier les 5HT<sub>1A</sub>R et 5HT<sub>2A</sub>R.(27)

Le récepteur 5HT<sub>1A</sub>R, présent à la fois en pré-synaptique et post-synaptique, exerce son effet via la protéine Gi pour inhiber l'adénylcyclase. Il a été démontré que le CBD agit comme un agoniste faible sur le récepteur humain 5HT<sub>1A</sub>R.

L'un des effets pharmacologiques les mieux établis du CBD est son action anxiolytique, car il induit une réponse anxiolytique sur une large plage de concentrations après s'être fixé sur 5HT<sub>1A</sub>R. Au niveau du noyau dorsal du raphé, dont la fonction la plus importante est la libération du NT sérotonine, le CBD agit comme un agoniste indirect de l'autorécepteur somatodendritique 5HT<sub>1A</sub>R, entraînant un effet antiémétique.(28)

Le CBD aurait également une action sédatrice, hypnotique, ainsi qu'un potentiel anti-addictif, notamment à la cocaïne et aux opiacés via son action sur ce récepteur.(29,30)

Bien que des études suggèrent que le CBD agit comme un agoniste direct des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, les recherches in vivo tendent à indiquer qu'il fonctionne davantage comme un modulateur allostérique positif (PAM), facilitant ainsi l'activation des 5-HT<sub>1A</sub>R.(31)

Le récepteur 5HT<sub>2A</sub>R est principalement retrouvé dans le cortex cérébral, le bulbe olfactif et les noyaux du tronc cérébral, en pré- et post-synaptique sur les terminaisons sérotoninergiques. Le CBD est un antagoniste partiel de ce récepteur.

L'adénosine exerce son effet sur quatre récepteurs couplés aux protéines G : A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> et A<sub>3</sub>, que l'on retrouve un peu partout dans le corps. En effet une fois fixée sur son R, l'adénosine entraîne diverses réponses telles que la vasodilatation, la douleur et l'inflammation. Le CBD est capable d'agoniser le récepteur A<sub>1</sub> cardiaque pour réduire voire supprimer les arythmies ventriculaires induites par une ischémie. A l'inverse c'est un antagoniste du récepteur A<sub>2A</sub>.(32)

Les récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ ) jouent un rôle clé dans divers processus physiopathologiques, tels que l'analgésie, la dépression respiratoire, les troubles psychiatriques, et sont également présents au niveau du système cardiovasculaire et immunitaire. Le CBD agit comme un NAM de ces récepteurs, favorisant la dissociation du ligand opioïde de son site de liaison et réduisant par conséquent l'activité de ces récepteurs.(33)

Le GPR55 est un récepteur souvent exprimé en association avec les CBRs dans le cerveau, le SNP, les cellules du SI et la microglie. Son rôle est important dans plusieurs processus tels que la fonction vasculaire, la coordination motrice, les troubles métaboliques, le remodelage osseux, la douleur et le cancer. Une fois activé par son ligand endogène le lysophosphatidylinositol (LPI), GPR55 peut recruter différentes protéines G selon le type de tissu ou de cellule dans lequel il se trouve. Le CBD agirait comme un antagoniste sur ce récepteur.(34)

Le GPR18, qui partage une faible similitude de séquence avec les récepteurs CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> et GPR55, a pour agoniste endogène la N-arachidonoyl glycine (NAGly). Il est présent dans divers

tissus, notamment la lymphe, le SNC, les poumons et les gonades où il participe à plusieurs processus tels que la spermatogenèse, la physiopathologie du cancer, le glaucome et la douleur. Le CBD agit comme un antagoniste de GPR18, inhibant les effets induits par NAGly et  $\Delta 9$ -THC.(35)

Les récepteurs GPR3, GPR6 et GPR12 présentent quant à eux une homologie de séquence avec les récepteurs CB1 et CB2. En effet, ce sont également des RCPGs agissant sur l'adényl-cyclase, que l'on retrouve au niveau des gonades, le cerveau, le tissu adipeux ou le cœur entre autres. Jouant tous les trois un rôle dans la neurogénèse et la formation des contacts synaptiques, le GPR3 lui, préviendrait de l'apoptose neuronale et participerait au développement des douleurs neuropathiques, des troubles émotionnels et de la perte de douleur sous morphinique.

Le GPR12, quant à lui, est associé à l'émotion, au comportement et à la mémoire. Le CBD agirait comme un agoniste inverse de ces 3 récepteurs, bien que sa réponse soit plus faible pour le GPR3. (36)

#### - **Récepteurs ionotropes**

Les GlyR sont des canaux ioniques chlorure ligand-dépendants, essentiels à la neurotransmission inhibitrice rapide. Présents principalement dans la moelle épinière et le tronc cérébral, ils jouent un rôle clé dans la locomotion, l'analyse sensorielle et la perception de la douleur.

Ce sont des protéines membranaires pentamériques constituées de quatre isoformes de sous-unités allant de  $\alpha 1$  à  $\alpha 4$ , et, d'une seule isoforme de sous-unité  $\beta$ . Des études ont montré que le CBD active directement les GlyR à de fortes concentrations, alors qu'à des concentrations  $\mu\text{M}$  il agit comme un PAM des GlyR.(37,38)

Les GABA-A-Rs sont eux aussi des canaux ioniques chlorure ligand-dépendants qui, à la suite d'une hyperpolarisation cellulaire sous l'action de GABA, entraînent une diminution immédiate de l'activité neuronale. Ils sont constitués de 19 sous-unités (6  $\alpha$ , 3  $\beta$ , 3  $\gamma$ , 3  $\rho$ , 1  $\delta$ , 1  $\epsilon$ , 1  $\pi$  et 1  $\theta$ ), générant ainsi une grande variété d'isoformes.

Le GABA-A-R possède plusieurs sites de liaison allostériques, ce qui rend ses interactions pharmacologiques extrêmement complexes. Des études sur les ovocytes de *Xenopus laevis* ont montré que le CBD pouvait augmenter l'activité des GABA-A-R de manière dose-dépendante, en se fixant principalement à la sous-unité  $\beta$ . En conclusion, le CBD agit comme un PAM des GABA-A-Rs à concentration  $\mu\text{M}$ , ce qui semble expliquer ses effets anxiolytiques et anticonvulsivants.(39)

Les récepteurs 5HT3 (5HT3Rs) sont les seuls récepteurs sérotoninergiques de type ionotropique impliqués dans la cascade de signalisation du CBD. Ces canaux cationiques ligand-dépendants sont présents à la fois dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP).

Dans le SNC, ils sont exprimés dans des régions impliquées dans l'intégration du réflexe vomitif, bradycardisant, hypotenseur, nociceptif, ainsi que dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété.

Au niveau du SNP, ils jouent un rôle dans la régulation des systèmes sensoriel et autonome. Des études ont suggéré que le CBD pourrait agir comme NAM des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, en particulier des sous-types 5-HT<sub>3A</sub>, selon des expériences menées sur des souris et des ovocytes d'amphibiens.(40)

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) sont composés de cinq sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ), formant différentes isoformes fonctionnelles, soit homopentamériques, soit hétéropentamériques.

Les récepteurs  $\alpha$ 7-nAChR, des canaux ioniques perméables au calcium (Ca<sup>2+</sup>), sont particulièrement présents dans le SNC où on les trouve à la fois en position pré- et post-synaptique dans des régions comme le cortex, le thalamus et l'hippocampe, où ils modulent la transmission synaptique, pouvant l'exciter ou l'inhiber. Les agonistes de l' $\alpha$ 7-nAChR ont des effets pro-cognitifs, et leur utilisation est étudiée pour traiter des maladies comme Alzheimer ou les troubles cognitifs liés à la schizophrénie.

Il a été démontré que le CBD inhibe les récepteurs  $\alpha$ 7-nAChR de façon dose-dépendante, réduisant ainsi les transmissions médiées par l'acétylcholine dans des tests in vitro sur des cellules rénales et dans des expériences de patch-clamp sur des tranches d'hippocampe de rat, agissant ainsi comme un NAM sur ce récepteur. (41)

Les gènes Nav jouent un rôle essentiel dans l'épilepsie humaine en codant pour des canaux ioniques transmembranaires, qui permettent le passage des ions sodium (Na<sup>+</sup>) le long de leur gradient électrochimique. Ces canaux s'ouvrent brièvement pour permettre l'entrée des ions Na<sup>+</sup> dans la cellule, puis se referment et s'inactivent très rapidement. Ce mécanisme génère des courants transitoires de sodium qui produisent les potentiels d'action dans les muscles cardiaques, squelettiques et les neurones.

Des mutations dans ces gènes peuvent entraîner une perte de fonction des canaux Nav, provoquant des syndromes épileptiques. Dans un modèle murin d'épilepsie avec mutations génétiques, le CBD a réduit la fréquence des crises. Il est également suggéré que certaines épilepsies réfractaires pourraient être liées à des mutations des canaux Nav, et le CBD a montré son efficacité contre ces crises résistantes aux traitements classiques.

Le CBD agit comme inhibiteur des canaux Nav à l'état de repos ou inactivé, suggérant qu'il n'interagit pas avec un site de liaison spécifique. In vitro, il a été démontré que le CBD n'a pas de spécificité pour les différents sous-types de canaux Nav (1.1 à 1.7).(42,43)

Les canaux calciques voltage-dépendants de type T (VGCC) forment une famille de canaux fortement exprimés dans les neurones, où ils jouent un rôle clé dans la modulation de l'excitabilité neuronale, mais ils sont présents également dans d'autres tissus comme le cœur. Ils sont impliqués dans la régulation de l'épilepsie, du sommeil et de la douleur, bien que les mécanismes exacts restent encore mal compris.

L'anandamide, un cannabinoïde endogène, a été identifié comme un inhibiteur naturel de ces canaux, via un mécanisme indépendant des récepteurs cannabinoïdes. Dans des études in vitro sur des cellules rénales embryonnaires exprimant des canaux VGCC, le CBD a été reconnu comme un inhibiteur des canaux CaV<sub>3.1</sub>, CaV<sub>3.2</sub> et CaV<sub>3.3</sub>, mesurés par la technique du patch-clamp.(44)



Le VDAC1 est un canal mitochondrial situé sur la membrane, il joue un rôle clé dans le contrôle du métabolisme cellulaire en régulant le transfert de métabolites entre le cytosol et les mitochondries. Le CBD est suggéré comme un antagoniste direct de ce canal, entraînant une modification de la concentration calcique cytosolique menant à la mort cellulaire, ce qui est associé à une forte réponse immunosuppressive et anticancéreuse.(45)

Les canaux TRP sont exprimés dans divers tissus et jouent un rôle crucial au niveau de la transmission nerveuse périphérique en répondant à divers stimuli. Ces stimuli peuvent être des contraintes mécaniques, des variations thermiques, de pH, de pression osmotique ou des molécules végétales, entraînant l'activation des récepteurs et le passage de cations tels que  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$  et  $Ca^{2+}$ .

Les canaux TRP sont regroupés en six familles : les canaux canoniques (TRPC), l'ankyrine (TRPA), la polycystine (TRPP), la mucolipine (TRPML), la mélastatine (TRPM) et la vanilloïde (TRPV). Parmi eux, six canaux (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 et TRPM8) sont sensibles aux cannabinoïdes, d'où leur classification comme récepteurs ionotropes des cannabinoïdes (CBR ionotropique). Ils interviennent tous les six dans des processus physiologiques clés, tels que l'immuno-régulation, la régulation de la libération de NT ainsi que la thermoception et nociception.(46)

Le TRPV1 est le plus étudié des canaux TRP, on a découvert qu'il était activé par un agoniste la capsaïcine, qui entraîne une désensibilisation des canaux et un effet analgésique au repos. À l'inverse il est désactivé par un antagoniste la capsazépine. Le CBD l'active complètement, mais de façon non puissante, son action sur TRPV1 entraîne des effets anxiolytiques, anti-hyperalgésiques et anti-inflammatoires sur les modèles animaux. Il agonise également le pouvoir phagocytaire de la microglie de façon concentration dépendante (de l'ordre du  $\mu M$ ) en mobilisant le  $Ca^{2+}$  via TRPV1 et TRPV2. (47)

TRPV2 partage 50% de similarité de séquence avec TRPV1 et présente une désensibilisation comparable, mais, contrairement à TRPV1, il n'est pas sensible à la capsaïcine et fonctionne comme un détecteur de chaleur. Il s'active à des températures supérieures à  $52^\circ C$  et est impliqué dans les douleurs chroniques et inflammatoires. Des études récentes suggèrent que le CBD pourrait activer TRPV2 en se liant à un petit espace hydrophobe situé entre les hélices S5 et S6 des sous-unités adjacentes, un site qui n'a pas été identifié dans d'autres canaux TRP.(48)

Le TRPV3 est également activé par la chaleur, dans une fourchette de températures allant de  $33$  à  $39^\circ C$ , et il est largement exprimé au niveau du cerveau, la peau, et la langue. Le CBD induirait une réponse presque similaire à celle de l'agoniste endogène du TRPV3 le carvacrol, en activant le canal puis en le désensibilisant par la suite. Toutefois, la réponse du CBD sur TRPV3 est moins intense que sur TRPV1 et TRPV2, en raison d'une différence de séquence au niveau du site de liaison du CBD.

Le TRPV4 quant à lui est activé sur des températures variant de  $25$  à  $34^\circ C$ , il est présent sur la peau où il joue un rôle important dans les fonctions barrières et la nociception. Le CBD a une réponse médiocre sur ce dernier par rapport aux trois canaux TRPV mentionnés précédemment.(49)

Le TRPA1 contrairement aux autres, s'active à basse température, en dessous de  $17^\circ C$ . On le retrouve au niveau du système nerveux périphérique, et provoque des réactions

d'hypersensibilité et d'hyperalgésie au froid, jouant ainsi un rôle clé dans la détection des stimuli inflammatoires et douloureux. Les isothiocyanates présents dans l'oignon, la moutarde et l'ail sont des agonistes naturels de TRPA1, mais il semble que le CBD soit un agoniste encore plus puissant. Des études menées sur des neurones du système nerveux parasympathique ont montré que le CBD, en se fixant sur TRPA1, entraîne une augmentation du calcium intracellulaire.(50)

TRPM8 s'active autour de 27°C et est exprimé au niveau de neurones sensoriels du système nerveux périphérique, où il joue un rôle dans le développement de la douleur neuropathique et de la migraine. Les agonistes de TRPM8, tels que l'iciline, l'eucalyptol et le menthol, activent le canal à différents sites. En revanche, le CBD agit comme un antagoniste, inhibant ainsi l'activité de TRPM8.(51)

#### - **Facteurs nucléaires PPAR $\gamma$**

Les facteurs nucléaires PPAR $\gamma$  que l'on retrouve dans le colon, le tissu adipeux et les macrophages, a pour rôle la régulation du métabolisme glucidique et stockage des acides gras. Les ligands endogènes entraînent un processus anti-inflammatoire après liaison sur PPAR $\gamma$  et CBD agirait comme un agoniste de ce récepteur.

Le CBD a prouvé son action sur ces récepteurs au niveau cérébral sur des maladies comme la SEP mais aussi dans la maladie d'Alzheimer où il préviendrait la neurodégénérescence, lors d'une expérience menée chez le rat, en diminuant les molécules pro-inflammatoires tout en stimulant la neurogenèse.

En outre, il réduirait aussi le niveau d'expression de VCAM-1 (Immuno- globuline présente sur les cellules endothéliales, jouant un rôle dans le recrutement des cellules de la lignée immunitaire, mais aussi dans le développement de l'athérosclérose et la PAR) et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (52)

#### - **Enzymes**

Parmi les neuro-enzymes avec lesquelles le CBD interagit, on retrouve, la FAAH, l'arylalkylamine N-acétyltransférase, la BChE et surtout l'ACHé. Les traitements actuels pour la maladie d'Alzheimer reposent sur l'inhibition des cholinestérases, mais ces médicaments présentent des effets secondaires tels que des nausées et des vomissements, et sont limités dans leur capacité à gérer la neuro-inflammation, le stress oxydatif et l'amyloïdogenèse. Il a été démontré que le CBD en association avec le  $\Delta$ 9-THC permettrait d'inhiber l'ACHé, tandis que le CBD seul inhiberait que la BChE.(53)

La FAAH est une protéine enzymatique de la famille des sérines hydrolases, elle joue un rôle clé dans le système endocannabinoïde, et son principal objectif est de dégrader les amides d'acides gras (FAA) au niveau du SNC et des tissus périphériques par l'hydrolyse, notamment le fameux AEA. On comprend bien que le fait d'inhiber la FAAH augmente donc la demi-vie de l'AEA, qui, en augmentant son interaction avec les endocannabinoïdes récepteur, promeut l'inhibition de la nociception, la neuro-inflammation, l'anxiété, la dépression, ainsi que la lutte contre la dépendance à la nicotine. Le CBD serait un inhibiteur modéré de la FAAH.(54)

Les enzymes hépatiques, incluant les CYP450, appartiennent à une vaste famille d'enzymes hémoprotéiques appelées cytochromes. Elles sont classées en familles et sous-

familles selon leur homologie de séquence et sont responsables de la première étape de la métabolisation et biotransformation de substrats endogènes ou de substances chimiques comme les médicaments, au niveau du foie. Le CBD inhiberait la métabolisation de certains médicaments par la grande famille des CYP450 ce qui prolongerait sa demi-vie plasmatique chez les patients. De nouvelles études in vitro auraient montré que le CBD inhibait également les CYP1A1 et UGT2B7.(55)

Ces interactions enzymatiques avec les enzymes hépatiques et, notamment la grande famille des CYP P450, soulèvent quelques inquiétudes quant à d'éventuelles interactions médicamenteuses et par conséquent, la toxicité.

