

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 8, Juillet, 2024 à POITIERS
par **Madame CHARLES Manon**

L'utilisation du CBD dans la lutte contre l'anxiété et l'insomnie ?
Limites d'utilisation. Rôle du pharmacien.
Étude auprès des pharmaciens et de son équipe officinale en France.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur GUILLARD Jérôme
Professeur, PU, pharmacochimie

Membres : Madame le Docteur COURSET Sophie,
Docteur en Pharmacie

Madame le Docteur SERALY Lakshmi,
Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur CARATO Pascal
Professeur, PU, chimie thérapeutique



Université de POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE (arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 8, Juillet, 2024 à POITIERS
par Madame CHARLES Manon

L'utilisation du CBD dans la lutte contre l'anxiété et l'insomnie ?
Limites d'utilisation. Rôle du pharmacien.
Étude auprès des pharmaciens et de son équipe officinale en France.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur GUILLARD Jérôme
Professeur, PU, pharmacochimie

Membres : Madame le Docteur COURSET Sophie,
Docteur en Pharmacie

Madame le Docteur SERALY Lakshmi,
Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur CARATO Pascal
Professeur, PU, chimie thérapeutique


LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesneur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesneur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesneur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesneur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesneur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesneur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesneur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesneur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesneur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesneur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FORTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Djija, pharmacie galénique
- JANVIER Blainde, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

Il me tient à cœur de profiter de ces quelques lignes pour remercier toutes les personnes, qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de cette thèse marquant la fin de mes études de pharmacie.

Aux membres du jury,

Un merci tout particulier au **Professeur GUILLARD Jérôme**, pour m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de ma thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, **le Professeur CARATO Pascal**, pour son encadrement bienveillant, sa disponibilité, ses conseils pertinents et son soutien tout au long de la rédaction de ma thèse.

Je remercie le **Docteur SERALY Lakshmi**, de m'avoir accordée du temps pour être membre de mon jury, de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien et d'avoir accepté de m'accueillir dans son équipe pour me former au comptoir et aux conseils. Son soutien et son accompagnement resteront inestimables pour mon parcours professionnel.

Enfin, un grand merci au **Docteur COURSET Sophie**, d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, de m'avoir aidée pour la diffusion de mon enquête et également pour son soutien durant mes études. Je lui souhaite plein de bonnes choses pour ses futurs projets.

A ma famille, mes ami(e)s,

A mes **parents, Annie et Daniel**, je vous remercie pour votre amour, votre patience et vos encouragements constants durant ces longues études. Votre confiance en moi a été une source de motivation, et sans votre soutien cette thèse n'aurait pas été possible. Ma réussite est en partie la vôtre.

A mon **frère** et à **ma sœur, Nicolas et Julie**, merci pour votre soutien moral, vos encouragements et votre compréhension durant ces années de travail intenses. Vos paroles réconfortantes et vos gestes de soutien ont été précieux dans les moments difficiles.

Je tiens à remercier mes **ami(e)s proches**,

Audrey et Lucie, mes amies depuis la PACES. Votre amitié, nos moments « T'thé ou café », vos encouragements et vos conseils ont été essentiels pour traverser les moments de doute, de fatigue. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans vos études respectives.

Julien, mon binôme depuis la troisième année de pharmacie. Travailler à tes côtés a été une expérience très enrichissante. Ta rigueur, ton sens de l'humour et ta détermination ont rendu ces années d'études beaucoup plus agréables. Je te souhaite plein de réussite dans tes projets professionnels.

Marina, ma meilleure amie. Merci pour ton soutien, ta compréhension et ton amitié si précieuse. Que ce soit dans les moments de joie ou de doute, tu as toujours été là pour moi. Je suis très reconnaissante de te compter dans mes amis.

Et un grand merci à mes **ami(e)s de la fac, Alix, Erwin, Thomas et Louise**. Nos échanges, nos rires et nos moments de partage ont animé les cours durant ces trois dernières années. Je suis heureuse de vous avoir rencontré. Que notre amitié perdure au-delà des bancs, et que nous continuions à nous soutenir dans nos projets futurs.

Mes remerciements s'adressent également :

A tous mes professeurs de la faculté, pour leurs enseignements.

A mes maîtres de stage, de la pharmacie de la Paix et de la pharmacie Dulieu et à leurs équipes. Je les remercie du fond du cœur pour leurs encadrements, leurs partages de connaissances tout au long de mes stages. Votre soutien, vos conseils m'ont permis d'acquérir des compétences et ont contribué à faire de mes stages une expérience enrichissante et formatrice. Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de travailler à vos côtés.

A l'équipe de la pharmacie Seraly, pour ces deux étés passés à vos côtés.

A toutes les personnes qui se reconnaîtront

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	6
TABLE DES MATIERES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION.....	15
I. GENERALITES SUR LE CANNABIDIOL (CBD).....	16
A. LA PLANTE : CANNABIS SATIVA L	16
1. <i>Description de la plante et aspect botanique</i>	16
2. <i>Historique de son utilisation</i>	17
3. <i>La composition chimique</i>	18
a. Les cannabinoïdes	18
b. Les terpènes.....	20
c. Les composés phénoliques	20
B. LE CANNABIDIOL (CBD)	20
1. <i>L'extraction du CBD</i>	21
a. Extraction par fluide supercritique (SFE)	21
b. Extraction par solvant chauffé par convection	22
c. Extraction par solvant assistée par micro-ondes	23
d. L'extraction assistée par ultrasons.....	24
2. <i>Le système endocannabinoïde</i>	25
a. Voie de synthèse des ligands endogènes	26
b. Les récepteurs cannabinoïdes.....	29
3. <i>Différences et similitudes entre le THC et le CBD</i>	31
a. Le tétra-hydro-cannabidiol : THC.....	31
b. Le cannabidiol : CBD.....	31
4. <i>Les différentes formes de CBD disponibles sur le marché</i>	32
a. Les produits comestibles à base de cannabidiol.....	33
b. Les huiles.....	34
c. Formes transdermiques	35
5. <i>Stabilité du cannabidiol</i>	35
6. <i>Pharmacocinétique et métabolisme</i>	36
a. Absorption du cannabidiol	36
b. Distribution du cannabidiol.....	36
c. Métabolisme et élimination du cannabidiol	37
C. SON UTILISATION PHARMACEUTIQUE.....	40
1. <i>Ses indications et propriétés pharmaceutiques</i>	40
a. Son utilisation dans l'insomnie / troubles du sommeil	40
b. Son utilisation dans les troubles anxieux	42
2. <i>Ses interactions médicamenteuses</i>	46
a. Interactions médicamenteuses liées au CYP3A4	47
b. Focus sur l'interaction entre le CBD et les médicaments antiépileptiques	47
c. Focus sur l'interaction entre le CBD et les antidépresseurs.....	48
d. Focus sur les interactions entre les médicaments prescrits en rhumatologie et le CBD.....	49
e. Interactions médicamenteuses liées aux enzymes UGT	50

f.	Autres interactions majeurs entre médicaments et CBD.....	50
3.	<i>Ses effets indésirables</i>	51
a.	Cannabidiol et modification de l'épigénome	52
4.	<i>Ses limites d'utilisations et contre-indication</i>	52
a.	Exposition pendant la grossesse	53
b.	Utilisation chez des personnes atteintes de cancer.....	54
c.	Utilisation chez des patients souffrant de dépression.....	54
d.	Problèmes d'étiquetage et présence de contaminants toxiques dans des produits à base de cannabidiol	54
e.	Fabrication de sa propre huile à domicile	56
D.	PLACE DU CANNABIS THERAPEUTIQUE EN FRANCE.....	56
II.	ETUDE SUR LA CONNAISSANCE DU CANNABIDIOL AUPRES DE L'EQUIPE OFFICINALE	58
A.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	58
B.	METHODES	58
1.	<i>Questionnaire</i>	58
2.	<i>Diffusion du questionnaire</i>	58
a.	Mode.....	58
b.	Secteur géographique	59
c.	Période de diffusion.....	59
C.	RESULTATS ET DISCUSSION	59
1.	<i>Description de la population interrogée</i>	59
2.	<i>Dispensation des produits à base de cannabidiol</i>	62
a.	Produits à base de CBD les plus répandus dans les officines	62
b.	Dispensation du cannabidiol en officine	62
c.	Informations et connaissances sur le CBD en général	65
d.	Informations sur les outils misent en place pour la dispensation des produits à base de cannabidiol	67
e.	Informations sur les effets indésirables, les contre-indications et les interactions médicamenteuses des produits à base de CBD	68
f.	Perception des risques liés à la vente de CBD et aux conseils dispensés sur les sites internet.....	71
D.	CONCLUSION DE L'ENQUETE.....	75
CONCLUSION		76
BIBLIOGRAPHIE		77
ANNEXES		83
RESUME		87
MOTS CLES		87

Liste des abréviations

- CBD : Cannabidiol
- THC : Tétrahydrocannabidiol
- CBC : Cannabichromène
- CBE : Cannabielsoine
- CBG : Cannabigérol
- CBL : Cannabicyclol
- CBND : Cannabinodiol
- CBT : Cannabitriol
- CBN : Cannabinol
- $\Delta 8$ -THC : (-) - $\Delta 8$ - trans -tétrahydrocannabinol
- $\Delta 9$ -THC : (-) - $\Delta 9$ - trans -tétrahydrocannabinol
- GPP : Diphosphate de géranyle
- GOT : Olivetolate géranyltransférase
- THCA : Acide tétrahydrocannabinolique
- CBDA : Cannabidioloïque
- CBCA : Acide cannabichroménique
- CBGA : Acide cannabigérolique
- CB1 : récepteurs cannabinoïdes 1
- CB2 : récepteurs cannabinoïdes 2
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- AEA : *N*-arachidonoyléthanolamide ou anandamide
- 2-AG : 2-arachidonoyglycérol
- FAAH : Enzyme amine hydrolase d'acide gras
- DAG : Diacylglycérol
- DAGL : Diacylglycérol lipase
- MAGL : Monoacylglycérol lipase
- ABDH6 : Domaine alpha/bêta-hydrolase contenant 6
- PPAR γ : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
- AMP : Adénosine monophosphate
- MAP : Protéine activée par le mitogène
- GIRK : Canaux potassiques rectifiant l'intérieur
- TRP : Canaux potentiels des récepteurs transitoires
- GPR : Récepteurs couplés aux protéines G
- 5-HT : Récepteurs sérotoninergiques
- CBMP : Produits médicaux à base de cannabis
- $\Delta 8$ -iso-THC : $\Delta 8$ -iso-tétrahydrocannabinol
- ASC : Aire sous la courbe
- C_{max} : Concentration plasmatique maximale
- UGT : Uridines 5'-diphospho-glucuronosyltransférases
- P-gp : Glycoprotéine de perméabilité
- CYP : Cytochrome
- GABA : Acide γ -aminobutyrique
- BCRP : Protéine de résistance au cancer du sein
- IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
- HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- TAS : Troubles d'anxiété sociale généralisé

- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : Acide ribonucléique
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- nCLB : N-desméthylclobazam
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- ALAT : Alanine aminotransférase
- FDA : Food Drug Administration

Liste des figures

Figure 1: Cannabis Sativa L. Aspect général (a), inflorescence (b), graine (c), feuilles (d), tige (e) ⁽¹⁾	16
Figure 2 : Répartition du Cannabis sativa. L dans le monde ⁽¹⁾	17
Figure 3: Voies de biosynthèse des phytocannabinoïdes ⁽⁶⁾	19
Figure 4 : Diagramme de phase du CO ₂ ⁽¹³⁾	21
Figure 5 : Schéma de l'extraction de cannabidiol par CO ₂ supercritique ⁽¹³⁾	22
Figure 6 : Schéma de l'extraction par solvant chauffé par convection ⁽¹⁵⁾	23
Figure 7 : Schéma de l'extraction de CBD par solvant assistée par micro-onde ⁽¹⁷⁾	24
Figure 8 : Extraction de CBD assistée par ultrasons ⁽¹⁸⁾	25
Figure 9: Structure des deux ligands du système endocannabinoïde ⁽²⁰⁾	26
Figure 10 : Effet pharmacologique des ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes ⁽²⁴⁾	26
Figure 11 : Voie de synthèse et dégradation de l'AEA ⁽²⁶⁾	27
Figure 12 : Aperçu des principales voies biosynthétiques et métaboliques du 2-AG ⁽²⁸⁾	28
Figure 13 : Effet de la stimulation des récepteurs cannabinoïdes 1 présynaptiques par le THC ou CBD ⁽²⁴⁾	29
Figure 14 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain ⁽³⁰⁾	30
Figure 15 : Structure chimique du Δ ⁹ -THC ⁽²¹⁾	31
Figure 16 : Structure chimique du CBD ⁽²¹⁾	32
Figure 17 : Les différents récepteurs liés au CBD ⁽³⁴⁾	32
Figure 18 : Produits de CBD en vente libre ⁽²⁹⁾	33
Figure 19 : Exemple de tableau double entrée pour faciliter la dispensation en officine ⁽³⁹⁾	35
Figure 20 : Schéma résumé de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du CBD ⁽³⁵⁾	38
Figure 21: Principaux métabolites du cannabidiol ⁽⁴⁷⁾	39
Figure 22 : Approches thérapeutiques potentielles ciblant le système endocannabinoïde pour soulager l'anxiété ⁽⁵⁷⁾	42
Figure 23 : Rôle de TRPV1 dans la signalisation des endocannabinoïdes ⁽⁵⁷⁾	43
Figure 24 : Exemple d'interaction entre le cannabidiol et l'oméprazole sur le site Medscape Drug Interaction Checker ⁽⁷²⁾	46
Figure 25 : Résumé des effets indésirables du CBD ⁽⁷⁷⁾	52
Figure 26 : Modèle d'effets de l'exposition fœtale au CBD ⁽⁸¹⁾	53
Figure 27 : Résultat de l'étude de 2016 sous forme d'organigramme ⁽⁸⁵⁾	55
Figure 28 : Instructions issues d'un site de laboratoire pour la préparation autonome à domicile d'huile de CBD ⁽⁷⁹⁾	56
Figure 29 : Répartition des personnes interrogées selon le poste occupé en officine	59
Figure 30: Graphique de la répartition par sexe	60
Figure 31 : Graphique des différentes classes d'âge questionnées	60
Figure 32 : Graphique des différents types d'officine	61
Figure 33: Graphique des différentes régions	61
Figure 34 : Graphique des produits à base de cannabidiol retrouvés dans les officines questionnées	62
Figure 35 : Graphique des personnes interrogées ayant déjà vendu des produits à base de CBD	63
Figure 36 : Graphique représentant les divers profils de consommateurs de CBD	63
Figure 37: Graphique des demandes les plus formulées au comptoir	64
Figure 38 : Graphique des indications selon le profil du patient	64
Figure 39 : Graphique illustrant le manque de connaissance sur ces produits	65
Figure 40 : Graphique montrant la répartition de la connaissance sur les produits de CBD selon le profil des personnes.	66

Figure 41 : Graphique des différentes sources d'information souhaitées pour se perfectionner	67
Figure 42 : Graphique illustrant le manque de connaissances sur les différentes indications et dosages disponibles.	68
Figure 43 : Graphique illustrant la connaissance des interactions médicamenteuses	69
Figure 44: Graphique illustrant la connaissance des contre-indications et limites d'utilisations	69
Figure 45 : Graphique illustrant la connaissance des effets indésirables du CBD.....	69
Figure 46 : Graphique illustrant le manque de connaissance sur les produits de CBD selon le poste	70
Figure 47 : Graphique des postes ayant dispensé du CBD malgré leur manque de connaissances	70
Figure 48 : Graphique représentant l'évaluation du risque de la vente de produit à base de cannabidiol en dehors des officines.....	72
Figure 49: Graphique représentant la connaissance des sites de calcul des doses disponibles sur internet.....	72
Figure 50 : Exemple de site calculateur de dose ⁽⁸²⁾	73
Figure 51 : Graphique illustrant la connaissance des sites conseillant le CBD durant la grossesse.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des essais cliniques de l'utilisation du CBD dans l'insomnie et les troubles du sommeil	41
Tableau 2 : Résumé des différents essais cliniques sur l'utilisation du CBD dans l'anxiété	45
Tableau 3 : Interaction entre le CBD et des médicaments psychoactifs	49
Tableau 4 : Interaction entre le CBD et les médicaments utilisés en rhumatologie	50
Tableau 5 : Interaction entre le CBD et le métabolisme secondaire ou les protéines de transport	50
Tableau 6 : Résumé de la concentration de cannabinoïdes dans les 84 produits de l'étude.....	55

Introduction

Le Cannabidiol (CBD), extrait de la plante *Cannabis sativa L.* est aujourd'hui un produit suscitant un intérêt majeur dans le domaine de la santé et du bien-être, présenté comme une solution pour de nombreuses indications telles que les troubles anxieux et l'insomnie.

L'anxiété et l'insomnie sont des problèmes de santé mentale très répandus, affectant des millions de personnes à travers le monde. De nombreuses personnes se sont tournées vers des solutions alternatives, telles que le CBD, en raison des effets indésirables associés aux traitements médicamenteux classiques. L'attrait de cette substance réside dans ses propriétés anxiolytiques et relaxantes, qui sont perçues comme des alternatives naturelles.

Face à la multiplication des produits à base de CBD sur le marché, la réglementation et la supervision de leurs ventes restent souvent floues et insuffisantes. Bien que le CBD suscite un intérêt croissant en tant que traitement potentiel pour l'anxiété et l'insomnie, les preuves scientifiques concernant son efficacité réelle dans ces domaines sont limitées et très souvent contradictoires, ses effets à court et long terme sur la santé sont quant à eux mal connus.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la distribution de produits contenant du CBD, mettant en évidence les défis auxquels ils font face en termes de conseil et de surveillance sur l'utilisation de ces produits, disponibles à différents endroits : café, boutique, internet et pharmacie.

L'objectif de cette thèse est de mettre en avant les risques liés à l'utilisation du cannabidiol en général et en association avec des médicaments, son efficacité comme alternative thérapeutique dans l'insomnie et les troubles anxieux ainsi que le rôle du pharmacien dans sa dispensation.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la plante *Cannabis Sativa L.*, son historique d'utilisation et sa composition chimique, puis sur la molécule du cannabidiol (CBD), son extraction, sa différence avec le tétra hydro cannabidiol (THC), ainsi que sa pharmacocinétique et les différentes formes de produits disponibles sur le marché.

Nous verrons par la suite son utilisation pharmaceutique avec les différents essais cliniques dans l'indication des troubles anxieux et du sommeil, ses effets indésirables, la législation en vigueur en France et ses limites d'utilisation.

Enfin, nous présenterons une étude réalisée auprès de l'équipe officinale afin de mettre en avant leurs connaissances sur le cannabidiol et connaître les demandes éventuelles sur ce produit dans les officines de France.

I. Généralités sur le cannabidiol (CBD)

A. La plante : *Cannabis sativa* L

1. Description de la plante et aspect botanique

Le mot cannabis vient du latin *canna* qui signifie « roseau » et *bis* « deux fois », soit « roseau à deux sens »⁽¹⁾. Le *Cannabis sativa* L appartenant à la famille végétale des Cannabinaceae, qui comprend 12 genres et 102 espèces, est un arbuste annuel, herbacé, dioïque (fleurs mâles et femelles présentes sur des plantes différentes) ou monoïque (fleurs mâles et femelles présentes sur une même plante) selon les espèces, de 1 à 4 mètres de hauteur, également connu sous le nom de marijuana, haschich, weed, chanvre etc...

Il existe 4 sous-espèces :

- *Cannabis sativa* ssp *sativa* ;
- *Cannabis sativa* ssp *indica* ;
- *Cannabis sativa* ssp *ruderalis* ;
- *Cannabis sativa* ssp *afghanica* ;

Cet arbuste est très répandu dans les zones tempérées et tropicales. Il fleurit sous une photopériode relativement courte, moins de 12 heures de lumière et continue à se développer végétativement pendant de plus longues journées de lumière. Cette particularité lui confère d'être une plante à croissance rapide avec une tige cannelée d'un diamètre variant entre 1 et 3 cm (Figure 1).



Figure 1: *Cannabis Sativa* L. Aspect général (a), inflorescence (b), graine (c), feuilles (d), tige (e)⁽¹⁾.

Les graines sont lisses, de forme ovoïde ou sphérique, de couleur grisâtre. Leurs longueurs varient entre 2,5 à 3,5 millimètres avec un diamètre entre 2,5 à 3 millimètres. Chaque graine contient deux cotylédons riches en protéines et en huile avec un albumen petit par rapport à d'autres espèces végétales (Figure 1).

Cet arbuste présente de longues et fines fleurs avec des poils glandulaires, responsables de l'odeur parfumée. Les fleurs femelles, dépourvues de pétales, et composées de deux longs stigmates blancs, jaunes ou roses. Leur calice, mesurant moins de 3 à 6 mm, entoure l'ovaire composé d'un seul ovule. Ces fleurs poussent généralement par paire au niveau des bractées. Celles-ci sont dotées de nombreux trichomes glandulaires où s'accumulent les cannabinoïdes.

Contrairement aux fleurs femelles, les fleurs mâles présentent cinq sépales d'environ 5 mm de longueur, qui peuvent être jaunes, blanches ou vertes. Les fleurs mâles produisent quant à eux des petits sacs polliniques qui contiennent le pollen nécessaire pour féconder les plantes femelles.

Les feuilles sont stipulées et opposées avec 5 à 7 segments palmés, allongés et épineux à bords dentés. Ces plantes présentent des poils cystolithiques, tectoriaux sécrétant de la résine. La racine quant à elle est pivotante et peut atteindre jusqu'à 30 cm de long, les racines latérales, elles atteignent 20 à 100 cm (Figure 1).

2. Historique de son utilisation

Le *Cannabis sativa*. L est une des plantes les plus anciennes cultivées dans le monde pour la fabrication d'outils, la construction, les cosmétiques, l'isolation des abris, la fabrication de papiers, l'alimentation humaine ou animale, les agrocarburants et les médicaments. Sa forte capacité d'adaptation à différents climats a conduit à sa propagation dans le monde entier ⁽¹⁾ (Figure 2).

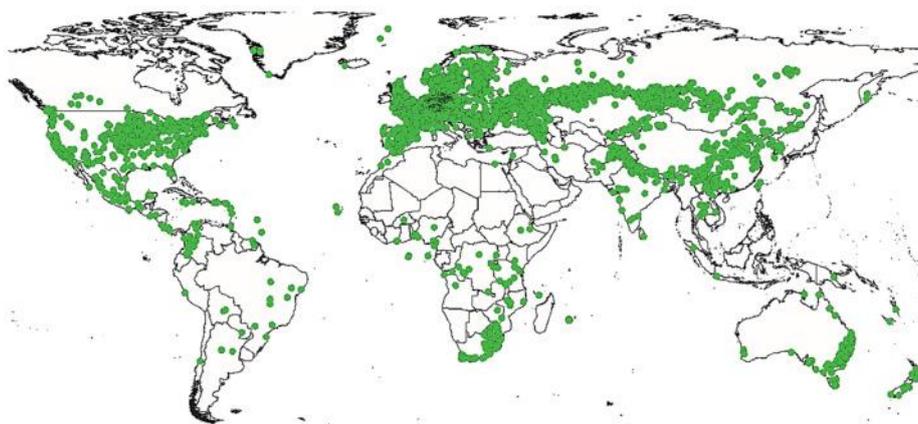


Figure 2 : Répartition du *Cannabis sativa*. L dans le monde ⁽¹⁾.

Cette plante, native d'Asie centrale, a été introduite dans la médecine occidentale au début du XIX^{ème} siècle. Le premier usage du cannabis à des fins médicales a été attribué au légendaire empereur chinois Shen Nung. Ces enseignements sont transcrits dans un ouvrage chinois sur les plantes médicinales du II^{ème} siècle. Les graines et feuilles du cannabis sont les plus utilisées pour traiter diverses maladies telles que l'asthme, l'épilepsie, la fatigue, les rhumatismes, l'insomnie, la douleur et les nausées, etc... Outre l'utilisation des parties aériennes, les parties racinaires sont également utilisées pour le traitement des douleurs articulaires, des brûlures cutanées, des inflammations, et des infections (érysipèle, venin de serpent). Ainsi que par voie orale, sous forme de jus, pour soulager les problèmes liés à l'accouchement et aux hémorragies ⁽²⁾.

Aujourd'hui, les fibres sont quant à elles utilisées comme bois de chauffage ou pour la construction d'outils, de vêtements et la fabrication de papier et de cordes. Outre son utilisation dans les secteurs de la construction, les fibres présentent des propriétés antibactériennes naturelles, dû à la présence de composés chimiques tels que des stéroïdes, des triterpènes libres et estérifiés⁽³⁾.

Toutes ces propriétés et ces activités sont dues à la présence de métabolites présentant des structures chimiques intéressantes.

3. La composition chimique

Le *Cannabis sativa. L* est très riche en composés phytochimiques, plus de 560 composés connus avec plus de 120 cannabinoïdes identifiés dans la littérature. Ce qui fait de cette plante, une espèce chimiquement complexe⁽⁴⁾. Les différentes analyses chimiques menées montrent la présence majoritaire de terpène, de polyphénols et de cannabinoïdes, ainsi que la présence de chlorophylle, d'acides gras oméga-3 et d'autres molécules bio actives⁽¹⁾.

Les terpènes représentés par plus de 100 molécules présentes dans les fleurs, les racines et les feuilles ainsi que dans les poils glandulaires sécrétoires, sont responsables de l'odeur et de la saveur des différentes variétés de cannabis⁽¹⁾.

Les polyphénols ou composés phénoliques sont quant à eux représentés par plus de 20 molécules dont majoritairement des flavonoïdes appartenant aux sous classes des flavones et des flavonols⁽¹⁾.

a. Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes, appartenant à une classe chimique spécifique présente dans le cannabis, sont un groupe de composés dotés d'un squelette terpénophénoliques en 21 ou 22 carbones pour les formes carboxylées. Ils sont produits dans les trichomes glandulaires, des protubérances épidermiques ressemblant à des poils présents largement dans les fleurs femelles et dans la plupart des parties aériennes⁽¹⁾.

Ces molécules peuvent être classées en trois groupes selon leur source de production⁽⁴⁾ :

- Les phytocannabinoïdes, présents naturellement dans la plante au nombre de 70 ;
- Les endocannabinoïdes, produits de façon naturelle par le corps humain ;
- Les cannabinoïdes synthétiques.

Ces phytocannabinoïdes peuvent être classés en 11 sous-classes : cannabichromène (CBC), cannabidiol (CBD), cannabielsoine (CBE), cannabigérol (CBG), cannabicyclol (CBL), cannabinol (CBN), cannabiodiol (CBND), cannabitriol (CBT), (-)- Δ 8 - trans - tétrahydrocannabinol (Δ 8-THC), (-)- Δ 9 - trans -tétrahydrocannabinol (Δ 9 -THC) et des cannabinoïdes de type divers⁽⁵⁾.

La synthèse des cannabinoïdes implique deux voies situées dans deux sites distincts au sein des trichomes glandulaires⁽⁶⁾ :

- La première voie : la voie des polycétides donnant naissance à l'acide olivetolique à partir de l'acide hexanoïque ;
- La seconde voie implique la voie des isoprénoïdes mévalonate-dépendants conduisant à la production de diphosphate de géranyle (GPP).

L'acide cannabigerolique (CBGA), précurseur des phytocannabinoïdes, contenant une chaîne latérale pentyle est synthétisé à partir de la prénylation du GPP et de l'acide olivetolique. Cette réaction est catalysée par l'olivetolate géranyltransférase (GOT).

Les synthèses des acides tétrahydrocannabinoliques (THCA), cannabidioloïque (CBDA) et de l'acide cannabichroménique (CBCA) se font par les oxydocyclases appropriées, la THCA synthase, la CBDA synthase et la CBCA synthase. Puis, les phytocannabinoïdes neutres sont ensuite dérivés des formes acides par décarboxylation non enzymatique lors de l'exposition à la chaleur ou à la lumière pour donner les composés que l'on connaît le CBG, CBN, CBD etc ⁽⁶⁾ (Figure 3).

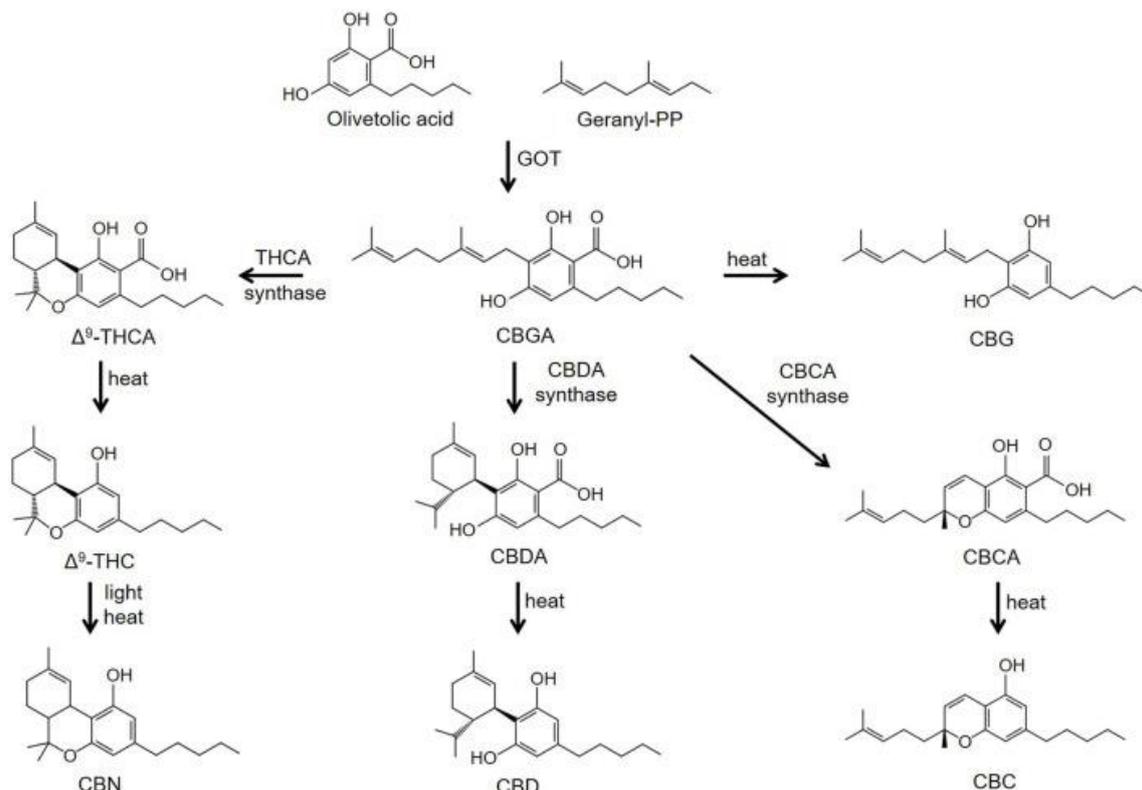


Figure 3: Voies de biosynthèse des phytocannabinoïdes ⁽⁶⁾.

