

Université de POITIERS

U.F.R. Santé

ANNEE 2024

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

présentée et soutenue publiquement
le 10 décembre 2024 à POITIERS
par **Madame PERDRIELLE Agathe**

**Cannabidiol (CBD) : entre intérêt thérapeutique, risques à la
consommation, interactions médicamenteuses et
sensibilisation des patients à l'officine.**

Composition du jury :

Président : Madame la Professeure PAIN Stéphanie, Professeure des universités en toxicologie

Membres : Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, Docteur en Pharmacie, Maître de conférence associé
Monsieur NGUYEN André, Docteur en Pharmacie
Monsieur BREVIÈRE Antoine, Docteur en Pharmacie
Monsieur SONTTHONNAX Julien, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur NGUYEN André, Docteur en Pharmacie

Co-directeurs de thèse : Madame GÉNIAUX Hélène, Praticien hospitalier
Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, Docteur en Pharmacie, Maître de
conférence associé

Université de POITIERS

U.F.R. Santé

ANNEE 2024

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

présentée et soutenue publiquement
le 10 décembre 2024 à POITIERS
par **Madame PERDRIELLE Agathe**

**Cannabidiol (CBD) : entre intérêt thérapeutique, risques à la
consommation, interactions médicamenteuses et
sensibilisation des patients à l'officine.**

Composition du jury :

Président : Madame la Professeure PAIN Stéphanie, Professeure des universités en toxicologie

Membres : Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, Docteur en Pharmacie, Maître de conférence associé
Monsieur NGUYEN André, Docteur en Pharmacie
Monsieur BREVIÈRE Antoine, Docteur en Pharmacie
Monsieur SONTTHONNAX Julien, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur NGUYEN André, Docteur en Pharmacie

Co-directeurs de thèse : Madame GÉNIAUX Hélène, Praticien hospitalier
Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, Docteur en Pharmacie, Maître de
conférence associé

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2024 – 2025

DEPARTEMENT DE 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 – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOR Xavier, oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 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
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique (*retraite 01/04/2025*)
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- 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 – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses (*en disponibilité 2 ans à/c 01/08/2024*)
- 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 – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- VENDEUVRE Tanguy, chirurgie orthopédique et traumatologique
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- ALLOUCHERY Marion, pharmacologie clinique
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique (*en mission jusqu'au 31/03/2025*)
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DAVID Romain, médecine physique et de réadaptation
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie (*en mission 1 an à/c du 25/10/2024*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LARID Guillaume, rhumatologie
- LIUU Evelyne, gériatrie – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MOSBAH Héléna, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)

- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER 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

- BENATRU Isabelle, neurologie
- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation
- LE MOAL Gwenaél, maladies infectieuses et tropicales

Professeurs associés de médecine générale

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

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

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

Enseignant contractuel sur chaire professeur junior

- MELIS Nicolas, biologie cellulaire et moléculaire

Praticiens Hospitaliers Universitaires (PHU)

- CARSUZAA Florent, oto-Rhino-Laryngologie
- RAULT Christophe, physiologie

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)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie (08/2026)
- NEAU Jean-Philippe, neurologie (08/2027)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique (08/2027)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2026)
- RICHER Jean-Pierre, anatomie (08/2029)
- 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

DEPARTEMENT DE 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
- VENISSE Nicolas, chimie analytique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- 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 – **référént relations internationales**
- PAGE Gylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur du département de pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

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

Maîtres de conférences

- ARANZANA CLIMENT Vincent, pharmacologie
- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD 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)
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique
- 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

Enseignants contractuels en pratique officinale et soins primaires – DEUST PTP

- CHASSERIAU Jacques, pharmacien
- VALET Maud, pharmacien

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

- AUPY Thomas, toxicologie

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie (08/2029)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, 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

DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

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

- PERDRISOT Rémy, département de médecine
- RIOUX-BILAN Agnès, département de pharmacie

Remerciements

À ma présidente de thèse, Madame PAIN Stéphanie, *Professeure en toxicologie à la faculté de pharmacie de Poitiers*.