## B- DIFFERENTES INDICATIONS

Les cannabinoïdes constituent une nouvelle classe de traitements qui font progressivement leur entrée sur le marché en France, après avoir longtemps été interdits.

Lors d'études pharmacologiques, il a été observé que le CBD, l'un des principaux cannabinoïdes, présente une réponse souvent dose-dépendante sur ses différentes cibles, un facteur clé à prendre en compte pour évaluer son potentiel thérapeutique. Le CBD se distingue comme un médicament prometteur aux multiples indications, doté d'une poly-pharmacologie complexe similaire à d'autres substances naturelles, mais dont le mécanisme d'action n'est encore pas toujours compris.

On examine ici les cibles moléculaires et son action sur la perception de la douleur, l'anxiété et la dépression, l'addiction et le sommeil.

L'acceptation par les patients de l'utilisation de ces substances naturelles, autrefois controversées, est essentielle pour maximiser les résultats thérapeutiques, particulièrement dans le cadre des maladies chroniques nécessitant des traitements à long terme, et donc une exposition prolongée.

### a. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoire

Année	Étude	Population/Modèle	Administration du CBD	Résultats principaux
<b>2022</b>	Revue systématique sur la douleur orofaciale et l'inflammation	Patients myofasciaux	Application topique	Réduction de la douleur, amélioration de la fonction musculaire
<b>2019</b>	Effets CBD topique sur maladies cutanées chroniques	18 patients atteints de psoriasis, dermatite atopique, cicatrices	Pommade enrichie en CBD (2x/j pendant 3 mois)	Amélioration de l'hydratation, élasticité cutanée, réduction du score PASI sans effets indésirables
<b>2021</b>	Modèles animaux : douleur arthrosique	Rats, arthrite induite	Oral (5-40 mg/kg) + topique (5%)	Réduction dose-dépendante de la douleur, efficacité renforcée avec bioflavonoïdes

	genou +/- inflammatoire			
<b>2020</b>	Étude vétérinaire sur arthrose spontanée + modulation cytokines	Chiens arthrosiques	CBD liposomal (0,5 mg/kg/j), non liposomal (1,2 mg/kg/j)	Réduction des cytokines pro-inflammatoires, amélioration mobilité, efficacité similaire avec des doses inférieures liposomales
<b>2016</b>	Efficacité gel CBD topique pour arthrite du genou	Rats	CBD topique (6,2-62,3 mg/j = 0,62 ou 6,23%)	Réduction dose-dépendante de l'inflammation (enflure, infiltration cellulaire), amélioration des réponses à la douleur
<b>2024</b>	Effet AI gel topique CBD	Modèles murins	CBD topique 1%	Effets comparables au diclofénac, réduction efficace de l'inflammation et des douleurs
<b>2024</b>	Effet sur prostatite chronique (CP/CPSP)	Rats	Oral (50-150 mg/kg/j)	Réduction des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ), désensibilisation de TRPV1, réduction douleur et inflammation

**Tableau 2 :** Résumé des études sur les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du CBD

Des études ont montré que le CBD, seul ou en combinaison avec d'autres molécules, peut exercer des effets analgésiques ou anti-inflammatoires. Il y a des milliers d'années, le cannabis était utilisé pour traiter les rhumatismes, suggérant un effet anti-inflammatoire de cette plante, était-il dû au CBD ? Dans cette section, nous aborderons les expériences visant à identifier l'impact du CBD sur la douleur et l'inflammation.

Une revue systématique de 2022 a évalué leurs effets sur la douleur orofaciale et l'inflammation. L'application topique de cannabidiol (CBD) a réduit la douleur et amélioré la fonction musculaire chez les patients atteints de douleurs myofasciales.(56)

Dans une autre étude de 2019, l'objectif était d'évaluer l'effet thérapeutique du CBD topique dans le traitement des maladies cutanées chroniques graves. Dix-huit patients souffrant de psoriasis, de dermatite atopique et de cicatrices liées à ces conditions, ont appliqué deux fois par jour pendant trois mois une pommade enrichie en CBD sur les zones cutanées lésées.

Les résultats ont montré une amélioration significative des paramètres cutanés (hydratation, élasticité, TEWL), ainsi qu'une réduction du score PASI. Aucun effet indésirable n'a été observé. La pommade au CBD, sans THC, semble être une option thérapeutique efficace pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant de troubles cutanés inflammatoires.(57)

Dans une étude de 2021, plusieurs modèles animaux couramment utilisés pour évaluer la douleur inflammatoire ou non, tels que le test de la plaque chauffante, le test de torsion pour la douleur viscérale, et le modèle d'œdème de patte de rat induit par le carraghénane, ont été utilisés pour analyser les effets antinociceptifs et anti-inflammatoires du CBD, seul ou combiné avec des compositions biflavonoïdes standardisées sur la douleur de type arthrose du genou.

Le CBD a été administré par voie orale à des doses de 5, 10, 20 et 40 mg/kg par jour, ainsi que par voie topique à une concentration de 5%.

Lorsqu'il est utilisé seul, le CBD a montré une réduction significative de la douleur, proportionnelle à la dose. Une efficacité encore plus marquée lorsque le CBD était administré par voie orale en association avec des bioflavonoïdes.

Ces résultats suggèrent que pour obtenir une efficacité clinique notable contre l'arthrose, des doses plus élevées de CBD pourraient être nécessaires ou qu'il pourrait être avantageux de le formuler avec d'autres composés aux propriétés synergiques.(58)

Dans une étude de 2020, le CBD a été évalué pour sa capacité à moduler la production de cytokines pro-inflammatoires, à la fois in vitro, et dans des modèles murins d'inflammation induite.

En parallèle, le potentiel thérapeutique du CBD, sous forme libre ou encapsulée liposomale, aux doses respectives de 1,2 mg/kg/jour ou 0,5 mg/kg/j, a été examiné dans une étude clinique randomisée de 4 semaines, contrôlée par placebo et en double aveugle, sur des chiens atteints d'arthrose spontanée.

Les résultats montrent que le CBD réduit significativement la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , tout en augmentant les niveaux d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. Dans le cadre de l'étude vétérinaire, le CBD a diminué la douleur et amélioré la mobilité des chiens de manière dose-dépendante. Le CBD liposomal a démontré une efficacité comparable au CBD non liposomal pour améliorer les résultats cliniques.

Ces conclusions soutiennent la sécurité d'utilisation et le potentiel thérapeutique du CBD dérivé du chanvre pour traiter la douleur arthritique, tout en soulignant la nécessité d'études complémentaires chez l'humain.(59)

Une autre étude de 2016, a évalué l'efficacité du CBD appliqué par voie transdermique pour réduire la douleur et l'inflammation dans un modèle de monoarthrite du genou chez le rat. Différentes doses de gel de CBD (0,6 à 62,3 mg/mL) ont été administrées tous les jours, pendant 4 jours, après l'induction de l'arthrite. Les indicateurs d'inflammation, comme l'enflure articulaire et l'invasion des cellules immunitaires, ainsi que la réponse à la douleur et l'activité exploratoire des animaux, ont été mesurés.

Les résultats montrent une réduction dose-dépendante de l'inflammation (enflure articulaire, infiltration cellulaire, épaissement synovial) et des marqueurs pro-inflammatoires dans la moelle épinière et les ganglions de la racine dorsale. Les doses de 6,2 et 62,3 mg/mL ont été particulièrement efficaces. La latence de retrait des pattes en réponse à une stimulation douloureuse est revenue à des niveaux proches de la normale.

Le CBD topique par voie transdermique présenterait un potentiel thérapeutique pour traiter la douleur et l'inflammation liées à l'arthrite.(60)

Une étude de 2024 visait à évaluer les effets anti-inflammatoires du CBD topique dans un modèle animal. Plusieurs tests, tels que le test à la formaline, le test de torsion, l'œdème induit par la carraghénine, l'examen histopathologique et la détection de médiateurs pro-inflammatoires, ont été réalisés à 4h post-traitement.

Les résultats ont montré que le CBD topique à 1% offrait des effets anti-inflammatoires significatifs, comparables, voire meilleurs, que ceux du diclofénac topique, un agent anti-inflammatoire bien connu. Plus précisément, le traitement au CBD a entraîné une réduction du léchage de la patte, de l'œdème de la patte et de la réponse de torsion, indiquant une réduction efficace de l'inflammation. L'analyse histopathologique a révélé que le traitement au CBD réduisait considérablement l'infiltration des leucocytes et l'inflammation.

De plus, les niveaux de médiateurs pro-inflammatoires dans le plasma des souris traitées au CBD étaient similaires à ceux des souris traitées au diclofénac. Cette étude suggère que le gel topique de CBD à 1% pourrait être un agent anti-inflammatoire prometteur.(61)

Enfin, une étude de 2024 a évalué les effets du CBD sur l'inflammation et la douleur dans le cadre de la prostatite chronique et du syndrome de douleur pelvienne chronique (CP/CPPS). Les rats ont été divisés en cinq groupes et traités pendant 4 semaines avec différentes doses de CBD : témoin (1), CP/CPPS (2), CP/CPPS traité avec 50 mg/kg/j (3), 100 mg/kg/j (4) et 150 mg/kg/j (5), après induction de la prostatite.

Après quatre semaines de traitement au CBD, un indice de douleur a été évalué et du tissu prostatique a été prélevé pour un examen histologique ultérieur et une analyse par western blot. Les résultats ont montré que le CBD inhibait la voie TLR4/NF-κB, réduisait les niveaux de cytokines inflammatoires (comme l'IL-6, TNF-α, COX2).

Le CBD a également montré des effets analgésiques en désensibilisant le récepteur TRPV1, avec des effets bénéfiques significatifs sur la réduction de la douleur et de l'inflammation associées à la CP/CPPS de manière dose dépendante.(62)

En conclusion, le CBD semblerait efficace sur la douleur et l'inflammation surtout dans des modèles de douleur inflammatoire nécessitant un traitement en topique. La voie orale semble efficace également dans des modèles de douleur inflammatoire plus profonde mais avec des dosages important et/ou des formulations augmentant la biodisponibilité du CBD.

## b. Anxiolytiques

Année	Étude	Population/Modèle	Administration du CBD	Résultats principaux
2019	Impact CBD sur activité neuronale 5-HT	Modèle animal (rats)	CBD 5 mg/kg/jour, sous-cutané, pendant 7 jours	Réduction de l'anxiété via activation 5-HT1A
2020	Revue sur preuve d'efficacité CBD dans l'anxiété	Volontaires sains et patients atteints de divers troubles anxieux	CBD oral (gélules/spray), doses de 6 à 400 mg/jour	Effets anxiolytiques dose dépendant, bien tolérés
2019	Étude CBD sur anxiété chez personnes TAS	N=40 adolescents japonais	300 mg/jour CBD, huile orale, 4 semaines	Réduction significative de l'anxiété selon FNE et LSAS
2024	Impact CBD sur stress	Modèles murins	3 mg/kg, intrapéritonéal, administration aiguë	Réduction de la réponse hyperthermique au stress, annulée par WAY-100635

<b>2023</b>	Anxiété associée à douleur neuropathique chronique	Rats avec douleur neuropathique : avec TAG ou sans (témoins)	5 mg/kg/jour, 10 jours	Réduction de l'anxiété plus marquée chez témoins, moins chez TAG : dépend niveau initial anxiété
<b>2022</b>	Effet CBD sur anxiété chez CUD	N=78 humains	800 mg/jour, oral, 12 semaines	Pas d'effet anxiolytique significatif par rapport au placebo

**Tableau 3** : Résumé des études de l'effet du CBD sur l'anxiété

Dans cette section, nous examinons des études cliniques, précliniques, ainsi que des recherches analytiques, observationnelles et épidémiologiques sur l'effet anxiolytique du CBD.

Le mécanisme par lequel le CBD réduit l'anxiété semble complexe et dépendre de la dose. Les preuves accumulées montrent que l'administration aiguë de CBD suit une courbe dose-réponse en forme de cloche, avec des effets anxiolytiques observés à faibles et moyennes doses, mais pas à des doses élevées.(63)

Ces effets anxiolytiques semblent être médiés par l'action du CBD en tant qu'agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, car la réduction de l'anxiété induite par le CBD est bloquée par un antagoniste spécifique de ces récepteurs. (28,64)

D'ailleurs une étude in vivo de 2019 a examiné l'impact du cannabidiol (CBD) sur l'activité neuronale 5-HT de rats. Un traitement répété de 7 jours avec du CBD à 5 mg/kg/jour en sous-cutané a normalisé l'activité 5-HT et diminué le comportement anxieux via l'activation du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>.(65)

D'autre part, l'absence d'effet anxiolytique à fortes doses pourrait être due à l'activation des récepteurs TRPV<sub>1</sub>, car le blocage central de ces récepteurs permet aux doses élevées de CBD d'être efficaces. (63)

D'autres mécanismes pourraient entrer en jeu, avec l'action du CBD sur d'autres récepteurs impliqués dans la régulation de l'anxiété, tels que les récepteurs GABA, comme on l'a vu dans la partie pharmacologie.

Une revue 2020 a analysé des essais contrôlés randomisés, visant à examiner les preuves actuelles concernant la sécurité et l'efficacité du CBD dans le traitement de l'anxiété. Ces essais ont exploré les effets du CBD sur des volontaires sains, ainsi que dans le trouble anxieux généralisé, l'anxiété sociale et la composante anxieuse du syndrome de stress post-traumatique.

Administré par voie orale sous forme de gélules ou de spray sublingual, en monothérapie ou en tant qu'appoint à d'autres traitements, avec des doses allant de 6 à 400 mg par jour, le CBD a montré des propriétés anxiolytiques dose-dépendant tout en étant généralement bien toléré.(66)

Une autre étude de 2019 a cherché à évaluer si le CBD pouvait réduire les comportements anxiogènes chez des adolescents japonais atteints de trouble d'anxiété sociale (TAS).

Quarante adolescents âgés de 18 à 19 ans, souffrant de TAS et de troubles de la personnalité, ont participé à cette étude en double aveugle.

Ils ont reçu soit de l'huile de cannabis contenant 300 mg de CBD (n = 20), soit un placebo (n = 20), chaque jour pendant 4 semaines (n<sub>total</sub> = 40). Parmi les 40 participants, trois du groupe CBD ont refusé de poursuivre le traitement en raison de l'odeur et du goût désagréables de l'huile. Les symptômes du TAS ont été évalués au début et à la fin du traitement à l'aide de l'échelle de peur des évaluations négatives (FNE) et de l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz (LSAS).

Les résultats ont montré que le CBD réduisait significativement l'anxiété, avec des scores inférieurs à ceux du groupe placebo sur les deux échelles, suggérant que le CBD pourrait être une option efficace pour traiter l'anxiété sociale.(67)

Dans une étude de 2024, les effets anxiolytiques du cannabidiol ont été explorés en se concentrant sur son interaction avec le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> et ses impacts sur le stress dans différents modèles de souris. Le CBD à la dose de 3 mg/kg injecté par voie intrapéritonéale en aigu, a réduit significativement la réponse hyperthermique induite par le stress (SIH). Cet effet a été aboli par l'antagoniste WAY-100635, confirmant le rôle médiateur du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>.(68)

Une étude de 2023 a examiné les effets du cannabidiol (CBD) sur l'anxiété associée à la douleur neuropathique chronique chez des rats présentant un trouble anxieux généralisé, (TAG) et des rats témoins.

Un traitement systémique chronique au CBD, administré à une dose de 5 mg/kg par jour pendant 10 jours, a permis de réduire significativement les comportements anxieux, en particulier chez les rats témoins présentant une douleur neuropathique.

Les rats présentant un TAG ont également montré une diminution de l'anxiété, bien que cet effet ait été moins marqué que chez les témoins. Ces résultats suggèrent que le CBD a des propriétés anxiolytiques, mais que son efficacité peut varier selon le niveau initial d'anxiété.(69)

Une étude de 2022 a exploré l'effet du cannabidiol sur l'anxiété chez des personnes souffrant de troubles liés à la consommation de cocaïne (CUD). Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, impliquant 78 participants.

Les participants ont été répartis en deux groupes : un groupe recevait 800 mg de CBD par voie orale (40 personnes) et l'autre un placebo (38 personnes). L'étude a duré 12 semaines, comprenant 10 jours de désintoxication en milieu hospitalier, suivis d'un suivi ambulatoire.

Les résultats n'ont pas démontré qu'une forte dose de 800 mg de CBD par voie orale était plus efficace qu'un placebo pour moduler les symptômes d'anxiété chez les personnes atteintes de CUD.(70)

En conclusion, des recherches expérimentales supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la qualité et la comparabilité des résultats, ainsi que pour identifier de nouvelles cibles potentielles. Néanmoins, le CBD semblerait avoir un potentiel en tant que traitement ou complément dans la prise en charge de l'anxiété aiguë ou chronique, avec des dosages



faibles à moyens (jusqu'à 400mg/j). Les fortes doses ne semblent pas efficaces et le niveau d'anxiété basal conditionne la réponse anxiolytique.