Abréviations : CBN, cannabinoïde ; CBC, cannabichromène ; CBD, cannabidiol ; CBG, cannabigérol ; CBDA, acide cannabidioloïque ; CBGA, acide cannabigerolique ; CBCA, acide cannabichroménique ; GOT, olivetolate

Les deux principaux composants pharmacologiquement actifs qui nous intéressent par la suite sont le ⁹tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) avec sa structure lipophile lui permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique et le cannabidiol (CBD) ⁽⁷⁾.

En fonction de la teneur en THC, nous pouvons définir la puissance des produits à base de cannabis, il existe trois types différents ⁽⁷⁾ :

- Le type de drogue avec un rapport THC/CBD élevé, > 1 qui est psychoactif, utilisé pour fabriquer des drogues telles que le haschisch, marijuana ;
- Le type moyen avec un rapport THC/CBD moyen, proche de 1, non psychoactif ou de faible activité ;
- Le type fibre, également appelé chanvre, contenant une concentration < 0,3 % de THC et un rapport THC/CBD faible, < 1. Son utilisation sert majoritairement à la fabrication de fibres et d'huiles comestibles. La teneur des préparations industrielles de chanvre est limitée à 0,2 % de THC.

Selon la sous-espèce également, les effets attendus ne sont pas les mêmes :

Le *Cannabis sativa* présente un rapport THC/CBD plus important que le *Cannabis indica*. Le *C. sativa* est une plante avec des effets psychotropes alors que le *C. indica* a des effets plus sédatifs.

b. Les terpènes

Les terpènes sont une classe de molécules organiques comportant un nombre spécifique d'unités d'isoprène : les terpénoïdes ou isoprénoïdes permettant leurs classements en diverses familles : monoterpènes (10 carbones), sesquiterpènes (15 carbones), triterpènes (30 carbones) ⁽³⁾. Ils sont présents sous forme d'oligoéléments dans les plantes du *cannabis*. Les rendements et répartitions de ces terpènes sont influencés par de nombreux facteurs comme les techniques d'extraction, les conditions environnementales et le stade de maturité de la plante.

Il présente une efficacité dans le traitement de diverses maladies neurologiques et digestives grâce à leurs activités antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anti-convulsivantes et neuroprotectrices. Leurs vastes propriétés médicinales les rendent aussi essentielles que les cannabinoïdes. Les terpènes présentent également une efficacité dans les traitements des troubles de l'humeur et de l'anxiété par effet synergique avec les cannabinoïdes.

Les terpénoïdes les plus connus sont le myrcène, le limonène, le caryophyllène, le terpinolène, le linalol, le pinène et l'ocimène.

c. Les composés phénoliques

Connu également sous le nom de phénylpropanoïdes, ou polyphénols, ce groupe de métabolites présente plus de 10 000 structures différentes parmi lesquelles nous retrouvons les acides phénoliques comme les acides benzoïques et hydroxycinnamiques, les flavonoïdes comme les flavonols et flavones, ainsi que les stilbènes et des lignanes ⁽³⁾. Le cannabis contient principalement des flavonoïdes, comprenant des molécules d'O-glycosides des aglycones : l'apigénine, la lutéoline, le kaempférol et la quercétine, ainsi que de la cannflavine A et B, qui sont des flavones isoprénoïdes méthylées.

Les flavones et flavonols contenus dans le cannabis possèdent une gamme variée d'effets biologiques, incluant des propriétés similaires à celles des terpènes et des cannabinoïdes. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses et neuroprotectrices. L'apigénine possède des propriétés anxiolytiques et œstrogéniques. La prostaglandine E2 et la 5-lipoxygénase sont inhibées par les cannflavines A et B, possédant des propriétés anti-inflammatoires puissantes.

B. Le cannabidiol (CBD)

D'après une étude réalisée par Santé Publique France en 2022, environ 71,0 % des adultes français sont au courant du CBD, tandis que 16,4 % ont déjà essayé et 10,1 % en ont consommé au cours de l'année précédente ⁽⁸⁾. En 2023, le marché mondial du cannabidiol était estimé à 7,71 milliards de dollars ⁽⁹⁾.

Mais comment est obtenue cette molécule ? Comment agit-elle ?

1. L'extraction du CBD

Le cannabidiol peut être obtenu de deux manières : soit par extraction de cultivars de cannabis, soit par synthèse ⁽¹⁰⁾.

- Le CBD synthétisé présente plusieurs avantages : une très grande pureté, supérieure à 99,5 %, sans résidu de THC et de trace de solvant. Il est disponible sous forme liquide ou de poudre inodore et insipide.
- Le cannabidiol d'origine végétale présente quant à lui des impuretés avec une pureté minimale de 98 % et contient moins de 0,15 % de THC. Il est extrait avec des huiles lui donnant un goût particulier.

La pureté et l'absence de goût du cannabidiol synthétique permet une utilisation plus facile dans les formulations et les aliments. Cependant, son coût est très élevé, ce qui explique l'utilisation préférentielle du cannabidiol d'origine végétale dans la préparation des médicaments ⁽¹⁰⁾.

Diverses stratégies d'extraction ont été développées afin de libérer les agents pharmacologiques du *Cannabis Sativa*. La première méthode consistait à utiliser des solvants chimiques comme l'éther de pétrole, l'éthanol ou le naphte (un mélange liquide d'hydrocarbures légers), ainsi que des gaz comme le butane ou le propane, voire des ultrasons, mais ces approches peuvent entraîner la présence de résidus indésirables. La seconde stratégie utilisée aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique pour réaliser l'extraction est le remplacement des solvants organiques par du CO₂ supercritique : CO₂ liquide à très haute pression ou l'utilisation de solvants assistée de micro-ondes ⁽¹¹⁾.

a. Extraction par fluide supercritique (SFE)

Le principal solvant de cette pratique est le dioxyde de carbone (CO₂), peu coûteux et sûr.

Certains laboratoires utilisent des modificateurs afin de changer la polarité du solvant tel que l'éthanol qui présente une toxicité faible, un coût avantageux et une capacité d'élimination facile. L'ajout d'un solvant polaire permet de faciliter le processus d'extraction en améliorant les rendements obtenus et en réduisant les temps d'extraction ⁽¹²⁾.

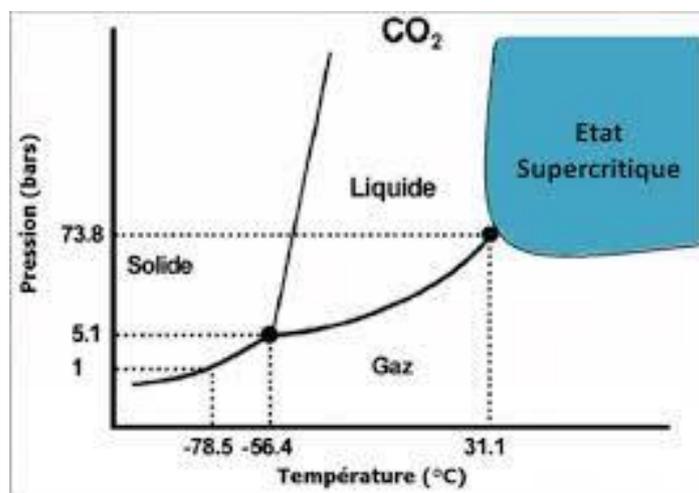


Figure 4 : Diagramme de phase du CO₂ ⁽¹³⁾

Le CO₂ atteint l'état supercritique à partir d'une certaine température : 31,1 °C et d'une certaine pression : 74 bars et revient à l'état gazeux durant une phase de détente, dans des conditions ambiantes, permettant une récupération facile du soluté sans résidus de solvant (Figure 4). Par des changements sensibles de pression et de température, la force du solvant peut être modifiée afin de permettre une adaptation de l'extraction à des cannabinoïdes spécifiques ⁽¹¹⁾.

L'objectif de cette extraction est de déposer le matériel végétal, ici un extrait de la plante de Cannabis Sativa L. dans un « panier » situé au niveau de l'extracteur. Le CO₂ à l'état supercritique est diffusé grâce à une pompe. L'huile végétale se dissout dans le CO₂ sous la forme d'un fluide. Après, le CO₂ est transformé en gaz, ce qui permet sa séparation avec l'huile végétale. Le CO₂ est ensuite recyclé pour être réutilisé ultérieurement ⁽¹³⁾ (Figure 5).

Extraction par CO₂ supercritique (SCE)

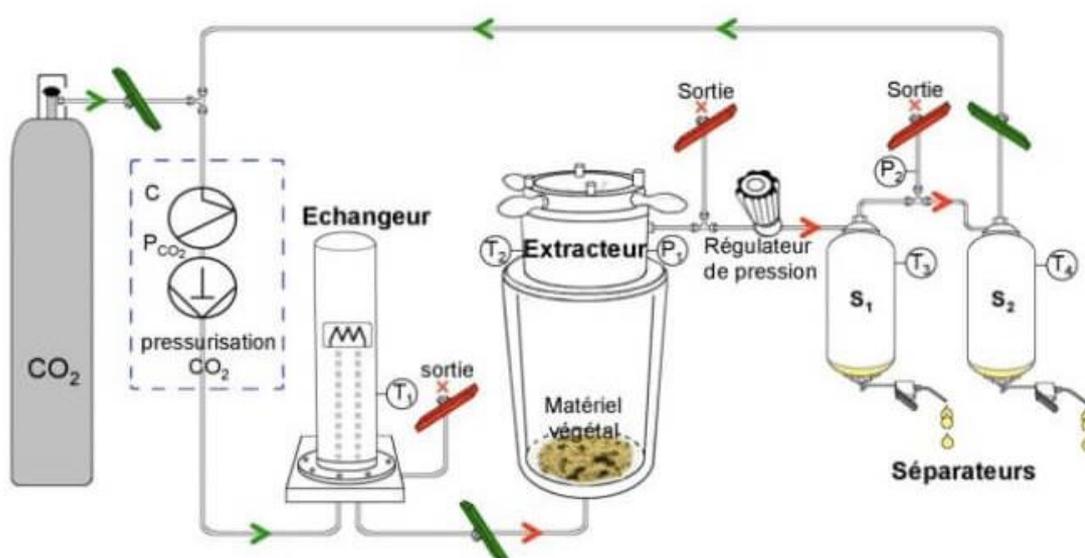


Figure 5 : Schéma de l'extraction de cannabidiol par CO₂ supercritique ⁽¹³⁾

Cette technique d'extraction présente de nombreux avantages, notamment le fait que le produit final ne contienne pas de solvant, ce qui élimine la nécessité d'utiliser des processus supplémentaires pour la séparation des solvants. Grâce à cette technique, il est possible de travailler à une température modérée, ce qui préserve les qualités organoleptiques et les principes actifs de l'extrait ⁽¹³⁾.

b. Extraction par solvant chauffé par convection

Pour obtenir l'huile de cannabidiol, on utilise des fleurs ou des feuilles de cannabis, extraites à l'aide d'un solvant et dissoutes dans une huile comestible telle que l'huile de tournesol, de chanvre ou d'olive ⁽¹⁴⁾.

Les solvants utilisés peuvent être :

- Des solvants inorganiques, relativement inoffensifs : éthanol, alcool isopropylique ;
- Des solvants plus nocifs : éther de pétrole, naphta.

Selon le solvant utilisé, le goût, la couleur et la viscosité du produit final peuvent être impactés ⁽¹⁴⁾.

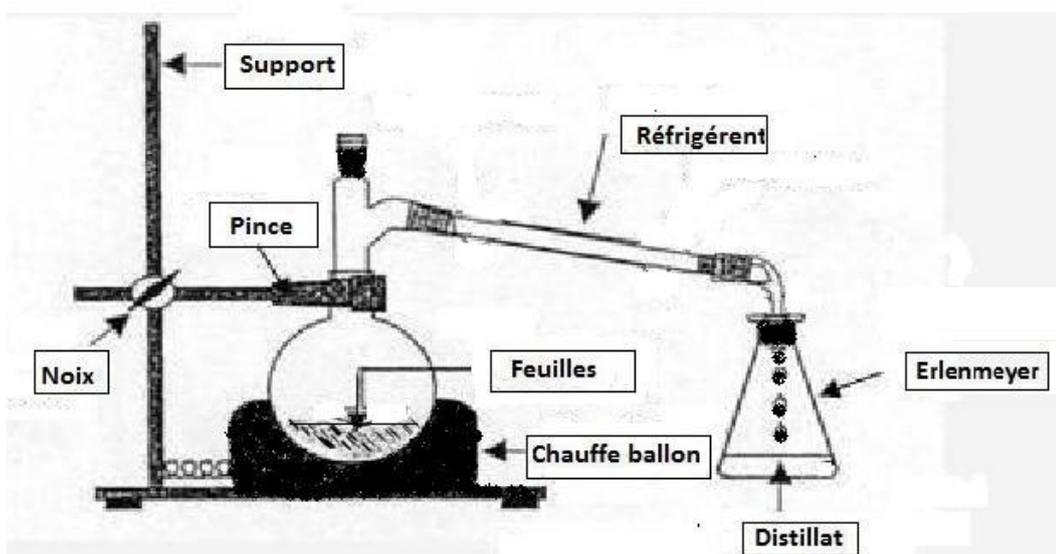


Figure 6 : Schéma de l'extraction par solvant chauffé par convection ⁽¹⁵⁾.

L'extrait végétal et le solvant sont chauffés à l'aide d'un chauffe-ballon ou d'un bain-marie. La vapeur d'eau entraîne ensuite les composés organiques, puis ils sont refroidis. L'huile de cannabidiol est ensuite récupérée ⁽¹⁴⁾ (Figure 6).

Pour purifier l'extrait, en vue d'éliminer des composants végétaux non souhaités, un processus appelé « hivernage » est utilisé, dans lequel l'extrait est placé au congélateur (- 20 à - 80°C) pendant 24 à 48 h. Les triglycérides, les cires et la chlorophylle présentent des points de fusion plus élevés, ce qui conduit à leur précipitation. Ils seront donc éliminés par la suite par filtration ou centrifugation. Ce processus permet l'amélioration du goût et de la couleur du produit final ⁽¹⁴⁾.

Toutes les impuretés ne sont pas éliminées et l'huile peut contenir d'autres cannabinoïdes, tels que le Δ^9 -THC, l'acide tétrahydrocannabinolique, le cannabigérol et le cannabinoïde, ainsi que des terpénoïdes tels que le limonène, le myrcène, l' α -pinène et le linalol ⁽¹⁴⁾.

c. Extraction par solvant assistée par micro-ondes

L'extraction par solvant assistée par micro-ondes consiste à un chauffage du solvant par une irradiation électromagnétique d'une fréquence comprise entre 300 MHz et 300 GHz.

Le rayonnement micro-ondes provoque une vibration de l'eau et d'autres molécules polaires associées à une augmentation de la température et une évaporation de l'eau, cela perturbe les cellules et les matrices de la plante et permet la libération des composés organiques volatils par distillation azeotropique. Les molécules organiques sont entraînées dans la vapeur d'eau qui est ensuite refroidie à l'aide d'un réfrigérant pour extraire l'huile de cannabidiol ⁽¹⁵⁾ (Figure 7).

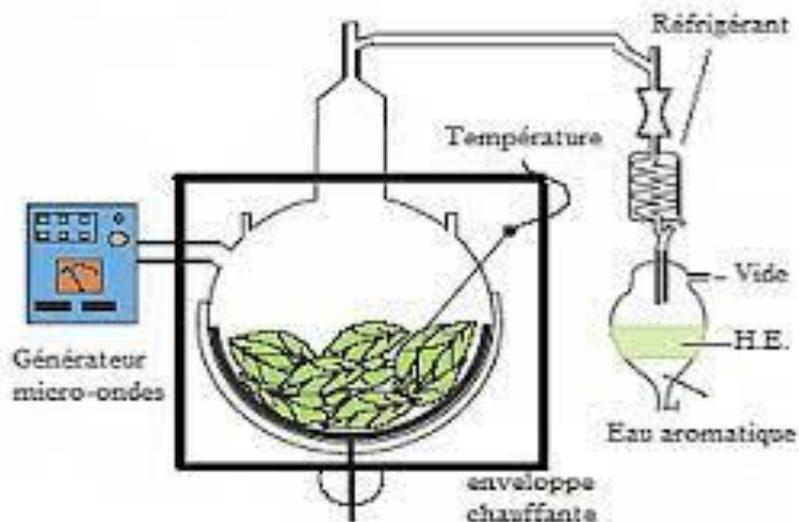


Figure 7 : Schéma de l'extraction de CBD par solvant assistée par micro-onde ⁽¹⁷⁾.

Comparée à une extraction classique utilisant un solvant chauffé par convection, cette méthode offre plusieurs avantages : une utilisation plus efficace du solvant, des rendements supérieurs, un temps d'extraction réduit et une approche plus respectueuse de l'environnement. ⁽¹¹⁾

L'efficacité du processus dépend du rapport solvant/alimentation, de la température, la durée d'extraction et la puissance d'irradiation des micro-ondes. Une augmentation de la puissance des micro-ondes et du temps d'extraction permet une augmentation du rendement. Cependant, un échauffement excessif des matrices pourrait endommager certains composés thermosensibles ⁽¹⁵⁾.

d. L'extraction assistée par ultrasons

Cette technique d'extraction est de plus en plus utilisée aujourd'hui. Elle présente une efficacité supérieure en termes de temps et de rendement final et peut surmonter certains inconvénients techniques rencontrés avec d'autres techniques d'extraction : le non-respect de l'environnement ou une consommation excessive de solvant. L'extraction assistée par ultrasons permet la production d'une énergie de cavitation qui conduit à la perturbation des cuticules cireuses autour des trichomes glandulaires et améliore ainsi la libération de substances intracellulaires dans le solvant par dissolution. Cette technique permet une extraction plus facile également des terpènes, des flavonoïdes et des polyphénols ⁽¹¹⁾.

Cette extraction consiste à mettre une quantité de cannabis broyée, décarboxylée ou non dans une huile végétale comestible à température ambiante (25°- 27°C). L'huile végétale la plus utilisée est l'huile d'olive, car elle permet de retenir efficacement la fraction terpénique du cannabis lors du chauffage ⁽¹⁶⁾.

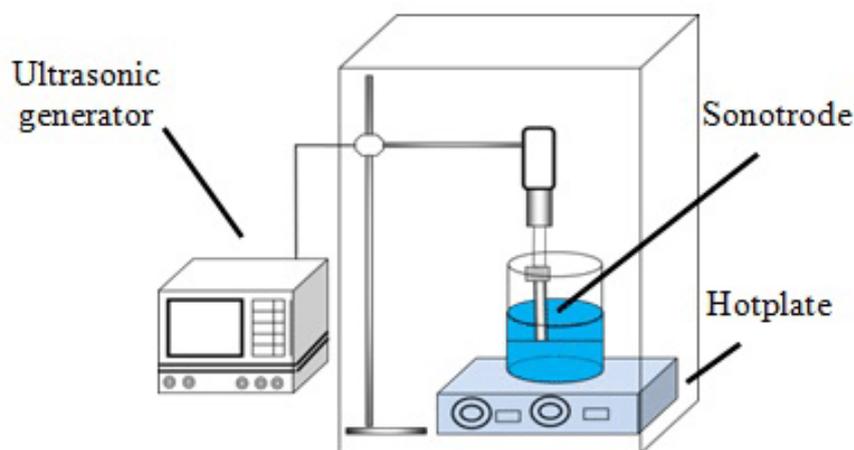


Figure 8 : Extraction de CBD assistée par ultrasons ⁽¹⁸⁾.

Puis deux types d'équipement peuvent ensuite être utilisés ⁽¹⁶⁾ (Figure 8) :

- Un bain-marie à ultrasons ;
- Un système de sondes à ultrasons monté sur des transducteurs à cornet : sonotrode. C'est un équipement qui permet le contact direct avec l'échantillon, permettant le développement d'une puissance jusqu'à 1000 fois supérieure à celle fournie dans le bain à ultrasons. Ce qui permet de réduire le temps d'extraction.

2. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un vaste réseau neuromodulateur impliqué dans le développement tant du système nerveux central que périphérique, ainsi que dans de nombreux autres tissus périphériques. Il module la mémoire, la formation de nouveaux neurones, les réponses immunitaires, inflammatoires et la différenciation des cellules fœtales ⁽¹⁷⁾.

Il régule également l'intensité de la douleur, des émotions, de l'appétit, de la thermogénèse, du métabolisme, du sommeil, et de la réponse au stress ⁽¹⁸⁾.

Les effets physiologiques produits par le cannabis sont dus aux systèmes cannabinoïdes ou endocannabinoïdes endogènes. Notre cerveau compte deux principaux récepteurs de l'endocannabinoïde : récepteurs cannabinoïdes (RCB) ⁽¹⁹⁾ :

- Les récepteurs cannabinoïdes 1 (CB1) situés majoritairement sur les neurones du système nerveux central (SNC) et périphérique.
- Les récepteurs cannabinoïdes 2 (CB2), qui eux se trouvent au niveau des cellules gliales du SNC et des systèmes nerveux immunitaires et entériques.

Des ligands endogènes appelés endocannabinoïdes présents chez les animaux et les humains : *N*-arachidonoyléthanolamide (AEA) ou anandamide et le 2-arachidonoyglycérol (2-AG) (Figure 9). Ceux sont des dérivés de l'acide arachidonique produits à partir de précurseurs phospholipidiques par l'activation dépendante de l'activité d'enzyme phospholipases spécifiques. D'autres ligands ont été découverts comme *N*-arachidonoyl dopamine, *N*-arachidonoyl glycérol éther et *O*-arachidonoyléthanolamine. Ils jouent un rôle important dans la reproduction des mammifères, la croissance néonatale et dans la plupart des systèmes biologiques ⁽²⁰⁾.

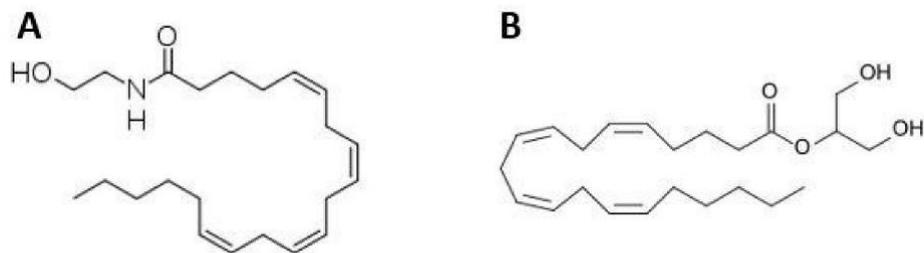


Figure 9: Structure des deux ligands du système endocannabinoïde ⁽²⁰⁾.
(A) : Anandamide / (B) : 2-Arachidonylglycérol

Par rapport à d'autres neurotransmetteurs, les endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande, dans les terminaisons post-synaptiques après augmentation de Ca^{2+} intracellulaire. Ils agissent grâce à une signalisation rétrograde rapide des CB1 sur la membrane présynaptique, ce qui entraîne une diminution de la libération de neurotransmetteurs et donc une diminution de la stimulation neuronale postsynaptique ⁽²¹⁾ (Figure 10).

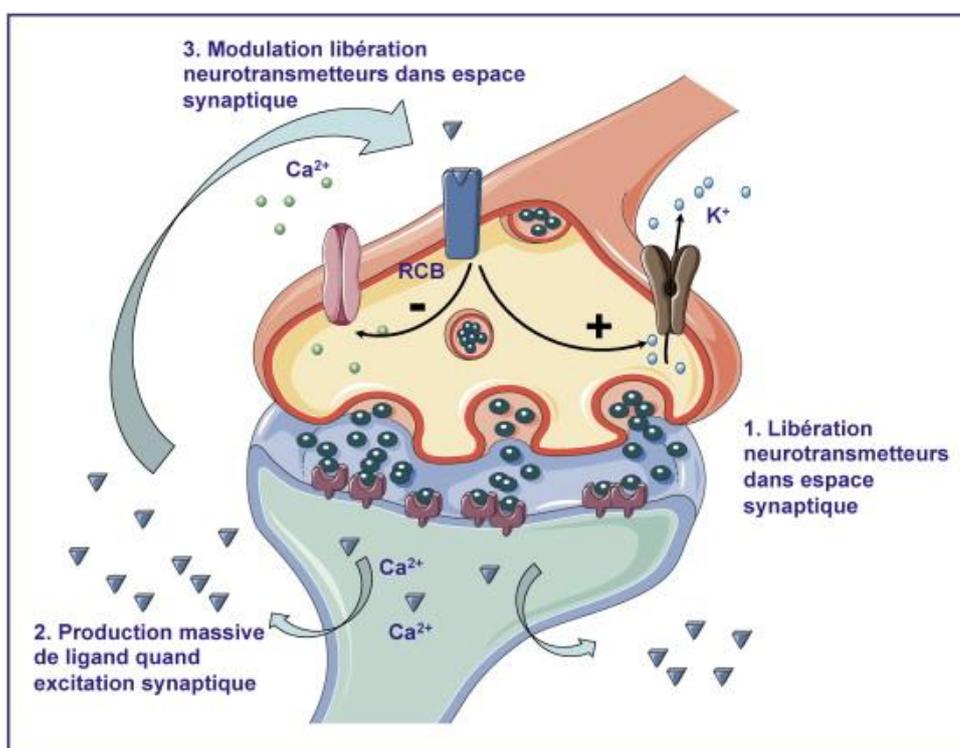


Figure 10 : Effet pharmacologique des ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes ⁽²⁴⁾.

a. Voie de synthèse des ligands endogènes

Il y a de multiples voies de synthèse pour produire les endocannabinoïdes, celle-ci varie selon les tissus et tout au long du développement ainsi que dans certains états pathologiques ⁽²²⁾.

L'AEA peut être produite à partir de différentes voies ⁽²²⁾ (Figure 11) :

- A partir d'un précurseur phospholipidique : *N*-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine
- Par une conversion directe catalysée par une *N*-acyl-phosphatidyléthanolamine-phosphodiesterase sélective. C'est la voie la plus importante.

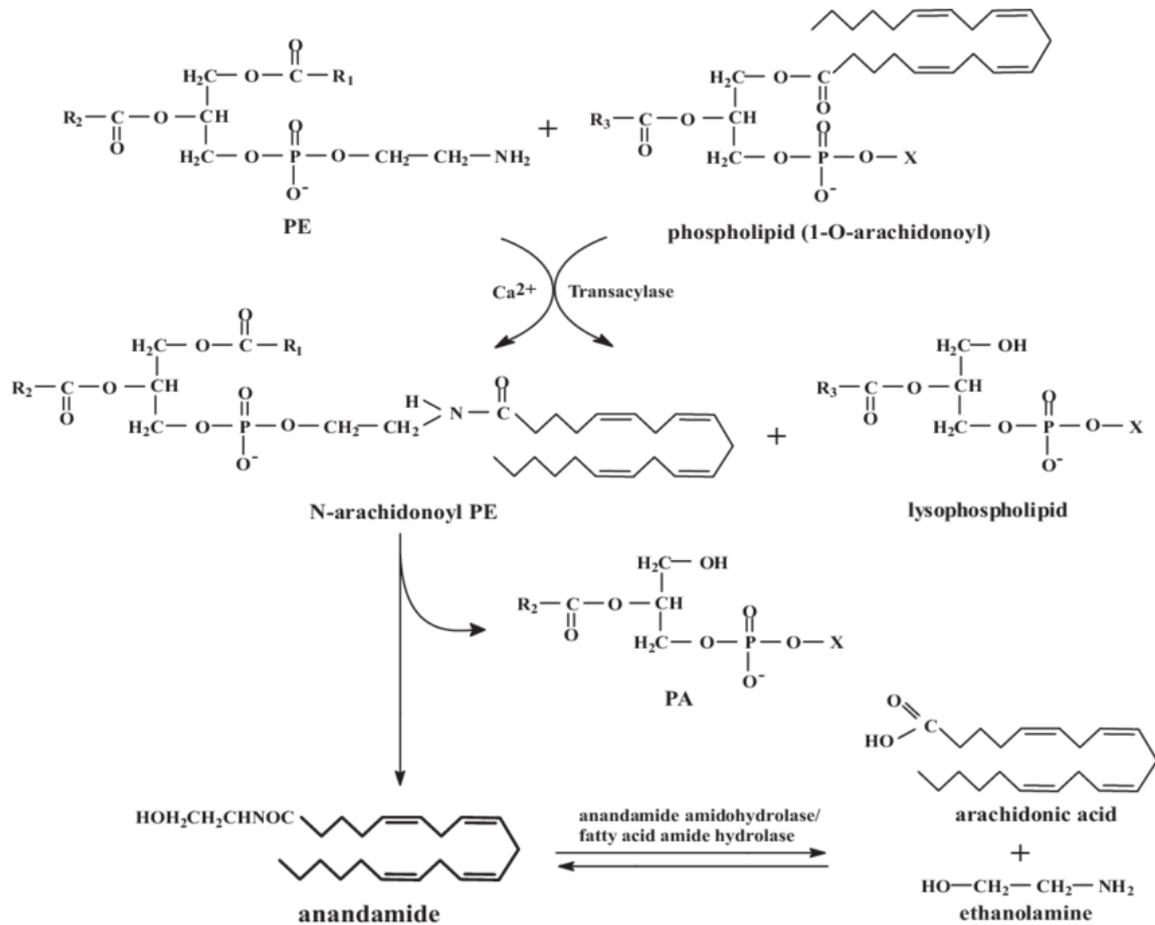


Figure 11 : Voie de synthèse et dégradation de l'AEA ⁽²⁶⁾.

Abréviations : PE : Phosphatidyléthanolamine, PA : Acide phosphatidique

Après sa recapture, l'AEA est catabolisée rapidement par l'enzyme amine hydrolase d'acides gras (FAAH), conduisant à la production d'acide arachidonique et de l'éthanolamine ⁽²²⁾.

La FAAH est une enzyme qui se lie à la membrane et qui hydrolyse une variété d'amide d'acides gras, notamment la N-arachidonoyléthanolamide. Au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique, on retrouve cette sérine qui est ensuite distribuée dans le cerveau, avec une expression plus marquée dans le compartiment post-synaptique des grands neurones pyramidaux ⁽²³⁾.