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, trouvez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur NGUYEN André, *Docteur en pharmacie spécialisé en addictologie*.

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour le temps que vous m'avez accordé et les conseils précieux que vous m'avez apportés, trouvez ici mes sincères remerciements.

À ma co-directrice de Limoges, Madame GÉNIAUX Hélène, *Praticien hospitalier au centre régional de pharmacovigilance de Limoges*.

Merci pour votre aide si précieuse, merci pour les conseils, merci pour le temps que vous m'avez dédié et pour votre écoute. Et merci de m'avoir donné l'idée de cette thèse durant mon stage d'externat de 5^e année. Trouvez ici mon entière reconnaissance.

À mon co-directeur de Poitiers, Monsieur HOUNKANLIN Lydwin, *Docteur en pharmacie et maître de conférences à la faculté de Poitiers*.

Merci pour votre accueil lors de mon arrivée à la faculté de Poitiers. Merci pour le travail que vous donnez à vos élèves, pour votre entière implication dans notre réussite, trouvez ici tous mes remerciements.

Aux membres du jury :

À Monsieur BREVIERE Antoine, *Docteur en pharmacie et pharmacien d'officine*.

Pour toutes ces années où vous avez cru en moi, où vous m'avez vu grandir et m'épanouir dans ce métier de pharmacien. Pour cette formation que vous m'avez offerte et qui a fait de moi la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Pour cette confiance que vous m'avez donnée et pour tout le soutien que vous m'avez apporté.

Pour le mentor et le titulaire exemplaire que vous êtes, merci infiniment.

À Monsieur SONTTHONNAX Julien, *Docteur en Pharmacie et pharmacien d'officine*.

À toi cher confrère, merci pour la formation que tu m'as donnée, pour tes conseils et ta qualité d'expert du médicament.

Merci de faire partie de mon jury, je t'en suis très reconnaissante.

À mes parents,

Merci pour l'amour que vous m'avez donné, pour votre soutien et pour les valeurs que vous m'avez transmises. Merci d'avoir sacrifié pour moi tant de choses pour ma réussite. Je vous dois tout, je vous aime tendrement.

À mes grands-parents,

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés pour ce grand jour. De là où vous êtes j'espère vous rendre fiers.

Je n'oublie pas d'où je viens, ni les valeurs familiales si précieuses que vous m'avez données.

À Katie, ma meilleure amie depuis tant d'années.

À celle qui m'a vu grandir depuis le collège, qui m'a accompagnée dans mon chemin de vie. Merci pour ces moments de partage et de rire, merci d'avoir été là aussi dans les pires moments. Merci pour tout ce que tu as pu faire.

À Bastien, mon ami de longue date,

Merci pour ton soutien, pour ces moments partagés ensemble, pour ces fous rires et les souvenirs qu'on en gardera.

À mes trois biques

À Aurélia,

À toi, cette femme si généreuse et rayonnante. Pour ces moments de bonheur, de joie mais aussi pour ces moments de doutes, de révisions et d'angoisses. Merci d'avoir été mon double durant ces années d'études. Merci pour ces moments d'excursion en forêt et les souvenirs mémorables qu'on en gardera. Toi que je connais depuis nos plus tendres années d'enfance, je suis si fière de notre amitié et de notre parcours. À cette précieuse amitié.

À Lou-Anne,

Je ne saurais comment décrire ce lien qui se crée durant ces années de faculté. À tous ces moments de « contrôle qualité » qui nous ont permis de se lier dès le départ. À ces moments de bonheur qu'on a pu partager avec nos parents respectifs. À tous les moments où l'on a pu se confier et se dire qu'on n'y arriverait jamais. On l'a fait. Merci de faire partie de ma vie, merci pour cette belle amitié.