### c. Action anti-addictive

Subst.	Objectifs	Méthodes	Résultats	Conclusions
<b>Alcool</b>	Tester efficacité CBD-naltrexone pour réduire conso d'éthanol.	Auto-administration d'éthanol chez des souris.	WAY100635 bloque effets du CBD sur réduction de l'auto-administration d'éthanol	CBD + naltrexone réduisent la conso alcool : implication des récepteurs 5-HT1A
<b>Cocaïne</b>	Évaluer l'effet du CBD sur les troubles liés à conso de cocaïne chez le rat.	Observ. auto-administration de cocaïne et BSR amplifiée	- CBD (10-40 mg/kg) inhibent l'auto-admin et atténue la BSR. - Effets bloqués par l'antagoniste WAY100135	CBD réduit la conso et la récompense liée à la cocaïne via les récepteurs 5-HT1A
<b>Opiïdes (Douleur)</b>	Évaluer l'impact du CBD sur utilisation opioïdes chez patients douleurs chroniques	N= 97 patients, 8 semaines Mesures : conso d'opioïdes + indices de qualité de vie (PDI-4, PSQI, PEG, PHQ-4).	- >50 % patients réduit ou stop opioïdes. - Améliorations significatives scores PSQI (p = 0,003) et PEG (p = 0,006). - 94 % rapportent une meilleure qualité de vie.	CBD pourrait réduire usage opioïdes, améliorer la gestion de douleurs chroniques + qualité sommeil.
<b>Opiïdes (OUD)</b>	Étudier le potentiel du CBD à inhiber la récompense induite par la morphine.	Utilisation ICSS + tests de préférence de lieu conditionnée (10 mg/kg de CBD).	- CBD inhibe effets récompense de la morphine. - Effets inversés par prétraitement antagoniste 5-HT1A.	CBD bloquerait la récompense opioïde + réduirait envies : rôle des 5-HT1AR, potentiel pour traiter OUDs.
<b>THC (CUD)</b>	Explorer le rôle du CBD dans CUD.	Études préclinique (souris, rats, singes) + essais cliniques : analyse effets du CBD +/- THC sur dépendance, symptômes de sevrage, effets négatifs du THC.	- CBD = NAM des récepteurs CB1, réduisant effets psychoactifs du THC. - Doses élevées CBD réduisent dépendance, symptômes sevrage, effets intoxicants. - Rapport CBD/THC élevé = meilleurs résultats cognitifs et psychologiques.	Le CBD présente un potentiel thérapeutique prometteur pour réduire la consommation de cannabis, les symptômes de sevrage, et les effets négatifs associés.

**Tableau 4** : Résumé des études sur l'effet anti-addictif du CBD

Comme on l'a vu plus haut, le CBD ne provoque pas de dépendance même après une administration répétée, en revanche, ses propriétés « anti-addictives » ont été observées dans certains troubles liés à l'usage de substances nocives. Dans cette section, nous allons aborder

des études sur son rôle dans le sevrage à l'alcool, à la cocaïne, aux opiacés (en particulier en tant que traitement de substitution dans les cas de douleur chronique et pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes (OUD)), ainsi que son action dans le sevrage au THC, en mettant l'accent sur ces deux dernières substances qui sont à mon sens les sevrages les plus demandés et où le rôle du pharmacien d'officine est le plus important.

Dans un article, l'auteur examine l'utilisation du CBD comme alternative aux traitements actuels de sevrage pour les troubles liés à l'usage de substances (TUS), qui présentent des limites en termes d'efficacité avec des taux de rechutes élevés. Il explore également les mécanismes d'actions potentiels derrière l'effet « anti-addiction » du CBD, en se concentrant sur les systèmes dopaminergique, opioïdérique, endocannabinoïde, sérotoninergique et glutamatergique.(71)

Cependant, sur le plan pharmacologique, seule l'implication du récepteur 5-HT1A dans les effets du CBD sur la récompense induite par la drogue a été réellement démontrée.

En effet, dans une expérience réalisée en 2018, les auteurs ont voulu tester si l'administration combinée de naltrexone et de cannabidiol (CBD) pouvait améliorer l'efficacité dans la réduction de la consommation d'alcool.

Pour cela, ils ont mesuré les effets de cette combinaison sur la consommation d'éthanol et l'envie de boire à l'aide du paradigme d'auto administration d'éthanol chez les souris. Le rôle des récepteurs 5-HT1A dans la réduction de la consommation d'éthanol induite par l'administration de CBD et de naltrexone a été analysé à l'aide de l'antagoniste des récepteurs 5-HT1A, WAY100635, administré dans le raphé dorsal.

Les résultats ont montré que l'injection de cet antagoniste bloquait les effets du CBD sur l'auto administration d'éthanol en combinaison avec la naltrexone. Ces effets semblent donc être médiés, au moins en partie, par les récepteurs 5-HT1A et le CBD semblerait avoir une action anti-addictive à l'alcool.(72)

Dans autre étude menée en 2020, les chercheurs ont évalué le potentiel du CBD pour traiter les troubles liés à la consommation de cocaïne et ont exploré les mécanismes récepteurs sous-jacents. L'administration systémique de faibles doses de CBD (10-40 mg/kg) a inhibé l'auto administration de cocaïne.

En outre, le CBD (3-20 mg/kg), a atténué la récompense liée à la stimulation cérébrale (BSR) amplifiée par la cocaïne chez les rats. Il est intéressant de noter que cette réduction de l'auto administration de cocaïne et de la BSR a été bloquée par l'antagoniste des récepteurs 5-HT1A, WAY100135, impliquant la voie d'activation CBD/5-HT1AR.(73)

## **OPIACÉS**

La douleur chronique est fréquente dans divers contextes pathologiques, tels que les maladies articulaires (polyarthrite rhumatoïde, arthrose), les cancers, les douleurs neuropathiques réfractaires, ainsi qu'en soins palliatifs ou en post-opératoire.

Malgré les effets secondaires bien documentés des opioïdes, ces derniers restent largement prescrits pour la prise en charge de ces douleurs difficiles à traiter. Les cannabinoïdes, et plus particulièrement le CBD, sont proposés comme une alternative aux opioïdes qui au long cours

entraîne des dépendances avec une obligation d'augmenter les doses pour arriver à l'analgésie souhaitée.

Dans cette première étude, l'auteur a évalué l'impact du CBD sur l'utilisation des opioïdes chez des patients souffrant de douleur chronique de différentes étiologies. 131 patients ont été recrutés dans un centre de gestion de la douleur, 97 sont allés jusqu'au bout de l'étude (8 semaines).

Les participants, âgés de 30 à 65 ans, souffraient de douleurs chroniques et prenaient des opioïdes depuis au moins un an. Les données ont été recueillies au début de l'étude, puis à 4 et 8 semaines.

La consommation d'opioïdes et d'autres médicaments a été mesurée via les reçus de prescription. L'amélioration de la qualité de vie a été évaluée à l'aide de quatre indices : l'indice d'invalidité liée à la douleur (PDI-4), l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI), l'intensité et l'interférence de la douleur (PEG), et le questionnaire sur la santé du patient (PHQ-4 comprenant 2 questions qui évaluent la dépression et 2 autres l'anxiété).

Presque tous les patients (91) ont pris 2 gélules/jour soit environ 30mg de CBD. Chaque gélule contenait 15,7mg de CBD et d'autres molécules en quantité négligeable. Après 8 semaines d'ajout d'extrait de chanvre riche en CBD, plus de la moitié des patients ont réduit ou cessé leur consommation d'opioïdes. Environ 94% des utilisateurs de CBD ont signalé une amélioration de leur qualité de vie. Les résultats montrent une corrélation significative entre l'utilisation du CBD et les améliorations du PSQI ( $p = 0,003$ ) et du PEG ( $p = 0,006$ ).<sup>(74)</sup>

En somme, le CBD pourrait réduire l'usage d'opioïdes et améliorer la gestion de la douleur chronique ainsi que la qualité du sommeil chez les patients sous opioïdes, ce qui ferait du CBD une alternative possible aux opioïdes, ayant une efficacité comparable avec un meilleur profil de sécurité.

Le trouble lié à l'usage d'opioïdes (OUD) est une maladie chronique, récidivante, associée à des taux élevés de morbi-mortalité. Dans la crise mondiale des opioïdes, le fentanyl est la substance majeure et la plus préoccupante. Il s'agit d'un opioïde synthétique extrêmement puissant, environ 50 à 100 fois plus fort que la morphine et 50 fois plus fort que l'héroïne. Sa forte puissance, son faible coût de production et sa disponibilité sur les marchés illicites en font un acteur central de la crise.

L'OUD peut donc se développer par l'usage illégal d'opioïdes comme l'héroïne ou par le mésusage de médicaments opioïdes prescrits, comme le fentanyl, la morphine, l'oxycodone ou le fentanyl. C'est ce qui nous intéresse ici. L'une des préoccupations majeures liées à l'OUD est le risque élevé de surdosage, surtout aux États-Unis où les décès par surdose augmentent considérablement.<sup>(75)</sup>

Actuellement, en France, trois types de médicaments sont approuvés par l'ANSM et la HAS : la naloxone pour traiter les overdoses, la méthadone et la buprénorphine, deux agonistes opioïdes qui sont au centre des programmes de substitution.

La buprénorphine est souvent privilégiée en raison de son faible potentiel d'abus et du risque réduit de surdose par rapport à la méthadone, mais son efficacité reste limitée, motivant la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.<sup>(76)</sup>

Le CBD est récemment considéré comme une option prometteuse pour traiter l'ODU, non seulement pour soulager les symptômes de sevrage grâce à ses propriétés anxiolytiques, mais aussi pour réduire les envies et prévenir les rechutes.

Dans une étude menée en 2013, les chercheurs ont démontré que le CBD inhibait l'effet facilitateur de la récompense de la morphine en utilisant le paradigme de l'autostimulation intracrânienne (ICSS). Fait intéressant, un prétraitement par injection intra-dorsale de raphé de l'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT1A chez des rongeurs, a inversé les effets du CBD, ce qui suggère que ces récepteurs jouent un rôle dans l'inhibition de la récompense induite par la morphine médiée par le CBD.(29)

Une autre étude visait à déterminer si le CBD réduit le développement de la récompense induite par la morphine dans une théorie de préférence de lieu conditionnée. Des groupes de souris distincts ont reçu soit du sérum physiologique, soit de la morphine, en association avec l'une des quatre doses de CBD proposé.

Les souris ayant reçu de la morphine ont montré une grosse attirance pour le lieu associé à cette substance, attirance qui a été atténuée par une dose de 10 mg/kg de CBD. Cette découverte, selon laquelle le CBD bloque la récompense opioïde, suggère que ce composé pourrait être bénéfique dans le cadre de la prise en charge des OUD.(77)

Ces résultats sont encourageants, mais d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du CBD dans le traitement de la dépendance aux opioïdes au long cours. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer son efficacité et sa sécurité dans ce contexte.

## **THC**

Le cannabis est la deuxième substance la plus consommée après le tabac, et la drogue illicite la plus utilisée dans le monde. Sa consommation augmente, en partie à cause de la légalisation pour des usages médicaux et récréatifs.

Cependant, les concentrations de THC dans le cannabis ont doublé ces dix dernières années, tandis que les niveaux de CBD ont fortement diminué, ce qui pourrait favoriser l'apparition de troubles liés à l'usage de cannabis (CUD), touchant environ 22 millions de personnes à travers le monde. Le CUD entraîne des problèmes sociaux, professionnels et mentaux, notamment des troubles cognitifs, une dépendance et un syndrome de sevrage.(78,79)

Actuellement, il n'existe aucun médicament approuvé pour traiter le CUD. Cependant, de nombreuses recherches visent à identifier des traitements pharmacologiques, en se concentrant soit sur l'atténuation des symptômes de sevrage, soit sur la réduction des effets du cannabis. On sait, du fait de sa pharmacologie, que le CBD exerce son action anti-THC, notamment en agissant comme NAM des récepteurs CB1, réduisant ainsi les effets psychoactifs du THC.

De nombreuses études montrent que le CBD pourrait jouer un rôle protecteur contre les effets négatifs du THC. Chez les consommateurs de cannabis, un rapport plus élevé de CBD par rapport au THC est associé à une réduction des effets gratifiants du THC, une meilleure mémoire, et moins de symptômes psychotiques.(80)

Les recherches cliniques et précliniques indiquent que le CBD atténue les troubles cognitifs et l'anxiété induits par le THC. Par exemple, dans des études avec des singes, des rats et des souris, le CBD a réduit les altérations cognitives et l'anxiété causées par le THC.(81,82)

Des essais cliniques ont également montré que le CBD pourrait aider à réduire les symptômes de sevrage du cannabis et améliorer les symptômes psychologiques chez les consommateurs réguliers. Le CBD, lorsqu'il est administré seul ou en combinaison avec du THC (par exemple, dans les sprays oromucosaux comme le Sativex), a montré une efficacité pour atténuer la dépendance au cannabis. Les études préliminaires indiquent également que des doses élevées de CBD réduisent les effets intoxicants du THC et améliorent les résultats psychologiques et cognitifs.(83)

Ainsi, le CBD présente un potentiel thérapeutique prometteur pour le traitement des troubles liés à l'usage du cannabis (CUD), en réduisant la consommation de cannabis et en atténuant les effets négatifs associés à son usage. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et optimiser l'utilisation du CBD dans ce contexte.

En somme, on peut voir que le CBD suscite un intérêt dans les thérapies anti-addictive que ce soit à l'alcool, à la cocaïne, aux opioïdes ou au THC. Il semble réduire l'envie, la consommation et les symptômes de dépendances et de sevrage. Cependant, bien que prometteur, la nécessité de confirmer ces résultats par des études cliniques plus étendus paraît évident.

#### d. Sommeil

Année	Étude	Population/Modèle	Administration du CBD	Résultats principaux
<b>2024</b>	Effets du CBD sur le sommeil et son mécanisme d'action	2 groupes : - souris normales - souris insomnie induite par PCPA	CBD, dose non précisée	Réduction latence du sommeil, augmentation durée du sommeil : effets liés 5-HT1AR
<b>2017</b>	CBD sur les troubles du sommeil	Revue de littérature	-	CBD potentiellement thérapeutique pour insomnie, trouble du comportement en sommeil paradoxal et la somnolence diurne excessive
<b>2021</b>	CBD et microstructure du sommeil chez les enfants épileptiques	35 enfants atteints d'épilepsie résistante : 23 évalués	20-50 mg/kg/jour, VO, 3 mois	Amélioration de la microstructure du sommeil dans 84,6 % des cas
<b>2024</b>	CBD pour l'insomnie primaire	30 participants souffrant d'insomnie modérée à sévère	150 mg/jour, voie sublinguale, 2 semaines	Pas d'effet significatif sur les paramètres du sommeil, mais amélioration du bien-être psychologique
<b>2023</b>	Supplémentation quotidienne en CBD pour le sommeil	28 adultes en bonne santé, 26 ans en moyenne	50 mg/jour, 8 semaines	Amélioration significative de la qualité du sommeil, sans effet sur sa quantité

<b>2024</b>	CBD + terpènes pour l'insomnie	125 participants souffrant d'insomnie	300 mg de CBD + 1 mg terpènes, 4 semaines	Augmentation du temps passé SWS et REM (1,3 % en moyenne), +48min de SWS/REM par nuit chez dormeurs diurne
-------------	--------------------------------	---------------------------------------	---	--

**Tableau 5 : Résumé des études sur les effets du CBD sur le sommeil**

Parmi les trois indications du CBD, responsables d'un engouement en France, on a vu que le sommeil en faisait partie et représentait une grosse part du marché. Nous allons aborder dans cette partie l'action du CBD sur le sommeil.

Les canaux calciques voltage-dépendants de type T (VGCC) seraient impliqués dans la régulation du sommeil, bien que les mécanismes exacts restent encore mal compris.(44)

Une étude de 2024 examine les effets du cannabidiol (CBD) sur le sommeil et son mécanisme d'action. Elle révèle que le CBD est capable de réduire le temps nécessaire pour s'endormir (latence du sommeil) et d'augmenter la durée totale du sommeil, aussi bien chez des souris normales que chez celles souffrant d'insomnie induite par la 4-chloro-dl-phénylalanine (PCPA).

Ces effets sédatifs et hypnotiques du CBD semblent être principalement liés à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, un mécanisme confirmé par le fait que l'utilisation de WAY100635, un antagoniste spécifique de ces récepteurs, bloque les effets observés.(30)

Dans une autre première étude de 2017, l'auteur examine l'effet CBD sur sommeil, pour cela elle examine en détail la littérature sur le cannabis et les troubles du sommeil. Les résultats suggèrent que le cannabidiol (CBD) pourrait avoir un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'insomnie. Le CBD peut être prometteur pour le trouble du comportement en sommeil paradoxal et la somnolence diurne excessive.(84)

Une étude prospective de 2021 s'est intéressée à l'effet du cannabidiol sur la microstructure du sommeil chez des enfants atteints d'épilepsie résistante aux médicaments. Trente-cinq enfants, âgés en moyenne de 10 ans, ont reçu du CBD à une dose de 20 mg/kg/jour, pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg/jour par voie orale, associé à un traitement médicamenteux stable.