Le 2-AG est synthétisé par le biais d'une voie canonique impliquant l'activation de la phospholipase C et la production ultérieure de diacylglycérol (DAG), convertie en 2-AG par la diacylglycérol lipase (DAGL). Le 2-AG est hydrolysé par la monoacylglycérol lipase (MAGL) aux niveaux présynaptiques ou par l'ABDH6 (domaine alpha/bêta-hydrolase) dans les dendrites, conduisant à la formation de glycérol et d'acide arachidonique ⁽²²⁾ (Figure 12).

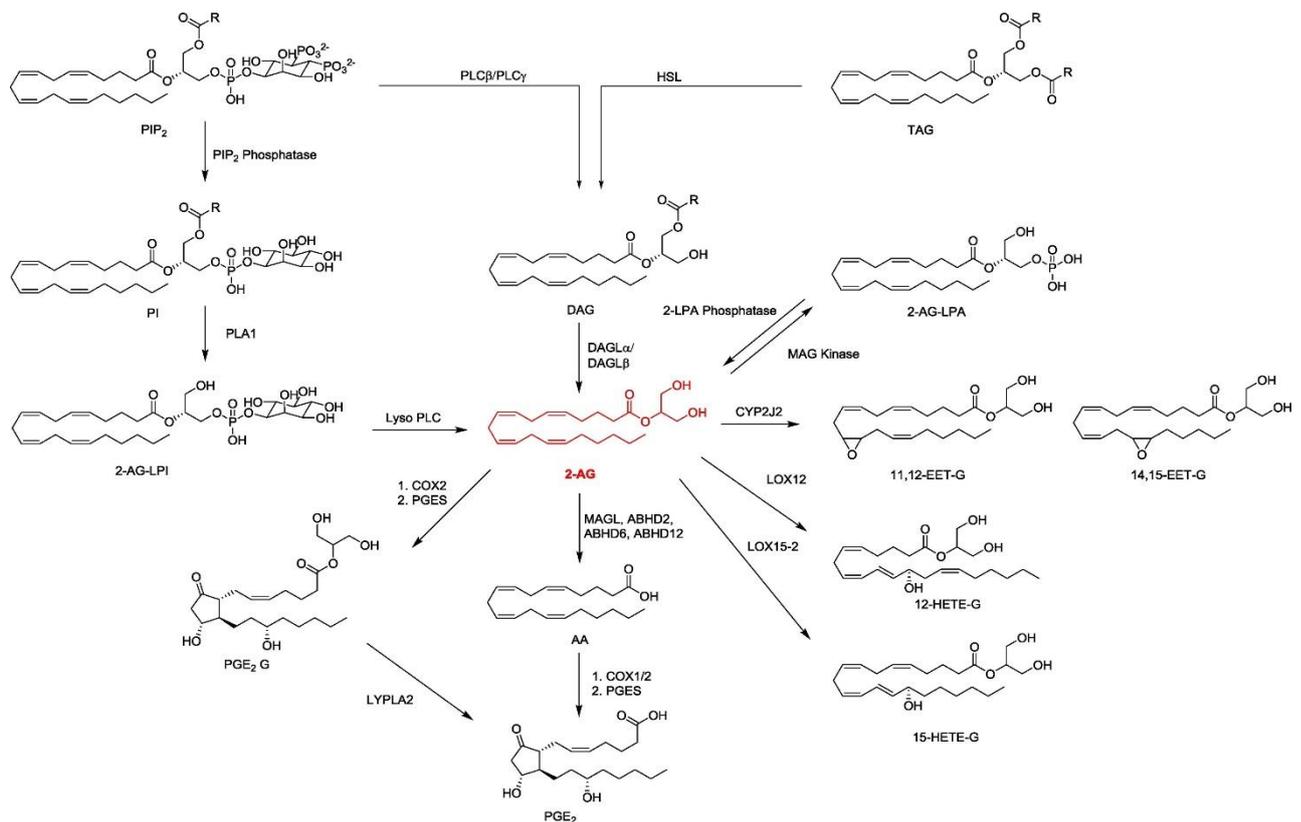


Figure 12 : Aperçu des principales voies biosynthétiques et métaboliques du 2-AG ⁽²⁸⁾.

Abréviations : PLC β : phospholipase C β , PLC γ : phospholipase C γ , HSL : lipase hormonosensible, PIP₂ : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PI : Phosphatidylinositol, TAG : triacylglycérol, DAG : diacylglycérol, PLA1 : phospholipase A1, 2-AG-LPI : 2-arachidonoyl lyso-phosphatidylinositol, Lyso-PLC : lyso-phospholipase C, MAG kinase : monoacylglycérol kinase, 2-LPA phosphatase : acide 2-lysophosphatidique phosphatase, 2-AG : 2-arachidonoyl glycérol, 2-AG-LPA : 2-acide arachidonoylglycérol lysophosphatidique, CYP2J2 : cytochrome P2J2, LOX-12 : lipoxygénase 12, LOX-15-2 : lipoxygénase 15-2, MAGL : monoacylglycérol lipase, ABHD2, 6, 12 : domaine alpha/bêta hydrolase contenant 2, 6, 12, COX1/2 : cyclooxygénase 1/2, LYPLA2 : lysophospholipase 2, 11, 12-EET-G : ester de glycérol de l'acide 11, 12-époxyeicosatriénoïque, 14, 15-EET-G : ester de glycérol de l'acide 14, 15-époxyeicosatriénoïque, PGE₂-G : ester de glycérol de prostaglandine E₂, PGE₂ : prostaglandine E₂, 12-HETE-G : ester de glycéryle 12-hydroxyeicosatétraénoïque, 15-HETE-G : ester de glycéryle 15-hydroxyeicosatétraénoïque. PGES : Prostaglandine E synthase .

Il existe deux isoformes de la diacylglycérol lipase : la DAG lipase alpha et bêta. Ils sont tous les deux abondants dans le cerveau, mais la DAG lipase alpha a un rôle plus important dans la production synaptique de 2-AG alors que la DAG lipase bêta participe à la formation microgliale ⁽²²⁾.

L'acide arachidonique libéré lors de l'hydrolyse de l'AEA et du 2-AG peut présenter un rôle de substrat aux cyclo oxygénases pour produire des prostaglandines et d'autres molécules associées ⁽²²⁾.

Les enzymes FAAH et MAGL jouent un rôle essentiel dans la régulation de la concentration d'endocannabinoïdes en dégradant l'AEA et le 2-AG ⁽²³⁾.

b. Les récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes sont des récepteurs classiques composés de 7 domaines transmembranaires. Ils font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G inhibitrices. Lorsqu'ils sont activés, ils inhibent l'activité de l'adénylate cyclase, bloquant ainsi la conversion de l'adénosine monophosphate (AMP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPC) ⁽²¹⁾.

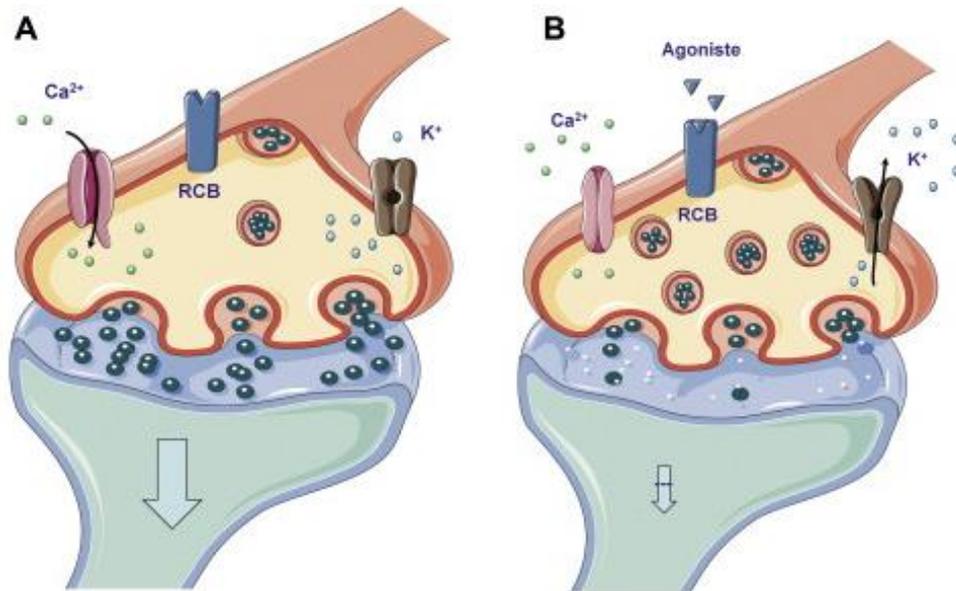


Figure 13 : Effet de la stimulation des récepteurs cannabinoïdes 1 présynaptiques par le THC ou CBD ⁽²⁴⁾.

A : Synapse neuronale à l'état basal, sans stimulation

B : Synapse neuronale après stimulation, à l'origine de la diminution de l'excitabilité neuronale.

En plus de leur effet sur l'adénylate cyclase, les récepteurs cannabinoïdes inhibent également certains canaux calciques sensibles au voltage au niveau présynaptique. Cette action entraîne une réduction de la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique, ce qui contribue à diminuer l'excitabilité des réseaux neuronaux (Figure 13). Ils exercent aussi une action inhibitrice sur la stimulation des canaux potassiques ⁽²¹⁾.

Les récepteurs cannabinoïdes stimulent également les kinases MAP (protéines activées par le mitogène), qui régulent l'expression de certains gènes codant pour des protéines impliquées dans les processus inflammatoires ⁽²¹⁾. Ces récepteurs jouent également un rôle de régulation sur les cascades de signalisation des β -arrestines et des kinases extracellulaires régulées par le signal ⁽²⁴⁾.

Dans le système nerveux central, les récepteurs CB1 se trouvant au niveau de l'amygdale, du thalamus et de la matière grise périaqueducule du mésencéphale modulent la nociception. Ceux situés au niveau des noyaux gris centraux, du cervelet et de l'hypothalamus modulent l'activité, la coordination motrice, l'appétit et la sédation ⁽⁷⁾. Ils sont présents à la fois dans les neurones GABAergiques inhibiteurs et dans les neurones glutaminergiques, cholinergiques, glycinergiques et sérotoninergiques. Les récepteurs CB1 sont également présents au niveau de certains organes et tissus périphériques : leucocytes, rate, glandes endocrines (pancréas), muscles, tissus adipeux, certaines zones des systèmes reproducteurs, urinaires et gastro-intestinal (foie, intestin grêle).

Ils sont exprimés de façon importante au niveau des terminaisons synaptiques, mais également au niveau des stomates, des dendrites neuronales et des mitochondries ⁽²²⁾ (Figure 14).

Les récepteurs CB2 se trouvant principalement dans les tissus immunitaires : rate, amygdale et dans les cellules immunitaires et hématopoïétiques, entraînent des effets anti-inflammatoires et immunomodulateur. Ils participent au soulagement des douleurs inflammatoires, neuropathiques. Ils sont également présents au niveau du tractus gastro-intestinal et en faible densité dans le système nerveux central. Les récepteurs CB2 présentent aussi un rôle dans le remodelage osseux et l'athérosclérose ⁽⁷⁾. Ces récepteurs sont exprimés en périphérie dans des conditions normales de santé. Mais en cas de maladie ou de blessure, cette régulation positive se produit dans le cerveau et les récepteurs CB2 sont donc exprimés ⁽¹⁸⁾ (Figure 14).

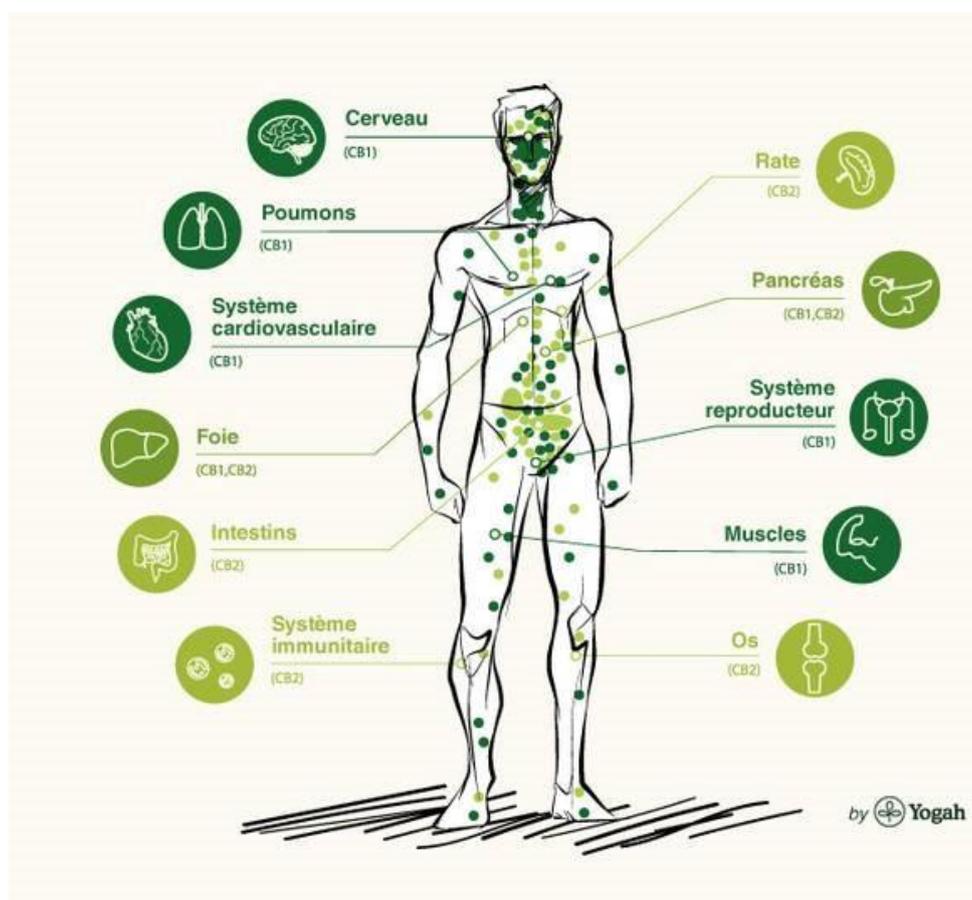


Figure 14 : Répartition des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain ⁽³⁰⁾.

Les récepteurs CB1 ont la particularité d'être couplés à certains canaux ioniques contrairement aux récepteurs CB2, qui eux sont couplés aux voies de signalisation intracellulaires associées à la MAP kinase et à la protéine B kinase.

Les récepteurs CB1 et CB2 sont largement présents dans le système cardiovasculaire (Figure 14). Ils sont également retrouvés dans les kératinocytes épidermiques, les fibres nerveuses cutanées, les cellules dermiques, les mélanocytes, les glandes sudoripares eccrines et les follicules pileux, expliquant l'utilisation de patchs, crèmes ou pommades à base de cannabidiol ⁽²⁵⁾.

3. Différences et similitudes entre le THC et le CBD

a. Le tétra-hydro-cannabidiol : THC

Le Δ^9 -THC (Figure 15) est un agoniste partiel du CB1 et du CB2 avec une efficacité plus importante pour le CB1. Il engendre divers effets potentiellement indésirables, notamment des déficits cognitifs comme des difficultés dans l'apprentissage verbal, ainsi qu'une intensification des symptômes psychoactifs, se traduisant par des altérations de la perception. Certains effets sont quant à eux utilisés à des fins cliniques. Le THC présenterait des propriétés antiémétiques, une stimulation de l'appétit, des propriétés analgésiques et certaines actions modulatrices immunologiques. Aux États-Unis, le Dronabinol, un dérivé oral du THC, est spécifiquement approuvé pour le traitement des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie, ainsi que comme stimulant de l'appétit ⁽²⁶⁾.

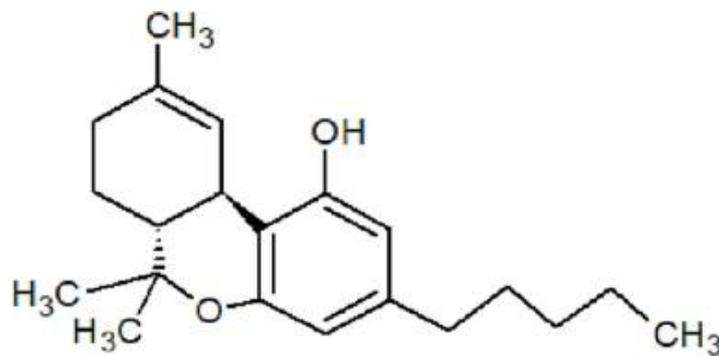


Figure 15 : Structure chimique du Δ^9 -THC ⁽²¹⁾.

Par ailleurs, le THC agit comme un agoniste des récepteurs couplés aux protéines G, du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) et des canaux potentiels des récepteurs transitoires (TRPA1, TRPV2, TRPV3 et TRPV4), et comme antagoniste du canal potentiel des récepteurs transitoires TRPM8 et du récepteur 5-HT_{3A}. Le THC peut également augmenter les niveaux d'anandamide et d'adénosine ⁽¹⁸⁾.

b. Le cannabidiol : CBD

Le CBD (Figure 16) quant à lui, s'avère mieux toléré et présente peu ou pas d'effets psychoactifs ⁽²⁶⁾. Il présente des propriétés très intéressantes notamment des propriétés analgésiques, neuroprotectrices, anti-convulsivantes, antiémétiques, spasmolytiques et anti-inflammatoires. Le cannabidiol présente 100 fois moins d'affinité pour le récepteur CB1. Il est antagoniste et agoniste inverse du récepteur CB1 avec un K_i de 3,3 à 4,8 nM et uniquement antagoniste de CB2 avec un $K_i = 4,3$ nM. C'est un modulateur allostérique négatif ⁽⁷⁾. En se liant aux protéines qui lient les acides gras, le cannabidiol modifie l'équilibre des endocannabinoïdes ⁽²⁷⁾.

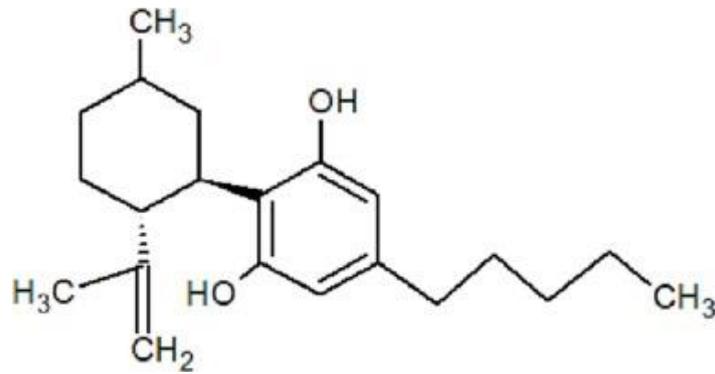


Figure 16 : Structure chimique du CBD ⁽²¹⁾.

Il a également des effets agonistes sur les canaux vanilloïdes potentiels des récepteurs transitoires (TRPA1, TRPV1, TRPV2 et TRPV3), du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ), du récepteur 5-HT_{1A} de façon indirecte, des récepteurs de la dopamine D₂ de manière partielle et des récepteurs de l'adénosine A₁ et A₂ ⁽⁷⁾ (Figure 17).

Le CBD présente aussi des effets antagonistes sur certains récepteurs couplés aux protéines G (GPR55 et GPR18), le récepteur 5-HT_{3A}, le récepteur α -1 adrénergique et le récepteur μ -opioïde. C'est également un inhibiteur de l'amine hydrolase d'acide gras (FAAH) qui est la protéine de transport de l'anandamide ⁽⁷⁾.

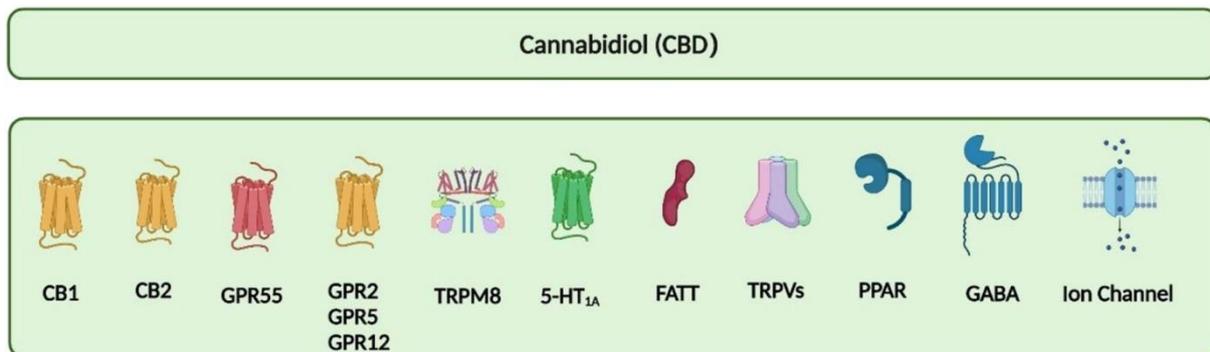


Figure 17 : Les différents récepteurs liés au CBD ⁽³⁴⁾.

4. Les différentes formes de CBD disponibles sur le marché

Les CBMP, des produits médicaux à base de cannabis, peuvent se présenter sous différentes formes : des composés simples purifiés (souvent du THC ou du CBD) ou des mélanges complexes de centaines de molécules. Ces produits sont aujourd'hui disponibles en vente libre sur internet, dans des magasins spécialisés et dans les officines. Ils sont considérés comme des compléments alimentaires disponibles sous différentes formes : capsules, huiles, sprays, gummies, matériel végétal séché, cigarettes ou e-liquide (Figure 18). Le CBD est également retrouvé dans des boissons, des produits vétérinaires et des cosmétiques ⁽²⁴⁾.



Figure 18 : Produits de CBD en vente libre ⁽²⁹⁾.

(a) : capsules, (b) : sprays, (c) : huiles, (d) : gummies, (e) : matériel végétal séché, (f) : vaporisateur sec, (g) : joint, (h) : vaporisateur e-liquide

Le cannabidiol peut être consommé de plusieurs façons ⁽¹⁰⁾ :

- Par inhalation, qui reste la méthode la plus connue, car elle présente des effets rapides et une utilisation facilitée via une cigarette électronique. Il est possible de trouver du e-liquide avec du cannabidiol à différentes concentrations ;
- Par ingestion, qui concerne la majorité des produits disponibles actuellement : bonbons, infusions, huiles culinaires, thés, compléments alimentaires. La voie sublinguale est aussi souvent utilisée pour une action rapide ;
- Par application cutanée en massage, sous différentes formes (crème, lotion, gel, huile).

a. Les produits comestibles à base de cannabidiol

Les produits comestibles au cannabidiol sont contenus dans des sucettes, des bonbons ou des boissons au CBD ⁽²⁸⁾. Ils sont fréquemment formulés sous forme d'émulsions d'huile dans l'eau. Les sucreries gélifiées au CBD à croquer peuvent soit être revêtues d'une solution de CBD après leur fabrication, soit inclure des extraits de cannabis dans le processus de préparation de la gelée. Les bonbons renferment également des glucides tels que l'amidon, le saccharose, le dextrose ou la pectine, ainsi que des protéines, de l'acide citrique, du citrate de sodium ou de potassium, des colorants et des arômes.

Les boissons à base de CBD renferment généralement de l'eau, de la lécithine de soja, de l'acide citrique, du chlorure de sodium, du benzoate de sodium et de la gomme gellane. Dans la plupart des thés et cafés contenant du CBD, on retrouve en plus de la caféine et de l'éthanol.

Ces produits présentent l'avantage d'être discrets à consommer. Cependant, il est important de noter qu'il faut quelques heures avant de ressentir leurs effets, ce qui souligne l'importance de rappeler aux consommateurs de faire preuve de patience avant de prendre une nouvelle dose.

b. Les huiles

L'huile de CBD est la forme la plus utilisée sur le marché. C'est un extrait de solvant concentré fabriqué à partir de fleurs ou feuilles de cannabis dissous dans une huile comestible : huile de tournesol, chanvre ou d'olive. Des ingrédients supplémentaires sont rajoutés pour améliorer les propriétés liées à la couleur, la viscosité, le goût ou la stabilité ⁽²⁸⁾.

Sa consommation présente de multiples avantages : absence d'odeur spécifique lors de l'utilisation, dosage simple avec un compte-goutte, permettant une utilisation discrète dans un contexte social ⁽²⁹⁾. Le consommateur doit mettre quelques gouttes sous la langue et les conserver environ 60 à 90 secondes avant de les avaler. S'il ne ressent pas d'effet au bout de 30 minutes, il est possible de renouveler la prise jusqu'à trouver la dose nécessaire ⁽³⁰⁾.

L'inconvénient de ces huiles réside dans leur goût terreux qui peut être difficile à supporter. Cet inconvénient est causé par les solvants utilisés, qui incluent l'huile de graines de chanvre, l'huile de canola, de sésame, de tournesol et l'huile de noix de coco, ainsi que la présence d'agents aromatisants ⁽²⁹⁾.

Parmi ces huiles cannabinoïdes couramment utilisées, deux types se distinguent ⁽³¹⁾ :

- Les huiles préparées à partir de cannabinoïdes purs ;
- Les huiles obtenues à partir d'extraits de plante.

Parmi les huiles obtenues à partir d'extraits de plante, on retrouve deux autres types d'huile ⁽³¹⁾ :

- Les huiles cannabinoïdes dites brutes composées principalement d'acides de cannabinoïde ;
- Les huiles cannabinoïdes décarboxylées contenant surtout des formes neutres de cannabinoïdes.

Pour avoir le nombre de milligrammes par goutte, on doit diviser par deux la teneur en CBD ⁽³²⁾ :

5% de CBD	10% de CBD	15% de CBD	25% de CBD
2,5 mg/ goutte	5 mg/goutte	7,5 mg/ goutte	12,5 mg/goutte

Afin de conseiller les huiles en officine, de nombreux laboratoires fournissent des tableaux à double entrée où il est demandé au patient d'évaluer ses douleurs ou son anxiété en fonction de son poids corporel. Cela permet à l'équipe officinale de déterminer une dose journalière recommandée en milligramme (Figure 19).

Gravité des symptômes	Poids			
	20 à 45 kg	45 à 70 kg	70 à 105kg	> 105 kg
Douleurs / Maladies chroniques	Quantité journalière			
Léger	5 - 10 mg	10 - 20mg	29 - 40mg	30 - 60mg
Moyen	10 - 30mg	20 - 50mg	30 - 70mg	40 - 100mg
Intense	20 - 40mg	20 - 80mg	40 - 100mg	> 60mg
Anxiété / Stress / Dépression	Quantité journalière			
Léger	2 - 5mg	5 - 10 mg	10 - 20mg	10 - 30mg
Moyen	5 - 15mg	10 - 25mg	20 - 40mg	20 - 50mg
Intense	10 - 30mg	15 - 50mg	20 - 70mg	> 40mg

Figure 19 : Exemple de tableau double entrée pour faciliter la dispensation en officine ⁽³⁹⁾.

c. Formes transdermiques

Le cannabidiol présente des propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes lors d'une application sur la peau dans le traitement des migraines, du psoriasis, de l'acné et de la dermatite atopique ainsi que pour les douleurs musculaires. Les crèmes, gels, baumes et patchs mis sur le marché présentent des propriétés anti-séborrhéiques, anti-âges, antioxydantes et protectrices de la peau ⁽³³⁾. D'après un article de Sondergaard Wassmann et al ⁽³⁴⁾, le cannabidiol agit en synergie avec la bacitracine (mélange de peptides cycliques apparentés agissant comme un antibiotique bactéricide) contre certaines bactéries à Gram positif comme *Staphylococcus aureus*, ouvrant la perspective à une utilisation dans le domaine des traitements des infections cutanées, par son activité antimicrobienne et anti-inflammatoire.

La voie topique, transdermique présente comme avantage, une éviction de l'effet métabolique du premier passage hépatique associé à la voie orale. Cette voie permet une administration régulière du cannabidiol sur une période prolongée tout en diminuant le risque d'apparition du principal effet indésirable : l'irritation locale. L'inconvénient réside dans la nécessité d'utiliser une quantité assez importante de produit, et cet effet n'est pas nécessairement durable dans le temps ⁽³⁵⁾.

Pour l'administration par voie transcutanée, l'utilisation de solutions véhicules est nécessaire, telles que des mélanges de propylène glycol et d'eau, ou de l'huile de paraffine ⁽³³⁾.

Aujourd'hui, de nombreux produits de soins de la peau ont été introduits sur le marché, mettant en avant les prétendues propriétés anti-séborrhéiques, anti-âges, antioxydantes et protectrices de la peau associées au CBD ⁽³³⁾.

5. Stabilité du cannabidiol

L'oxydation et le rayonnement lumineux entraînent une dégradation du cannabidiol à température ambiante. Stocker à 25 °C, le CBD pur perd environ 10 % de sa teneur en 3 jours. Alors que les huiles de cannabidiol diluées dans de l'huile d'olive perdent entre 5 et 20 % de leur teneur en 14 jours dans des conditions similaires ⁽²⁸⁾. En raison de sa grande instabilité à température ambiante, il est nécessaire de conserver l'huile de cannabidiol au réfrigérateur ⁽³⁶⁾.

Le CBD dissous dans de l'huile de triglycérides à chaîne moyenne (MCT) est totalement dépourvu de tout produit d'oxydation lipidique. Cela suggère que les matrices d'huile MCT sont moins sujettes à la dégradation oxydative que d'autres huiles telles que l'huile d'olive ou l'huile de graines de chanvre ⁽³⁷⁾.

Le CBD étant photo labile, une exposition aux rayonnements UV entraîne une diminution progressive et constante de sa concentration ainsi que sa dégradation. En stockant un échantillon d'huile de cannabis dans une enceinte lumineuse à 22 °C pendant une année, on a constaté une perte de contenu d'environ 19 %. Les flacons contenant de l'huile de cannabidiol doivent être opaques et de couleur noire pour prévenir sa dégradation ⁽²⁸⁾.

La dégradation du cannabidiol entraîne la production d'au moins 17 molécules différentes, dont le $\Delta 8$ -iso-tétrahydrocannabinol ($\Delta 8$ -iso-THC) en quantité plus importante, ainsi que le $\Delta 7$ -CBD, le $\Delta 9$ -THC et le $\Delta 8$ -THC, qui peuvent présenter une activité lors d'une administration ⁽²⁸⁾.