À Amélie, dixit « Taguet »,

À cette jeune femme qui m'a interpellée devant cette salle informatique en me demandant si j'étais bien en 2^e année. Merci pour ces moments de fous rires autour d'une tisane en sortant des cours, merci pour ces moments d'escapades en bord de mer pour nous évader du stress des études. Merci pour toutes ces heures passées à tes côtés en cours, je n'en garderai que des souvenirs mémorables. Je suis comblée d'être tombée sur toi, et si fière de te compter parmi mes amies.

À mes amis de la faculté de Poitiers,

À Anne, Chloé et Jean, merci de m'avoir accueillie comme vous l'avez fait, merci de m'avoir prise sous votre aile et merci pour ces bons moments passés ensemble.

À Rémi,

À cette amitié que nous avons créée, à la personne que tu es, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci pour ces belles journées passées ensemble, pour ta présence et pour la personne que tu es.

À Élise,

À cette amie que j'ai découverte durant cette 6^e année de faculté, à ces week-end passés ensemble, à tous les souvenirs qu'on a déjà créés. Merci d'avoir été si drôle et merci pour ces moments partagés. Ce n'est que le début.

À mes collègues et amis de la pharmacie BREVIERE

À Delphine,

Ma tendre amie je ne saurais par où commencer, tant de moments vécus ensemble. Je suis si reconnaissante d'avoir croisé ta route, toi qui m'as tant appris. Pour ta douceur et tes connaissances. Pour ton soutien et ta bienveillance. À tous ces souvenirs et ceux qu'on créera encore, merci infiniment pour tout, tu sais tout comme moi qu'un lieu de travail peut aussi nous gâter de belles amitiés.

À Marilyne,

À mon amie et à cette femme si pétillante et surprenante. Merci pour ta culture, ton expérience et tes valeurs humaines. Tu m'as tant appris et tu m'en apprends tellement encore. À ces discussions botaniques et scientifiques, à toutes tes ressources que tu aimes partager, merci. Tu m'es précieuse.

À Camille,

Ma paillette, à ce petit bout de femme qui nous a tous chamboulés lors de ton arrivée dans la pharmacie. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ton accompagnement, pour tes conseils. Merci pour ton partage, pour tous ces moments de convivialité ensemble. A toi mon amie et grande sœur de cœur.

À Maddy,

À cette si belle rencontre. Merci pour ton énergie quotidienne, pour ta gentillesse et ta bienveillance. Merci pour ton soutien à mon égard, pour ces moments de joies partagés avec les tiens. Je suis très reconnaissante d'avoir croisé ta route.

À Charles,

À tous ces moments de rires qu'on a pu tous partager à la pharmacie, à ces moments de stress qu'on gère ensemble, merci pour ton soutien.

À Chloé,

Mon petit bouchon, merci pour ta joie de vivre quotidienne et pour ta curiosité à la découverte de ce si beau métier. Je suis très fière de t'accompagner à ma hauteur dans ton parcours que tu mènes à merveille. Tu pourras toujours compter sur moi.

À Hélène et Audrey,

Merci pour votre sourire quotidien, pour la confiance que vous m'accordez et pour ces moments partagés ensemble.

À celui qui m'a accompagnée durant toutes ces années d'études et celles d'avant.

Merci pour ton soutien immense durant toutes ces années, merci d'avoir été patient et si généreux avec moi. Je sais que je n'aurais jamais réussi sans toi.