Les enregistrements électroencéphalographiques ont été réalisés avant le traitement (T0) et après trois mois de traitement (T1). Parmi les 23 patients évalués, 56,5% présentaient une microstructure du sommeil anormale au départ. Après le traitement, 84,6% de ces cas ont montré une amélioration.

Ces résultats suggèrent que le CBD pourrait être un traitement prometteur pour améliorer le sommeil chez les enfants souffrant d'épilepsie résistante aux médicaments. Des études plus larges et contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.(85)

En 2024 un essai a évalué l'efficacité de 150 mg de CBD en tant qu'aide au sommeil chez des personnes souffrant d'insomnie primaire (modérée à sévère). L'essai, mené sur 30 participants (15 recevant du CBD et 15 un placebo), a utilisé un protocole randomisé, contrôlé par placebo,

sur une période de deux semaines. Les participants prenaient 150 mg de CBD par voie sublinguale 60 minutes avant le coucher chaque soir.

Les résultats ont montré que le CBD n'avait pas d'effet significatif sur les principaux paramètres du sommeil, tels que la gravité de l'insomnie, la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil et le temps de réveil après l'endormissement, par rapport au placebo.

Cependant, le groupe CBD a rapporté un bien-être psychologique supérieur tout au long de l'étude et a montré une légère amélioration du comportement au réveil après une semaine de traitement, ainsi qu'une augmentation de l'efficacité du sommeil mesurée objectivement après deux semaines. Ces résultats soulignent la nécessité d'études supplémentaires pour explorer des doses et des durées de traitement différentes.(86)

Une étude de 2023 a examiné les effets d'une supplémentation quotidienne de 50 mg de CBD sur le sommeil chez 28 adultes en bonne santé (âge moyen : 26 ans) répartis en deux groupes : un groupe CBD (n = 14) et un groupe placebo (n = 14). Après 8 semaines, les résultats montrent que la qualité du sommeil s'est significativement améliorée dans le groupe CBD (p = 0,0023), bien que la quantité de sommeil n'ait pas été affectée.(87)

Enfin, un essai clinique de 2024, randomisé en double aveugle, a évalué l'efficacité d'un traitement à base de CBD (300 mg) et de terpènes (1 mg de diverse variétés) sur le sommeil de 125 personnes souffrant d'insomnie, administré sur 4 semaines. L'objectif principal était de mesurer l'impact sur les phases de sommeil profond (SWS) et de sommeil paradoxal (REM) à l'aide d'un dispositif de suivi du sommeil.

Les résultats montrent que le traitement a légèrement augmenté la proportion de temps passé en sommeil SWS + REM, avec une augmentation moyenne de 1,3% par rapport au placebo, ce qui est statistiquement significatif (P = 0,03).

Les améliorations étaient plus notables chez les participants ayant de faibles niveaux de sommeil SWS + REM au départ ou parmi les dormeurs diurnes, certains gagnant jusqu'à 48 minutes de sommeil SWS + REM par nuit.

Certains profils CBD-terpènes pourraient donc représenter une alternative potentiellement efficace aux somnifères en vente libre pour certaines personnes souffrant d'insomnie.(88)

En somme, le mécanisme d'action exact du cannabidiol (CBD) sur le sommeil reste encore insuffisamment élucidé. De plus, peu d'essais cliniques se concentrent sur l'effet du CBD seul en tant que traitement des troubles du sommeil chez des individus ne présentant pas d'autres pathologies.

Les données disponibles suggèrent que, pour les doses étudiées, le CBD pourrait améliorer la qualité du sommeil sans toutefois avoir d'effet significatif sur sa durée ou sur la facilité d'endormissement. Des études supplémentaires, comparatives avec des dosages différents, sont nécessaires pour mieux comprendre et confirmer son efficacité dans ce domaine.

## C- COMPARAISON AVEC LE CBD À L'OFFICINE

Nous avons exploré l'utilisation du CBD dans des essais cliniques et à des fins thérapeutiques notamment avec l'Epidyolex®, cependant est-elle comparable en termes d'efficacité aux spécialités que l'on retrouve en officine ?

Nous allons, pour les indications les plus demandées à savoir l'anxiété/le stress/la relaxation, la douleur inflammatoire et les troubles du sommeil, comparer les doses cliniques et thérapeutiques, aux doses retrouvées en officine.

Voici un tableau comparatif regroupant différents produits à base de CBD en vente libre en officine en France, provenant de divers laboratoires (liste non exhaustive). Il met en parallèle les doses typiques présentes dans ces produits avec les doses thérapeutiques et cliniques évoquées dans les études précédemment analysées.

Type de produit	Exemples de marques (officine)	Dose typique et voie d'administration	Indications
<b>Compléments alimentaires CBD VO</b>	Arkorelax CBD® (Arkopharma)	10 à 20 mg/j (jusqu'à 40 mg/jour)	Stress, tension nerveuse, sommeil
	Granions CBD anti-stress®	45 mg/j en 2 comprimés	Stress, fatigue, relaxation, sérénité
	Granions CBD sommeil®	45mg/soir	Sommeil, réduit temps d'endormissement
	Granions CBD huile®	8 gttes : 49,8 mg/j (terpènes, flavonoides)	Relaxante, calmante
	Synergia D-Stress SOMMEIL huile®	10 gttes : 50mg CBD	Sommeil, réduit temps endormissement
	Weasy CBD®	10 à 50 mg/jour (capsules, huiles)	Relaxation et aide au sommeil
<b>CBD topique officine</b>	Arkoflex Chondro-aid flash®	Crème environ 0,3 % CBD, 2-3 application/j	Douleurs articulaires et musculaires
	Forté Flex crème de massage CBD®	2-3 applications/j, 0,3 % CBD	Torticolis, douleurs au dos
	Cooper Arnican massage CBD®	2-3 applications/j, 0,3 % CBD	Apaisant, relaxant musculaire
<b>CBD à usage thérapeutique</b>	Epidyolex® (AMM pour épilepsie)	-10 à 20 mg/kg/jour	-Traitement des épilepsies réfractaires graves comme le syndrome de Lennox-Gastaut.



Type de produit	Exemples de marques (officine)	Dose typique et voie d'administration	Indications
		-25 mg/kg/jour max	-Sclérose tubéreuse complexe (STC)
<b>CBD études analysées</b>		-3 à 5 mg/kg/j, sous cutané ou IP -300 à 600 mg/jour, VO	Anxiété, stress, apaisant
		-20 à 50 mg/kg/j, VO -300mg/j (+terpène), VO -50mj/j, VO, <b>8 sem.</b>	Sommeil
		-Topique ++ : 0,62 à 6,23 % -5-40 mg/kg/j, VO, rat -1,2 mg/kg/j, chien	Douleur, inflammation articulaire
		Jusqu'à 150 mg/kg/jour	Prostatite

**Tableau 6 :** Tableau comparatif des posologies de CBD en complément alimentaire et des posologies du CBD à usage thérapeutique ou en essai clinique.

#### **Observations :**

Les produits à base de CBD en officine, sont conçus pour des effets légers (bien-être, relaxation, soutien au sommeil) et ne nécessitent pas de prescription médicale. Ils se présentent sous forme de gels ou crèmes à usage topique, d'huiles, de sprays sublinguaux, de tisanes, de capsules, de gommes ou de comprimés par voie orale.

Le CBD dans ces produits, à l'exception des huiles ou sprays de CBD isolé, est très souvent associé à d'autres plantes qui permet d'augmenter l'efficacité du produit dans l'indication recherchée en faisant une synergie d'action.

Par exemple :

- Arkorelax CBD anti-stress  
Association de CBD, d'extraits de mélisse, de passiflore, de valériane, ainsi que de magnésium et de vitamine B6 pour favoriser la relaxation.  
La mélisse favorise la relaxation et aide à réduire le stress, la passiflore est utilisée pour calmer l'agitation nerveuse et améliorer le sommeil, la valériane est réputée

pour ses effets sur la réduction de l'anxiété ainsi que sur l'amélioration de la qualité du sommeil.

Le magnésium et la vitamine B6 quant à eux contribuent à réduire la fatigue et à soutenir le fonctionnement normal du système nerveux.

- Arkoflex Chondro-Aid Flash

Cette formule à usage topique combine le CBD avec des extraits de boswellia, arnica et gaulthérie pour un effet apaisant et relaxant prolongé.

La gaulthérie est connue pour soulager les douleurs articulaires et musculaire, c'est un puissant analgésique et anti-inflammatoire qui procure un effet chauffant soulageant rapidement la douleur et améliorant la circulation sanguine contribuant à une relaxation musculaire.

L'arnica possède des propriétés assez similaires avec une action apaisante de la douleur par son mécanisme anti-inflammatoire et participe à la résorption de l'ecchymose en stimulant la microcirculation.

De même pour la Boswellia qui a une action analgésique et anti-inflammatoire sur des modèles de pathologie chronique, améliorant la santé articulaire en diminuant le stress oxydatif.

- Granions CBD SOMMEIL

La première couche du comprimé agit rapidement pour réduire le temps d'endormissement. Elle contient de la mélatonine à un dosage maximum autorisé en vente libre de 1,9 mg, reconnue pour réguler le cycle veille-sommeil, ainsi que l'extrait de coquelicot, utilisé traditionnellement pour ses vertus relaxantes.

La seconde couche vise à prolonger un sommeil de qualité, sans interruptions nocturnes.

Elle est composée de 45 mg d'isolat de CBD et de passiflore utilisée pour ses propriétés relaxante, favorisant ainsi le sommeil.

En comparant les doses disponibles en officine aux doses thérapeutiques et à celles utilisées dans les études analysées, on constate que les compléments alimentaires ne dépassent jamais 50 mg/j, qui est la dose maximale autorisée en officine, notamment pour la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil ou des douleurs inflammatoires articulaires, par voie orale. Les gels et crèmes à usage topique contiennent généralement une concentration en CBD d'environ 0,3 %.

Dans les études analysées portant sur les mêmes indications, les posologies en CBD pour la même voie, varient de 5 à 50 mg/kg/jour. Pour un adulte moyen pesant 70 kg, cela correspond à une fourchette de 350 à 3500 mg/jour, soit de 7 à 70 fois les doses proposées en officine. Par ailleurs, pour les produits topiques, les concentrations en CBD étudiées vont de 0,62 % à 6,2 %, soit environ 2 à 20 fois celles des produits disponibles en officine.

Certaines études ayant démontré une efficacité à des doses plus faibles utilisaient des formulations enrichies en terpènes ou flavonoïdes, ce qui pourrait expliquer ces résultats.

Par ailleurs, une étude réalisée sur un modèle canin d'arthrose du genou a montré une efficacité avec une posologie de 1,2 mg/kg/jour. Bien que cette dose soit supérieure à celles

disponibles en officine, elle reste relativement proche dans le cadre d'un modèle animal. Une autre étude menée sur 26 adultes présentant des troubles du sommeil non graves, a également mis en évidence une efficacité avec la dose maximale officinale (50 mg/jour), après une utilisation prolongée sur 8 semaines.

Ces résultats suggèrent que le CBD pourrait être efficace dans cette indication à condition d'une prise régulière sur une période suffisamment longue.

En revanche, les doses thérapeutiques utilisées dans des contextes de pathologies graves, comme l'épilepsie réfractaire ou la sclérose tubéreuse complexe, sont bien plus élevées. Elles varient de 10 à 20 mg/kg/jour, avec un maximum de 25 mg/kg/jour. Ces traitements sont strictement encadrés et nécessitent une prescription, le seul produit disponible sur le marché étant l'Epidyolex®, soumis à une réglementation stricte.

En conclusion, les doses de CBD présentes dans les compléments alimentaires et produits topiques, sont nettement inférieures à celles utilisées en contexte thérapeutique. En officine, le CBD est souvent associé à d'autres principes actifs pour en potentialiser les effets.

Par exemple, certains laboratoires optimisent la formulation du CBD en proposant des formes liposomales ou, comme dans le cas de Granions CBD huile®, en l'associant à des terpènes ou flavonoïdes, des synergies déjà évoquées dans certaines études analysées pour augmenter son efficacité.

Les produits en vente libre en officine restent principalement des compléments alimentaires destinés au bien-être général, et non à un usage médical. Ces produits contiennent des doses modérées de CBD, adaptées pour soulager des troubles légers ou débutants, mais insuffisantes pour traiter des anxiétés marquées, des troubles du sommeil sévères ou des douleurs importantes.

Par ailleurs, ils ne sont pas conçus pour traiter des pathologies graves et ne peuvent, conformément à la réglementation européenne, revendiquer d'effets médicaux.

La consommation de CBD non médical est généralement bien tolérée, compte tenu des doses disponibles en vente libre. Cependant, peut-on réellement considérer le CBD comme dépourvu d'effets indésirables ? Sa pharmacologie révèle qu'il peut interagir avec certaines enzymes hépatiques, ce qui pourrait provoquer des interactions médicamenteuses.

Avec son utilisation croissante dans le traitement de troubles chroniques, il devient crucial de prendre en compte ces potentielles interactions pharmacologiques, en particulier dans le cadre d'un usage régulier.

## PARTIE III : EST-CE UNE ALTERNATIVE SÛRE ?

Actuellement, l'utilisation potentielle du cannabidiol, suscite un grand intérêt médical. Des recherches pharmacologiques sur le CBD ont été menées dès les années 1970 et se sont intensifiées récemment avec des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes d'action.

De nombreuses études précliniques et cliniques ont permis l'approbation par les autorités compétente de mise sur le marché de l'Epidyolex®, d'abord aux Etats-Unis en 2018, puis en France en 2019, pour le traitement de syndromes épileptiques infantiles réfractaires. Depuis le nombre de prescriptions hors AMM augmente.

Dans le monde entier, le CBD est de plus en plus utilisé pour des maladies pour lesquelles les preuves scientifiques d'efficacité restent limitées.

Il est largement vendu en ligne et en boutiques mais aucun médicament ne devrait être prescrit ou recommandé sans preuve de son efficacité et de sa sécurité pour chaque indication. Il est également crucial de s'assurer que le médicament convient à chaque individu, en tenant compte de sa santé, de son âge, de sa génétique et des autres traitements qu'il prend, en raison des interactions possibles.

Cette revue vise à informer les médecins, pharmaciens, infirmiers, patients, autorités de santé publique et décideurs, sur les effets indésirables, toxicités et interactions médicamenteuses du CBD à prendre en compte avant toute prescription.

## A- EFFETS SECONDAIRES DU CBD

Certaines études ont rapporté que le CBD pouvait induire certains effets secondaires, notamment l'inhibition du métabolisme hépatique des médicaments, des altérations du développement, une diminution de la capacité de fécondation ou de l'hypotension et de la somnolence.

Nous allons dans cette section, aborder quelques études faisant l'état des lieux de ces effets secondaires qui doivent attirer notre attention et notre vigilance.

### - Effets systémiques

Parmi les effets systémiques les plus relevés dans les articles étudiés, la pyrexie et les troubles cardiovasculaires sont les plus redondants.

Concernant la pyrexie, une étude a été menée sur 34 enfants âgés de 4 à 10 ans atteints du syndrome de Dravet, répartis aléatoirement pour recevoir soit du CBD (à des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/jour), soit un placebo, administrés deux fois par jour. Cet essai en double aveugle incluait une phase de référence de 4 semaines, un traitement de 3 semaines, une réduction progressive sur 10 jours, suivie de 4 semaines de suivi. La fièvre a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé.(89)

De même, dans une autre étude, parmi 225 patients âgés de 2 à 55 ans atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, traités avec 10 et 20 mg/kg/jour de CBD oral pendant 28 jours pour des crises atoniques, la pyrexie figurait aussi parmi les EI fréquents. (90)

De plus, chez 62 % des 86 patients ayant reçu 20 mg/kg/jour de CBD pendant 14 semaines, principalement des personnes atteintes du syndrome de Lennox-Gastaut également traitées avec du clobazam, du valproate, de la lamotrigine, du lévétiracétam ou du rufinamide, des effets indésirables légers, notamment de la fièvre, ont été signalés. L'attribution de ces effets

au CBD reste difficile à confirmer en raison de la prise concomitante de ces autres médicaments.(91)

Les résumés des caractéristiques du produit de l' Epidyolex® proposé par l'EMA, affirme que la fatigue est un effet secondaire très fréquent avec une fréquence de plus d'une personne touchée sur dix traitées par l' Epidyolex®, le manque d'énergie est également rapporté avec une fréquence de plus de 1 sur 100.(18)

En ce qui concerne les troubles cardiovasculaires, en 1981, une étude sur des singes rhésus ayant reçu du CBD par voie intraveineuse pendant 9 jours a montré que les doses plus élevées provoquaient une hypopnée, une bradycardie et une insuffisance cardiaque. (92)

Le potentiel neuroprotecteur du CBD a également été étudié après une hypoxie-ischémie périnatale chez des porcelets, répartis en 2 groupes de 13 et 9 animaux recevant respectivement du CBD par voie intraveineuse ou un placebo.