6. Pharmacocinétique et métabolisme

a. Absorption du cannabidiol

La pharmacocinétique du cannabidiol est très complexe et sa biodisponibilité par voie orale est faible, environ 6 % chez l'homme contre 31 % en moyenne par inhalation. Le CBD présente une lipophilie élevée, il se distribue rapidement dans le cerveau, le tissu adipeux et d'autres organes. Il présente une faible solubilité dans l'eau, ce qui rend sa pharmacocinétique variable s'il est administré en capsules. Par contre, s'il est administré par voie muqueuse et sublinguale au moyen de spray ou de pastilles, sa pharmacocinétique présente moins de variabilité ⁽²⁰⁾. Seulement un tiers du cannabidiol pris par voie orale atteint le liquide intestinal. L'administration de cannabidiol avec un repas riche en graisses, augmenterait la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASC) ⁽²⁸⁾.

La perméabilité du cannabidiol est affectée par la Pgp dans l'intestin, le CBD entraîne une diminution de son expression. Le cannabidiol est également un substrat de la BCRP humaine, inhibant par exemple le transport de la prazosine, médicament appartenant à la classe des alpha-bloquants, médié par la BCRP ⁽²⁸⁾ (Figure 20).

b. Distribution du cannabidiol

Le cannabidiol est transporté vers la lymphe par des chylomicrons, ceux sont des lipoprotéines du gros intestin, assemblées dans les entérocytes en présence de triglycérides ou d'acides gras à longue chaîne (Figure 20). Le transport lymphatique augmente avec le poids corporel ⁽²⁸⁾. Une étude menée chez des rats ⁽³⁸⁾ révèle que la concentration en cannabidiol dans la lymphe est 250 fois supérieure à celle du plasma. Dans les ganglions lymphatiques mésentériques, sa concentration est 50 fois plus élevée que dans la rate.

Après administration, les cannabinoïdes se répartissent plus rapidement dans les tissus les plus irrigués : le cerveau, les poumons, le cœur et le foie, avec une redistribution ultérieure dans les tissus moins vascularisés. Cette répartition peut être affectée par la taille et la composition corporelle ainsi que par les états pathologiques modifiant la perméabilité des barrières hémato-tissulaires.

Le volume de distribution est estimé à 32 L/kg pour le cannabidiol après une administration par voie intraveineuse et à 3,4 L/kg lors d'une inhalation ⁽³⁹⁾. Le CBD se lie aux protéines à plus de 80 %. Une liaison protéique similaire a été observée aussi bien chez des patients présentant une fonction rénale normale ou altérée ⁽²⁸⁾.

En raison de son caractère lipophile, le cannabidiol a une forte affinité pour les tissus adipeux. Une consommation chronique de CBD pourrait conduire à une accumulation dans ces tissus puis à une libération et une redistribution tardive, ce qui entraînerait la persistance de l'activité du cannabidiol pendant plusieurs semaines ⁽²⁸⁾.

c. Métabolisme et élimination du cannabidiol

Le cannabidiol présente un métabolisme similaire à celui du THC ⁽³⁹⁾. Le foie constitue le principal site de métabolisme du CBD (Figure 20). Les troubles hépatiques et une consommation d'alcool peuvent contribuer au risque d'accumulation de CBD ou à l'incapacité de former un métabolite actif. Il est soumis à un effet de premier passage important, ce qui signifie qu'une grande partie du cannabidiol (environ 72 %) est éliminée lors de sa première traversée ⁽²⁸⁾.

C'est un bon substrat des oxydases à fonction mixte du CYP450, il subit dans une phase I, une hydroxylation importante sur plusieurs sites : une hydroxylation allylique en positions 6 et 7 ainsi qu'une hydroxylation alkyle sur plusieurs positions tout le long de la chaîne. Ce qui aboutit à la formation de plusieurs métabolites ⁽⁴⁰⁾.

Les hydroxylations allyliques sont réalisées principalement par le CYP2C19 et CYP3A4 alors que les hydroxylations alkyles sont produites par une plus grande variété d'enzymes : CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6 ⁽⁴⁰⁾.

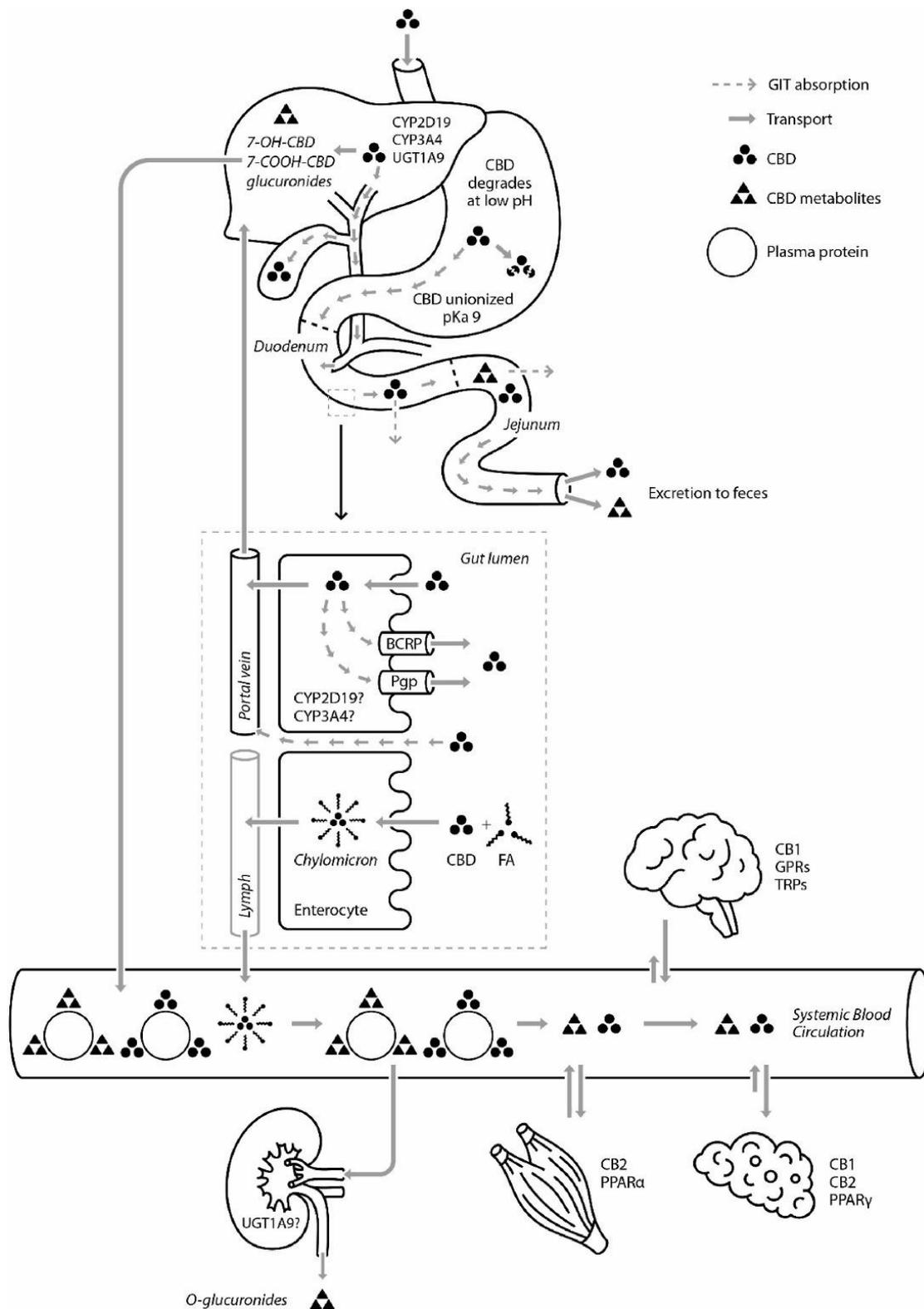


Figure 20 : Schéma résumé de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du CBD ⁽³⁵⁾.

Abréviations : CB1 : récepteur cannabinoïde 1, CB2 : récepteur cannabinoïde 2, BCRP : protéine de résistance au cancer du sein, GPR : récepteurs protéiques couplés G, FA : acides gras, P-gp : glycoprotéine P, PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes, TRP : canaux potentiels de récepteurs transitoires.

Les métabolites les plus abondants sont les dérivés hydroxylés du 7-COOH-CBD, métabolites circulants majeurs, qui sont excrétés intacts ou sous forme de conjugués glucuroniques. On retrouve également le 7-hydroxy-CBD, métabolite actif et le 6-hydroxy-CBD, métabolite circulant mineur appartenant aux métabolites allyliques ⁽²⁸⁾ (Figure 21).

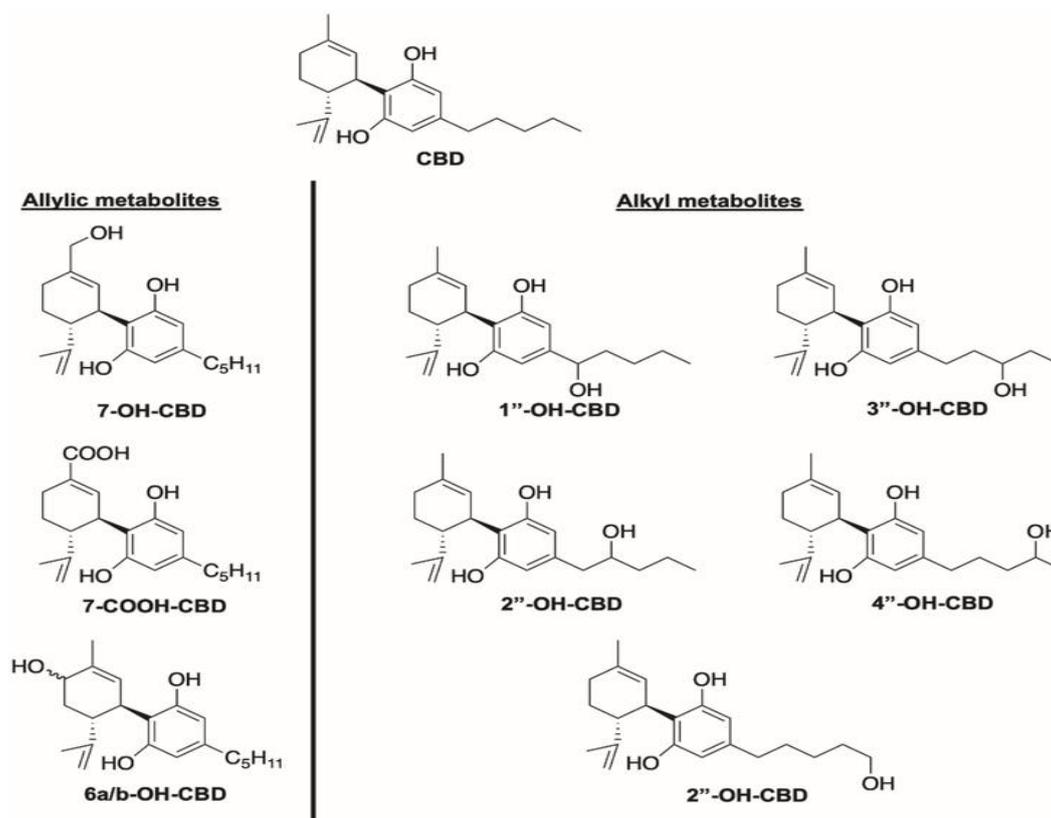


Figure 21: Principaux métabolites du cannabidiol ⁽⁴⁷⁾.

Pendant la phase II du métabolisme, on observe une glucuronidation directe des groupes hydroxyles situés en position C1 et C5, entraînant la formation d'un O-glucuronide. Les métabolites du CBD sont également soumis à cette phase de métabolisation. Les enzymes impliquées dans cette réaction sont des uridines 5'-diphospho ⁽²⁸⁾ :

- L'UGT1A9 localisée dans les hépatocytes et les cellules tubulaires proximales du rein ;
- L'UGT1A7 localisée dans les cellules tubulaires proximales du rein et les cellules de la muqueuse gastrique ;
- L'UGT2B7 localisée dans les hépatocytes, les cellules tubulaires proximales du rein, dans les entérocytes du côlon et dans les cellules de la muqueuse gastrique de façon minime.

Le cannabidiol n'interagit pas avec les principaux transporteurs d'efflux des médicaments dont la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ou encore la glycoprotéine de perméabilité (Pgp). Cette absence d'interaction explique le faible écoulement du CBD au travers des barrières hématologiques et donc son accumulation dans divers tissus tels que le cerveau, les testicules ou encore le placenta ⁽⁴¹⁾.

Lorsqu'administré par voie orale, la clairance estimée du CBD est d'environ 67 L/h, tandis qu'elle est légèrement supérieure, soit environ 74 L/h, lors d'une administration par voie intraveineuse. Cette clairance importante contribue à l'ampleur des interactions observées avec d'autres médicaments ⁽⁴²⁾.

La demi-vie du cannabidiol présente une variation significative, dépendant de la voie d'administration ⁽⁴⁰⁾.

- Lors d'une administration par voie orale via l'huile, un spray oro-muqueux ou un aérosol, la durée est d'environ 2 h ;
- Lors d'une administration par voie intraveineuse ou une prise orale chronique de CBD, la demi-vie serait plus longue et varierait entre 24-31 h et 2-5 jours.

Une portion significative du CBD administrée est éliminée sous forme inchangée ou sous forme de glucuronide. Moins de 5 % du CBD total absorbé est excrété sous forme inchangée dans l'urine, principalement sous forme de conjugués. Les principaux métabolites du CBD excrétés dans l'urine sont le 7-OH-CBD, suivi du 7-COOH-CBD (environ quatre fois moins abondant), et au minimum le 6- β -OH-CBD. Alors que plus de 80 % du CBD et de ses métabolites, lors d'une administration par voie orale, sont excrétés par voie fécale ⁽²⁸⁾ (Figure 20) .

C. Son utilisation pharmaceutique

1. Ses indications et propriétés pharmaceutiques

Le cannabidiol a été examiné dans de multiples essais cliniques contrôlés et randomisés, portant sur diverses indications telles que l'épilepsie infantile rare, la schizophrénie, le diabète de type II, la stéatose hépatique, la maladie de Crohn, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires, la sclérose en plaques, la gestion de la douleur, le cancer, et la dépendance au cannabis ⁽⁴³⁾.

Il a également été présenté comme un remède contre le vieillissement, l'anxiété, l'acné, l'arthrite, les nausées, l'obésité, le trouble de stress post-traumatique. Cependant, peu d'essais cliniques en double aveugle, randomisés ont été fournis sur ces dernières indications ⁽⁴⁴⁾.

a. Son utilisation dans l'insomnie / troubles du sommeil

L'insomnie est un trouble du sommeil courant qui peut se manifester seul ou être lié à d'autres problèmes de santé ou troubles psychiatriques ⁽⁴³⁾. Cette condition, largement répandue et coûteuse, est associée à des risques accrus pour la santé et entraîne souvent une augmentation de l'utilisation des services de santé. Même si elle peut souvent être attribuée à une réponse temporaire au stress ou à un changement du cycle veille-sommeil habituel, environ 30 % des individus touchés par l'insomnie éprouvent des symptômes chroniques. Cette forme d'insomnie se définit par des problèmes de sommeil, tels que des difficultés à s'endormir, à rester endormi ou à se rendormir après un réveil, se produisant au moins trois nuits par semaine et persistant pendant une durée minimale de trois mois ⁽⁴⁵⁾.

Les endocannabinoïdes (2-AG et AEA), présents dans tout le corps et produits par presque tous les types de cellules du corps, possèdent des actions neuromodulatrices par une action sur le récepteur CB1. Le CBD agit comme un agoniste indirect des récepteurs CB1 et CB2. Des

études ont montré qu'il élève les niveaux du principal cannabinoïde endogène, l'anandamide, en bloquant l'action de son enzyme de dégradation, l'acide gras amide hydrolase (FAAH). Cette augmentation a mis en avant une normalisation des déficits du sommeil chez les hommes en sevrage de cannabis. L'adénosine extracellulaire est augmentée de manière corrélée par l'AEA, ce qui favorise le sommeil lent ⁽⁴³⁾.

De plus, le CBD est une molécule polyvalente qui agit sur une variété de cibles moléculaires au-delà des récepteurs CB1 et CB2, incluant les récepteurs inhibiteurs GABA_A, pouvant influencer le sommeil ⁽⁴⁵⁾.

Divers essais cliniques ont été entrepris pour évaluer l'effet de l'utilisation du CBD dans le traitement de l'insomnie et des troubles du sommeil :

- Une étude de cas chez un jeune enfant souffrant de troubles de stress post-traumatique a montré qu'une dose de 25 mg de CBD par jour réduisaient les symptômes d'anxiété et amélioraient les troubles du sommeil ⁽⁴⁶⁾ (Tableau 1) ;
- Une grande analyse composée de 72 patients psychiatriques, dont 25 présentant des troubles du sommeil, ont reçu un traitement adjuvant au CBD (25-175 mg/jour). La qualité du sommeil a été évaluée à l'aide d'un indice de qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) : méthode d'autoévaluation évaluant la qualité du sommeil pendant une période de 1 an. Les résultats montrent une amélioration pour 66,7 % des patients au cours du premier mois avec une fluctuation au fil du temps ⁽⁴⁷⁾ (Tableau 1) ;
- Une dernière étude ne semble pas montrer l'effet bénéfique du cannabidiol dans les troubles du sommeil lors d'une administration aiguë de 300 mg de CBD par rapport à un placebo ⁽⁴⁸⁾ (Tableau 1).

Dans ce tableau 1, un résumé de quatre essais cliniques est présenté, où les résultats concernant les troubles du sommeil sont des résultats secondaires issus d'études portant sur diverses indications de l'utilisation du CBD :

Essai clinique	Sujets inclus	Traitements	Résultats
Etude croisée en double aveugle contrôlée par un placebo	Volontaires sains N = 27	CBD 300 mg ou placebo	CBD n'interfère pas sur le cycle du sommeil
Rapport de cas	Une fillette de 10 ans atteinte du SSPT	CBD 25 mg	Amélioration de la qualité / quantité du sommeil
Grande série de cas rétrospectifs	N = 72 dont anxiété (N = 47) ou manque de sommeil (N = 25)	CBD 25 à 75 mg/jour	Score de sommeil se sont améliorés dès le 1 ^{er} mois chez 66,7% des patients
Etude contrôlée par un placebo	Individu en bonne santé avec difficultés à s'endormir ou à rester endormi	CBD (40,80 ou 160 mg) ou placebo	CBD à 160 mg a augmenté la durée de sommeil

Tableau 1 : Résumé des essais cliniques de l'utilisation du CBD dans l'insomnie et les troubles du sommeil

Abréviation : SSPT : trouble de stress post-traumatique

Bien que le cannabis dans son ensemble soit souvent perçu comme un somnifère bénéfique, aucune étude n'a encore été publiée évaluant les effets du cannabis et de ses métabolites, notamment le CBD, sur le sommeil chez les personnes souffrant d'insomnie chronique confirmée ⁽⁴³⁾.

b. Son utilisation dans les troubles anxieux

Les troubles anxieux représentent la prévalence la plus élevée de toutes les maladies mentales dans le monde. Aujourd'hui, plus de 260 millions de personnes dans le monde souffrent d'anxiété et troubles de l'humeur, dont 25 % de la population européenne ⁽⁴³⁾.

Ces troubles émotionnels se caractérisent par des sentiments de tension, des pensées anxieuses, des altérations de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Les individus anxieux ont souvent des pensées ou des préoccupations envahissantes ⁽⁴³⁾. Les symptômes résultant d'une peur et d'une anxiété excessives sont associés à divers troubles neuropsychiatriques, dont le trouble d'anxiété généralisée (TAG), le trouble panique (PD), le trouble de stress post-traumatique (SSPT), le trouble d'anxiété sociale (TAS) et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) ⁽⁴⁹⁾. Ces troubles anxieux comptent parmi les affections les plus courantes justifiant l'utilisation de cannabinoïdes à des fins médicales et thérapeutiques.

La physiopathologie des troubles anxieux est liée à différents neurotransmetteurs : la dopamine, la noradrénaline, l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et la sérotonine ⁽⁴³⁾.

En période de stress, l'activité de la FAAH augmente rapidement dans les régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'anxiété, telles que l'amygdale, entraînant une diminution simultanée du pool de signalisation de l'AEA. Les inhibiteurs de la FAAH agissent en augmentant les niveaux d'AEA, ce qui modifie la libération du neurotransmetteur et induit des effets anxiolytiques, notamment en période de stress (Figure 22) ⁽⁵⁰⁾.

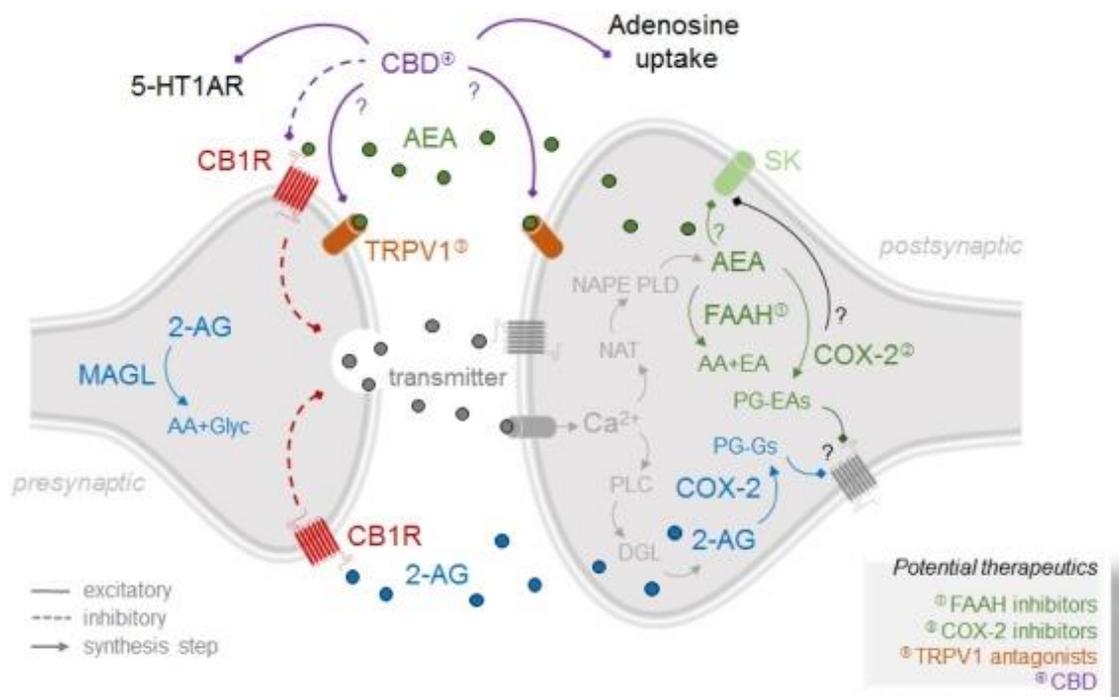


Figure 22 : Approches thérapeutiques potentielles ciblant le système endocannabinoïde pour soulager l'anxiété ⁽⁵⁷⁾.

Abréviations : 5-HT1AR = récepteur 5-HT1A, AA = acide arachidonique, AEA = anandamide, AA + Glyc = AA + Glycine, CB1R = récepteur cannabinoïde de type 1, CBD = cannabidiol, DGL = diacylglycérol lipase, COX-2 = cyclooxygénase-2, EA = éthanolamide, FAAH = amide hydrolase d'acide gras, MAGL = monoacylglycérol lipase, NAPE PLD = phospholipase D spécifique de la N-acyl phosphatidyléthanolamine, NAT = N-acyltransférase, PG-EA = prostaglandine éthanolamide, PG-Glyc = prostaglandine-glycérol, PLC = protéine lipase C, SK = canal SK, TRPV1 = récepteur vanilloïde potentiel de récepteur transitoire de type 1.

Une autre voie pouvant jouer un rôle dans la régulation du stress est la voie des COX-2, principalement exprimée de manière post-synaptique, localisée dans les épines et les dendrites. La COX-2 est impliquée dans la production de prostaglandines par l'oxydation de l'acide arachidonique (AA), mais elle utilise également le 2-AG et l'AEA comme substrats pour générer de la prostaglandine-glycérol (PG-G) et de l'éthanolamide de prostaglandine (PG-EA). Les inhibiteurs de la COX-2 entraînent une accumulation des niveaux d'AEA et peuvent produire des effets comportementaux similaires à ceux des inhibiteurs de la FAAH (Figure 22) ⁽⁵⁰⁾.

Le TRPV1 joue un rôle crucial dans la régulation de l'anxiété en étant présent dans des régions cérébrales impliquées dans la médiation de l'anxiété, telles que le gris périaqueducal, l'hypothalamus et l'hippocampe (Figure 22). Les comportements liés à l'anxiété sont influencés par un équilibre entre l'inhibition médiée par les endocannabinoïdes (via les récepteurs CB1) et l'excitation (via TRPV1) des circuits impliqués dans l'anxiété ⁽⁵⁰⁾.

Lorsqu'il est activé de manière présynaptique, TRPV1 peut améliorer la libération du neurotransmetteur, tandis que son activation post-synaptique peut favoriser la dépolarisation de la terminaison à ce niveau (Figure 23).

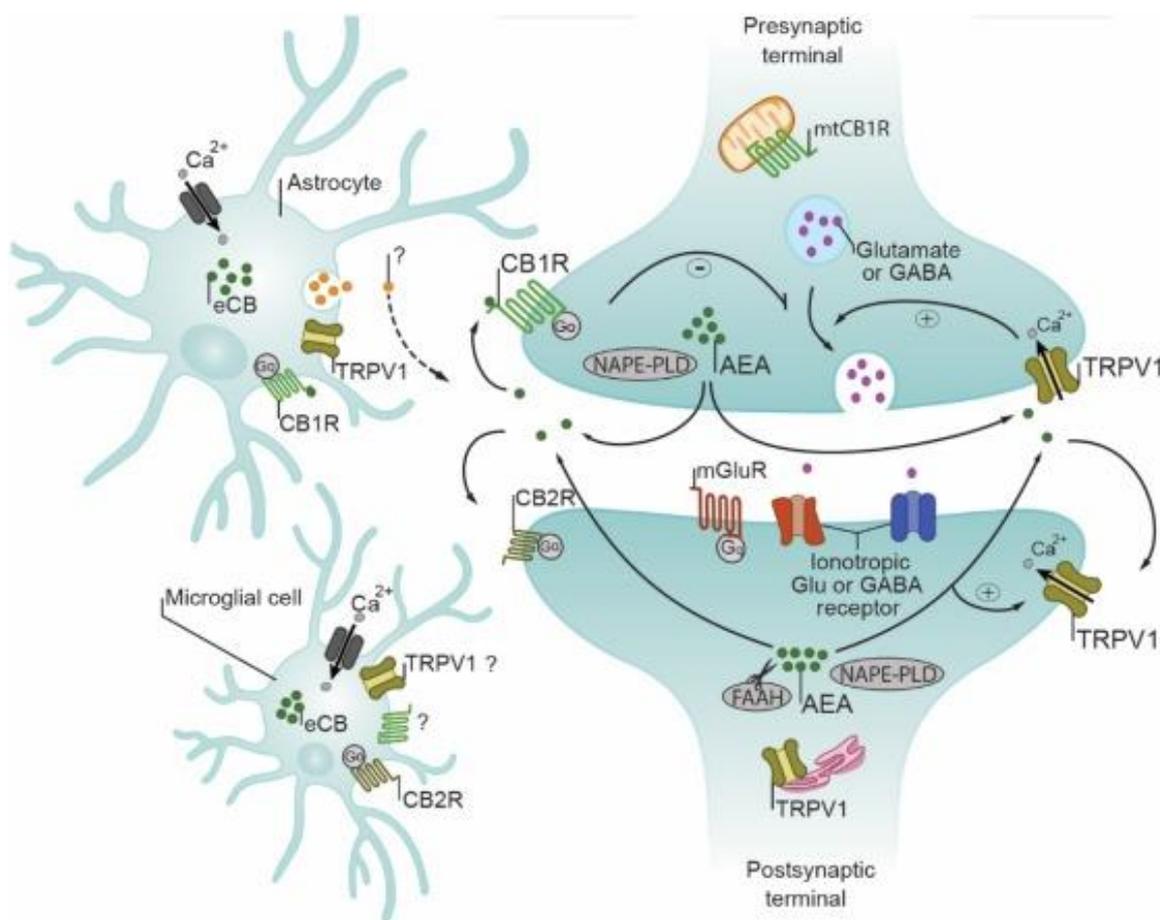


Figure 23 : Rôle de TRPV1 dans la signalisation des endocannabinoïdes ⁽⁵⁷⁾

Abréviations : AEA = anandamide , CB1R = récepteur cannabinoïde de type 1 , CB2R = récepteur cannabinoïde de type 2 , FAAH = amide d'acide gras hydrolase , mGluR = récepteur métabotrope du glutamate , mtCB1R = récepteur cannabinoïde de type 1 exprimé par les mitochondries , NAPE PLD = N-acyl phosphatidyléthanolamine spécifique phospholipase D , TRPV1 = récepteur vanilloïde potentiel de récepteur transitoire de type 1

Les effets relatifs de TRPV1 et des récepteurs CB1 sur les terminaisons glutamatergiques et GABAergiques peuvent varier en fonction de la concentration du ligand. À faibles concentrations, les endocannabinoïdes endogènes et exogènes exercent des effets de type anxiolytique via les récepteurs CB1 sur les terminaisons glutamatergiques, en raison d'un couplage plus efficace des protéines G de ces récepteurs sur ces terminaisons. À des concentrations plus élevées, l'activation de TRPV1 peut rendre les circuits liés à l'anxiété moins sensibles à la régulation précise de la libération de glutamate médiée par les récepteurs CB1 (Figure 23)⁽⁵⁰⁾.

Le cannabidiol altère la neurotransmission sérotoninergique (5-HT) en agissant comme un agoniste indirect du récepteur 5-HT1A (Figure 22)⁽⁵⁰⁾.