Table des matières

Remerciements	6
Liste des abréviations	12
Liste des figures	14
Listes des tableaux	15
Introduction	16
I. Généralités botaniques, physiologiques et législatives.....	17
1. Notions botaniques et chimiques.....	17
1.1. Retour historique.....	17
1.2. Descriptions des parties de la plante et des différentes molécules qui en sont extraites.....	19
1.3. La chimie des phytocannabinoïdes : THC et CBD.....	22
2. La législation française en vigueur	25
2.1. Aspects réglementaires relatifs au cannabis en France.....	25
2.2. Aspects réglementaires du cannabidiol (CBD) et du delta-9- tétrahydrocannabinol (THC) en France	26
2.3. Spécialités pharmaceutiques et non pharmaceutiques contenant du CBD : leur législation, leurs indications, leurs intérêts pharmaceutiques et le commerce de revente.....	31
3. L'expérimentation du cannabis thérapeutique en France.....	36
3.1. La genèse de l'expérimentation et sa mise en place en France.....	36
3.2. Premiers résultats de l'expérimentation du cannabis à usage médical et les limites mises en exergue.....	41
II. Le cannabidiol (CBD) : pharmacologie et interactions médicamenteuses.....	42
1. Pharmacologie du cannabidiol (CBD).....	42
1.1. Les étapes de pharmacocinétique du cannabidiol (CBD) dans l'organisme humain.....	42
1.2. Le système endocannabinoïde (ECS).....	43

2.	<i>Les interactions médicamenteuses avec le cannabidiol (CBD)</i>	49
2.1.	<i>Études in vitro des interactions médicamenteuses</i>	49
2.2.	<i>Interactions médicamenteuses in vivo et situations cliniques à risque</i>	51
III.	<i>Le CBD en libre accès, les patients, leurs traitements et le pharmacien d'officine</i>	58
1.	<i>La phytothérapie</i>	58
1.1.	<i>Les méthodes d'extractions du CBD</i>	58
1.2.	<i>Les indications</i>	60
2.	<i>Analyse toxicologique des produits CBD non pharmaceutiques sur internet, dans les boutiques spécialisées « CBD- shop », dans les bureaux de tabac et dans les pharmacies d'officines.</i>	69
2.1.	<i>Le déroulé et les principes de l'étude</i>	69
2.2.	<i>Les résultats obtenus</i>	71
2.3.	<i>Discussion à propos du danger des messages infondés et des allégations thérapeutiques aux limites de la réglementation</i>	74
3.	<i>La plus-value des connaissances et des conseils du pharmacien d'officine face aux idées reçues des patients vis-à-vis du CBD.</i>	75
4.	<i>Les spécialités disponibles en pharmacie de ville et les conseils associés du pharmacien d'officine</i>	76
	<i>ANNEXE I</i>	81
	<i>Conclusion</i>	83
	<i>Bibliographie</i>	84
	<i>SERMENT DE GALIEN</i>	91

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel
AEA : Anandamide
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASC : Aire sous la courbe
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
AVC : Accident vasculaire cérébrale
CBC : Cannabichromène
CBD : Cannabidiol
CBDa : Cannabidiol acide
CBN : Cannabinol
CBG : Cannabigérol
CBGa : Acide cannabigérolique
CEPS : Comité économique des produits de santé
Cmax : Concentration maximale
CND : Commission des stupéfiants des Nations Unies
CO2 : Dioxyde de carbone
CSP : Code de santé publique
DGCCRF : Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
ECS : Système endocannabinoïde
IL : Interleukine
INR : *International normalized ratio*
MTE : Marge thérapeutique étroite
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCGP : Récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G
RCP : Résumé caractéristiques du produit
SD : Syndrome de Dravet
SEP : Sclérose en plaques
SLG : Syndrome de Lennox-Gastaud

SNC : Système nerveux central

STB : Sclérose tubéreuse de Bourneville

THC : Tétrahydrocannabinol

THCV : Tétrahydrocannabivarine

TSPT : Troubles de stress post traumatique

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crimes*

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Δ^9 -THC : Δ^9 -tétrahydrocannabinol