Le CBD a entraîné une hypotension sévère chez deux porcelets, dont l'un a subi un arrêt cardiaque fatal avec une dose de 50 mg/kg. Une dose de 25 mg/kg a causé une hypotension notable chez un porcelet, tandis que la dose de 10 mg/kg a été bien tolérée.

Une corrélation négative significative entre la concentration plasmatique de CBD et la pression artérielle a été observée ( $p < 0,005$ ). (93)

- Neurotoxicité et troubles comportementaux

Une recherche menée sur des rats a montré que le CBD peut affecter les oligodendrocytes, les cellules chargées de la myélinisation dans le système nerveux central. À des concentrations variantes entre le nanomolaire et le micromolaire, une exposition au CBD a entraîné une diminution de la viabilité des oligodendrocytes en fonction de la dose.

Ce phénomène semble être associé à une augmentation du calcium intracellulaire, potentiellement déclenchée par une perturbation du potentiel de membrane mitochondriale (MMP) par le CBD. Cette perturbation augmente également la production de ROS (espèces réactives de l'oxygène). (94)

L'étude sur les singes rhésus a observé une toxicité aiguë liée au CBD, entraînant des tremblements et une dépression du système nerveux central. Par ailleurs, des essais cliniques récents ont exploré l'utilisation du CBD dans le traitement de la schizophrénie et de l'épilepsie. (92)

Dans les informations fournies lors de l'approbation de l' Epidyolex® par la FDA, les EI du CBD chez l'homme, comprenaient des pensées suicidaires, des tentatives de suicides, de l'agitation, de l'agressivité, de la dépression et des attaques de panique, des symptômes similaires à ceux d'autres antiépileptiques. (95)

Lors d'études à long terme réalisées in vivo en 2018 sur des adultes et enfants atteints d'épilepsie réfractaires, des EI ont été rapportés chez la majorité des patients traités au CBD, avec des effets graves chez environ un tiers d'entre eux, y compris des crises et des états de mal épileptique. (96) Mais également des effets secondaires, comme de la somnolence, de l'apnée du sommeil, ou de l'asthénie ont été observés. (91)

Les résumés des caractéristiques du produit de l'Epidyolex® proposé par l'EMA, les effets secondaires tels que somnolence ou « envie de dormir » et fatigue, apparaissent de manière très fréquente (plus d'1 personne sur 10). Les effets secondaires de type convulsion, irritabilité, agressivité, manque d'énergie apparaissent fréquemment (plus d'1 personne sur 100). Enfin les personnes qui prennent l'Epidyolex® peuvent avoir des idées d'automutilation ou de suicide mais leur fréquence reste indéterminée.(18)

#### - Hépatotoxicité

Dans une expérience sur des singes, après 90 jours de traitement oral au CBD, on a observé une augmentation de 13 à 56 % du poids du foie et des reins, sans modification morphologique des organes. (92)

Dans une autre expérience avec des patients âgés de 1 à 30 ans atteints d'épilepsie résistante traité par CBD pendant 12 semaines, environ 7 % ont eu des tests de fonction hépatique légèrement élevés, et un patient a présenté une élévation importante des transaminases, qualifiée d'hépatotoxicité, ce qui a nécessité l'arrêt du CBD. Les patients avec des anomalies hépatiques ou plaquettaires prenaient également du valproate. (97)

Dans une autre étude de trois semaines chez des enfants de 4 à 10 ans atteints du syndrome de Dravet et traités au CBD avec d'autres antiépileptiques, six patients également sous valproate ont développé des élévations des transaminases, sans lésion hépatique.(89)

Dans un essai clinique sur le syndrome de Lennox-Gastaut, des augmentations des taux d'AST, ALT, et GGT ont été rapportées chez les patients sous CBD par rapport au groupe placebo ; encore plus s'ils avaient comme traitement chronique du valproate, avec une élévation des enzymes hépatiques 3,2 à 12,2 fois la limite normale. Globalement, 9 % des patients sous CBD ont présenté une élévation des transaminases, aucun dans le groupe placebo. (98)

Dans une autre étude de 2018 avec 225 patient atteints syndrome de Lennox-Gastaut, 10 ou 20 mg de CBD ont été administré à 149 patients, alors qu'un groupe recevait un placebo. En définitive, 14 patients ayant reçu du cannabidiol (9 %) présentaient des concentrations hépatiques élevées d'aminotransférase.(90)

Les résumés des caractéristiques du produit de l'Epidyolex® proposé par l'EMA indiquent également que ce traitement peut causer des atteintes hépatiques, souvent légères mais de façon fréquente (plus d'1 personne sur 100), et parfois sévères avec une augmentation des transaminases et des symptômes tels que l'ictère, bien que cela reste rare.(18)

#### - Toxicité digestive

Une enquête en ligne auprès de 117 parents ayant administré une préparation de CBD pendant environ 7 mois pour traiter l'épilepsie de leurs enfants, dont 53 atteints de SI (spasmes infantiles) ou de LGS, a rapporté des EI chez 59 % des enfants, principalement des troubles gastro-intestinaux, bien qu'il n'y ait pas eu de groupe contrôle. (99)

Dans une étude rétrospective auprès de 74 enfants (1-18 ans), ayant reçu du CBD pendant plus de 3 mois, des EI similaires ont été observés chez environ 1 patient sur 2, notamment des troubles gastro-intestinaux, mais d'autres médicaments antiépileptiques étaient coadministrés.(100)

Dans un essai clinique avec 162 patients atteints d'épilepsie résistante traités avec du CBD pendant 12 semaines, des EI graves, comme la diarrhée, une perte de poids et une intolérance gastro-intestinale, ont été rapportés.(97) Chez des enfants atteints du syndrome de Dravet traités au CBD, des EI comme la diarrhée, la perte d'appétit et des vomissements ont également été observés.(98)

Des études sur le syndrome de Lennox-Gastaut et l'épilepsie réfractaire montrent aussi des EI gastro-intestinaux fréquents, notamment diarrhée, perte d'appétit et vomissements, surtout avec des doses élevées de CBD. Dans des essais cliniques de 48 semaines pour des épilepsies résistantes, 88 % des patients ont présenté des EI, dont 33 % d'EI importants, tels que des vomissements.(96)

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo mené sur 24 sites aux États-Unis, aux Pays-Bas et en Pologne, l'efficacité du cannabidiol a été évaluée comme traitement d'appoint pour les crises d'épilepsie chez des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut résistant aux traitements.

Des événements indésirables (EI) sont apparus chez 86 % des patients traités par cannabidiol contre 69 % dans le groupe placebo, la plupart étant légers à modérés, principalement la diarrhée, la perte d'appétit et les vomissements.

En raison de ces effets, 14 % des patients sous cannabidiol et 1 % de ceux sous placebo ont interrompu l'étude. Un décès a été signalé dans le groupe cannabidiol, mais il a été considéré comme non lié au traitement.(91)

Les résumés des caractéristiques du produit de l'Epidyolex® proposé par l'EMA, confirme les EI de diarrhée, diminution de l'appétit et vomissements avec des fréquences d'apparition très importantes (plus d'1 personne sur 10), ainsi que des effets de type perte de poids et nausées avec des fréquences d'apparition importante (plus d'1 personne sur 100)(18).

- Pneumotoxicité

Entre janvier 2014 et janvier 2015, 214 patients ont été recrutés pour une étude sur le cannabidiol (CBD). Parmi eux, 162 patients (76 %) ayant un suivi d'au moins 12 semaines ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité et de la tolérabilité, et 137 patients (64 %) dans l'analyse de l'efficacité.

Le groupe d'innocuité comprenait des patients souffrant principalement du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut, ainsi que d'autres formes d'épilepsies réfractaires. Des effets indésirables ont été rapportés chez 79 % des participants avec 1 cas de pneumonie sévère.(97)

Dans un autre essai en double aveugle, contrôlé par placebo, mené dans 30 centres cliniques, portant sur les effets du CBD sur les crises atoniques chez 225 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, ces derniers ont été répartis en trois groupes : 76 ont reçu 20 mg de cannabidiol (CBD), 73 ont reçu 10 mg, et 76 un placebo.

Sept patients (six du groupe 20 mg et un du groupe 10 mg) ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, les infections des voies respiratoires supérieures étaient courantes. (90)

De plus, une autre étude menée dans 25 centres d'épilepsie aux Etats-Unis rapporte qu'environ 25 % des participants se sont retirés de l'étude, principalement en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables (5 %). Sur 607 enfants et adultes traités au CBD pendant environ 48 semaines, 33 % ont rapporté des événements indésirables graves, notamment des cas de pneumonie.(96)

Les résumés des caractéristiques du produit de l'Epidyolex® proposé par l'EMA, confirme que des affections pulmonaires de type toux ou pneumonie sont fréquentes avec plus d'1 personne atteinte sur 100 traitées.(18)

- Effets secondaires sur la reproduction

Une étude a cherché à évaluer l'effet du delta-1-THC, et du cannabidiol sur les follicules préovulatoires de rat in vitro. Les deux cannabinoïdes ont inhibé la stéroïdogenèse folliculaire de manière dose-dépendante : l'accumulation basale de progestérone, de testostérone et d'œstradiol-17β a été réduite jusqu'à 60 % aux doses les plus élevées.

Sous stimulation par l'hormone lutéinisante (LH), l'augmentation de progestérone et de testostérone a été réduite de 75 à 88 % avec les doses maximales, et l'œstradiol de 40 %. De plus, les deux cannabinoïdes ont déclenché la reprise méiotique des ovocytes dans des follicules cultivés sans hormones, avec une maturation atteignant 75 % pour le CBD à 200 μM.(101)

Une autre étude in vitro montre que l'activité de l'enzyme progestérone 17α-hydroxylase serait fortement inhibée par le CBD. De plus, il diminuerait significativement l'activité des enzymes testostérone 6β et 16α-hydroxylase, ainsi que la formation d'androstènedione à partir de la testostérone dans les microsomes hépatiques de rat.(102)

Après 90 jours de traitement oral avec du CBD chez des singes rhésus, une diminution significative de plus de la moitié du poids testiculaire et une inhibition de la spermatogénèse a été observée, effet qui a persisté après la fin du traitement. (92)

Le CBD a également affecté la fertilité chez les oursins, en inhibant la fécondation et en réduisant la réaction acrosomique dans les spermatozoïdes. (103)

Chez les rates gravides ayant reçu du CBD par voie orale (75, 150 ou 250 mg/kg/jour) pendant l'organogénèse, une toxicité développementale, y compris une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale aux doses élevées, a été observée.

Sur un rapport de la FDA d'un chercheur pharmacologue-toxicologue concernant la toxicité du 7-COOH-CBD sur des animaux, on observe que chez les lapines gravides, le CBD peut entraîner une réduction du poids fœtal et des variations structurelles fœtales aux doses les plus élevées.

Les rats exposés à du CBD pendant la grossesse et la lactation ont montré une diminution de leur croissance, des retards dans la maturation sexuelle, des changements neurocomportementaux avec une activité sexuelle réduite, ainsi que des effets indésirables sur le développement et la fertilité des organes reproducteurs chez la descendance, sans toxicité maternelle rapportée.(104)



Enfin les résumés des caractéristiques du produit de l'Epidyolex® proposé par l'EMA, rapporte d'autres effets secondaires possible avec des fréquences variables comme des éruptions cutanées ou des infections des voies urinaires.

En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes après avoir eu recours à du CBD, il est important d'en informer le médecin traitant ou le pharmacien, en lui indiquant à quelle dose et depuis combien de temps le CBD a été pris.

## B- INTERACTIONS DU CBD

Le cannabidiol ne présente pas de potentiel de dépendance connu, les effets secondaires les plus fréquents étant la somnolence, la fièvre, la fatigue, la sècheresse buccale, les vomissements, la perte d'appétit et la diarrhée.

Selon les informations fournies par l'EMA dans le résumé des caractéristiques d'Epidyolex®, le CBD présente un faible risque d'effets indésirables hépatiques, notamment à faible dose, mais il peut interférer avec la métabolisation des médicaments pris simultanément au niveau du foie.

En effet, l'élimination d'un médicament, appelée clairance (CL), inclut la clairance rénale et hépatique. Certains médicaments sont éliminés par une des deux voies, tandis que d'autres utilisent les deux. La clairance hépatique dépend des enzymes cytochromes (CYP), avec laquelle le CBD pourrait interagir, influençant ainsi le métabolisme des médicaments traités par ces enzymes.

Le CBD est principalement métabolisé dans le foie par les enzymes CYP450, notamment les isoformes CYP3A4 et CYP2C19.

Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des enzymes CYP3A4 et CYP2C19 peuvent diminuer ou augmenter les concentrations de CBD, pouvant ainsi le rendre inefficace ou toxique.

### - Action sur le CYP3A4

La co-administration de CBD avec des inhibiteurs du CYP3A4, tels que le kétoconazole, le lopéramide, la néfazodone (Toviaz®), l'amiodarone, le vérapamil, la cimétidine, l'aprépitant, l'imatinib et les inhibiteurs de protéase, peut augmenter la biodisponibilité du CBD, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables. Une réduction de la dose de CBD est donc recommandée. À l'inverse, la co-administration de CBD avec des inducteurs du CYP3A4, tels que l'enzalutamide, la phénytoïne, la carbamazépine, le topiramate, le phénobarbital, la rifampicine, l'éfavirenz ou la pioglitazone, diminue la biodisponibilité du CBD, ce qui réduit son efficacité. Dans ce cas, une augmentation de la dose de CBD pourrait être nécessaire.(105)

### - Action sur le CYP2C19

L'administration concomitante de CBD avec des inhibiteurs de CYP2C19, tels que la fluvoxamine, la fluoxétine, la cimétidine, le kétoconazole, le fluconazole, l'éfavirenz peut augmenter la biodisponibilité du CBD, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables, de sorte qu'une réduction de la dose de CBD est recommandée. L'administration concomitante

de CBD avec des inducteurs de CYP2C19, tels que la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis, diminuera la biodisponibilité du CBD, ce qui entraînera une diminution de l'efficacité du CBD, de sorte qu'il peut être nécessaire d'augmenter la dose.(105)

De plus, des études expérimentales in vitro ont montré que le CBD peut-être à son tour un puissant inhibiteur de plusieurs cytochromes enzymatiques et notamment des cytochromes CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9. Il peut par conséquent modifier l'efficacité et la toxicité des molécules métabolisés par ces voies.

Ces interactions concernent des substances comme le THC, l'alcool, certains antiépileptiques, antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques, antidouleur notamment opioïdes, ainsi que certains anticoagulants, antiagrégants plaquettaires ou immunosuppresseurs.

- THC

Une étude a révélé que le CBD atténue ou neutralise les troubles de la perception du temps, les effets psychologiques et l'augmentation du rythme cardiaque induits par le THC lorsqu'ils sont administrés ensemble. Le CBD a également diminué l'anxiété provoquée par le THC.(106)

Cependant le cannabidiol semblerait inhiber le métabolisme hépatique du THC.

Chez la souris, le prétraitement au CBD a réduit la formation des principaux métabolites du THC. Cela a entraîné une élévation modérée des niveaux sanguins de THC (+50 % de l'AUC) en raison d'une diminution de sa clairance. Dans le cerveau, les paramètres pharmacocinétiques des principaux métabolites du THC, notamment l'AUC et la demi-vie (t<sub>1/2</sub>), ont fortement augmenté.(107)

Chez le rat, le CBD inhibe le métabolisme du THC (sauf par voie pulmonaire), **augmentant les niveaux sériques et cérébraux de THC**. A noter que le THC a été détecté dans le cerveau et le sang après administration de CBD seul, mais la forte inhibition du métabolisme du THC par le CBD n'a eu qu'un faible impact sur les effets comportementaux du THC. La découverte que du THC peut être détecté après administration de CBD seul pourrait entraîner des répercussions importantes en médecine légale.

- Alcool

Une étude clinique a montré que le CBD consommé avec de l'alcool provoquait une altération des performances motrices et psychomotrices, mais offrait une meilleure perception subjective de l'intoxication. (108)

- Antiépileptique

Dans un essai clinique réalisé entre 2014 et 2015 sur l'épilepsie résistante au traitement, 162 participants, inclus dans une analyse de sécurité et de tolérabilité, ont reçu des doses croissantes de CBD, augmentées jusqu'à l'intolérance ou à une dose maximale de 25 à 50 mg/kg/jour pendant 12 semaines. Ces patients recevaient des traitements antiépileptiques concomitants et l'administration de CBD pourrait avoir conduit à un **état de mal épileptique** dans 6 % des cas.(97)

Dans une étude menée sur des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut résistant aux traitements conventionnels, le traitement par CBD a été associé à des événements

indésirables graves, entraînant une augmentation des concentrations des antiépileptiques concomitants chez 23 % des 86 patients traités par CBD. (91)

Le Clobazam est un anxiolytique de la famille des benzodiazépines utilisé chez l'enfant en tant qu'antiépileptique. Le CBD inhibe les enzymes CYP2C19 et CYP3A4, ce qui entraîne l'accumulation du métabolite actif du clobazam, N-desméthylclobazam (nCLB), 20 à 100 % aussi puissant que le clobazam. Une surveillance des taux de clobazam et de nCLB est donc recommandée en cas d'administration conjointe.(109)

Un essai clinique a été mené chez des volontaires sains pour examiner spécifiquement l'interaction entre le clobazam et le cannabidiol, en mesurant de manière répétée les concentrations sanguines de ces deux molécules.