Actuellement, de nombreuses demandes sont exprimées pour l'utilisation du cannabidiol dans le traitement des troubles anxieux. Plusieurs essais cliniques ont été menés pour évaluer l'impact de son utilisation dans ces conditions :

- Une étude en double aveugle et croisée a étudié les effets neuronaux du cannabidiol sur l'anxiété. Cette étude regroupant 10 hommes souffrant de troubles d'anxiété sociale généralisée (TAS) ont reçu une dose orale de 400 mg de CBD ou un placebo. L'évaluation des états subjectifs a été faite par une échelle visuelle analogique de l'humeur (VAMS) et par la mesure du débit sanguin cérébral régional (RCBF) au repos. Cette mesure du RCBF est faite en neuro-imagerie par tomographie à émission monophotonique (SPECT) avec un diéthylester de technétium-99m-éthylcystéinate (^{99m}Tc-ECD). Les résultats ont révélé que le cannabidiol réduisait de manière significative l'absorption de l'ECD dans le gyrus parahippocampique gauche, l'hippocampe et le gyrus temporal inférieur, mais l'augmentait dans le gyrus cingulaire postérieur droit⁽⁵¹⁾ (Tableau 2) ;
- Une seconde étude en double aveugle contrôlée par un placebo a été menée pour comparer les effets de l'ipsapirone, agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A et du CBD sur des volontaires sains soumis à un test de simulation de prise de parole en public (SPS). Quatre groupes indépendants ont reçu un placebo, une dose de 300 mg de CBD, 10 mg de diazépam : une benzodiazépine et 5 mg d'ipsapirone. Les résultats montrent que le CBD peut diminuer l'anxiété après le test SPS⁽⁵²⁾. Un autre essai clinique similaire à une dose de 600 mg de CBD par rapport à un placebo montrait une réduction considérable de l'anxiété, des troubles cognitifs et de l'inconfort de la parole⁽⁵³⁾ (Tableau 2) ;
- Les effets anxiolytiques induits par le cannabidiol montrent une courbe dose-réponse en forme de U inversée dans une étude chez des volontaires sains ayant subi un test de prise de parole en public. L'anxiété était réduite avec une dose de 300 mg de CBD contrairement aux doses de 100 et 900 mg⁽⁵⁴⁾. Dans une autre étude en double aveugle, 57 hommes en bonne santé ont été répartis pour recevoir du CBD par voie orale à des doses de 150, 300 ou 600 mg. Seule la cohorte recevant 300 mg de CBD a présenté une anxiété réduite lors du test de SPS⁽⁵⁵⁾ (Tableau 2) ;
- Une grande analyse composée de 72 patients psychiatriques dont 47 présentant une préoccupation anxieuse ont reçu un traitement adjuvant au CBD (25 à 175 mg/jour). Les niveaux d'anxiété ont été surveillés mensuellement pendant 3 mois par l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HARS). Les résultats montrent une diminution au cours du premier mois chez 57 patients et sont diminués pendant les 3 mois de l'étude⁽⁴⁷⁾ (Tableau 2).

Dans le tableau 2, nous pouvons retrouver l'ensemble des essais cliniques résumés :

Essai clinique	Sujets inclus	Traitements	Résultats
Étude croisée randomisée, en double aveugle	Sujet avec TAS N = 10	CBD 400 mg ou placebo	Diminution de l'anxiété avec le CBD
Étude en double aveugle contrôlée par placebo	Volontaires sains N = 10	CBD 300 mg ou placebo ou Diazépam (10 mg) ou ipsapirone (5 mg)	Diminution de l'anxiété avec le CBD avant le SPS
Essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo	Patient TAS jamais traité N = 24 Contrôle sanitaire N = 12	CBD 600 mg ou placebo	CBD réduit l'anxiété pendant l'exécution de la parole chez les patients TAS
Essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo	Sujets sains N = 60	CBD 100, 300 et 900 mg	L'anxiété est réduite qu'avec la dose de 300 mg de CBD
Randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo	Sujets sains N = 57	CBD 150, 300 et 600 mg	Un pré-traitement avec 300 mg de CBD réduit considérablement l'anxiété
Grande série de cas rétrospectifs	N = 72 dont préoccupation principale : anxiété (N = 47) ou manque de sommeil (N = 25)	CBD 25 à 75 mg/jour	Symptômes de l'anxiété ont diminué chez 57 patients dès le 1 ^{er} mois et y sont restés pendant les 3 mois d'études

Tableau 2 : Résumé des différents essais cliniques sur l'utilisation du CBD dans l'anxiété

Abréviation : TAS : Trouble d'anxiété sociales généralisé, SPS : Simulated Public Speaking

Cependant, plusieurs études n'ont pas donné de résultats positifs après une administration aiguë de cannabidiol. Une étude réalisée chez des volontaires sains présélectionnés pour leur trait paranoïaque, et ayant reçu une dose de 600 mg de CBD en pré-traitement par voie orale n'a pas entraîné de diminution de l'anxiété (56). Une autre étude intégrant des volontaires sains, et ayant reçu une dose de 300, 600 ou 900 mg de cannabidiol ou un placebo, n'a pas montré de réponse aux stimuli émotionnels négatifs, ni de modification de l'humeur ou de l'anxiété autodéclarée (57).

Une étude pilote est actuellement en cours pour évaluer les effets des gélules molles de CBD à spectre complet de 25 mg (jusqu'à une dose totale de 100 mg par jour) chez les personnes diagnostiquées avec un trouble anxieux (58).

En résumé des essais cliniques, l'utilisation du cannabidiol dans le traitement de l'anxiété présente des résultats mitigés. Certaines études indiquent une réduction significative du niveau d'anxiété, tandis que d'autres ne présentent aucune différence avec ou sans prise de CBD. Ces études sont également très peu représentatives de la population cible de ces produits car la majorité des études inclus une très faible proportion de personne par rapport à la prévalence des troubles anxieux touchant la société actuelle. De plus, il semble que les doses les plus faibles n'aient aucun effet, suggérant que les préparations en vente libre contenant de faibles doses (10-20 mg) peuvent ne pas être efficaces (24).

Il est également souligné que des recherches supplémentaires sur la sécurité à long terme du CBD sont nécessaires, ainsi que des études évaluant l'administration du cannabidiol par des voies autres que l'administration orale (43).

2. Ses interactions médicamenteuses

La prise de cannabidiol en co-administration avec des médicaments connus pour inhiber ou activer les cytochromes P450 vont modifier la concentration plasmatique globale ou la demi-vie du CBD dans le plasma. Cette co-administration est source de nombreuses interactions médicamenteuses et soulève de grandes inquiétudes ⁽⁵⁹⁾.

Le cannabidiol inhibe le CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 ainsi que les cytochromes de la famille CYP3, ce qui engendre des interactions médicamenteuses. Des études réalisées chez la souris ont montré que le CBD aurait la capacité d'inactiver les enzymes du cytochrome P450 à court terme et de les induire lors d'administrations répétées. Cet effet serait médié par une régulation positive de l'ARNm pour les CYP3A, 2C et 2B10 lors d'administrations répétées selon une autre étude. Les interactions médicamenteuses peuvent être influencées selon le métabolisme du patient et les variations génétiques ⁽⁶⁰⁾.

Certains rapports ont soulevé le fait que le cannabidiol avait la possibilité d'inhiber le CYP2C19 à des doses plus faibles : 5 mg/kg. Le CYP2C19 joue un rôle dans le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la pompe à protons, du clopidogrel, du gliclazide, du propranolol et d'autres médicaments antiépileptiques tels que le diazépam et la phénytoïne ⁽⁶¹⁾. Des cas d'interactions avec la warfarine, des immunosuppresseurs et la méthadone ont également été identifiés ⁽⁶²⁾.

Une étude in vitro a révélé que le cannabidiol inhibe de manière significative le transport des médicaments médié par la glycoprotéine P, transporteur d'efflux présente dans le foie, les reins, l'intestin et la barrière hémato-encéphalique ⁽⁶³⁾.

Les enzymes UGT sont aussi impactées par le CBD. Ces enzymes interviennent dans la glucuronidation de nombreux médicaments. Son inhibition réduit ainsi l'excrétion des médicaments substrats. Le cannabidiol doit donc être utilisé avec prudence chez les patients traités par des médicaments soumis à une glucuronidation ⁽⁶⁴⁾.

Une base de données existe afin d'analyser les interactions lors d'une administration concomitante de cannabidiol et de médicaments : Medscape Drug Interaction Checker ⁽⁶⁵⁾ (Figure 24).

The screenshot shows the Medscape Drug Interaction Checker interface. At the top, there is a search bar with the text "Entrez un médicament, un supplément en vente libre ou à base de plantes :". Below the search bar, the word "omepra" is entered, and a red button indicates "2 Interactions trouvées". On the left, under "Régime des patients", there are two dropdown menus: "cannabidiol" and "oméprazole". On the right, under "Surveiller de près", there are two sections: "oméprazole + cannabidiol" and "cannabidiol + oméprazole". Each section contains a warning message about the potential increase in levels or effects of the other drug due to CYP2C19 inhibition, advising to modify therapy or monitor closely. At the bottom, there is a link "Retour au sommet".

Figure 24 : Exemple d'interaction entre le cannabidiol et l'oméprazole sur le site Medscape Drug Interaction Checker ⁽⁷²⁾.

a. Interactions médicamenteuses liées au CYP3A4

Les médicaments suivants ont un effet inhibiteur sur ce cytochrome : kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine. Cet effet entraîne une augmentation des niveaux de cannabidiol lors d'une co-administration ⁽⁶⁰⁾.

D'autres médicaments tels que la cyclosporine, le sildénafil, des antihistaminiques, l'halopéridol, des antirétroviraux et certaines statines (atorvastatine et simvastatine) voient leur concentration sérique augmenter lors d'une co-administration avec le CBD.

Cependant, le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne induisent eux le CYP3A4, entraînant une diminution de la concentration du cannabidiol.

b. Focus sur l'interaction entre le CBD et les médicaments antiépileptiques

Le CBD présente des interactions connues avec le clobazam et le valproate de sodium.

Le clobazam, médicament antiépileptique souvent prescrit dans le traitement des épilepsies infantiles, est métabolisé par le CYP3A4 en métabolite actif : N-desméthylclobazam (nCLB), qui est ensuite métabolisé par le CYP2C19 en un métabolite inactif. Le CBD, administré en concomitance, pourrait augmenter les niveaux du métabolite actif du clobazam d'environ 5 fois. Cela mène à une accumulation de nCLB, qui est 20 à 100 % aussi puissant que le clobazam. Cette interaction avec le clobazam peut expliquer le risque accru de sédation et de pneumonie en augmentant le risque de dépression respiratoire et d'aspiration. Lors d'une co-administration, il est essentiel de surveiller les taux de clobazam et de nCLB. Il est important de noter que cette interaction ne s'est produite qu'à des doses élevées de cannabidiol : 10-20 mg/kg/jour ⁽⁶⁰⁾.

Le valproate de sodium, autre médicament antiépileptique, utilisé seul ou en association avec un autre antiépileptique dans le traitement de l'épilepsie ainsi que dans le traitement préventif des convulsions liées à la fièvre chez l'enfant. La co-administration de CBD et de valproate de sodium sont responsables d'une élévation accrue de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) ⁽⁶⁰⁾.

Une étude pharmacodynamique animale montrait que le CBD avait la possibilité de potentialiser de deux fois les effets anticonvulsivants de la phénytoïne et plus légèrement ceux du phénobarbital. Le cannabidiol induit également une réduction des propriétés anticonvulsivants du chlordiazépoxyde, du clonazépam et de l'éthosuximide ⁽⁶⁰⁾.

D'après Socala ⁽⁶⁶⁾, le cannabidiol augmente l'activité du topiramate, de l'oxcarbamazépine, de la prégabaline, de la tigabine et de la gabapentine. Cependant, l'effet anticonvulsivant de la lamotrigine et du lacosamide n'est pas affecté.

Les interactions pharmacocinétiques avec le CBD entraînent une augmentation de l'activité anticonvulsivante des antiépileptiques, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques et cérébrales de ces médicaments ⁽⁶⁰⁾.

c. Focus sur l'interaction entre le CBD et les antidépresseurs

Le cannabidiol peut inhiber le CYP2D6, entraînant une augmentation des concentrations sériques des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, de bêtabloquants et d'opioïdes. Le CBD peut également affecter le métabolisme de l'oméprazole et de la rispéridone en inhibant ce cytochrome ⁽⁶⁰⁾.

La co-administration de CBD avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que la tranylcypromine, la phénelzine et l'isocarboxazide peut également entraîner une inhibition du métabolisme de ces médicaments. Cela prolonge la présence de ces substances dans le système circulatoire, ce qui peut provoquer des effets secondaires indésirables ⁽⁶⁰⁾.

Les ISRS, tels que le citalopram, la paroxétine et la fluoxétine, sont métabolisés par le cytochrome CYP2D6, le CYP2C9 pour la fluoxétine et le CYP2C19 et le CYP3A4 pour le citalopram. Cette interaction entraîne une augmentation significative des taux sériques et un risque d'effets indésirables ⁽⁶⁷⁾.

L'amitriptyline, antidépresseur tricyclique, est métabolisée par de nombreuses enzymes du cytochrome P450 : CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C9. Le cannabidiol inhibe ces mêmes enzymes. Cette interaction entraîne une augmentation des effets indésirables de l'amitriptyline tels que le syndrome anticholinergique, la somnolence et l'allongement de l'intervalle QT ⁽⁶⁷⁾.

Un autre antidépresseur tricyclique, la mirtazapine métabolisée par le CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4, peut également être source d'interaction avec le cannabidiol ⁽⁶⁷⁾.

La gabapentine, la prégabaline, le citalopram, la paroxétine et la mirtazapine sont également métabolisées par des enzymes hépatiques qui peuvent être inhibées par le CBD. Cette administration simultanée peut engendrer une augmentation des effets indésirables de ces médicaments ⁽⁶⁰⁾.

Le tableau 3 récapitule les différentes interactions médicamenteuses entre le cannabidiol et les médicaments psychoactifs mentionnés précédemment. Les mécanismes d'interaction et les suggestions cliniques proviennent de la base de données Medscape Drug Interaction Checker ⁽⁷²⁾.

Médicaments	Classe thérapeutique	Mécanisme d'interaction	Suggestions cliniques en cas de co-administration avec du CBD
Carbamazépine	Antiépileptique	Diminue le niveau ou l'effet du cannabidiol en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique/intestinale CYP3A4.	Envisager une augmentation de la dose de cannabidiol (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité) en cas de co-administration.
Lamotrigine		Le CBD augmentera le niveau ou l'effet de la lamotrigine en inhibant l'activité de l'UGT2B7.	Envisager de réduire la dose en cas d'utilisation concomitante de substrats de l'UGT2B7 tels que la morphine, le losartan, le diclofénac, le tamoxifène et l'ibuprofène.
Oxcarbazépine		Diminuera le niveau ou l'effet du CBD en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique/intestinale CYP3A4.	Envisager une augmentation de la dose de CBD (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité) en cas de co-administration avec un puissant inducteur du CYP3A4.

Phénobarbital	Antiépileptique	Diminuera le niveau ou l'effet du CBD en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique/intestinale CYP3A4 ou le métabolisme CYP2C19. Le CBD potentialise discrètement l'effet anticonvulsivant du phénobarbital.	Envisager une augmentation de la dose de CBD (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité) en cas de co-administration avec un puissant inducteur du CYP3A4.
Phénytoïne		Diminuera le niveau ou l'effet du CBD en affectant le métabolisme des enzymes hépatiques/intestinales CYP3A4/CYP2C19. Le CBD peut potentialiser les effets anticonvulsivants de la phénytoïne	Envisager de réduire la dose de substrats sensibles du CYP2C19, selon les besoins cliniques, en cas de co-administration.
Chlordiazépoxyde Clonazépam Ethosuximide	Benzodiazépine	Le CBD réduit les effets anticonvulsivants de ces médicaments	Envisager une augmentation de la dose de ces médicaments en cas de co-administration.
Clobazam ou Diazépam		Le CBD augmentera le niveau ou l'effet du clobazam ou du diazépam en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique CYP2C19. Le CBD augmente les concentrations plasmatiques de clobazam.	Envisager de réduire la dose de substrats sensibles du CYP2C19, selon les besoins cliniques, en cas de co-administration.
Lorazépam		Le CBD augmentera le niveau ou l'effet du lorazépam en diminuant son métabolisme et inhibera potentiellement l'activité de l'UGT2B7.	Envisager de réduire la dose en cas d'utilisation concomitante de substrats UGT2B7.
Désipramine	Antidépresseur tricyclique	La désipramine augmentera le niveau ou l'effet du CBD en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique/intestinale CYP3A4.	Envisager de réduire la dose de CBD en cas de co-administration avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.
Imipramine Trimipramine		Le CBD augmentera le niveau ou l'effet de l'imipramine ou trimipramine en affectant le métabolisme de l'enzyme hépatique CYP2C19.	Envisager de réduire la dose de substrats sensibles du CYP2C19, selon les besoins cliniques, en cas de co-administration.

Tableau 3 : Interaction entre le CBD et des médicaments psychoactifs ⁽⁶⁷⁾.

d. Focus sur les interactions entre les médicaments prescrits en rhumatologie et le CBD

Le cannabidiol est largement utilisé en rhumatologie en raison de son effet anti-inflammatoire, en modulant le système endocannabinoïde endogène. Une publication récente de Wilson-Morkeh ⁽⁶⁷⁾, présentent des interactions entre le cannabidiol et des médicaments largement prescrits et utilisée en rhumatologie (Tableau 4).

Médicaments	Classe thérapeutique	Mécanisme d'interactions
Célécoxib Etoricoxib	AINS	Métabolisé par le CYP3A4 et CYP2C9. Cannabidiol inhibe ces cytochromes.
Hydrocortisone Prednisolone	Corticostéroïdes	Métabolisé par le CYP3A. Utilisation concomitante entraîne une diminution de la clairance des glucocorticoïdes et augmente le risque d'effets indésirables.
Naproxène	AINS	Métabolisé par le CYP2C9. Inhibition entraîne une augmentation du risque d'effets indésirables et l'accumulation de ce médicament.
Tofacitinib	Inhibiteur sélectif des JAK	Métabolisé par le CYP3A4 et CYP2C19
Tramadol	Antalgique de pallier II	Métabolisé par le CYP2D6. Son inhibition peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif.
Morphine	Opioïde / Antalgique de pallier III	Le CBD peut potentiellement inhiber l'activité de l'UGT2B7. Envisagez de réduire la dose en cas d'utilisation concomitante de substrats UGT2B7.

Tableau 4 : Interaction entre le CBD et les médicaments utilisés en rhumatologie ⁽⁷⁴⁾.

e. Interactions médicamenteuses liées aux enzymes UGT

Les enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT) sont responsables de la glucuronidation de nombreux médicaments (Tableau 5), une étape majeure du métabolisme de phase II ⁽⁶⁴⁾. Cette réaction génère un produit plus facilement excrété. L'inhibition de celle-ci entraînerait une réduction de l'excrétion de ce produit.

Le cannabidiol diminue l'activité de l'UGT1A9 de 49% et celle de l'UGT2B7 de 70%.

Enzymes	Médicaments	Effets / Recommandations
UGT1A9	Régorafénib, acétaminophène, canagliflozine, sorafénib, irinotécan, propofol, mycophénolate, acide valproïque, halopéridol, ibuprofène, dabigatran, dapagliflozine, autres.	Risque accru d'effets secondaires liés au substrat. Évitez la co-administration, réduisez la dose de substrat, surveillez les effets indésirables et la toxicité.
UGT2B7	Hydromorphone, losartan, ibuprofène, naproxène, ézétimibe, lovastatine, simvastatine, carbamazépine, valproate, autres.	
BCRP	Glyburide, imatinib, méthotrexate, mitoxantrone, nitrofurantoïne, prazosine, statines, dipyridamole	
BSEP	Paclitaxel, digoxine, statines, telmisartan, glyburide, kétoconazole, rosiglitazone, célécoxib	

Tableau 5 : Interaction entre le CBD et le métabolisme secondaire ou les protéines de transport ⁽⁷¹⁾.

Abréviation : BCRP : protéine de résistance au cancer du sein, BSEP : pompe d'exportation de sels biliaires

f. Autres interactions majeurs entre médicaments et CBD

Lorsque le CBD est administré en association avec des médicaments dépresseurs du système nerveux central tels que des sédatifs ou hypnotiques, il est possible de constater des interactions pharmacodynamiques, pouvant entraîner une toxicité cardiaque via une hypertension additif et une tachycardie avec des agents sympathomimétiques ⁽⁶⁰⁾.

Une interaction entre la warfarine, un médicament anticoagulant de la famille des antivitamines K, et le cannabidiol a été constatée, provoquant des saignements excessifs suite à une augmentation de l'INR : atteignant presque 7 pour une valeur cible entre 2 et 3. Cette co-administration a conduit à une diminution de 30 % de la dose de warfarine. Un risque théorique d'augmentation des saignements existe lors d'une administration concomitante entre les anticoagulants, antiplaquettaires et le CBD. Le cannabidiol inhibe l'agrégation plaquettaire *in vitro* ⁽⁶²⁾.

Le métabolisme de la cyclosporine, immunosuppresseur, est également impacté lors d'une administration avec du cannabidiol. Cette interaction entraîne une augmentation du taux sanguin de cyclosporine et une augmentation des effets secondaires toxiques. Une autre étude rapporte une interaction avec un autre immunosuppresseur : le tacrolimus, rapportant une augmentation par 3 des concentrations du médicament normalisées en fonction de la dose ⁽⁶²⁾.

Une interaction entre le cannabidiol et la méthadone, un opioïde utilisé comme médicament de substitution aux opiacés et pour le traitement de fond de la douleur cancéreuse, a été observée. Le CBD peut augmenter les concentrations plasmatiques de méthadone en inhibant les enzymes responsables de sa dégradation, notamment le CYP3A4 et le CYP2C19 ⁽⁶²⁾.

3. Ses effets indésirables

Aujourd'hui, très peu d'essais cliniques ont été réalisés sur les produits à base de cannabidiol disponibles en vente libre. Les effets indésirables graves relevés sont majoritairement apparus lors des essais cliniques portant sur le traitement des épilepsies infantiles : des cas de pneumonie ont été enregistrés (14 chez les patients traités au CBD contre 1 chez ceux recevant un placebo), des cas de perturbation de la fonction hépatique avec une augmentation des transaminases (21 chez les patients traités au CBD contre 0 chez ceux recevant le placebo) et quelques cas d'éruption cutanée (1,1 %) (Figure 25). Il est important de noter que ces effets indésirables se produisent lors d'une administration importante de cannabidiol (20mg/kg/j ou plus), en association avec des médicaments anticonvulsivants ⁽⁶⁸⁾.

D'autres effets indésirables ont été relevés lors d'essais cliniques portant sur la schizophrénie, ou de troubles liés à la consommation de cannabis tels qu'une modification de l'appétit (16,5 %) : diminution ou augmentation, de la somnolence (16,7 %), de la fatigue (11,4 %) et des troubles gastro-intestinaux (59,5 %) : diarrhée, vomissement ⁽⁶⁸⁾ (Figure 25).

Une expérimentation sur la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France est actuellement examinée par l'ANSM. Sur les 1626 patients inclus au 5 mars 2022, de nombreux effets indésirables ont été recensés : des troubles neurologiques (373 dont 38 graves), des troubles digestifs (160 dont 12 graves), et des troubles psychiatriques (111 dont 22 graves). 63 % des cas de pharmacovigilance remontés concernent le ratio CBD dominant/seul contre 3,5 % des cas pour le ratio THC dominant/seul. Les doses médianes de cannabidiol sont de 40 mg/ jour ⁽⁶⁹⁾ (Figure 25).

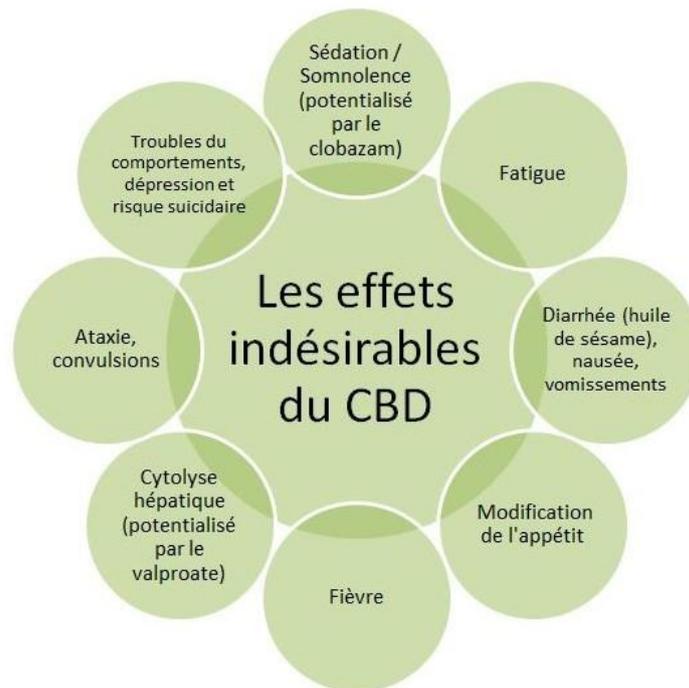


Figure 25 : Résumé des effets indésirables du CBD ⁽⁷⁷⁾.

De nombreuses études sur l'utilisation du cannabidiol chez des volontaires sains ont montré qu'il n'était pas intoxicant, mais qu'ils pouvaient présenter des effets indésirables limités à doses très élevées ⁽⁶⁸⁾.

a. Cannabidiol et modification de l'épigénome

Des données récentes issues de l'analyse du réseau national de prévention des malformations congénitales aux Etats Unis de 2011 à 2015 impliquant les cannabinoïdes dont le CBD relèvent un large éventail d'anomalies congénitales héréditaires ⁽⁷⁰⁾. Les cannabinoïdes sont impliqués dans des dommages directs par oxydations des bases de l'ADN, ils réduisent la synthèse des molécules majeures de la biologie : l'ADN, les protéines de l'ARN et les histones. Ces effets transgénérationnels génotoxiques, épigénotoxiques, chromosomiques toxiques impliquent des restrictions strictes quant à leur usage.

4. Ses limites d'utilisations et contre-indication

L'utilisation de produits à base de cannabidiol doit être conseillée avec prudence chez les jeunes de 18 à 25 ans en raison des effets inconnus du CBD sur le développement du cerveau, chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques, chez les personnes âgées polymédicamentées, chez les patients présentant une fonction hépatique diminuée ou une maladie du foie ou encore chez les femmes enceintes, allaitantes et les personnes allergiques aux composants des produits à base de CBD. Il n'y a aujourd'hui aucune contre-indication réellement établie concernant l'utilisation de ces produits, mais des limites d'utilisation importantes sont à prendre en compte ⁽⁷¹⁾.

a. Exposition pendant la grossesse

Le cannabidiol est reconnu comme ayant des propriétés contre les nausées liées à la grossesse. Certains sites internet, le recommandent ou le citent comme traitement éventuel contre l'insomnie, l'anxiété et les douleurs chroniques liées à la grossesse. Cependant, aujourd'hui, nous connaissons très peu les effets liés à cette exposition ⁽⁷²⁾.

Le CBD lipophile se diffuse dans la circulation materno-placentaire fœtale et s'accumule dans le cerveau, le foie et le tractus gastro-intestinal du fœtus. Il se lie et active des récepteurs importants pour le développement du cerveau fœtal : le récepteur de la sérotonine 5HT_{1A}, les canaux calciques du récepteur vanilloïde potentiel transitoire activé par la chaleur (TRPV1) et le canal potassique du récepteur Kv7 voltage dépendant ⁽⁷³⁾.

Les régions limbiques du cerveau fœtal et postnatal sont les lieux d'expression de TRPV1, responsables des réponses comportementales aux stimuli. Une activation excessive de ce récepteur provoque des anomalies du tube neural semblables à celles pouvant être induites par la fièvre maternelle ⁽⁷³⁾ (Figure 26).

Pendant le développement fœtal, les récepteurs de la sérotonine peuvent être exprimés dans le cortex préfrontal, une région cérébrale importante pour la cognition. Une activation excessive du récepteur 5HT_{1A} pendant cette période peut entraîner une diminution de la neurogenèse, de la complexité du réseau neuronal et altérer le développement des neurones. L'exposition du fœtus au cannabidiol pourrait perturber ces processus et affecter les comportements liés à la résolution de problèmes, la mémoire et l'anxiété ⁽⁷³⁾ (Figure 26).

Le canal potassique du récepteur Kv7 voltage dépendant est exprimé dans le cerveau tout au long du développement embryonnaire et postnatal. L'activation excessive de ce récepteur entraîne des conséquences néfastes sur le développement du système nerveux ⁽⁷³⁾ (Figure 26).

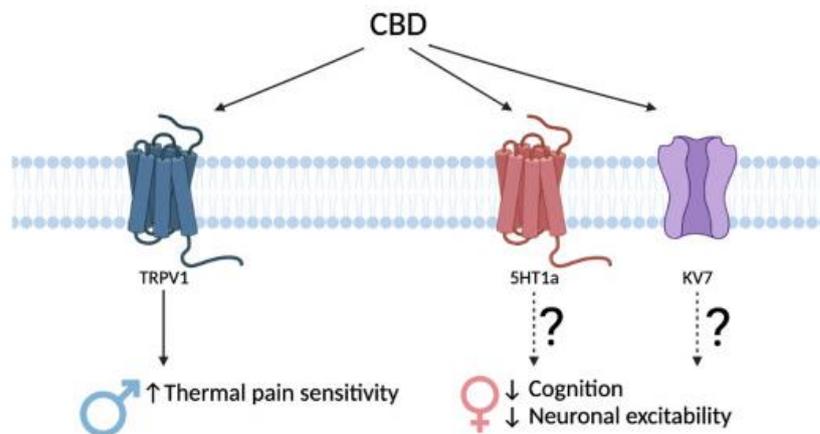


Figure 26 : Modèle d'effets de l'exposition fœtale au CBD ⁽⁸¹⁾.

Une publication récente de Karli S. Swenson ⁽⁷³⁾, révèle qu'à la suite d'une administration quotidienne de 50 mg /kg de CBD dissous dans de l'huile de tournesol, l'exposition à cette substance n'impacte pas la durée de la grossesse, le gain de poids, la taille de la portée, le sexe du fœtus et ne modifie pas non plus les comportements anxieux, la compulsivité des fœtus, ni la mémoire spatiale. Cependant, cette étude met en avant que l'exposition au cannabidiol pendant la période fœtale entraîne une augmentation de la sensibilité à la douleur thermique chez les enfants de sexe masculin et diminue les comportements de résolution de problèmes chez les filles (Figure 26).

Une deuxième étude menée par S. Allen⁽⁷²⁾ indique qu'une exposition au cannabidiol à une dose de 3 mg/kg pendant la grossesse chez des rats entraîne une réduction d'environ 10 % de la croissance fœtale. De plus, cette recherche révèle que le CBD modifie le réseau capillaire du placenta.

b. Utilisation chez des personnes atteintes de cancer

Les cannabinoïdes sont couramment utilisés pour atténuer les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie, ainsi que pour soulager la douleur, l'insomnie, améliorer l'humeur et stimuler l'appétit chez les patients atteints de cancer ⁽⁷⁴⁾.