Δ^9 -THCa : tétrahydrocannabinolique

2-AG : 2-arachidonylglycérol

Liste des figures

Figure 1 : feuilles de <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> et de <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> (9).	20
Figure 2 : planche botanique d'un plant de <i>Cannabis sativa</i> . L. (12).	21
Figure 3 : molécule de Δ^9 -THC Tétrahydrocannabinol (14).	22
Figure 4 : molécule de Cannabidiol (CBD) (14).	23
Figure 5 : chaîne de réactions permettant la synthèse de THC et de CBD au sein de la plante (16).	24
Figure 6 : infusion à base de CBD (20).	26
Figure 7 : chocolat noir infusé au CBD (21).	27
Figure 8 : bonbons et chewing-gum à base de CBD (22,23).	27
Figure 9 : crème « anti-âge » à base de CBD (24).	27
Figure 10 : cigarette électronique « vapoteuse CBD » (25).	28
Figure 11 : schéma représentant les multiples cibles du CBD au sein d'une cellule (58).	46
Figure 12 : représentation schématique du métabolisme hépatique du cannabidiol chez l'Homme (66).	50
Figure 13 : suivi sanguin de L'INR d'un patient traité par warfarine et CBD pendant l'étape de titration du CBD (79).	55
Figure 14: schéma représentant l'étape de décarboxylation de l'acide cannabinoïde (CBDA) en cannabidiol (CBD) (85).	58
Figure 15 : schéma représentatif de la méthode d'extraction supercritique au CO ₂ , exemple des huiles essentielles (86).	59
Figure 16 : extraction botanique de cannabis avec ultrasons (87).	59
Figure 17 : étude transversale auprès des utilisateurs de CBD axée sur le stress, l'anxiété et les problèmes de sommeil auto-perçus (89).	63
Figure 18 : schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021, représentant l'utilisation du CBD dans les troubles anxieux et insomniaques par tranches d'âge sur un échantillon de 387 patients (89).	63
Figure 19: schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021 : réponses en pourcentage des utilisateurs de CBD à la question :	64
Figure 20 : schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021 : résultats en pourcentages des utilisateurs concernant l'impact du CBD sur leurs troubles insomniaques sur un échantillon de 124 personnes (89).	64
Figure 21 : représentation des échantillons dont la teneur en THC est > à	71
Figure 22 : représentation de la teneur en CBD dans l'échantillothèque (111).	72
Figure 23 : Arkorelax® CBD Flexi-doses (113).	76
Figure 24 : Arkorelax® Cannabis Sativa (114).	77
Figure 25 : Chondro-Aid® Flash crème (115).	77
Figure 26 : Arkogélules® Cannabis Sativa (116).	78
Figure 27 : Crème URGO CBD+® (117).	78
Figure 28 : Gel crème- Assoupli et apaise- CBD by Boiron® (118).	79
Figure 29 : Gel-Répare et relaxe-CBD by Boiron® (119).	79
Figure 30: Huiles Pures-CBD by Boiron® (120).	80

Listes des tableaux

Tableau 1: recommandations posologiques de l'EPIDYOLEX [®] (35).	32
Tableau 2 : présentation des divers médicaments à base de cannabis médical contenant du Cannabidiol (CBD) (46).	39
Tableau 3 : doses maximales en CBD et en THC par jour au cours de l'expérimentation (50).	39
Tableau 4 : résumé des interactions in vivo concernant l'évérolimus tiré sur RCP de l'EPIDYOLEX [®] (65).	53
Tableau 5 : différences entre les douleurs aiguës et les douleurs chroniques, symptômes et finalités (101).	67
Tableau 6: achats de produits CBD en fonction de la provenance (19).....	70

Introduction

Depuis des décennies, l'intérêt pour les cannabinoïdes, composés dérivés du cannabis, a considérablement augmenté. Parmi eux, le cannabidiol (CBD) est une substance qui se distingue par ses propriétés pharmacologiques dites « *prometteuses* » et pour lequel l'absence de classification comme psychotrope et de risque d'usage récréatif est souvent mis en avant, par opposition au tétrahydrocannabinol (THC). Le CBD, suscite aujourd'hui un intérêt grandissant dans le monde médical et scientifique en raison des multiples bienfaits qu'il pourrait avoir en santé humaine.