Les résultats ont révélé une interaction bidirectionnelle, entraînant une augmentation des concentrations de leurs métabolites respectifs. En plus de cette interaction pharmacocinétique, une interaction pharmacodynamique semble également se produire au niveau de leur site d'action.

Cette interaction, démontrée expérimentalement, repose sur le fait que le clobazam et le cannabidiol agissent tous deux comme modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA. La combinaison de ces interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique pourrait contribuer à un **effet sédatif potentiellement sévère**.(110)

Une autre étude introduit des interactions pharmacocinétiques potentielles entre le CBD et d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de l'épilepsie. Il y a eu des augmentations significatives des concentrations de N-desméthylclobazam, de topiramate, de zonisamide, d'eslicarbazépine et de rufinamide et une diminution des concentrations de clobazam observées dans l'analyse, lors de la prise concomitante de CBD.

De plus, bien que cela fasse partie de la surveillance systématique des médicaments, la fonction hépatique doit être surveillée de près chez les patients prenant de façon concomitante du CBD et du valproate, car cette combinaison peut entraîner une **augmentation des taux d'AST et d'ALT**. (111)

Enfin, une étude plus récente de 2021, montre que le CBD interagit avec les antiépileptiques via des mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Parmi les 30 études analysées (observationnelles, essais cliniques, études animales, rapports de cas et simulations), des interactions pharmacocinétiques ont été signalées avec plusieurs antiépileptiques, dont le clobazam, le lacosamide, la gabapentine, le topiramate, et d'autres.

Des interactions pharmacodynamiques ont été identifiées pour le clobazam, le valproate et le lévétiracétam. Une étude animale a révélé que le CBD peut modifier les concentrations cérébrales d'antiépileptique sans altérer leurs niveaux sériques, ce qui **diminuerait donc leur efficacité**.(112)

Ces résultats doivent mener à une surveillance rapprochée en cas d'association avec le CBD avec un suivi biologique strict.

- Anticoagulant/Antiagrégant plaquettaire

La warfarine est un anticoagulant de la famille des antivitamines K, nécessitant une posologie adaptée à chaque patient en raison de sa marge thérapeutique étroite et de facteurs individuels.

Cette adaptation repose sur la mesure de l'INR (International Normalized Ratio), qui évalue le degré d'anticoagulation. L'objectif est d'atteindre une plage d'INR cible spécifique à la condition du patient avec une fourchette d'INR généralement comprise entre 2 et 3. Une INR trop basse ou trop élevée expose respectivement à des risques de thrombose ou d'hémorragie.

La warfarine est reconnue comme un médicament à fort potentiel d'interactions médicamenteuses. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) détaille ses mécanismes et les répercussions sur son efficacité. Les inhibiteurs des enzymes CYP2C9, CYP1A2 et/ou CYP3A4 peuvent amplifier l'effet anticoagulant de la warfarine, tandis que les inducteurs de ces mêmes enzymes peuvent le réduire.(113)

Une étude a recensé des cas d'observations clinique de patients sous warfarine, exposés à la consommation de cannabis thérapeutique ou non. (114)

Dans un 1<sup>er</sup> cas, un patient traité à la warfarine a vu son **INR augmenter** après une consommation accrue de cannabis, bien que son INR soit revenue à la normale après avoir cessé la consommation.

Dans un 2<sup>ème</sup> cas, un homme recevant un traitement stable de warfarine a présenté des **INR supérieurs à 10** avec des épisodes de saignements graves après avoir intensifié sa consommation de cannabis. L'arrêt de la consommation a permis de stabiliser son INR.

Dans un 3<sup>ème</sup> cas, lorsqu'un patient sous warfarine, après changement de valve aortique, a reçu du CBD pour traiter une épilepsie résistante, une **augmentation non linéaire de l'INR** a été observée, nécessitant une réduction de la dose de warfarine de 30 %.

Les études montrent que le THC, le CBD et le CBN inhibent de manière dose-dépendante le CYP2C9, ce qui ralentit le métabolisme de la S-warfarine, augmentant ainsi son effet anticoagulant.

Les interactions entre le CBD et la warfarine peuvent entraîner des conséquences graves. Les cliniciens doivent avertir les patients sous warfarine de ne pas consommer de cannabis, une surveillance rigoureuse de l'INR et l'éducation des patients sont essentielles.

Il convient de noter que le CBD est un inhibiteur connu de l'CYP2C19, une enzyme nécessaire pour convertir le clopidogrel en son métabolite actif. L'inhibition de cette enzyme peut donc conduire à des concentrations sous-thérapeutiques de la forme active du clopidogrel.

#### - Immunosuppresseurs

L'utilisation d'immunosuppresseurs tels que le tacrolimus et la ciclosporine a considérablement amélioré les taux de survie après des transplantations rénales et hépatiques.

Cependant, en raison de leur toxicité rénale importante, un suivi rigoureux des concentrations plasmatiques est essentiel pour prévenir les sous-dosages, qui exposent au risque de rejet, et

les surdosages, qui augmentent la toxicité. Ces médicaments présentent également de nombreuses interactions, notamment avec le CBD.

Un cas clinique a été rapporté concernant un patient traité avec du CBD pour une épilepsie réfractaire, qui a présenté une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus par un facteur de 3. Cette interaction a nécessité une réduction de la posologie de tacrolimus afin de prévenir le risque de **toxicité rénale aiguë**. (115)

Une étude publiée en 2021 a mis en évidence un risque d'interaction pharmacocinétique entre le CBD et les immunosuppresseurs sirolimus et everolimus pouvant entraîner une toxicité rénale également. (112)

- Opioïdes

La méthadone, un opioïde disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), est utilisée comme traitement de substitution dans la prise en charge des dépendances aux opiacés et comme traitement de fond pour la douleur cancéreuse.

Le CBD peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone en inhibant les enzymes CYP3A4 et CYP2C19 responsables de sa dégradation. Étant donné que la méthadone possède une marge thérapeutique étroite, cette interaction augmente le risque de **surdosage opioïde**, qui peut s'avérer **potentiellement fatal**.

Une étude récente a rapporté le cas d'une jeune fille atteinte d'un cancer métastatique, traitée par méthadone, présentant des signes cliniques évoquant un surdosage en méthadone. Le surdosage a été confirmé par une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone, bien que la posologie du médicament soit restée stable.

L'interrogatoire a révélé que la mère avait administré à l'enfant de l'huile de CBD, justifiant son utilisation par des informations trouvées en ligne sur les propriétés antitumorales du CBD. La corrélation entre l'administration de CBD et la méthadone, la diminution progressive des taux de méthadone après l'arrêt du CBD, ainsi que l'amélioration clinique et l'absence d'autres facteurs explicatifs, soutiennent l'hypothèse d'une interaction pharmacologique entre le CBD et la méthadone.(115)

- Antidépresseur

Le cannabidiol (CBD) inhibe l'enzyme hépatique CYP2D6, ce qui peut augmenter les concentrations sériques de certains antidépresseurs (ISRS et tricycliques) qui sont métabolisés par cette enzyme. Le CBD interagit également avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), comme la tranlycypromine, la phénelzine et l'isocarboxazide, en ralentissant leur métabolisme, prolongeant ainsi leur présence dans le système circulatoire et **augmentant les risques d'effets indésirables**.(116,117)

Dans un modèle murin de trouble de stress post-traumatique, l'association du CBD et de la sertraline (ISRS) a montré une action synergique sur l'anxiété sévère et les comportements agressifs. De même, l'administration conjointe de CBD et de désipramine, un antidépresseur noradrénergique, à des doses sous-thérapeutiques, a produit des effets antidépresseurs significatifs, suggérant une **synergie**.(118)

Le CBD inhibe également plusieurs enzymes (CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9) impliquées dans le métabolisme de l'amitriptyline, ce qui peut **accroître les effets**

**indésirables, comme la somnolence, le syndrome anticholinergique et la prolongation de l'intervalle QT.** De plus la gabapentine, la prégabaline, le citalopram, la paroxétine et la mirtazapine, métabolisés par des enzymes inhibées par le CBD, peuvent également entraîner des effets indésirables en cas de co-administration.(119)

- Paracétamol

Lors de l'utilisation de CBD avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le paracétamol, une prudence particulière est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, des doses réduites de CBD sont recommandées.

Une étude animale récente a montré que la co-administration de CBD à 116 mg/kg (équivalent à 10 mg/kg chez l'humain) avec du paracétamol à 400 mg/kg a entraîné un taux de mortalité de 37,5 %, associé à des **lésions hépatiques**. Aucune mortalité n'a été observée lorsque ces substances étaient administrées seules.

De manière surprenante, cet effet n'a pas été observé chez les souris recevant une dose plus élevée de CBD (290 mg/kg, équivalent à 25 mg/kg chez l'humain), révélant un effet paradoxal de l'hépatotoxicité induite par l'association CBD/paracétamol.

Ce phénomène souligne la complexité des interactions entre CBD et d'autres substances, en particulier celles à risque hépatique.(120)

- Autres médicaments

Voici une liste exhaustive des médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 sur lesquelles le CBD pourrait interagir et inhiber leurs actions.

#### **CYP2B6**

- Antirétroviraux : Efavirenz, nevirapine.
- Antidépresseurs : Bupropion, sertraline.
- Anesthésiques : Propofol, kétamine.
- Anticonvulsivants : Phénytoïne.
- Autres : Cyclophosphamide (agent anticancéreux), méthadone.

#### **CYP2D6**

- Antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline, nortriptyline, imipramine.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Paroxétine, fluoxétine, sertraline.
- Antipsychotiques : Halopéridol, rispéridone, aripiprazole.
- Bêta-bloquants : Métoprolol, propranolol, carvedilol.
- Opioïdes : Codéine, tramadol, oxycodone.
- Antihistaminiques : Chlorphéniramine.
- Autres : Tamoxifène (anticancéreux), dextrométhorphan (antitussif).

#### **CYP2C9**

- Anticoagulants : Warfarine.
- Antidiabétiques oraux : Glipizide, glibenclamide, tolbutamide.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Ibuprofène, diclofénac, naproxène, célécoxib.

- Anticonvulsivants : Phénytoïne.
- Antihypertenseurs : Losartan.
- Autres : Sildénafil (traitement de la dysfonction érectile).

#### **CYP2C19**

- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, ésoméprazole.
- Antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline, clomipramine.
- ISRS : Citalopram, escitalopram, sertraline.
- Anticonvulsivants : Phénytoïne.
- Antiagrégants : Clopidogrel (activation par CYP2C19).
- Anxiolytiques : Diazépam (valium).

#### **CYP3A4**

- Antibiotiques : Clarithromycine, érythromycine, rifampicine.
- Antifongiques azolés : Kétoconazole, itraconazole.
- Antirétroviraux : Ritonavir, saquinavir, lopinavir.
- Anticancéreux : Paclitaxel, docétaxel, imatinib.
- Statines : Atorvastatine, simvastatine, lovastatine.
- mmunosuppresseurs : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus.
- Benzodiazépines : Midazolam, alprazolam, triazolam.
- Anesthésiques : Fentanyl, alfentanil.
- Antihistaminiques : Loratadine, terfénaire.
- Contraceptifs oraux : Éthinylestradiol.
- Antidiabétiques : Pioglitazone.

#### **CYP1A2**

- Antipsychotiques : clozapine, olanzapine, et quetiapine
- Antidépresseurs : Le fluvoxamine
- Paracétamol
- Anticonvulsivants : Comme phénytoïne ou carbamazépine

Le CBD, en tant que principe actif, peut interagir avec d'autres médicaments dans l'organisme, entraînant des risques d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, notamment via les enzymes du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C19, etc.).

Ces interactions peuvent modifier l'efficacité et la toxicité des traitements co-administrés. Le CBD peut affecter la biodisponibilité des médicaments en inhibant ou en activant leurs enzymes métaboliques.

Ce phénomène a été observé dans les interactions avec des médicaments tels que les antiépileptiques, anticoagulants, antidépresseurs, opioïdes et même le paracétamol. Les conséquences varient d'une réduction de l'efficacité thérapeutique à un risque accru d'effets secondaires graves, voire toxiques.

De plus, le CBD semble moduler les effets du THC, en réduisant les symptômes liés à son utilisation, mais pourrait également en augmenter la biodisponibilité en inhibant son métabolisme hépatique.

Ces observations soulignent la nécessité d'une surveillance étroite et d'un suivi biologique rigoureux, particulièrement chez les patients sous traitements chroniques ou prenant plusieurs substances pharmacologiques. Cela permettrait d'optimiser les bienfaits thérapeutiques tout en minimisant les risques liés aux interactions du CBD.

Il est donc essentiel de consulter son médecin ou pharmacien avant d'utiliser du CBD, notamment pour signaler toute pathologie ou prise de médicament en cours.



# SONDAGE

Ce sondage a été réalisé dans le cadre de cette thèse, sur un échantillon de 70 personnes travaillant en pharmacie et qui conseillent au quotidien (pharmacien/ne, préparateur/trice, apprenti/e ou autre).

Les questions portent sur le thème du cannabidiol en officine et a pour but de recueillir les connaissances, perceptions et pratiques concernant le CBD en officine.

L'échantillon est composé majoritairement de pharmaciens/nes âgés entre 25 et 35 ans qui ont en majorité une bonne expérience officinale.

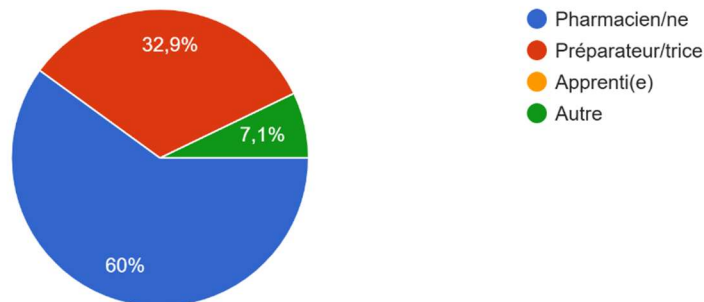
On observe, dans l'ensemble, qu'il y a une augmentation de la demande des produits à base de CBD et que le conseil est favorable à l'alternative du CBD avec une confiance en son efficacité.

Cependant, malgré la connaissance de l'existence d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, on peut relever un manque d'informations à ce sujet.

L'ensemble des participants a jugé le conseil pharmaceutique important concernant les produits à base de CBD.

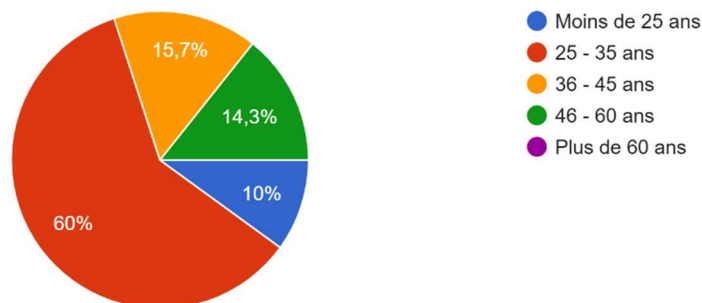
Vous travaillez actuellement en officine en tant que

70 réponses



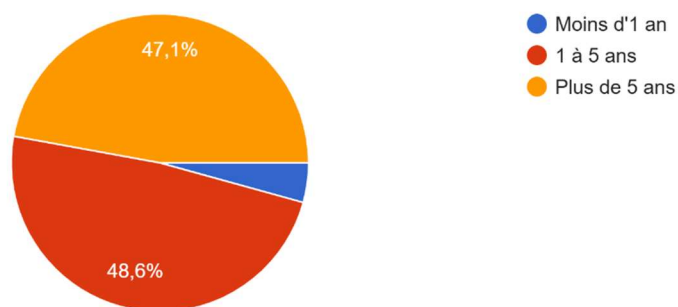
Quel âge avez-vous ?

70 réponses



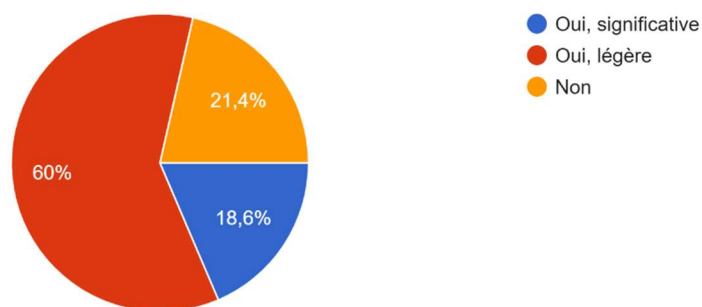
Depuis combien de temps travaillez-vous en officine ?

70 réponses



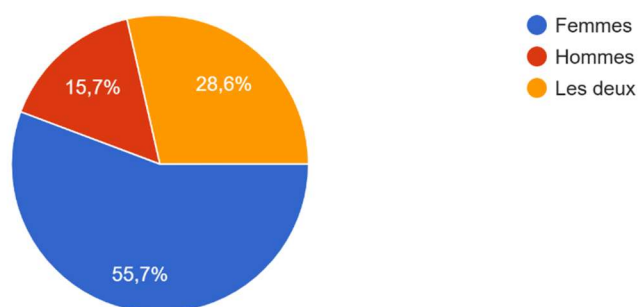
Avez-vous remarqué une augmentation de la demande pour les produits à base de CBD en officine ces derniers temps ?