Dans certains cas, leur utilisation chez ces patients semblerait inhiber la croissance des cellules cancéreuses, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, grâce à différents mécanismes d'action tels que l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogenèse ou l'arrêt du cycle cellulaire. Malheureusement, cela a conduit à une tendance où certaines personnes refusent les traitements conventionnels comme la chimiothérapie, en croyant pouvoir guérir leur cancer uniquement en utilisant des huiles de cannabinoïdes ⁽¹⁴⁾.

Actuellement, il n'y a pas de preuves cliniques soutenant l'utilisation du CBD en automédication pour traiter le cancer. En fait, certaines études suggèrent même que l'exposition aux cannabinoïdes pourrait aggraver certains types de cancer, comme le cancer du côlon, en raison d'une inhibition des récepteurs cannabinoïdes lorsque le cannabidiol se lie à eux ⁽⁷⁵⁾. Cette inhibition de l'expression du récepteur CB1 accélère la croissance des adénomes intestinaux ⁽⁷⁴⁾.

c. Utilisation chez des patients souffrant de dépression

Sur les plateformes de médias sociaux, de nombreux groupes partagent des expériences sur l'utilisation du cannabidiol pour des soins personnels liés à la santé mentale. Ces forums regorgent de témoignages de personnes qui, souvent sans formation médicale, recommandent certains produits à base de cannabidiol ainsi que les dosages à suivre ⁽⁷⁶⁾.

D'après une étude réalisée par Wieckiewicz⁽⁷⁶⁾, seuls 19 % des individus souffrant de dépression ont discuté de l'utilisation de CBD avec leur médecin ou pharmacien tout en prenant d'autres médicaments. De plus, seulement 49 % des patients ont informé leur psychiatre de leur utilisation de cannabidiol pendant un traitement psychiatrique.

Aujourd'hui, nous manquons cruellement de données fiables, permettant d'infirmier ou de confirmer que le cannabidiol est utile dans le traitement des maladies mentales.

d. Problèmes d'étiquetage et présence de contaminants toxiques dans des produits à base de cannabidiol

Une enquête menée en 2016 ⁽⁷⁷⁾ sur 84 produits de cannabidiol achetés en ligne et analysés en laboratoire a révélé que seulement 31 % des échantillons étaient correctement étiquetés. Ce chiffre monte à 45 % pour les huiles de cannabidiol. Dans 26 % des cas, le dosage en CBD était supérieur à celui indiqué sur l'étiquette, tandis que dans 43 % des cas, le produit était sous-dosé (Figure 27). Les produits les moins bien étiquetés étaient les liquides de vaporisation, suivis des teintures puis des huiles de cannabidiol.

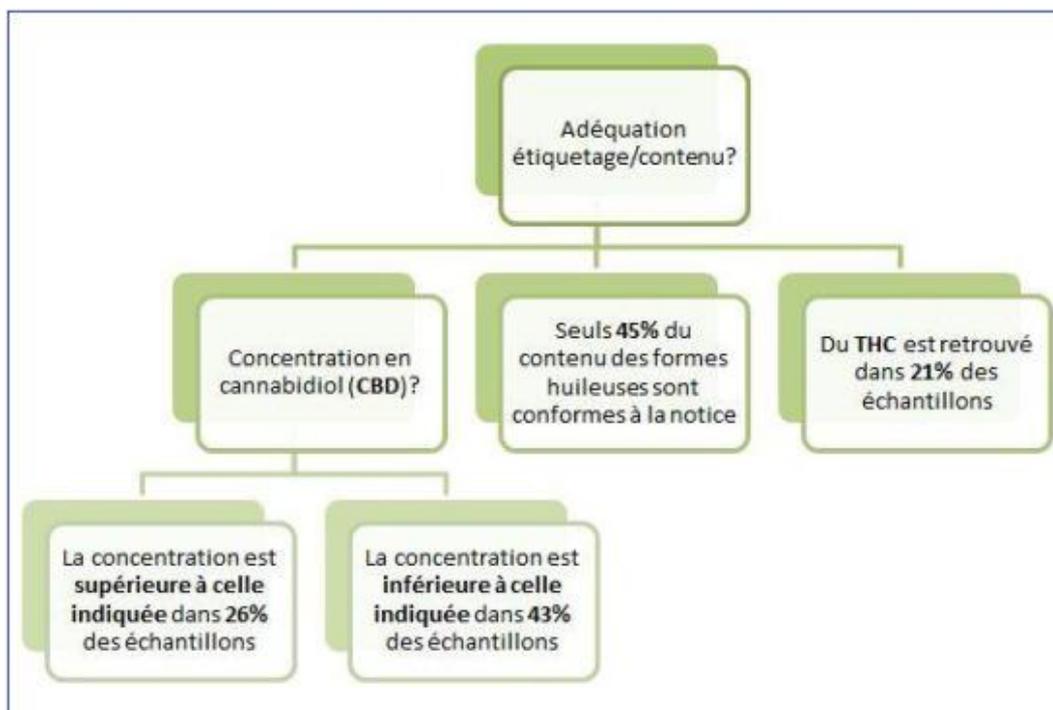


Figure 27 : Résultat de l'étude de 2016 sous forme d'organigramme ⁽⁸⁵⁾

Dans cette même étude, des composants non déclarés ont été détectés dans les échantillons. Le THC était présent dans 21 % des échantillons, avec une concentration pouvant atteindre jusqu'à 6,43 mg/ml. De plus, l'acide cannabidiolique a été trouvé dans 16 % des échantillons, avec une teneur maximale de 55,73 mg/ml, tandis que le cannabigérol était présent dans 2 produits, avec une concentration atteignant jusqu'à 4,67 mg/ml ⁽⁷⁸⁾. Ces produits ne devraient normalement ne pas être présents dans ces échantillons (Tableau 6).

Cannabinoïdes	Concentration moyenne observée dans 84 produits d'extraits testés vendus en ligne	
	Moyenne (Ecart-type)	Médiane (plage)
Cannabidiol	30,96 (80,86)	9,45 (0,10-655,27)
Acide cannabidiolique	1,35 (6,74)	0 (0-55,73)
Cannabigérol	0,08 (0,55)	0 (0-4,67)
Cannabinol	0	0
Δ -9-tétrahydrocannabinol	0,45 (1,18)	0 (0-6,43)
Acide Δ -9-tétrahydrocannabibolique	0	0

Tableau 6 : Résumé de la concentration de cannabinoïdes dans les 84 produits de l'étude ⁽⁸⁶⁾

D'autres études ont signalé la présence de contaminants toxiques, tels que des métaux lourds, des pesticides et des solvants, dans les produits à base de cannabidiol. Certains de ces contaminants sont intentionnellement ajoutés pour augmenter le rendement, le poids ou la puissance des huiles, tandis que d'autres pénètrent involontairement dans la plante de cannabis, tels que les pesticides, les moisissures, les bactéries ou certains métaux lourds ⁽¹⁴⁾.

e. Fabrication de sa propre huile à domicile

Certains laboratoires sur internet mettent en avant une recette de cuisine permettant de fabriquer par soi-même ses propres huiles de CBD ⁽⁷⁹⁾. Les ingrédients et matériels nécessaires sont : une tasse de cannabis décarboxylé, une tasse d'huile de coco ou d'olive, un bain-marie, un bol en verre, un thermomètre, une passoire à mailles fines et une étamine. Cette possibilité de fabriquer sa propre huile est un vrai danger pour la santé publique.

Instructions

- Si vous consommez du cannabis qui n'est pas décarboxylé, vous pouvez d'abord le déchirer en petits morceaux. Ensuite, étalez-le sur une plaque à pâtisserie. Placez-le dans un four déjà chauffé dont la température est d'environ 250 F. Faites-le cuire au four une trentaine de minutes. Si la souche CBD est élevée, vous pouvez la chauffer jusqu'à une heure. Pour des variétés équilibrées, faites-la chauffer pendant quarante-cinq minutes.
- Sur la casserole inférieure du bain-marie, ajoutez de l'eau. Ensuite, mettez votre tasse d'huile de noix de coco sur le dessus du bain-marie. Faites-le chauffer jusqu'à ce qu'il fonde.
- Dans l'huile de coco fondue, ajoutez une dizaine de grammes de cannabis décarboxylé. C'est ici que vous pouvez ajouter du cannabis brut si vous le souhaitez.
- Faites chauffer le cannabis et l'huile à basse température pendant environ trente à soixante minutes. Vous pouvez remuer de temps en temps. Vous pouvez vérifier la température à l'aide du thermomètre si vous en avez. Continuez à ajuster votre chaleur si nécessaire pour maintenir la température à 200F.
- Placez une passoire et une étamine sur un bol en verre. Versez votre mélange dans le filtre. Ensuite, pressez doucement l'excès d'huile de la gaze une fois que vous avez fini de verser.
- Mettez votre huile de CBD déjà filtrée dans un récipient de stockage. Conservez-le ensuite à l'abri de la lumière directe du soleil. Si vous le souhaitez, vous pouvez également le réfrigérer.

Vous pouvez utiliser l'huile jusqu'à un an seulement si elle ne moisit pas et ne se détériore pas. Cependant, sa puissance peut diminuer.

Figure 28 : Instructions issues d'un site de laboratoire pour la préparation autonome à domicile d'huile de CBD ⁽⁷⁹⁾

D. Place du cannabis thérapeutique en France

En 2019, le comité d'expert de la pharmacodépendance de l'organisation mondiale de la santé (OMS) a demandé des modifications concernant les préparations à base de cannabis contenant du CBD et d'autres préparations à base de cannabis ne contenant pas de THC. Il a été déclaré que ces préparations ne devaient plus être soumises au contrôle international des drogues, car le cannabidiol est non intoxicant et ne présente aucun problème de santé publique associé ⁽⁸⁰⁾.

En Europe, l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a reclassé le CBD comme un nouvel aliment non autorisé, ce qui impose une autorisation longue et complexe préalable à la commercialisation des produits. Cette autorisation ne concerne pas les produits à base de graines de chanvre ⁽⁸⁰⁾.

L'arrêté du 30 décembre 2021⁽⁸¹⁾ permet en France de cultiver, d'importer, d'exporter et d'exploiter industriellement des variétés de Cannabis sativa L. avec une teneur maximale en THC de 0,3 %. Elles doivent être inscrites au Catalogue commun des variétés des espèces végétales agricoles ou au Catalogue officiel des espèces et variétés végétales cultivées en France. Autrement, cela relève de la politique pénale antidrogue.

Aujourd'hui, seuls trois médicaments contenant des molécules dérivées du cannabis ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une autorisation d'accès obligatoire en France ⁽¹⁷⁾ :

- Sativex® : utilisé dans certaines formes d'épilepsie sévère et pharmacorésistance, certains symptômes intractables en oncologie liés au cancer ou à son traitement, des situations palliatives, la spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques ou d'autres maladies du système nerveux central. Cependant, ce produit n'est pas commercialisé actuellement malgré l'AMM obtenue en 2014.
- Epidyolex® : utilisé comme adjuvant du clobazam dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels du syndrome de Lennox-Gastaut et du syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus.
- Marinol® : utilisé pour un accès compassionnel dans l'indication des douleurs neuropathiques.

II. Etude sur la connaissance du cannabidiol auprès de l'équipe officinale

A. Objectifs de l'étude

Le marché du cannabidiol en France explose, avec la vente de différents produits sur internet, sur les marchés, dans des cafés ou des boutiques spécialisées ainsi qu'au sein des officines. Aujourd'hui, nous connaissons un peu plus les dangers liés à ces produits avec ses éventuels effets indésirables et les nombreuses interactions médicamenteuses.

Nous avons souhaité interroger des pharmaciens, des préparateurs en pharmacie, ainsi que des étudiants sur leurs connaissances concernant le cannabidiol : les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Nous avons également recueilli leurs avis sur les sites recommandant le CBD pendant la grossesse et sur la vente de ce produit en dehors des officines.

B. Méthodes

1. Questionnaire

Le questionnaire se divise en deux sections principales :

- Une première qui vise à recueillir des informations générales sur les personnes interrogées, permettant d'identifier les différents postes occupés dans la pharmacie, la diversité des types d'officine et des régions ayant répondu.
- Une seconde qui se concentre sur la dispensation de produits à base de cannabidiol dans leurs officines.

L'objectif de cette dernière partie est de présenter les différentes formes de cannabidiol disponibles en officine, de souligner la forte demande d'utilisation du CBD pour traiter les troubles anxieux et du sommeil. Il s'agit également de mettre en lumière les connaissances et les lacunes de l'équipe officinale concernant les risques liés à l'utilisation du CBD, ainsi que de proposer des pistes de solutions pour garantir une dispensation sécurisée de ces produits.

Ce questionnaire comporte plusieurs questions ouvertes visant à comprendre la manière dont l'équipe officinale s'est informée sur les produits contenant du CBD et de déterminer les outils qu'elle utilise pour faciliter la dispensation au comptoir.

2. Diffusion du questionnaire

a. Mode

Nous avons distribué les questionnaires en ligne grâce à l'application Google Form en le publiant sur différents groupes Facebook, sur LinkedIn, ainsi que via des partages sur des plateformes de recrutement : Epitec, Team Officine, Thériaque.

De plus, des versions papier ont finalement été distribuées au sein de l'officine où j'effectue mon stage de sixième année.

b. Secteur géographique

La distribution des questionnaires papier a eu lieu à la pharmacie Dulieu à Nieuil L'Espoir, située dans le département de la Vienne. Le partage en ligne a favorisé une diffusion plus large à travers toute la métropole ainsi qu'aux DOM-TOM.

c. Période de diffusion

Les deux versions du questionnaire ont été distribuées simultanément. En ce qui concerne la version en ligne, nous avons commencé la diffusion le 5 novembre 2023 jusqu'au 15 février 2024, et nous avons clos les réponses à la fin du mois de mars 2024.

C. Résultats et discussion

1. Description de la population interrogée

Nous avons récolté 101 réponses à ce questionnaire :

- 5 issues de la version papier
- 96 issues de la version en ligne par le lien Google Form

Les personnes interrogées durant cette étude occupent différents postes dans les équipes officinales, ce qui permet une certaine représentativité dans les réponses des personnes pouvant être rencontré au comptoir (Figure 29) :

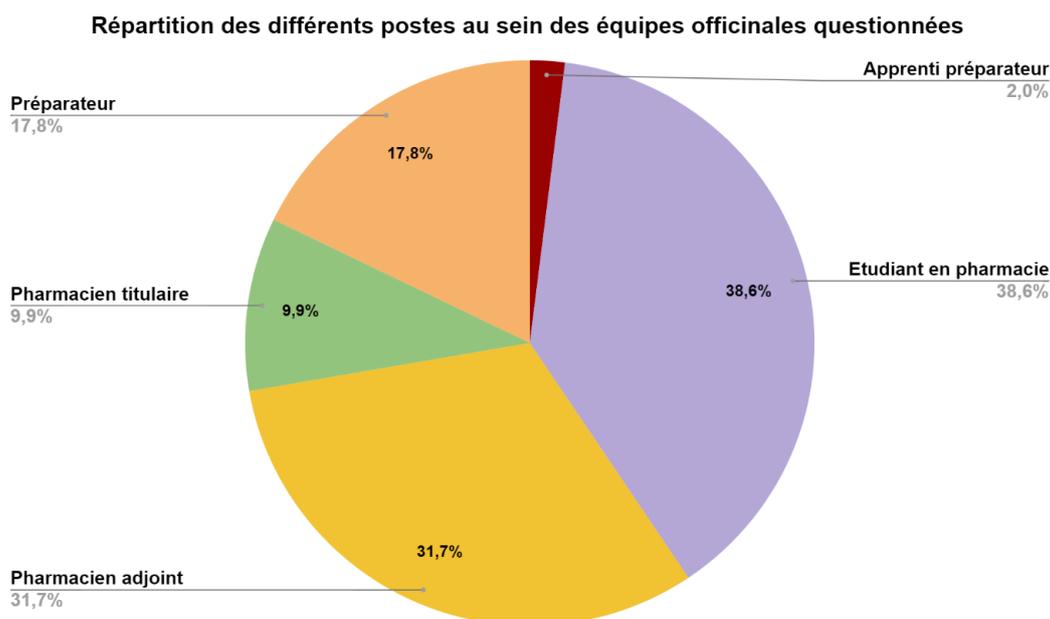


Figure 29 : Répartition des personnes interrogées selon le poste occupé en officine

Parmi ces réponses :

82,2 % des personnes qui ont répondu sont des femmes (Figure 30).

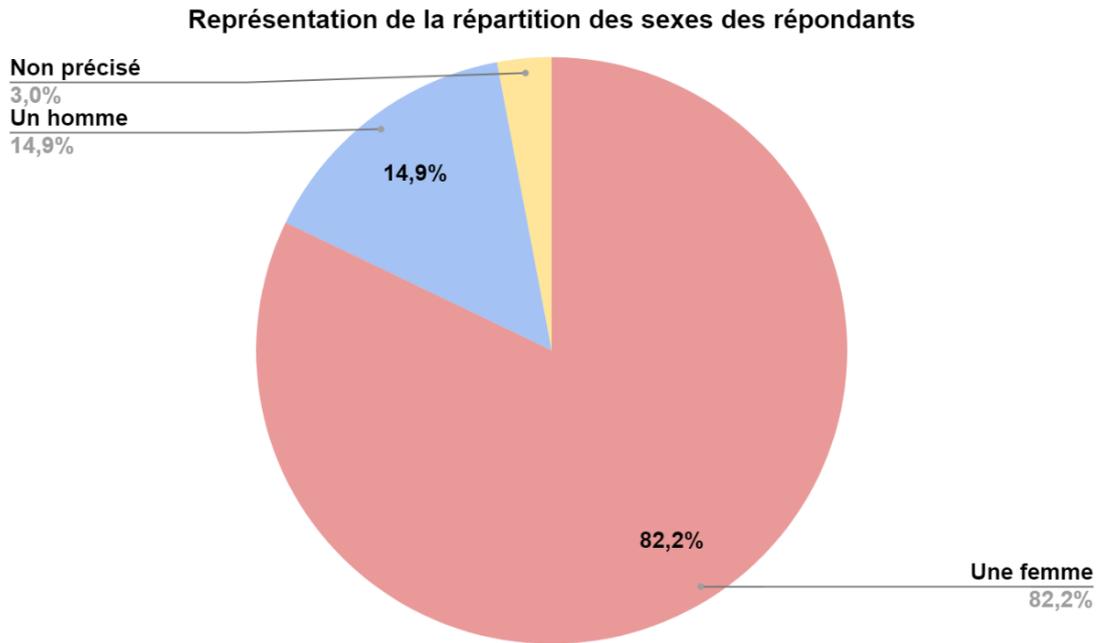


Figure 30: Graphique de la répartition par sexe

La majorité des personnes est âgée entre 18 et 40 ans : **50,5% entre 18-25 ans, 36,6% entre 26-40 ans** (Figure 31).

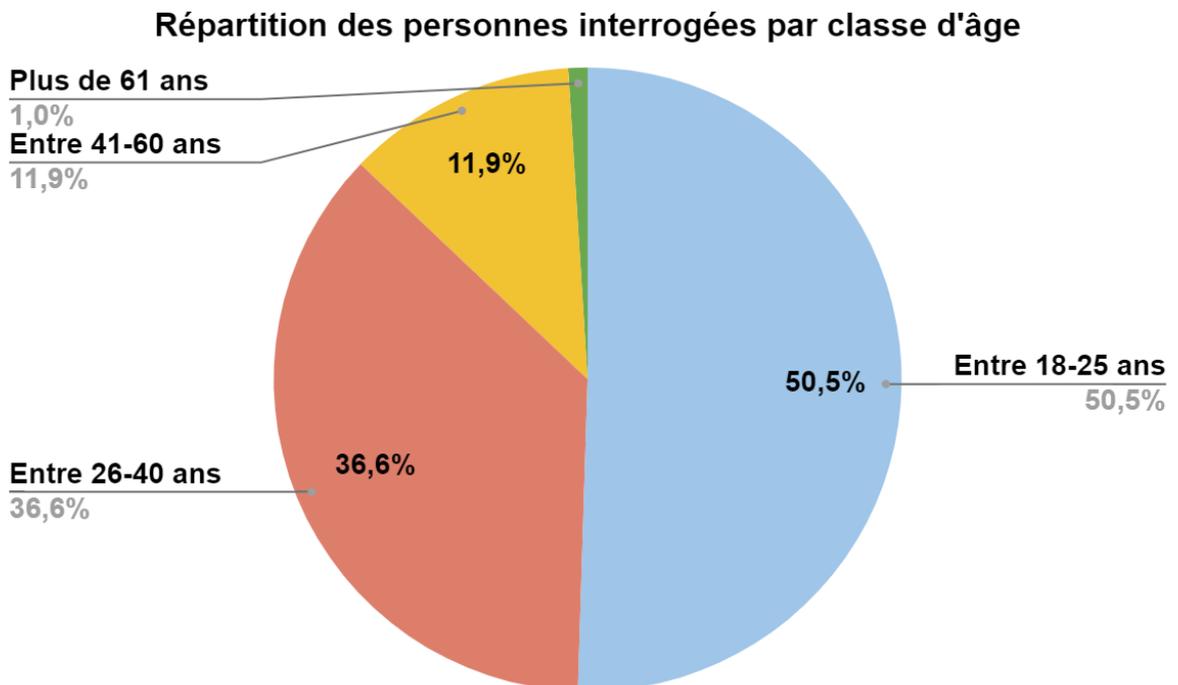


Figure 31 : Graphique des différentes classes d'âge questionnées

Les équipes officinales ayant répondu au questionnaire sont originaires de différents types d'officines (Figure 32) dans différentes régions de France : métropole et DOM TOM (Figure 33).

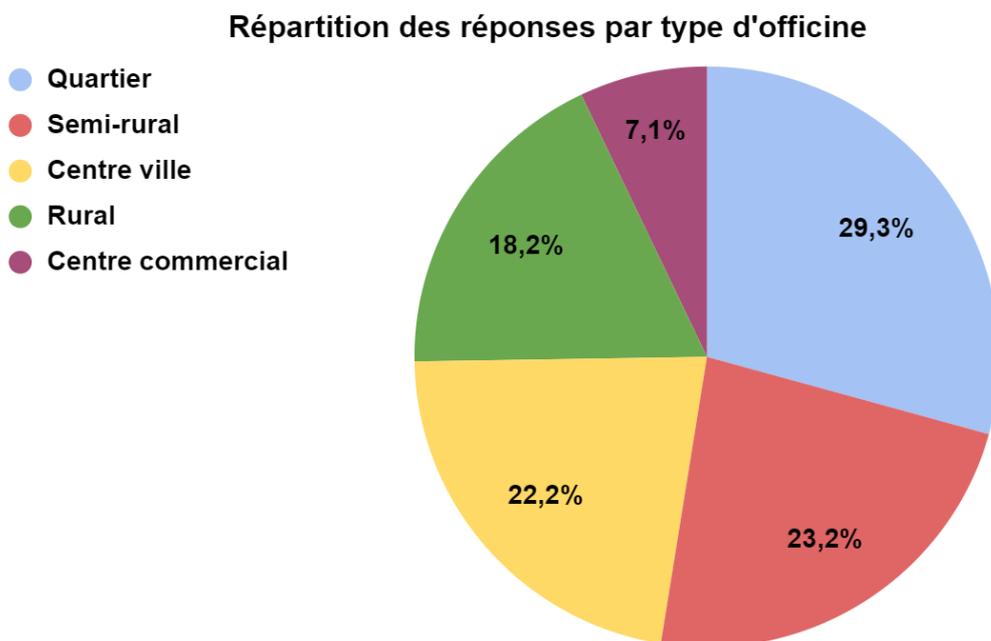


Figure 32 : Graphique des différents types d'officine

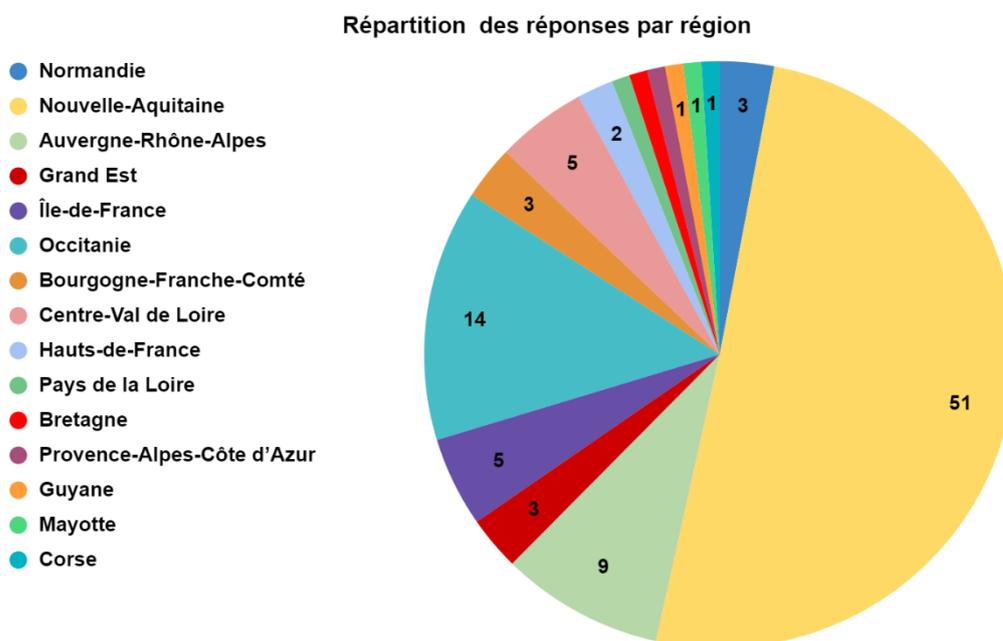


Figure 33: Graphique des différentes régions

Ces graphiques révèlent une demande significative de produits à base de cannabidiol partout en France, couvrant divers types d'officines, qu'il s'agisse de pharmacies rurales ou de centre commerciaux. Cette tendance souligne une adoption croissante et diversifiée du CBD parmi les patients, indépendamment de leur localisation géographique ou du type d'officine où ils se procurent ces produits. Il serait pertinent de réaliser une étude plus détaillée, segmentée par grandes villes, afin d'obtenir une vision précise de la consommation réelle de produits à base de cannabidiol.

2. Dispensation des produits à base de cannabidiol

a. Produits à base de CBD les plus répandus dans les officines

Dans les diverses officines incluses dans cette étude, les produits commercialisés contenant du cannabidiol se présentent avec une écrasante majorité sous forme d'huile, de gel, de crème, et ce trois fois plus fréquemment que les autres formes (Figure 34).

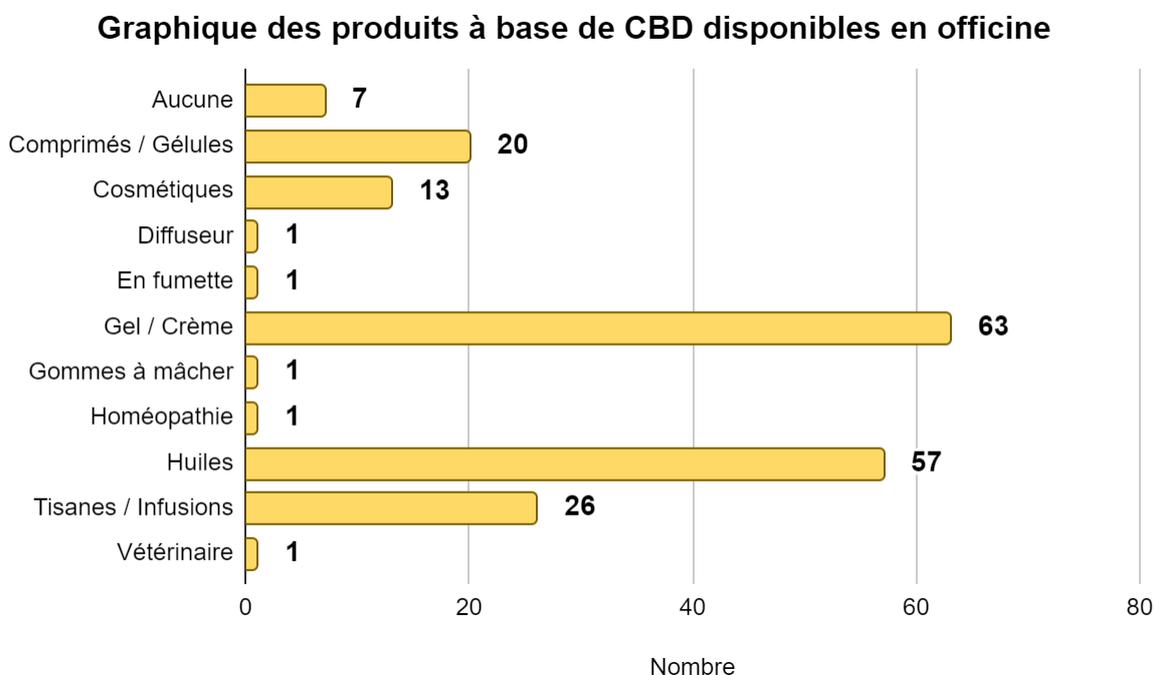


Figure 34 : Graphique des produits à base de cannabidiol retrouvés dans les officines questionnées

D'autres produits à base de CBD sont également présents, notamment des produits vétérinaires, des remèdes homéopathiques, des pastilles et des gommes à mâcher, ainsi que des articles destinés à être fumés (Figure 34).

La diversité des formes disponibles en officine rend le conseil pharmaceutique particulièrement complexe en raison des spécificités de chaque produit. Chaque forme de cannabidiol présente des particularités en termes de conditions de conservation, de posologie optimale, et de manière de prise (par exemple pendant un repas pour une meilleure absorption). De plus, les professionnels de santé doivent expliquer les principaux effets indésirables associés à chaque forme. Cette complexité nécessite une connaissance approfondie et précise, afin d'assurer une utilisation sécurisée et efficace des produits à base de cannabidiol.

b. Dispensation du cannabidiol en officine

Parmi les personnes interrogées dans cette enquête, 67 % ont déjà dispensé du CBD (Figure 35).