Concernant la législation internationale du cannabis, celle-ci évolue progressivement et de nombreux pays ont réévalué leurs positions vis à vis du CBD, notamment en le classant de manière différente par rapport à son homologue le THC. En effet, du fait de ses effets non euphorisants et de ses propriétés thérapeutiques, notamment pour soulager la douleur, traiter l'anxiété et diminuer les crises d'épilepsies, le CBD se voit accorder une nouvelle chance dans la stratégie thérapeutique actuelle.

En parallèle, les consommateurs de produits à base de CBD convergent vers les marchés pharmaceutiques et de bien-être, alimentant un véritable engouement commercial. Malgré le peu de preuves scientifiques, les publicités accordent au CBD un bon nombre de propriétés telles que des vertus relaxantes, anxiolytiques, sédatives et anti inflammatoires...

Cependant, au-delà de l'intérêt croissant autour de cette molécule, les mécanismes d'action précis et les répercussions à long terme sur l'organisme restent encore flous et partiellement connus.

Des études cliniques et précliniques existantes, bien que prometteuses, soulignent la nécessité d'approfondir les recherches afin de déterminer l'étendue exacte des applications thérapeutiques du CBD, notamment pour mieux identifier ses effets indésirables et ses potentielles interactions avec les médicaments.

Cette thèse vise à explorer les multiples dimensions du CBD, en mettant en avant son mécanisme d'action au niveau cellulaire, ses effets cliniques potentiels, son intérêt en thérapeutique ainsi que les enjeux législatifs qui lui sont associés.

A travers une recherche critique bibliographique et l'analyse de données expérimentales, cette thèse tentera de répondre aux questions essentielles qui encerclent l'utilisation thérapeutique du CBD. A quels genres de risques s'exposent les consommateurs de CBD ? Quels sont les bénéfices récoltés ? Quels sont les dangers liés à cette utilisation chez les patients ayant des pathologies chroniques ? Et comment, en tant que pharmacien d'officine, pouvons-nous sensibiliser nos patients aux risques possiblement liés à cette consommation ?

I. Généralités botaniques, physiologiques et législatives

1. Notions botaniques et chimiques

1.1. Retour historique

Le Chanvre, plus connu sous le nom de Cannabis est probablement l'une des plantes les plus précocement découverte dans l'histoire de la botanique mais aussi l'une des premières domestiquées par l'Homme. Classée dans la famille botanique des Cannabacées, cette plante se décline en deux espèces principales de cannabis qui sont : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*. On compte également une espèce plus rarement rencontrée, *Cannabis ruderalis*, cultivée dans les régions de l'Europe de l'Est. Par la suite, plusieurs autres espèces hybrides ont été créées grâce à cette espèce pour répondre à des problématiques de culture, de climat ou encore de rendement. Cependant, depuis quelques années, il existe un débat sur sa classification. Avec les avancées sur l'étude génétique, il semblerait que *Cannabis sativa* et *Cannabis indica* soient une même espèce. Celle-ci aurait évolué en sous-espèces (subsp.) dont les trois plus connues sont : *Cannabis sativa subsp. Sativa*, *Cannabis sativa subsp. Indica* et *Cannabis sativa subsp. Ruderalis*. Certaines classifications internationales utilisent déjà cette nouvelle classification comme l'UNODC (United Nations Office on Drugs and Crimes) porté par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (1).

Initialement connu et utilisé dès le néolithique comme une source alimentaire ou de fibres, les premières traces de son utilisation thérapeutique à travers le monde datent d'il y a 4700 ans, ces traces ont été découvertes en Asie et plus particulièrement en Chine. Le premier traité chinois de phytothérapie et de thérapeutique, *Shennong bencao jing*, datant de 2800 avant notre ère a été écrit par Shennong, personnage chinois très respecté et considéré comme le père des pharmaciens et des médecins. Ce traité décrivait les utilisations et les indications thérapeutiques du Cannabis durant cette ère.