70 réponses



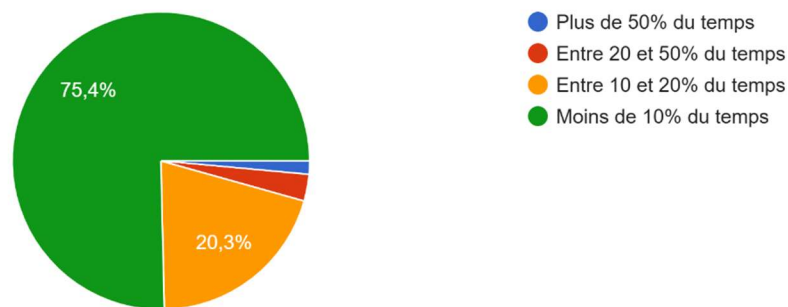
Les demandes de CBD viennent plutôt des femmes ou des hommes ?

70 réponses



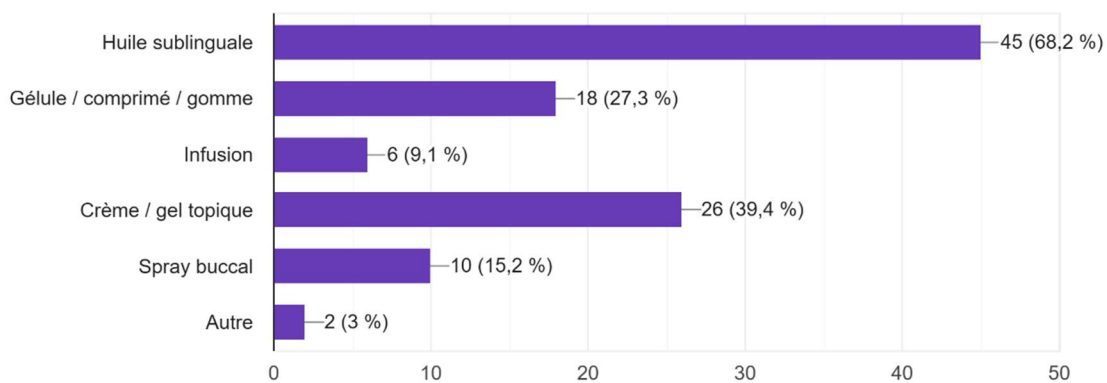
### Conseillez-vous souvent des produits à base de CBD ?

69 réponses



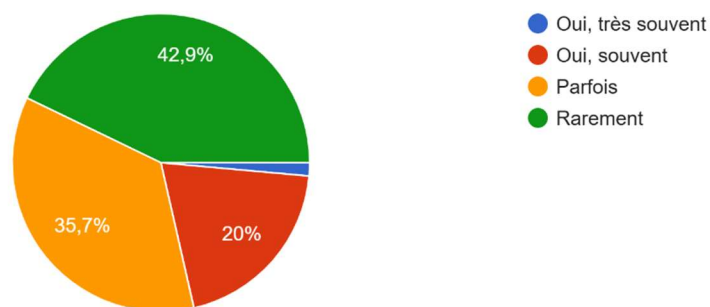
### Sous quelles formes galéniques le conseillez-vous le plus souvent aux patients ?

66 réponses



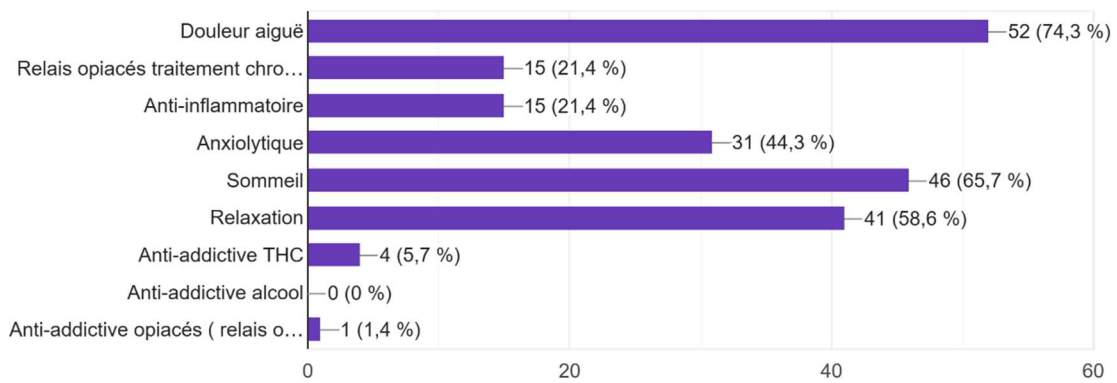
### Avez-vous beaucoup de demandes spontanées de la part des patients ?

70 réponses



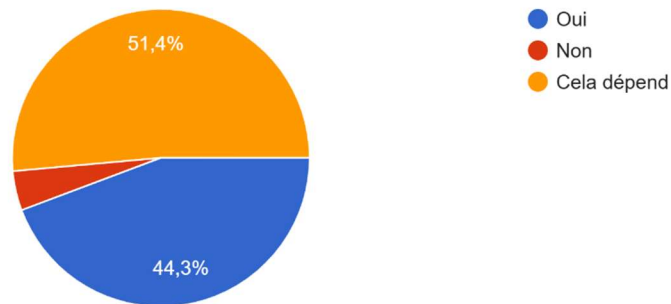
### Ces demandes concernent quel(s) type(s) d'indication(s) ?

70 réponses



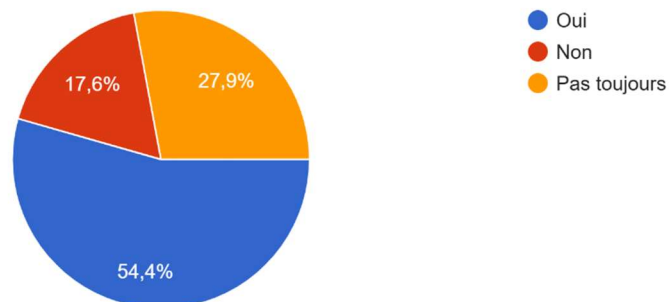
### Pensez-vous que pour ces indications, le CBD peut-être une alternative efficace à d'autres thérapies déjà existantes ?

70 réponses



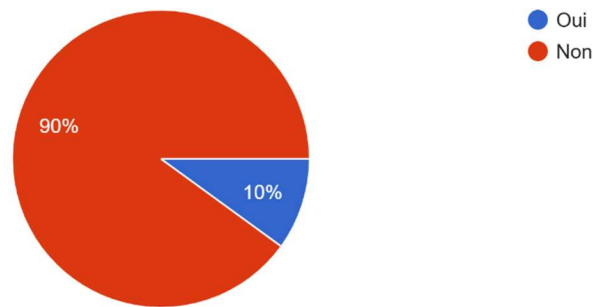
### Avez-vous eu des retours positifs sur son efficacité ?

68 réponses



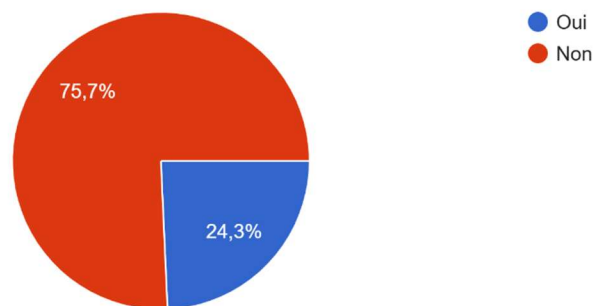
Pensez-vous que les patients sont bien informés à propos du CBD ?

70 réponses



Avez-vous connaissance des effets secondaires potentiels liés à l'utilisation du CBD ?

70 réponses



A la question : Si oui, lesquels ?

16 réponses

Somnolence, fatigue, troubles digestifs

Somnolence troubles digestifs fatigue perte de poids

Somnolence diarrhée

Dépression système nerveux central

Somnolence et troubles digestifs (+ interactions)

Somnolence, trouble digestif

Interactions

Constipation

Somnolence, IAM, nausées vomissements

Somnolence, troubles digestifs, perte de poids

Dépendance

Diarrhée si surdosage

Somnolence, perte de poids

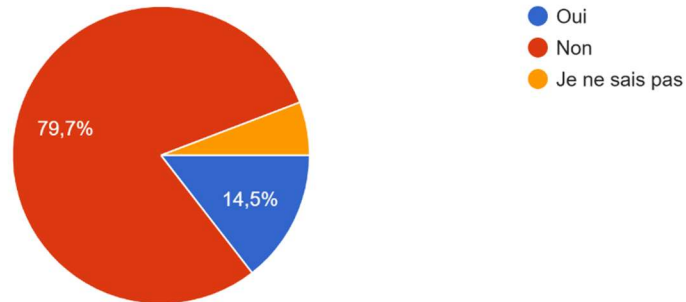
Somnolence

troubles digestifs

Résumé des réponses : Somnolence, troubles digestifs (constipation, diarrhées, N/V), perte de poids, dépression SNC, interaction.

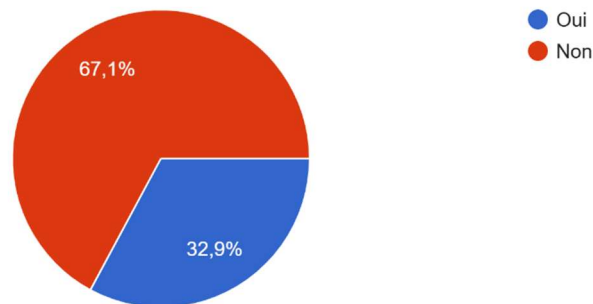
En avez-vous déjà conseillé pour des patients qui prenaient des traitements importants en concomitance ? (traitement neurologique, cardio-vasculaire, oncologique, diabétique...)

69 réponses



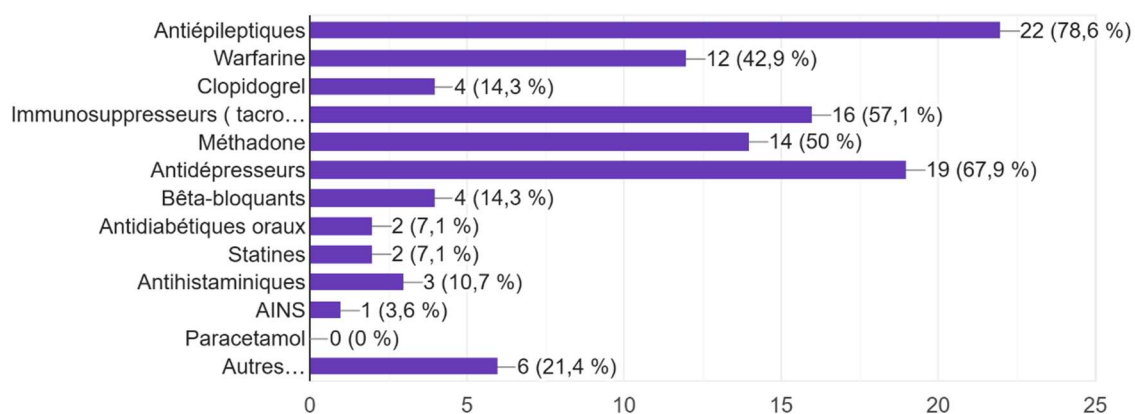
Avez-vous connaissance des interactions médicamenteuses avec le CBD ?

70 réponses



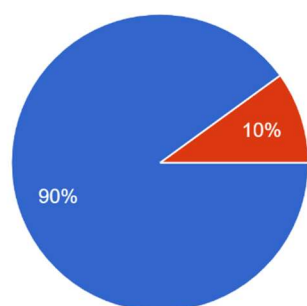
### Si oui, avec quel type de traitement ?

28 réponses



### Que pensez-vous du rôle des pharmaciens/préparateurs dans la délivrance et le conseil de produits à base de CBD ?

70 réponses



- Il est très important, le patient devrait demander conseil avant d'en consommer
- Il est important mais on peut s'en passer
- Il n'est pas important, c'est un produit sans risque

## CONCLUSION

Le cannabidiol (CBD) suscite un intérêt croissant en raison de ses nombreuses propriétés thérapeutiques potentiellement bénéfiques. Cette thèse a permis d'explorer en détail les différents aspects des produits à base de CBD en officine, depuis leur cadre législatif jusqu'à leur efficacité et sécurité.

Il ressort de cette étude que le CBD, bien qu'il présente des effets prometteurs dans des indications variées telles que la gestion de l'anxiété, des troubles du sommeil, des douleurs chroniques ou des pathologies spécifiques comme l'épilepsie, montre une efficacité significative principalement à des doses contrôlées, souvent supérieures à celles disponibles en vente libre en officine. Ainsi, les produits actuellement accessibles au grand public peuvent parfois ne pas offrir un bénéfice thérapeutique suffisant dans un cadre d'automédication.

Par ailleurs, l'utilisation du CBD n'est pas dénuée de risques. Il peut entraîner des effets indésirables, tels que la somnolence ou des troubles digestifs, et surtout interagir avec de nombreux traitements médicamenteux, notamment via les enzymes hépatiques. Cela souligne la nécessité d'une vigilance accrue, particulièrement chez les patients polymédiqués ou suivant des traitements chroniques.

En conclusion, bien que le CBD représente une alternative thérapeutique intéressante et novatrice, son usage doit être encadré par un professionnel de santé. Une évaluation médicale préalable est indispensable pour garantir son efficacité et sa sécurité, notamment en cas de pathologies sous-jacentes ou de prise concomitante de traitements. Cette approche permettra de maximiser ses bénéfices tout en minimisant ses risques, faisant du CBD un véritable atout dans l'arsenal thérapeutique contemporain.



# BIBLIOGRAPHIE

1. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
2. CBD L guide du. L'histoire du CBD : de sa découverte à aujourd'hui [Internet]. Le Guide du CBD. 2019 [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: <https://leguideducbd.ch/magazine-du-cbd/histoire-du-cbd/>
3. La Feuille Posée [Internet]. [cité 12 janv 2024]. L'origine du CBD : depuis quand ça existe, ça vient d'où ? Disponible sur: <https://www.lafeuilleposee.com/blogs/articles-de-blog/depuis-quand-existe-le-cannabidiol-cbd>
4. Ocaña-Rios I, Okano L, Figueroa CG, Urban J, Church JS, Devedec FL, et al. An improved method for the determination of cannabidiol in topical products using ultrasound-assisted extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 5 août 2022;217:114840.
5. Towards an efficient method for the extraction and analysis of cannabinoids in wastewater. *Talanta.* 1 sept 2020;217:121034.
6. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Le CO2 supercritique appliqué à l'extraction végétale. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-en-agroalimentaire-42430210/le-co2-supercritique-applique-a-l-extraction-vegetale-chv4015/>
7. Hielscher Ultrasonics [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Extraction très efficace du Cannabidiol (CBD) à partir du cannabis. Disponible sur: <https://www.hielscher.com/fr/highly-efficient-ultrasonic-cannabidiol-cbd-extraction-from-cannabis.htm>
8. Inserm [Internet]. [cité 18 janv 2024]. CBD : Quel impact sur la santé ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/cbd-quel-impact-sur-la-sante/>
9. Tetrahydrocannabinol [Internet]. 2023 [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://ecddrepository.org/en/tetrahydrocannabinol>
10. Czégény Z, Nagy G, Babinszki B, Bajtel Á, Sebestyén Z, Kiss T, et al. CBD, a precursor of THC in e-cigarettes. *Sci Rep.* 26 avr 2021;11:8951.
11. <https://www.savoir-juridique.com/> [Internet]. 2022 [cité 24 janv 2024]. Effets et législation du CBD en France depuis le 22 janvier 2022 - Savoirs juridiques. Disponible sur: <https://www.savoir-juridique.com/effets-et-legislation-du-cbd-en-france-depuis-le-22-janvier-2022/>
12. Le point sur la législation française du CBD en 2024 [Internet]. Santeoscope.com. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santeoscope.com/bien-etre/legislation-francaise-cbd-114423>
13. Tobelem B. Touteurope.eu. 2024 [cité 10 avr 2024]. Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/societe/les-legislations-sur-le-cannabis-en-europe/>
14. Autour du CBD, un cadre légal aux contours encore mouvants. *Le Monde.fr* [Internet]. 1 oct 2023 [cité 10 avr 2024]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/economie/article/2023/10/01/autour-du-cbd-un-cadre-legal-aux-contours-encore-mouvants\\_6191909\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2023/10/01/autour-du-cbd-un-cadre-legal-aux-contours-encore-mouvants_6191909_3234.html)
15. Le CBD | MILDECA [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>

16. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aude/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation>
17. Cannabis thérapeutique [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
18. VIDAL [Internet]. [cité 24 avr 2024]. EPIDYOLEX 100 mg/ml sol buv. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epidyolex-100-mg-ml-sol-buv-205318.html>
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 déc 2024]. EPIDYOLEX 100 mg/ml (cannabidiol). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308700/fr/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol)
20. Avenir L partenaires de S et. Sciences et Avenir. 2023 [cité 8 févr 2024]. CBD : sous quelle forme peut-il être consommé pour une efficacité rapide ? Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/vie-pratique/cbd-sous-quelle-forme-peut-il-etre-consomme-pour-une-efficacite-rapide\\_171636](https://www.sciencesetavenir.fr/vie-pratique/cbd-sous-quelle-forme-peut-il-etre-consomme-pour-une-efficacite-rapide_171636)
21. Statistiques CBD 2024 : Marché, Tendances et Études [Internet]. [cité 23 févr 2024]. Disponible sur: <https://visualcbd.fr/statistiques-du-cbd/>
22. Cannabidiol Market Size And Share Analysis Report, 2030 [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cannabidiol-cbd-market>
23. ANSM [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
24. OpinionWay pour Festival de la communication santé x Fondation Ramsay Générale de santé - Les Français et le stress - Novembre 2017 [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.opinion-way.com/fr/sondage-d-opinion/sondages-publies/marketing/sante/opinionway-pour-festival-de-la-communication-sante-x-fondation-ramsay-generale-de-sante-les-francais-et-le-stress-novembre-2017.html>
25. Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 sept 1996;278(3):989-99.
26. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* mars 2007;150(5):613-23.
27. Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, Pytka K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci.* 1 oct 2018;210:106-24.
28. Fogaça MV, Reis FMCV, Campos AC, Guimarães FS. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: involvement of 5HT1A receptors and previous stressful experience. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2014;24(3):410-9.
29. Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol.* mars 2013;18(2):286-96.
30. Liu YM, Li JC, Gu YF, Qiu RH, Huang JY, Xue R, et al. Cannabidiol Exerts Sedative and Hypnotic Effects in Normal and Insomnia Model Mice Through Activation of 5-HT1A Receptor. *Neurochem Res.* mai 2024;49(5):1150-65.

31. Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretto LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol.* 5 mars 2012;678(1-3):78-85.
32. Sánchez-Fernández N, Gómez-Acero L, Sarasola LI, Argerich J, Chevigné A, Jacobson KA, et al. Cannabidiol negatively modulates adenosine A2A receptor functioning in living cells. *Acta Neuropsychiatr.* 22 août 2023;1-5.
33. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* févr 2006;372(5):354-61.
34. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* déc 2007;152(7):1092-101.
35. McHugh D, Hu SSJ, Rimmerman N, Juknat A, Vogel Z, Walker JM, et al. N-arachidonoyl glycine, an abundant endogenous lipid, potently drives directed cellular migration through GPR18, the putative abnormal cannabidiol receptor. *BMC Neurosci.* 26 mars 2010;11:44.
36. Morales P, Isawi I, Reggio PH. Towards a better understanding of the cannabinoid-related orphan receptors GPR3, GPR6, and GPR12. *Drug Metab Rev.* févr 2018;50(1):74-93.
37. Lynch JW. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. *Physiol Rev.* oct 2004;84(4):1051-95.
38. Laube B, Maksay G, Schemm R, Betz H. Modulation of glycine receptor function: a novel approach for therapeutic intervention at inhibitory synapses? *Trends Pharmacol Sci.* 1 nov 2002;23(11):519-27.
39. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 21 août 2021;19:123.
40. Xiong W, Koo BN, Morton R, Zhang L. Psychotropic and nonpsychotropic cannabis derivatives inhibit human 5-HT(3A) receptors through a receptor desensitization-dependent mechanism. *Neuroscience.* 16 juin 2011;184:28-37.
41. Karlin A. Emerging structure of the Nicotinic Acetylcholine receptors. *Nat Rev Neurosci.* févr 2002;3(2):102-14.
42. Ghovanloo MR, Shuart NG, Mezeyova J, Dean RA, Ruben PC, Goodchild SJ. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *J Biol Chem.* 26 oct 2018;293(43):16546-58.
43. Watkins AR. Cannabinoid interactions with ion channels and receptors. *Channels.* 1 janv 2019;13(1):162-7.
44. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem.* 6 juin 2008;283(23):16124-34.
45. Rimmerman N, Ben-Hail D, Porat Z, Juknat A, Kozela E, Daniels MP, et al. Direct modulation of the outer mitochondrial membrane channel, voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) by cannabidiol: a novel mechanism for cannabinoid-induced cell death. *Cell Death Dis.* 5 déc 2013;4(12):e949.
46. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1479-94.

47. Kossakowski R, Schlicker E, Toczek M, Weresa J, Malinowska B. Cannabidiol Affects the Bezold-Jarisch Reflex via TRPV1 and 5-HT<sub>3</sub> Receptors and Has Peripheral Sympathomimetic Effects in Spontaneously Hypertensive and Normotensive Rats. *Front Pharmacol*. 2019;10:500.
48. Luo H, Rossi E, Saubamea B, Chasseigneaux S, Cochois V, Choublier N, et al. Cannabidiol Increases Proliferation, Migration, Tubulogenesis, and Integrity of Human Brain Endothelial Cells through TRPV2 Activation. *Mol Pharm*. 4 mars 2019;16(3):1312-26.
49. De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS, Aviello G, Stott C, Izzo AA, et al. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol Oxf Engl*. févr 2012;204(2):255-66.
50. Kowalski CW, Ragozzino FJ, Lindberg JEM, Peterson B, Lugo JM, McLaughlin RJ, et al. Cannabidiol activation of vagal afferent neurons requires TRPA1. *J Neurophysiol*. 1 nov 2020;124(5):1388-98.
51. Liu Y, Mikrani R, He Y, Faran Ashraf Baig MM, Abbas M, Naveed M, et al. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur J Pharmacol*. 5 sept 2020;882:173312.
52. Hind WH, England TJ, O'Sullivan SE. Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR $\gamma$  and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br J Pharmacol*. mars 2016;173(5):815-25.
53. Mooko T, Bala A, Tripathy S, Kumar CS, Mahadevappa CP, Chaudhary SK, et al. Cannabis Sativa L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterases and  $\beta$ -Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(3):297-309.
54. Tripathi RKP. A perspective review on fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents. *Eur J Med Chem*. 15 févr 2020;188:111953.
55. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 2021;49(12):1070-80.
56. Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. juin 2022;60(5):e677-90.
57. Palmieri B, Laurino B, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter*. 30 avr 2019;(2):93-9.
58. Yimam M, O'Neal A, Horm T, Jiao P, Hong M, Rossiter S, et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol Alone and in Combination with Standardized Bioflavonoid Composition. *J Med Food*. sept 2021;24(9):960-7.
59. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):2191-202.
60. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain Lond Engl*. juill 2016;20(6):936-48.
61. Bunman S, Muengtaweepongsa S, Piyayotai D, Charlermroj R, Kanjana K, Kaew-amdee S, et al. Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of 1% Topical Cannabidiol Gel in Animal Models. *Cannabis Cannabinoid Res [Internet]*. 18 juin 2024 [cité 30 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2023.0070>

62. Piao JJ, Kim S, Shin D, Lee HJ, Jeon KH, Tian WJ, et al. Cannabidiol Alleviates Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome via CB2 Receptor Activation and TRPV1 Desensitization. *World J Mens Health* [Internet]. 2 janv 2024 [cité 30 nov 2024];42. Disponible sur: <https://doi.org/10.5534/wjmh.230352>
63. Campos AC, Guimarães FS. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 13 nov 2009;33(8):1517-21.
64. Gomes FV, Resstel LBM, Guimarães FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2011;213(2-3):465-73.
65. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*. janv 2019;160(1):136-50.
66. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2020;60(1):253-61.
67. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2019;10:2466.
68. Shu G, He Y, Suo J, Wu C, Gong X, Xiang Y, et al. Cannabidiol exhibits anxiolytic-like effects and antipsychotic-like effects in mice models. *Neurosci Lett*. 15 mars 2024;826:137723.
69. Macêdo-Souza C, Maisonnette SS, Hallak JE, Crippa JA, Zuardi AW, Landeira-Fernandez J, et al. Systemic Chronic Treatment with Cannabidiol in Carioca High- and Low-Conditioned Freezing Rats in the Neuropathic Pain Model: Evaluation of Pain Sensitivity. *Pharm Basel Switz*. 14 juill 2023;16(7):1003.
70. Mongeau-Pérusse V, Rizkallah E, Morissette F, Brissette S, Bruneau J, Dubreucq S, et al. Cannabidiol Effect on Anxiety Symptoms and Stress Response in Individuals With Cocaine Use Disorder: Exploratory Results From a Randomized Controlled Trial. *J Addict Med*. 1 oct 2022;16(5):521-6.
71. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Front Pharmacol*. 20 mai 2021;12:626010.
72. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI, Manzanares J. Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. *Br J Pharmacol*. 1 juill 2018;175(16):3369.
73. Galaj E, Bi GH, Yang HJ, Xi ZX. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. *Neuropharmacology*. 19 août 2019;167:107740.
74. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2 janv 2020;132(1):56-61.
75. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 30 déc 2016;65(50-51):1445-52.
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution)

77. Markos JR, Harris HM, Gul W, ElSohly MA, Sufka KJ. Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice. *Planta Med.* mars 2018;84(4):221-4.
78. Chandra S, Radwan MM, Majumdar CG, Church JC, Freeman TP, ElSohly MA. New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008-2017). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2019;269(1):5-15.
79. United Nations : World Drug Report 2020 [Internet]. [cité 23 oct 2024]. World Drug Report 2020. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html](http://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html)
80. Impact du cannabidiol sur la mémoire aiguë et les effets psychotomimétiques du cannabis fumé : étude naturaliste : étude naturaliste [corrigé] - PubMed [Internet]. [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884951/>
81. Hudson R, Renard J, Norris C, Rushlow WJ, Laviolette SR. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 30 oct 2019;39(44):8762-77.
82. Wright MJ, Vandewater SA, Taffe MA. Cannabidiol attenuates deficits of visuospatial associative memory induced by  $\Delta$ (9) tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol.* déc 2013;170(7):1365-73.
83. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaledin I, Fischer B, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2016;161:298-306.
84. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* avr 2017;19(4):23.
85. Klotz KA, Grob D, Schönberger J, Nakamura L, Metternich B, Schulze-Bonhage A, et al. Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs.* nov 2021;35(11):1207-15.
86. Narayan AJ, Downey LA, Rose S, Di Natale L, Hayley AC. Cannabidiol for moderate-severe insomnia: a randomized controlled pilot trial of 150 mg of nightly dosing. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 1 mai 2024;20(5):753-63.
87. Kisiolek JN, Flores VA, Ramani A, Butler B, Haughian JM, Stewart LK. Eight Weeks of Daily Cannabidiol Supplementation Improves Sleep Quality and Immune Cell Cytotoxicity. *Nutrients.* 27 sept 2023;15(19):4173.
88. Michael Wang, B.S.1, Marcus Faust1, Scott Abbott, B.A.1, Vikrant Patel, B.A., M.B.A.1, Eric Chang,, B.S.1, John I. Clark, Ph.D.2, Nephi Stella, Ph.D.3, Paul J. Muchowski, Ph.D.1. A Cannabidiol/Terpene Formulation Increases Restorative Sleep in Insomniacs: A Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized, Crossover Study. 28 févr 2024; Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.06.03.23290932v2.full.pdf>
89. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 3 avr 2018;90(14):e1204-11.
90. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 17 mai 2018;378(20):1888-97.
91. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 17 mars 2018;391(10125):1085-96.

92. Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 30 mars 1981;58(1):118-31.
93. Garberg HT, Solberg R, Barlinn J, Martinez-Orgado J, Løberg EM, Saugstad OD. High-Dose Cannabidiol Induced Hypotension after Global Hypoxia-Ischemia in Piglets. *Neonatology*. 2017;112(2):143-9.
94. Mato S, Victoria Sánchez-Gómez M, Matute C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. *Glia*. 2010;58(14):1739-47.
95. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cité 6 nov 2024]. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>
96. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 12 juill 2018;59(8):1540.
97. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. mars 2016;15(3):270-8.
98. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 25 mai 2017;376(21):2011-20.
99. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav EB*. juin 2015;47:138-41.
100. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. févr 2016;35:41-4.
101. Reich R, Laufer N, Lewysohn O, Cordova T, Ayalon D, Tsafiriri A. In vitro effects of cannabinoids on follicular function in the rat. *Biol Reprod*. août 1982;27(1):223-31.
102. Watanabe K, Motoya E, Matsuzawa N, Funahashi T, Kimura T, Matsunaga T, et al. Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology*. 31 janv 2005;206(3):471-8.
103. Schuel H, Schuel R, Zimmerman AM, Zimmerman S. Cannabinoids reduce fertility of sea urchin sperm. *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell*. févr 1987;65(2):130-6.
104. 210365Orig1s000PharmR.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf)
105. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2020;45(11):1799-806.
106. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Le cannabidiol interfère avec les effets du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol chez l'homme. *Eur J Pharmacol*. 1 sept 1974;28(1):172-7.
107. Bornheim LM, Kim KY, Li J, Perotti BY, Benet LZ. Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetics of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. août 1995;23(8):825-31.
108. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*. 1 sept 1993;18(3):247-91.

109. Walzer M, Bekersky I, Blum RA, Tolbert D. Pharmacokinetic drug interactions between clobazam and drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzymes. *Pharmacotherapy*. avr 2012;32(4):340-53.
110. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. août 2015;56(8):1246-51.
111. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, Program the UC. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58(9):1586-92.
112. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure*. mars 2021;86:189-96.
113. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R#RcplInteractionsMed>
114. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):28-31.
115. Micallef J, Batische A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*. sept 2022;77(5):585-90.
116. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):90-101.
117. Păunescu H, Coman OA, Coman L, Ghiță I, Georgescu SR, Drăia F, et al. Cannabinoid system and cyclooxygenases inhibitors. *J Med Life*. 25 févr 2011;4(1):11.
118. Gasparyan A, Navarrete F, Manzanares J. Cannabidiol and Sertraline Regulate Behavioral and Brain Gene Expression Alterations in an Animal Model of PTSD. *Front Pharmacol*. 2021;12:694510.
119. Wilson-Morkeh H, Al-Abdulla A, Sien L, Mohamed H, Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 janv 2020;59(1):249-51.
120. Ewing LE, McGill MR, Yee EU, Quick CM, Skinner CM, Kennon-McGill S, et al. Paradoxical Patterns of Sinusoidal Obstruction Syndrome-Like Liver Injury in Aged Female CD-1 Mice Triggered by Cannabidiol-Rich Cannabis Extract and Acetaminophen Co-Administration. *Mol Basel Switz*. 17 juin 2019;24(12):2256.



**AUTEUR :** SAINT-VAL Marlon

**TITRE :** LES PRODUITS A BASE DE CANNABIDIOL A L'OFFICINE : UNE ALTERNATIVE SURE ET EFFICACE ?

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, le 12 décembre 2024.

---

#### **RESUME en français**

La thèse explore les produits à base de cannabidiol (CBD) en officine, en évaluant leur efficacité, leur sécurité, et leur cadre législatif. Elle souligne que le CBD, une molécule extraite du cannabis, présente des propriétés thérapeutiques prometteuses, notamment dans la gestion de l'anxiété, des troubles du sommeil, des douleurs chroniques, et des crises d'épilepsie. Cependant, son efficacité dépend souvent de doses supérieures à celles disponibles en vente libre.

Le travail met également en lumière les risques associés au CBD, tels que ses effets secondaires (sommolence, troubles digestifs) et ses interactions médicamenteuses, exigeant une vigilance particulière, surtout chez les patients polymédiqués. Bien que des avancées légales aient été réalisées en France et à l'international, le CBD demeure encadré par des réglementations strictes.

Enfin, l'étude conclut que, malgré son potentiel, l'utilisation du CBD doit être supervisée par un professionnel de santé afin de maximiser ses bénéfices tout en garantissant la sécurité des consommateurs.

---

#### **Titre et résumé en Anglais**

**CBD-BASED PRODUCTS IN PHARMACIES: A SAFE AND EFFECTIVE ALTERNATIVE?**

The thesis explores cannabidiol (CBD) products in pharmacies, evaluating their effectiveness, safety, and regulatory framework. It highlights that CBD, a molecule extracted from cannabis, shows promising therapeutic properties, particularly in managing anxiety, sleep disorders, chronic pain, and epileptic seizures.

However, its effectiveness often relies on doses higher than those available over the counter.

The study also emphasizes the risks associated with CBD, such as side effects (drowsiness, digestive issues) and drug interactions, requiring careful monitoring, especially for patients on multiple medications.

While significant legal progress has been made in France and internationally, CBD remains subject to strict regulations.

Finally, the research concludes that, despite its potential, CBD use should be supervised by healthcare professionals to maximize its benefits while ensuring consumer safety.

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie d'officine

---

**MOTS-CLES :** vente libre, produit à base de cannabidiol, CBD, cannabis thérapeutique, officine, législation du cannabidiol, marché mondial du CBD, pharmacologie du CBD, mécanismes d'action du CBD, interactions médicamenteuses du CBD, thérapie innovante, efficacité du CBD, danger du CBD.

**KEYS-WORD :** over-the-counter, cannabidiol products, CBD, therapeutic cannabis, pharmacy, cannabidiol legislation, CBD global market, CBD pharmacology, mechanisms of action of CBD, CBD drug interactions, innovative therapy, CBD efficacy, danger of CBD.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31400 TOULOUSE

**Directeur de thèse :** VITOU Jean-Roch