Pourcentage des personnes interrogées ayant déjà vendu du CBD

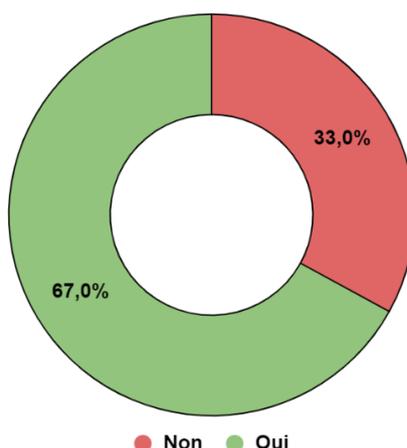


Figure 35 : Graphique des personnes interrogées ayant déjà vendu des produits à base de CBD

En officine, les demandes de produits à base de cannabidiol proviennent d'une variété de profils de patients. Cette enquête révèle que la majorité des demandes sont formulées par des adultes et des jeunes adultes, tandis qu'une proportion moindre émane de personnes âgées. Ces patients peuvent être sous traitement médicamenteux ou non, ce qui démontre une diversité de situations cliniques.

De plus, certaines demandes proviennent de femmes enceintes, soulignant des préoccupations spécifiques liées à la grossesse, et d'autres concernent des enfants, indiquant un potentiel intérêt pour l'utilisation du CBD dans une gamme étendue de tranches d'âge, malgré le manque de recul et d'études sur les effets du cannabidiol chez ces profils.

Ce graphique illustre bien cette diversité, offrant une représentation fidèle de la population qui fréquente les officines pour se renseigner sur les produits à base de cannabidiol et souligne l'importance et la complexité croissante du rôle des professionnels de santé dans la dispensation ainsi que dans le conseil sur l'utilisation du CBD.

Profil des populations sollicitant du cannabidiol

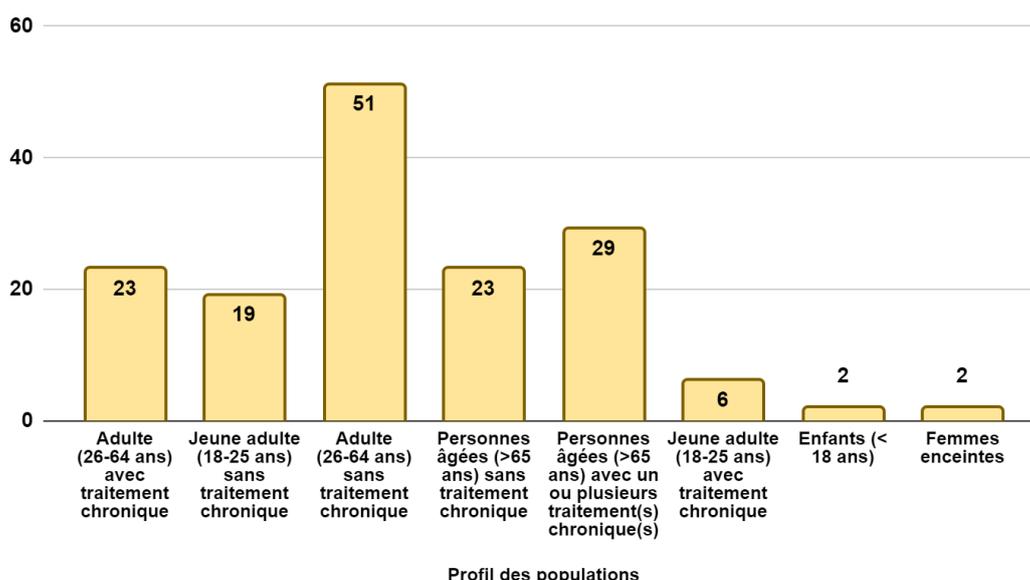


Figure 36 : Graphique représentant les divers profils de consommateurs de CBD

Cette enquête met également en évidence les dangers potentiels de la vente de produits à base de cannabidiol en dehors des officines, où l'absence de conseils professionnels ou d'accès aux traitements médicaux des patients peuvent accroître les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses liés à leur utilisation.

Le graphique ci-dessous démontre que les demandes relatives à l'anxiété et aux troubles du sommeil, tels que l'insomnie, sont majoritaires au sein de l'officine. Il s'agit d'une conséquence directe de l'importante publicité sur les sites internet et les réseaux sociaux. Ces préoccupations reflètent une tendance croissante des patients à chercher des alternatives dites « naturelles » pour gérer des problèmes de santé mentale et de sommeil (Figure 37).

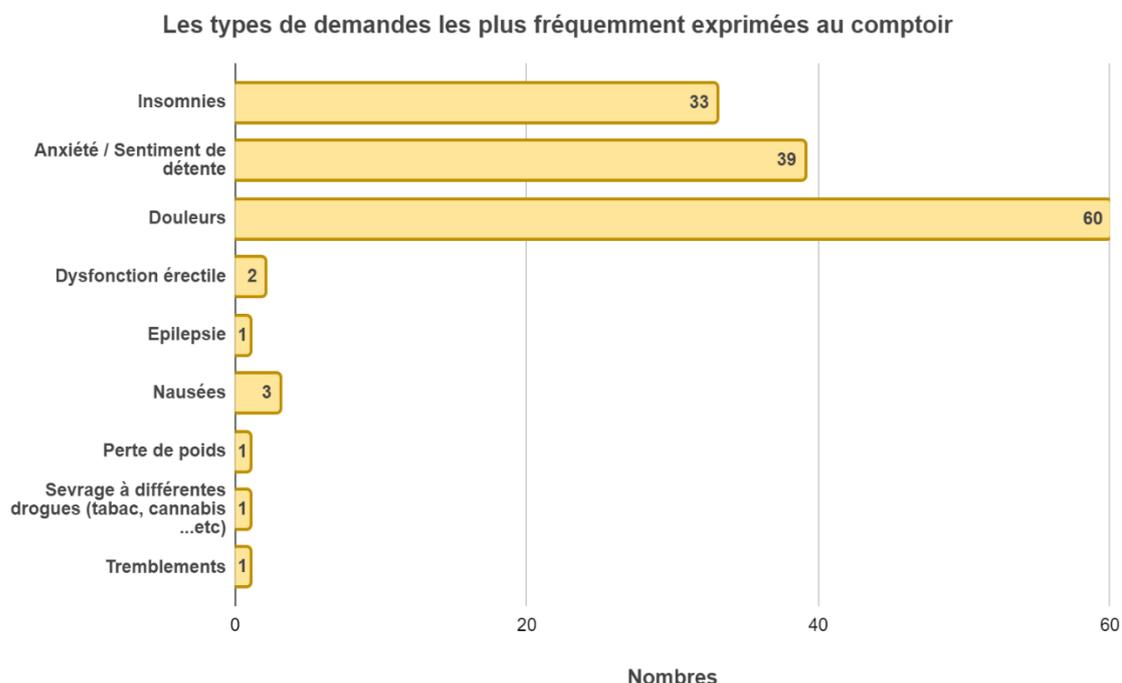


Figure 37: Graphique des demandes les plus formulées au comptoir

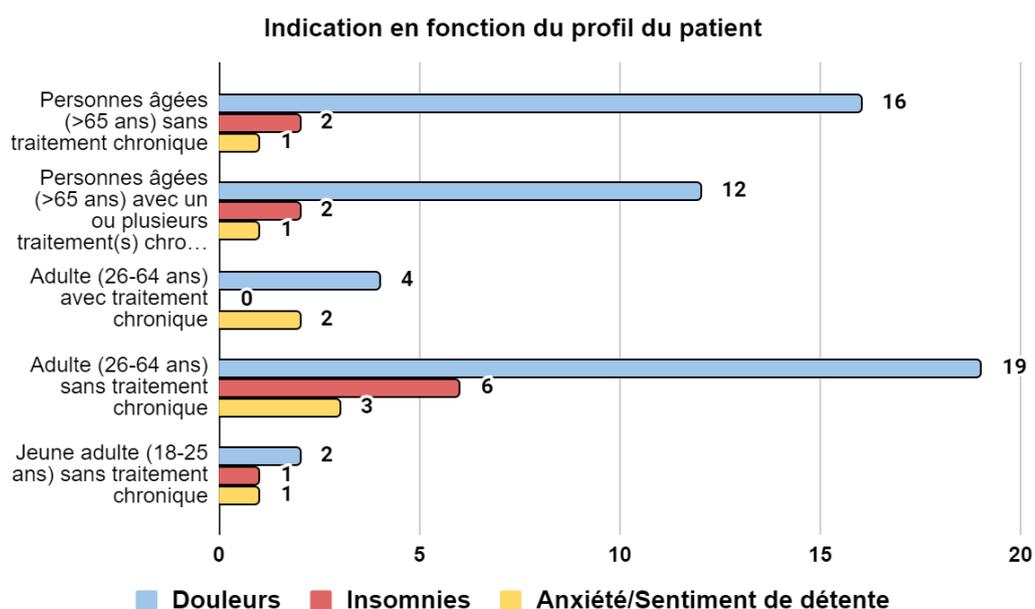


Figure 38 : Graphique des indications selon le profil du patient

Le graphique ci-dessus illustre que les demandes formulées au comptoir pour des produits à base de cannabidiol varient selon les classes d'âge. La majorité des personnes de plus de 65 ans utilisent ces produits principalement pour soulager la douleur. En revanche, les adultes plus jeunes se tournent vers le CBD pour atténuer l'anxiété et résoudre des problèmes de sommeil (Figure 38).

Cette diversité dans les motifs de consommation met en lumière l'importance de personnaliser les conseils en fonction des besoins spécifiques de chaque groupe d'âge. Les professionnels de santé doivent donc être bien informés sur les différentes indications du CBD et sur les posologies adaptées à chaque situation.

En effet, pour répondre efficacement à ces demandes, il est crucial que les pharmaciens comprennent non seulement les bénéfices potentiels du CBD, mais aussi ses limites, les interactions possibles avec d'autres médicaments ainsi que les effets indésirables. Cela permettrait de fournir des conseils personnalisés et appropriés, assurant ainsi une utilisation sécurisée et optimisée des produits à base de cannabidiol.

Quelle est aujourd'hui la connaissance des pharmaciens sur ce sujet ?

c. Informations et connaissances sur le CBD en général

Cette enquête souligne une insuffisance de connaissances sur les produits à base de CBD pouvant être dispensés en officine. En effet, 79,2 % des répondants estiment ne pas être suffisamment informés sur le CBD (Figure 39), parmi lesquels figurent 35 étudiants en pharmacie, 25 pharmaciens adjoints, 13 préparateurs en pharmacie, 5 pharmaciens titulaires et 2 apprentis préparateurs (Figure 40).

Illustration du déficit d'information concernant les produits à base de CBD.

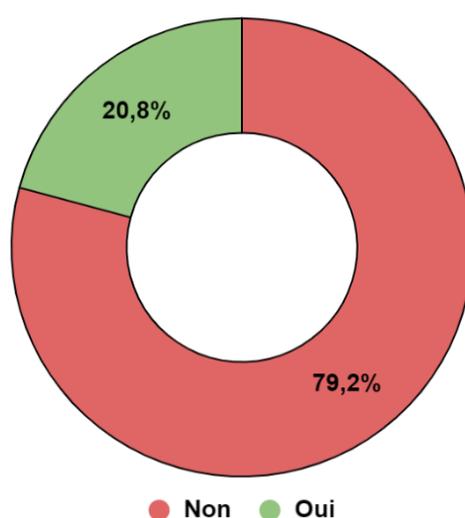


Figure 39 : Graphique illustrant le manque de connaissance sur ces produits

Les 20,8 % des répondants qui se considèrent suffisamment informés sur le cannabidiol ont acquis leurs connaissances grâce à des recherches personnelles, des formations en ligne ou des formations dispensées par le laboratoire lors de la mise en place de la gamme au sein de l'officine.

Répartition de la connaissance du CBD selon les différents profils

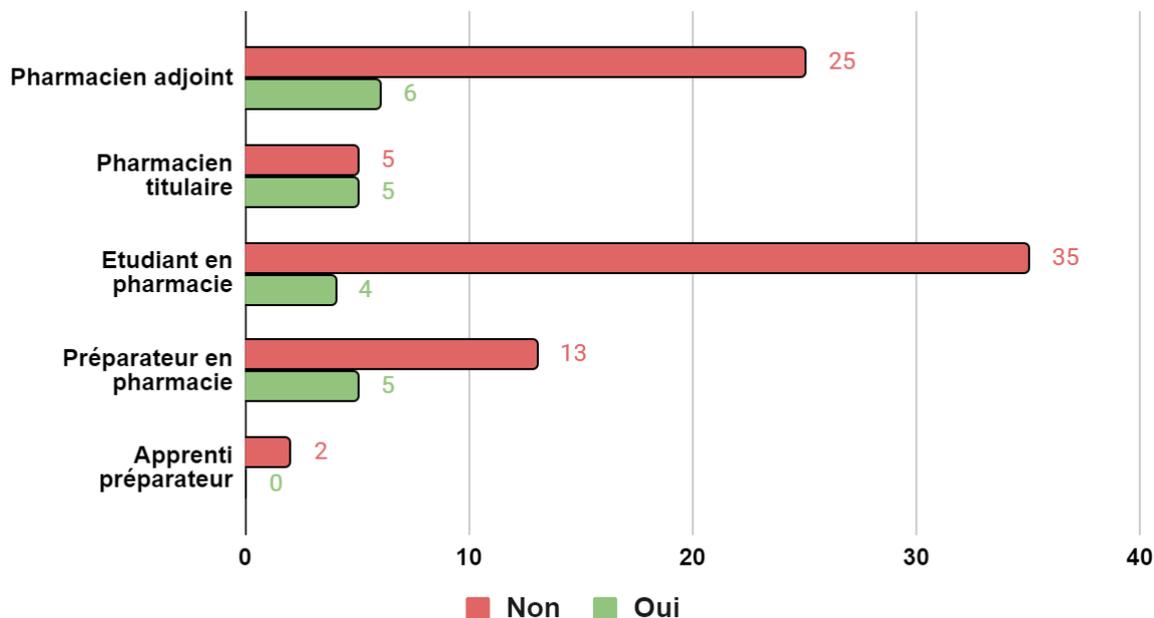


Figure 40 : Graphique montrant la répartition de la connaissance sur les produits de CBD selon le profil des personnes.

Ces deux derniers graphiques illustrent le manque de connaissances sur les produits à base de cannabidiol, indépendamment du poste occupé au sein de l'officine. Cette insuffisance d'information est préoccupante étant donné la diversité et la fréquence des demandes formulées par les patients. Cela souligne la nécessité pour tous les professionnels de santé en officine, qu'ils soient étudiants, pharmaciens adjoints, préparateurs, pharmaciens titulaires ou apprentis préparateurs, de recevoir une formation adéquate et continue sur le CBD afin de répondre plus efficacement aux besoins des patients et assurer une utilisation sûre et appropriée de ces produits.

L'équipe officinale exprime un intérêt à se perfectionner dans le conseil et la distribution des produits à base de cannabidiol en recourant à divers moyens : que ce soit dans le cadre de leurs études, à travers des formations dispensées en ligne, ou encore par la participation à des sessions de formation proposées par les grossistes-répartiteurs ou les laboratoires (Figure 41).

Présentation des différents moyens de formation souhaités

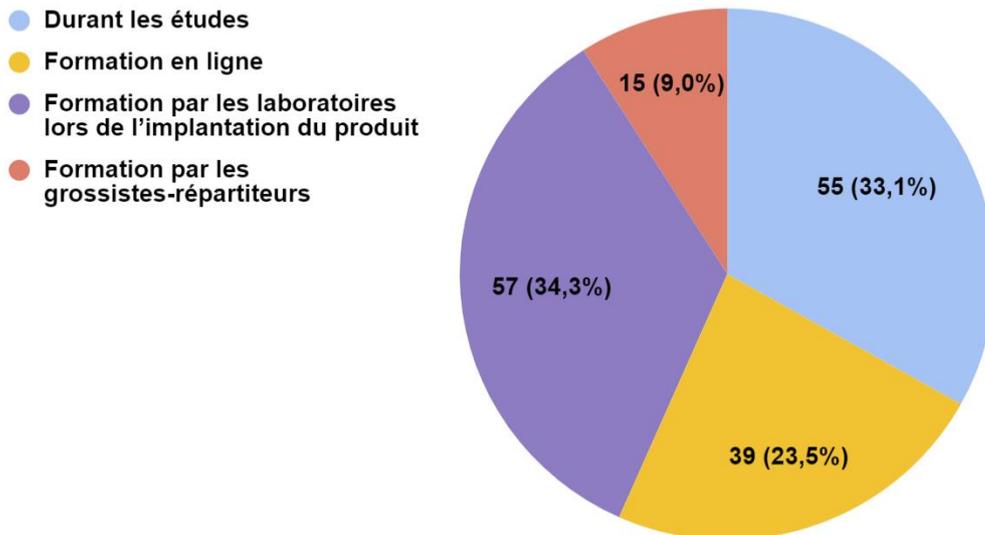


Figure 41 : Graphique des différentes sources d'information souhaitées pour se perfectionner

Actuellement, les options de formation sont restreintes, avec seulement quelques choix disponibles. Les formations en ligne sont principalement proposées par des laboratoires ou des sites non accrédités, tels que l'École du CBD, la Formation Chanvre ou l'Académie du cannabis médical.

Il existe deux sites offrent des formations destinées aux professionnels de la santé, dispensés par des experts du domaine, y compris des addictologues et des médecins : la formation de l'EIBE (École Internationale de Santé Bien-être) et celle de France Santé Pharma.

Il serait intéressant de proposer l'intégration d'une formation sur les risques associés au cannabidiol en interaction avec les médicaments dans les programmes d'études destinés aux futurs préparateurs en pharmacie, aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé pouvant être amenés à le rencontrer, étant donné la forte demande de produits à base de cannabidiol au comptoir et leur présence croissante dans le domaine des traitements alternatifs aux médicaments.

En attendant de la mise en place de formations visant à faciliter la dispensation des produits à base de cannabidiol en officine, nous pouvons nous questionner sur les différents outils actuellement utilisés par les professionnels de santé, et dans quelle mesure ils sont connus de ces derniers.

d. Informations sur les outils mis en place pour la dispensation des produits à base de cannabidiol

Aujourd'hui, la distribution du cannabidiol s'appuie sur des tableaux fournis par le laboratoire afin d'ajuster la dose en fonction du poids du patient et de l'indication. Il est recommandé de commencer avec la plus petite dose et d'augmenter progressivement, comme cela est indiqué dans le paragraphe « les huiles » situé à la page 34-35 de cette thèse.

Cependant, 80,2 % des personnes interrogées estiment ne pas disposer des connaissances nécessaires pour fournir des conseils appropriés sur l'utilisation des produits contenant du cannabidiol, en particulier en ce qui concerne les différents dosages et leurs indications spécifiques (Figure 42).

Connaissance sur les différents dosages et indications pour le dispenser au comptoir

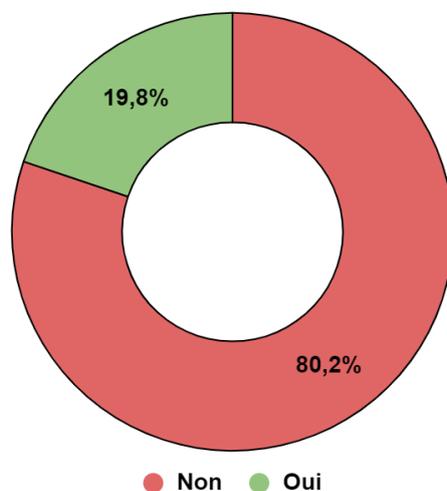


Figure 42 : Graphique illustrant le manque de connaissances sur les différentes indications et dosages disponibles.

Cette lacune en matière de connaissances est préoccupante car elle limite la capacité des professionnels de santé à guider correctement les patients dans l'utilisation du CBD, qui présente une grande variété de formes et de concentrations. Les dosages doivent être ajustés en fonction de nombreux facteurs, notamment le poids du patient, l'état de santé spécifique, et la réponse individuelle au traitement. Sans une compréhension adéquate de ces aspects, il existe un risque accru de dosage incorrect, ce qui peut entraîner des effets indésirables.

Comment les professionnels de santé se situent-ils en termes de connaissances sur les effets indésirables, les contre-indications, et les interactions médicamenteuses associés au CBD, aujourd'hui ?

e. Informations sur les effets indésirables, les contre-indications et les interactions médicamenteuses des produits à base de CBD

Cette étude révèle un manque de connaissances sur les produits à base de CBD parmi les professionnels de santé. En effet, seulement 29 % des participants sont familiarisés avec les interactions médicamenteuses (Figure 43), 31 % avec les contre-indications et les limites d'utilisation (Figure 44), et 43 % avec les effets indésirables associés au CBD (Figure 45). Cependant, il est important de noter que cette enquête ne permet pas de mesurer avec précision le degré de compréhension des répondants concernant ces aspects. Il existe toujours un risque de biais, car les répondants qui déclarent connaître les effets indésirables, les limites d'utilisation et les interactions médicamenteuses pourraient ne pas posséder une compréhension suffisamment approfondie ou précise de ces sujets.

Connaissance des interactions médicamenteuses associées aux CBD

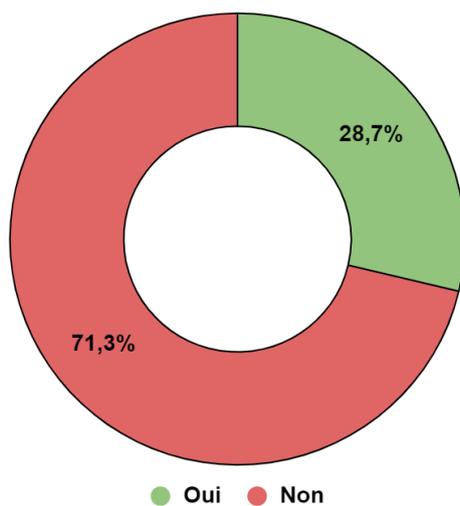


Figure 43 : Graphique illustrant la connaissance des interactions médicamenteuses

Connaissance des limites d'utilisations et contre-indication du cannabidiol

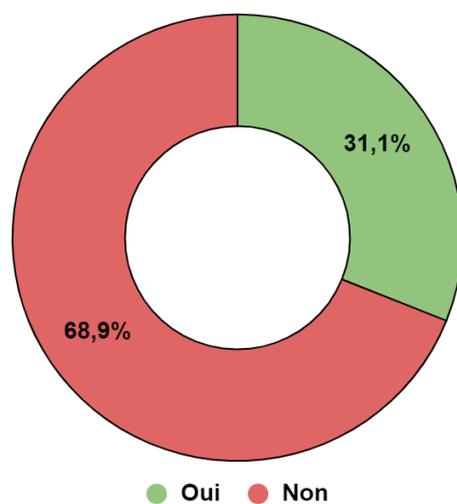


Figure 44: Graphique illustrant la connaissance des contre-indications et limites d'utilisations

Connaissance des effets indésirables du cannabidiol

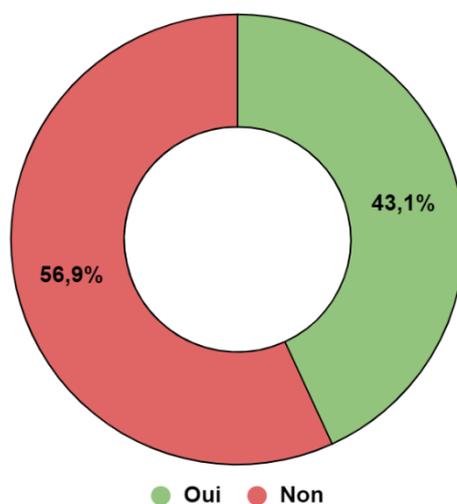


Figure 45 : Graphique illustrant la connaissance des effets indésirables du CBD

Parmi les personnes interrogées, 20 étudiants en pharmacie, 13 pharmaciens adjoints, 12 préparateurs en pharmacie, 5 titulaires et 2 apprentis préparateurs admettent ne pas avoir de connaissances sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les limites d'utilisation et les contre-indications associés au CBD (Figure 46).

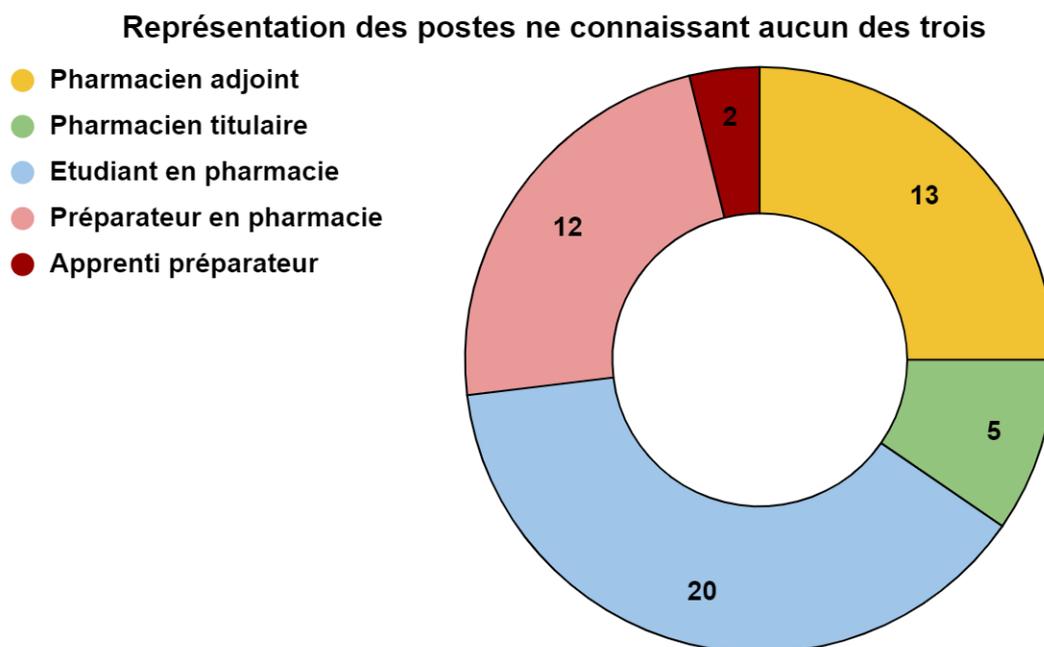


Figure 46 : Graphique illustrant le manque de connaissance sur les produits de CBD selon le poste

Dans cet échantillon, 10 préparateurs en pharmacie, 9 étudiants en pharmacie, 7 pharmaciens adjoints, 3 pharmaciens titulaires et 2 apprenties préparatrices ont déjà dispensé des produits à base de cannabidiol (huiles, gels/pommades, tisanes ou infusions) au comptoir, malgré leurs lacunes en termes de connaissances sur ce sujet (Figure 47).

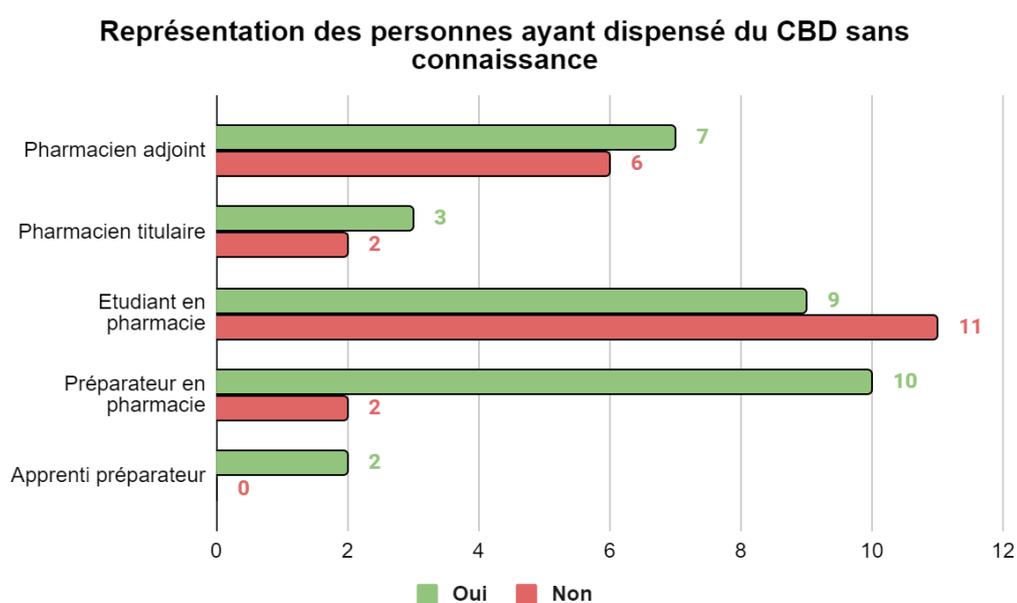


Figure 47 : Graphique des postes ayant dispensé du CBD malgré leur manque de connaissances

Ces résultats mettent en évidence, une nouvelle fois, un manque de connaissances sur les produits à base de cannabidiol. Ils soulignent également l'importance de disposer d'un tableau répertoriant tous les médicaments susceptibles d'interagir avec ces produits (abordés dans les pages 47 à 50), accompagné d'une note d'information intégrée au logiciel de délivrance. Il serait également pertinent d'informer les professionnels de santé de l'existence d'un site permettant de vérifier les interactions médicamenteuses : Medscape Drug Interaction Checker, évoqué à la page 46.

Il serait également bénéfique de fournir une fiche récapitulative des éventuels effets indésirables (cités à la page 51) et des limites d'utilisation des produits contenant du cannabidiol aux patients (abordées dans les pages 52 à 56), ainsi qu'à toute personne susceptible de dispenser ou vendre des produits à base de cannabidiol.

Une campagne d'information organisée par les autorités de santé serait intéressante afin d'apporter davantage d'informations sur cette molécule qui est loin d'être pharmacologiquement inerte.

À ce jour, les études scientifiques n'ont pas encore suffisamment de recul pour fournir des informations complètes et définitives sur les contre-indications et les limites d'utilisation des produits à base de cannabidiol. Bien que certaines recherches aient montré des effets bénéfiques potentiels du CBD pour diverses conditions médicales, le manque de données à long terme et d'études cliniques approfondies signifie que les contre-indications et les risques associés ne sont pas encore entièrement connus.

Comment les professionnels de santé perçoivent-ils les risques liés à la vente de CBD sur Internet et les conseils qui y sont prodigués ? Comment peuvent-ils conseiller et alerter les patients sur les dangers de l'achat en ligne de produits à base de CBD alors qu'ils sont confrontés à la prolifération d'informations potentiellement dangereuses sur Internet ?

f. Perception des risques liés à la vente de CBD et aux conseils dispensés sur les sites internet.

Les dernières questions du questionnaire abordaient la vente de produits à base de cannabidiol en dehors des pharmacies, ainsi que les sites internet qui recommandent l'utilisation du CBD pendant la grossesse ou qui fournissent des calculs de dosage en fonction du poids et de l'indication.

Le graphique ci-dessous illustre l'opinion de l'équipe travaillant en pharmacie concernant le risque lié à la commercialisation de produits à base de cannabidiol sur internet, dans des cafés, bars ou dans divers magasins (CBD Shop par exemple) (Figure 48).

Chaque personne interrogée s'est positionnée en fonction de son appréhension du risque, sur une échelle de 1 (représentant un faible risque) à 10 (représentant un risque important).

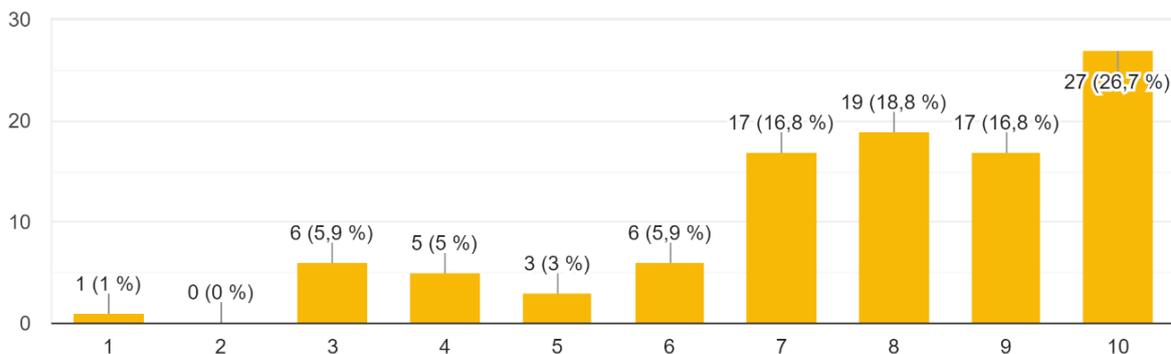


Figure 48 : Graphique représentant l'évaluation du risque de la vente de produit à base de cannabidiol en dehors des officines

Ce graphique met en évidence les risques liés à la vente de produits à base de cannabidiol en dehors des officines. Actuellement, les professionnels de santé, bien qu'informés sur les traitements médicamenteux des patients, ne se sentent pas suffisamment renseignés sur les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et les limites d'utilisation du CBD. Face à ce constat, nous ne pouvons qu'être pessimiste concernant la situation des vendeurs des CBD shops ou bars/café qui ne sont pas des professionnels de santé.

Il existe des sites disponibles en ligne qui proposent des outils de calcul de dosage en fonction du poids et de l'indication médicale. Cependant, seulement 5,9 % des personnes interrogées sont au courant de l'existence de ces sites (Figure 49).

Connaissance des sites de calcul des doses disponibles sur internet

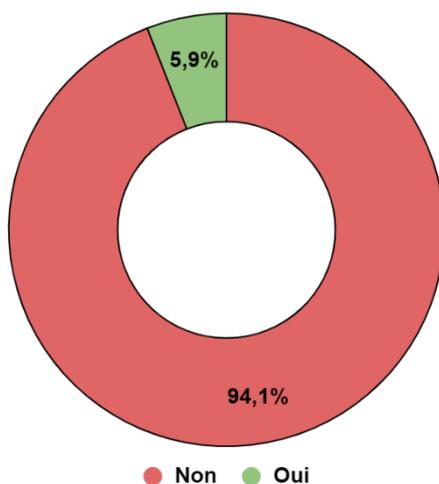


Figure 49: Graphique représentant la connaissance des sites de calcul des doses disponibles sur internet

Ces plateformes en ligne proposant ses outils sont accessibles à tous et disponibles en ligne simplement en saisissant dans la barre de recherche les mots clés "calcul dose de CBD" (Figure 50).

Malheureusement, ces sites ne sont pas certifiés et sont souvent exploités par des boutiques en ligne vendant des huiles de cannabidiol. Les informations qu'ils fournissent peuvent être biaisées en faveur de leurs produits, manquant ainsi de rigueur scientifique et d'objectivité. Cette situation est particulièrement préoccupante dans le contexte de la vente de produits de santé, où des conseils erronés ou incomplets peuvent mettre en danger la santé des consommateurs.

Les personnes interrogées estiment que ces sites pourraient être utiles s'ils étaient neutres et basés sur des données validées par des recherches sérieuses et des autorités certifiées

Calculez votre dosage de CBD

Profil

Femme adulte Homme adulte Enfant de moins de 2 ans

Enfant de 2 à 5 ans Enfant de 5 à 12 ans Adolescent

Votre Poids

10 30 50 65 kg 70 90 110 130

Pourquoi envisagez-vous de prendre du CBD ?

Troubles physiologiques -légers (sommeil, digestion, problèmes de peau, inflammations) Troubles psychologiques-légers (anxiété, stress, dépression, anorexie)

Troubles physiologiques-lourds (diabète, SEP, maladie de Crohn, chimiothérapie) Troubles psycho / neuro-lourds (épilepsie, schizophrénie, Alzheimer, Parkinson, autisme)

Douleurs modérées (de 1 à 5 sur l'échelle d'évaluation de la douleur) Douleurs intenses (de 5 à 10 sur l'échelle d'évaluation de la douleur)

Dose de CBD quotidienne recommandée

Elle est calculée en fonction de votre poids, de votre âge et de votre condition médicale.

27 mg

Figure 50 : Exemple de site calculeur de dose ⁽⁸²⁾

Toutefois, ils soulignent les risques d'automédication encourus par les patients qui utilisent ces plateformes, surtout ceux qui manquent d'informations adéquates. L'absence de conseils personnalisés et d'interactions directes avec un professionnel de santé peut conduire à des usages inappropriés ou dangereux du CBD, notamment en présence de traitements médicamenteux concomitants. Il est donc crucial que ces sites mettent en avant la nécessité de consulter un médecin ou un pharmacien compétent avant de commencer tout traitement à base de cannabidiol

Les professionnels de santé doivent jouer un rôle central dans la dispensation des produits à base de CBD. Leur expertise est essentielle pour fournir des conseils adaptés à chaque patient, en prenant en compte les interactions médicamenteuses, les contre-indications et les effets indésirables potentiels.

En officine, les pharmaciens sont souvent les premiers interlocuteurs des patients cherchant des alternatives « naturelles » pour traiter des troubles anxieux et des problèmes de sommeil. La diversité des demandes et des profils de patients (jeunes adultes, personnes âgées, femmes enceintes et enfants) souligne la complexité de la tâche des pharmaciens.

De plus, aujourd'hui, certains sites recommandent également l'utilisation de produits à base de cannabidiol pour soulager les maux courants de la grossesse, ainsi que l'anxiété et les problèmes de sommeil accompagnant cette période de la vie. Malgré le manque d'études et de recul sur les effets du CBD pendant la grossesse, de nombreuses femmes en consomment. Cela est corroboré par le témoignage d'une sage-femme de Poitiers interrogée ainsi que par cette enquête montrant la dispensation de CBD à des femmes enceintes.

92 % des personnes interrogées dans cette enquête n'étaient pas au courant de l'existence de sites internet recommandant l'utilisation de produits à base de CBD pendant la grossesse (Figure 51).

Connaissance des sites conseillant le CBD pendant la grossesse

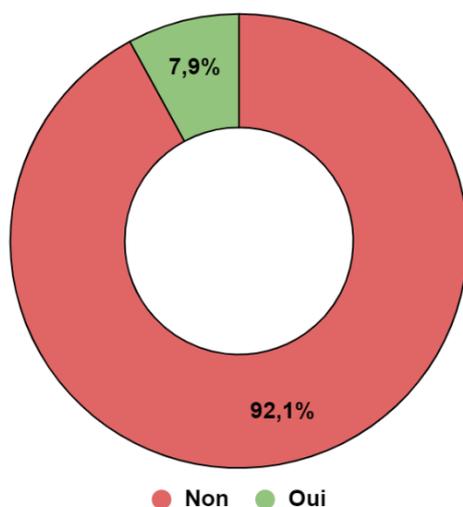


Figure 51 : Graphique illustrant la connaissance des sites conseillant le CBD durant la grossesse.

Dans ce contexte, il existe une divergence significative entre les recommandations des sites en ligne concernant l'utilisation du CBD pendant la grossesse. Certains de ces sites mettent en avant les potentiels bienfaits du CBD pour soulager des symptômes tels que les nausées, l'anxiété et les problèmes de sommeil engendrés par les douleurs lombaires, tandis que d'autres comme le site de la FDA (Food Drug Administration)⁽⁸³⁾ déconseillent fortement son utilisation en raison du manque de preuves scientifiques et des risques inconnus pour le développement fœtal.

Cette divergence soulève une question majeure de santé publique. En l'absence de données claires et robustes, les femmes enceintes peuvent être exposées à des informations contradictoires, ce qui complique la prise de décisions éclairées concernant l'utilisation du CBD. Le manque de consensus scientifique et médical sur les effets du CBD pendant la grossesse accentue la nécessité d'une approche prudente et bien informée.

L'équipe pharmaceutique consultée sur cette question recommande plutôt de solliciter l'avis d'un professionnel de santé. Ils soulignent l'importance d'une directive claire émanant du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) concernant les produits contenant du cannabidiol, afin d'orienter leurs conseils de manière appropriée. En attendant, leur rôle consiste à sensibiliser et à prévenir les femmes enceintes sur la consommation de CBD, compte tenu du manque de données fiables et de recul sur ces produits. Cette approche met en lumière l'importance de s'appuyer sur des avis médicaux solides pour guider les recommandations en matière de santé, notamment lorsqu'il s'agit de la grossesse.

Le site de la FDA ⁽⁸³⁾ déconseille également la consommation de CBD pendant l'allaitement. En effet, d'après les données qu'ils ont collectées, une quantité de CBD pourrait être transférée aux bébés via le lait maternel. Les effets à long terme du CBD sur les bébés ne sont pas encore bien connus, ce qui rend cette pratique potentiellement dangereuse. Par conséquent, il est recommandé aux mères allaitantes de s'abstenir de consommer du CBD afin de protéger la santé et le développement de leur enfant.

D. Conclusion de l'enquête

Cette enquête révèle une méconnaissance importante des professionnels de santé concernant les produits à base de cannabidiol (CBD). En effet, une majorité des pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants dans ces études interrogés ne se sentent pas suffisamment informés sur les interactions médicamenteuses, les effets indésirables et les limites d'utilisation de ces produits. Malgré cette lacune, la demande de produits à base de CBD au comptoir est en forte augmentation, reflétant l'intérêt croissant des patients pour ces alternatives aux médicaments, dans un but de soulagement de l'anxiété et des troubles du sommeil.

Cependant, cette demande croissante pose des défis importants, notamment en matière de sécurité. La vente de produits à base de CBD en dehors des officines, notamment dans les CBD shops, bars et cafés, augmente le risque d'utilisation inappropriée sans conseil médical adéquat. Les professionnels de santé, bien que mieux informés sur les patients que les vendeurs non spécialisés, ont-ils assez de connaissances aujourd'hui pour guider correctement les patients sur l'utilisation des produits à base de CBD ?

Pour répondre efficacement à cette demande croissante et variée, il est impératif que les professionnels de santé reçoivent une formation continue et approfondie sur le cannabidiol. Cette formation devrait couvrir non seulement les aspects pharmacologiques du CBD, mais aussi les réglementations en vigueur, les bonnes pratiques de conseil et les dernières avancées scientifiques. Ainsi, les pharmaciens pourront offrir des conseils éclairés, assurer une utilisation sûre, efficace des produits à base de CBD et prévenir les risques associés à l'automédication ainsi qu'à l'achat en ligne non encadré.

De plus, une régulation stricte et une meilleure information des consommateurs sont indispensables pour assurer une utilisation sécurisée du cannabidiol. Une campagne d'information organisée par les autorités de santé pourrait également contribuer à sensibiliser les professionnels et le grand public aux risques et aux bénéfices potentiels du CBD.

Conclusion

En conclusion, la vente de produits à base de cannabidiol (CBD) suscite un intérêt croissant dans le domaine de la santé et du bien-être, notamment pour traiter des troubles courants tels que l'anxiété et l'insomnie. Cet engouement est alimenté par la perception du CBD comme une alternative « naturelle » aux traitements médicamenteux traditionnels, souvent associés à des effets indésirables. Cependant, malgré cette popularité, la réglementation et la supervision de la vente de produits à base de CBD demeurent floues et insuffisantes, laissant place à des incertitudes quant à leur utilisation et à leurs effets sur la santé à long terme.

Cette thèse met en lumière les risques liés à l'utilisation des produits à base de CBD, en particulier lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments. Par ailleurs, les preuves scientifiques concernant l'efficacité réelle du CBD dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil tel que l'insomnie restent limitées et parfois contradictoires, ce qui appelle à des recherches supplémentaires pour mieux comprendre son potentiel thérapeutique et ses implications sur la santé.

Le rôle crucial du pharmacien dans la distribution de produits au CBD met en évidence les défis auxquels ils sont confrontés en matière de conseils et de surveillance. Les pharmaciens doivent naviguer dans un paysage de vente diversifié, incluant des pharmacies, des magasins spécialisés (CBD shops), des cafés et des sites internet. Cette thèse insiste sur la nécessité d'une formation continue pour les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie et autres professionnels de santé afin qu'ils puissent offrir des conseils éclairés et assurer une utilisation sûre et efficace du CBD.

L'étude menée auprès de l'équipe officinale révèle un besoin urgent de sensibilisation et de formation continue sur le CBD. Les résultats montrent que 79,2 % des répondants estiment ne pas être suffisamment informés sur le CBD, et qu'une majorité manque de connaissances sur les dosages appropriés, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables potentiels. Cette lacune en connaissances souligne l'importance d'intégrer des formations spécifiques sur le CBD dans les programmes d'études des préparateurs en pharmacie, pharmaciens et autres professionnels de santé.

Enfin, l'étude révèle une demande croissante d'informations de la part des patients, soulignant l'importance pour les professionnels de santé de rester informés. Cette thèse m'a permis de mieux informer les patients au comptoir, qui sollicitent de plus en plus des renseignements sur le CBD.

Une campagne d'information organisée par les autorités de santé pourrait aider à sensibiliser et à éduquer tant les professionnels de santé que le grand public sur les usages sécuritaires du CBD. Cette démarche contribuerait à renforcer la confiance dans les produits à base de CBD et à garantir une utilisation responsable et informée, maximisant ainsi les bénéfices potentiels pour la santé publique tout en minimisant les risques.

Bibliographie

1. Hourfane S, Mechqoq H, Bekkali AY, Rocha JM, El Aouad N. A Comprehensive Review on Cannabis sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. *Plants*. 9 mars 2023;12(6):1245.
2. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*. juin 2006;28:153-7.
3. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 4 févr 2016;7:19.
4. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins*. 5 févr 2021;13(2):117.
5. Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*. 8 mai 2021;26(9):2774.
6. Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE. Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses. *Front Pharmacol*. 29 nov 2021;12:777804.
7. Kopustinskiene DM, Masteikova R, Lazauskas R, Bernatoniene J. Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants*. 29 mars 2022;11(4):660.
8. Cannabidiol use in France in 2022: Results from a nationwide representative sample of adults - Barré - Drug and Alcohol Review - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dar.13842>
9. Cannabidiol Market Size And Share Analysis Report, 2030 [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cannabidiol-cbd-market>
10. Alvarez JC, Pelissier AL, Mura P, Goullé JP. Le cannabidiol (CBD) : aspects analytiques et toxicologiques. *Therapies*. 1 nov 2023;78(6):639-45.
11. Pattnaik F, Nanda S, Mohanty S, Dalai AK, Kumar V, Ponnusamy SK, et al. Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. *Chemosphere*. 1 févr 2022;289:133012.
12. Pattnaik F, Hans N, Patra BR, Nanda S, Kumar V, Naik SN, et al. Valorization of Wild-Type Cannabis indica by Supercritical CO2 Extraction and Insights into the Utilization of Raffinate Biomass. *Molecules*. 26 déc 2022;28(1):207.
13. TIMR - Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Laboratoire TIMR - Équipe TAI. Disponible sur: <https://timr.utc.fr/recherche/equipe-de-recherche-timr/tai-technologies-agro-industrielles/>
14. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids*. 12 juin 2018;1(1):65-72.

15. Fiorini D, Scortichini S, Bonacucina G, Greco NG, Mazzara E, Petrelli R, et al. Cannabidiol-enriched hemp essential oil obtained by an optimized microwave-assisted extraction using a central composite design. *Ind Crops Prod.* 15 oct 2020;154:112688.
16. Casiraghi A, Gentile A, Selmin F, Gennari CGM, Casagni E, Roda G, et al. Ultrasound-Assisted Extraction of Cannabinoids from Cannabis Sativa for Medicinal Purpose. *Pharmaceutics.* 5 déc 2022;14(12):2718.
17. Corso B, Bacle A, Demay E, Mercerolle M, Pelletier R, Gicquel T, et al. Place of therapeutic cannabis in France and safety data: A literature review. *Ann Pharm Fr.* juin 2023;81(4):583-95.
18. Coelho MP, Duarte P, Calado M, Almeida AJ, Reis CP, Gaspar MM. The current role of cannabis and cannabinoids in health: A comprehensive review of their therapeutic potential. *Life Sci.* 15 sept 2023;329:121838.
19. Shahbazi F, Grandi V, Banerjee A, Trant JF. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. *iScience [Internet].* 7 juill 2020 [cité 12 sept 2023];23(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339067/>
20. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J.* déc 2020;25:1-3.
21. Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. *Toxicol Anal Clin.* 1 mars 2015;27(1):23-32.
22. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 1 juin 2021;6(6):607-15.
23. Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 mai 2017;76:56-66.
24. Chesney E, McGuire P, Freeman TP, Strang J, Englund A. Lack of evidence for the effectiveness or safety of over-the-counter cannabidiol products. *Ther Adv Psychopharmacol.* 9 sept 2020;10:2045125320954992.
25. Les cannabinoïdes et la peau | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/les-cannabinoïdes-et-la-peau>
26. Boggs DL, Peckham A, Boggs AA, Ranganathan M. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the “weed,” a pharmacodynamic discussion. *Ment Health Clin.* 3 nov 2016;6(6):277-84.
27. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT, Leung K, Ralph BP, Wang L, et al. Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). *J Biol Chem.* 3 avr 2015;290(14):8711-21.
28. Sitovs A, Logviss K, Lauberte L, Mohylyuk V. Oral delivery of cannabidiol: Revealing the formulation and absorption challenges. *J Drug Deliv Sci Technol.* 1 févr 2024;92:105316.
29. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids.* 12 juin 2018;1(1):65-72.

30. Quand et comment consommer le CBD ? [Internet]. 2023 [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ecosystem.fr/fr/article/141/quand-et-comment-consommer-le-cbd>
31. Dawidowicz AL, Typek R, Olszowy-Tomczyk M. Natural vs. artificial cannabinoid oils: the comparison of their antioxidant activities. *Eur Food Res Technol.* 2023;249(2):359-66.
32. Bien choisir une Huile CBD et trouver le bon dosage [Internet]. 2021 [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://nuagedechanvre.com/huile-cbd-dosage-posologie-qualite-efficacite/>
33. Casiraghi A, Musazzi UM, Centin G, Franzè S, Minghetti P. Topical Administration of Cannabidiol: Influence of Vehicle-Related Aspects on Skin Permeation Process. *Pharmaceuticals.* 23 oct 2020;13(11):337.
34. Wassmann CS, Højrup P, Klitgaard JK. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep.* 5 mars 2020;10:4112.
35. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem.* 27 sept 2018;23(10):2478.
36. Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies. *J Chromatogr B.* 1 août 2020;1150:122188.
37. Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'Sullivan SE. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals.* sept 2020;13(9):219.
38. Zgair A, Lee JB, Wong JCM, Taha DA, Aram J, Di Virgilio D, et al. Oral administration of cannabis with lipids leads to high levels of cannabinoids in the intestinal lymphatic system and prominent immunomodulation. *Sci Rep.* 6 nov 2017;7(1):14542.
39. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
40. Nelson KM, Bisson J, Singh G, Graham JG, Chen SN, Friesen JB, et al. The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD). *J Med Chem.* 12 nov 2020;63(21):12137-55.
41. Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food Chem Toxicol.* 1 juin 2023;176:113799.
42. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 26 nov 2018;9:1365.
43. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130(4):439-56.
44. Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, et al. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines.* 23 févr 2019;6(1):31.
45. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, D'Rozario AL, Gordon CJ, Bartlett DJ, et al. Cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder

- (« CANSLEEP » trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 18 mai 2020;10(5):e034421.
46. Efficacité de l'huile de cannabidiol pour l'anxiété et l'insomnie pédiatriques dans le cadre du trouble de stress post-traumatique : un rapport de cas - PMC [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101100/>
 47. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series - PMC [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326553/>
 48. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study - PMC [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895650/>
 49. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. oct 2015;12(4):825-36.
 50. Patel S, Hill MN, Cheer JF, Wotjak CT, Holmes A. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 mai 2017;76:56-66.
 51. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report - PubMed [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829306/>
 52. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. janv 1993;7(1 Suppl):82-8.
 53. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. mai 2011;36(6):1219-26.
 54. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life - PMC [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425583/>
 55. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Rev Bras Psiquiatr*. 11 oct 2018;41(1):9-14.
 56. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2018;32(3):276-82.
 57. Arndt DL, de Wit H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 juin 2017;2(1):105-13.
 58. Schlag AK, O'Sullivan SE, Zafar RR, Nutt DJ. Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics. *Neuropharmacology*. 15 juin 2021;191:108586.
 59. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-53.

60. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* juill 2021;36(7):2074-84.
61. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(4):332-8.
62. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol: points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies.* sept 2022;77(5):585-90.
63. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2018;84(11):2477-82.
64. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 8 juill 2019;8(7):989.
65. Vérificateur d'interactions médicamenteuses - Base de données de référence sur les médicaments Medscape [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
66. Socała K, Wyska E, Szafarz M, Nieoczym D, Wlaź P. Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Neuropharmacology.* 1 nov 2019;158:107733.
67. 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. *Rheumatology.* 1 janv 2020;59(1):249-51.
68. Souza JDR, Pacheco JC, Rossi GN, de-Paulo BO, Zuardi AW, Guimarães FS, et al. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020–2022). *Pharmaceutics.* 25 nov 2022;14(12):2598.
69. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Évènement - Comité scientifique permanent mixte de Pharmacovigilance et addictovigilance des médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-mixte-de-pharmacovigilance-et-addictovigilance-des-medicaments-a-base-de-cannabis-utilises-dans-lexperimentation-1>
70. Reece AS, Hulse GK. Geotemporospatial and causal inference epidemiological analysis of US survey and overview of cannabis, cannabidiol and cannabinoid genotoxicity in relation to congenital anomalies 2001–2015. *BMC Pediatr.* 19 janv 2022;22(1):47.
71. Vida RG, Strauss LV, Bajtel Á, Kiss T, Csupor D, Fittler A. Safety and risks of CBD oils purchased online: unveiling uncertain quality and vague health claims. *Front Pharmacol.* 14 déc 2023;14:1273540.
72. Allen S, Natale BV, Ejeckam AO, Lee K, Hardy DB, Natale DR. Cannabidiol Exposure During Rat Pregnancy Leads to Labyrinth-Specific Vascular Defects in the Placenta and Reduced Fetal Growth. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 16 févr 2024 [cité 13 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2023.0166>

73. Swenson KS, Gomez Wulschner LE, Hoelscher VM, Folts L, Korth KM, Oh WC, et al. Fetal cannabidiol (CBD) exposure alters thermal pain sensitivity, problem-solving, and prefrontal cortex excitability. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3397-413.
74. Wang D, Wang H, Ning W, Backlund MG, Dey SK, DuBois RN. Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. *Cancer Res*. 1 août 2008;68(15):6468-76.
75. Śledziński P, Zeyland J, Słomski R, Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med*. 23 févr 2018;7(3):765-75.
76. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Gorczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. *Front Psychiatry*. 22 mars 2022;13:837946.
77. Exactitude de l'étiquetage des extraits de cannabidiol vendus en ligne | Médecine de la toxicomanie et de la toxicomanie | JAMA | Réseau JAMA [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2661569>
78. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 7 nov 2017;318(17):1708-9.
79. Comment fabriquer de l'huile de CBD à la maison (huile de CBD DIY) - Beyondhempcbd.com [Internet]. 2022 [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://cbd nord.com/how-to-make-cbd-oil-at-home-diy-cbd-oil/>
80. McGregor IS, Cairns EA, Abelev S, Cohen R, Henderson M, Couch D, et al. Access to cannabidiol without a prescription: A cross-country comparison and analysis. *Int J Drug Policy*. 1 nov 2020;85:102935.
81. Article 1 - Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000044888790/2022-01-01.
82. Calculer votre dosage de CBD | Calculateur personnalisé CBD [Internet]. 2019 [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://calculer-dosage-cbd.com/>
83. Commissioner O of the. What You Should Know About Using Cannabis, Including CBD, When Pregnant or Breastfeeding. FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 20 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding>

Annexes

Questionnaire en ligne

Informations générales sur vous et votre lieu d'exercice

Vous êtes ? *

- Une femme
- Un homme
- Je ne souhaite pas le préciser

Quel âge avez-vous ? *

- Entre 18-25 ans
- Entre 26-40 ans
- Entre 41-60 ans
- Plus de 61 ans

Quelle est votre profession dans la pharmacie ? *

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur en pharmacie
- Etudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur
- Autre : _____

Dans quelle région exercez-vous ? *

Sélectionner ▼

Quel est votre lieu d'exercice ? *

- Quartier
- Rural
- Semi-rural
- Centre commercial
- Centre ville

Informations sur la dispensation du CBD

Quelles formes de CBD avez-vous dans votre officine ? *

- Huiles
- Tisanes / Infusions
- Gel / Crème
- Cosmétiques
- Comprimés / Gélules
- Autre : _____

Concernant le CBD, en avez-vous déjà dispensé ? *

- Oui
- Non

Pour quels types de patients ?

- Personnes âgées (>65 ans) sans traitement chronique
- Personnes âgées (>65 ans) avec un ou plusieurs traitement(s) chronique(s)
- Adulte (26-64 ans) sans traitement chronique
- Adulte (26-64 ans) avec traitement chronique
- Jeune adulte (18-25 ans) sans traitement chronique
- Jeune adulte (18-25 ans) avec traitement chronique
- Enfants (< 18 ans)
- Femmes enceintes

Si oui, pour quelles indications ?

- Douleurs
- Insomnies
- Anxiété / Sentiment de détente
- Epilepsie
- Nausées
- Perte de poids
- Sevrage à différentes drogues (tabac, cannabis ...etc)
- Autre : _____

Vous sentez-vous assez informé sur ce produit ? *

- Oui
- Non

Si oui, comment avez-vous eu cette information ?

Votre réponse _____

Si non, comment souhaiteriez-vous être mieux informé ?

- Durant les études
- Formation par les grossistes-répartiteurs
- Formation en ligne
- Formation par les laboratoires lors de l'implantation du produit
- Autre : _____

Savez-vous comment le conseiller par rapport aux différents dosages qui existent *
et aux différentes indications ?

- Oui
- Non

Si oui, qu'utilisez-vous pour faciliter la dispensation au comptoir ?

Votre réponse _____

Connaissez-vous les éventuels effets indésirables ? *

- Oui
- Non

Les limites d'utilisation / contre-indications avec le CBD ? *

- Oui
- Non

Et les interactions médicamenteuses ? *

- Oui
- Non

Que pensez-vous de la vente de ce produit dans des magasins divers, sur Internet, dans des cafés/bars ? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas dangereux Dangereux

Savez-vous qu'il existe des sites pour calculer la dose de CBD qu'il nous faut en fonction de l'âge, poids et conditions médicales ? *

- Oui
- Non

Qu'en pensez-vous vis à vis de notre profession ?

Votre réponse _____

Savez-vous qu'il existe des sites conseillant le CBD chez la femme enceinte pour les maux de la grossesse ? *

Oui

Non

Si non, que pensez-vous de cela ?

Votre réponse _____

Résumé

Cette thèse explore le cannabidiol (CBD) extrait du *Cannabis sativa* L., en mettant en lumière son intérêt croissant dans la santé et le bien-être. Alors que l'anxiété et l'insomnie affectent des millions de personnes, le CBD est perçu comme une alternative « naturelle » aux traitements conventionnels.

Malgré son attrait en tant qu'alternative « naturelle », la réglementation de sa vente reste floue. Les preuves scientifiques sur son efficacité dans ces domaines sont limitées et contradictoires, tout comme ses effets à long terme sur la santé. Les pharmaciens, confrontés à la distribution de produits contenant du CBD, font face à des défis en matière de conseil et de surveillance.

Cette thèse examine également les risques associés à son utilisation, notamment en combinaison avec d'autres médicaments, ainsi que la législation en France. Elle se penche sur les différentes formes de produits CBD disponibles sur le marché et les essais cliniques concernant son utilisation pharmaceutique dans l'anxiété et les troubles du sommeil.

Enfin, une étude auprès de l'équipe officinale en France (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, étudiants) a été réalisée pour évaluer leurs connaissances et les demandes dans les officines, offrant ainsi une perspective globale sur le sujet et mettant en lumière l'importance du rôle du pharmacien dans ce domaine émergent.

Mots clés

Cannabidiol, Anxiété, Insomnie, Pharmacien, Effets indésirables, Interactions médicamenteuse, Législation, Efficacité, Essais cliniques



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

De honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Cette thèse explore le cannabidiol (CBD) extrait du *Cannabis sativa* L., en mettant en lumière son intérêt croissant dans la santé et le bien-être. Alors que l'anxiété et l'insomnie affectent des millions de personnes, le CBD est perçu comme une alternative « naturelle » aux traitements conventionnels.

Malgré son attrait en tant qu'alternative « naturelle », la réglementation de sa vente reste floue. Les preuves scientifiques sur son efficacité dans ces domaines sont limitées et contradictoires, tout comme ses effets à long terme sur la santé. Les pharmaciens, confrontés à la distribution de produits contenant du CBD, font face à des défis en matière de conseil et de surveillance.

Cette thèse examine également les risques associés à son utilisation, notamment en combinaison avec d'autres médicaments, ainsi que la législation en France. Elle se penche sur les différentes formes de produits CBD disponibles sur le marché et les essais cliniques concernant son utilisation pharmaceutique dans l'anxiété et les troubles du sommeil.

Enfin, une étude auprès de l'équipe officinale en France (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, étudiants) a été réalisée pour évaluer leurs connaissances et les demandes dans les officines, offrant ainsi une perspective globale sur le sujet et mettant en lumière l'importance du rôle du pharmacien dans ce domaine émergent.

Mots clés

Cannabidiol, Anxiété, Insomnie, Pharmacien, Effets indésirables, Interactions médicamenteuse, Législation, Efficacité, Essais cliniques