Parmi la liste des maladies et des troubles de santé soulagés par cette plante sont cités le paludisme, les rhumatismes, la constipation ou encore la goutte.

L'histoire de la médecine indienne et de ses vestiges, révèle également l'utilisation très précoce du Cannabis, en médecine ayurvédique entre 1200 et 800 avant J.-C. Déjà à cette époque, a été décrit le danger de son utilisation, sa potentielle toxicité et la nécessité d'encadrer strictement son utilisation ainsi que sa posologie. Son usage était destiné à soulager des douleurs chroniques ou aiguës. Celles-ci pouvant être liées aux menstruations, à des troubles dentaires, à des douleurs nerveuses ou encore pour soulager les douleurs liées à l'accouchement.

Les vestiges de plusieurs papyrus égyptiens décrivent aussi, l'utilisation de cannabis dans le traitement de l'anxiété, l'épilepsie et pour alléger les douleurs.

En Grèce Antique, Galien lui-même, décrit les bienfaits de l'usage de cannabis notamment dans les troubles digestifs.

En Rome antique, Pline l'ancien a vanté les qualités du Cannabis au cours du premier siècle, concernant son efficacité lors de brûlures de la peau ou dans le traitement de la goutte (2).

Cependant en France, il faudra attendre 1840 pour que soit évoqué et ce pour la première fois, les vertus de cette plante dans un traité rédigé par le Louis-Rémy Aubert-Roche médecin français. Ce n'est qu'en 1964, que Raphael Mechoulam parviendra à obtenir la purification et l'identification du principe actif du cannabis : Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (3).

Le Cannabis a fait son entrée dans la pharmacopée américaine en 1850 puis en 1866 dans la troisième édition de la pharmacopée française. A cette époque, des médicaments à base de cannabis étaient distribués par les pharmacies sous différentes formes (pastilles, teintures, cigarette, etc.) (4).

Par la suite, au fur et à mesure que les études et les démonstrations scientifiques ont remplacé les croyances de l'époque, le Cannabis a perdu en popularité face à la démonstration de son inefficacité dans le traitement de certaines maladies comme le choléra ou la peste par exemple.

Progressivement, les usages non médicaux de la plante ont augmenté et parallèlement à l'augmentation de ces usages et des usagers, une élévation significative des troubles du comportement, des effets neuropsychiques, des syndromes psychotiques ainsi que des troubles mnésiques a été rapporté.

Au regard de la difficulté de contrôler les utilisations, la qualité des produits à base de plante utilisés et les effets émanant de ces rites, une réglementation de plus en plus stricte a vu le jour. L'ONU (Organisation des Nations Unies) a, de ce fait, déclaré au cours du XX^e siècle dernier, une absence significative d'utilité médicale de cette plante et l'a classée en 1961 comme matière particulièrement dangereuse, aux côtés d'autres substances comme l'opium ou la coca (4).

A l'heure actuelle, le Cannabis ne fait plus partie de la pharmacopée française, puisque retiré en 1953 et n'est plus considéré comme une plante médicinale (5) et sa réglementation repose sur trois conventions : la convention unique sur les stupéfiants qui a interdit l'utilisation de cannabis autre « *qu'à des fins médicales et scientifiques* »(6), la convention relatives aux substances psychotropes et la convention des Nations Unies contre le trafic de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988.

En 2020, la Commission des stupéfiants des Nations Unies (CND) a considéré la proposition de l'OMS, permettant de reclasser le Cannabis et sa résine comme possédant une utilité médicale.

Bien que certains pays comme la Californie en 1996, le Canada en 2001, les Pays-Bas en 2003 ou encore l'Italie et l'Allemagne en 2013 et 2017, aient ré-autorisé son usage médical ; en France, le sujet de la légalisation de l'usage du Cannabis – *sativa*, *ruderalis*, *indica* – reste encore délicat malgré une expérimentation en cours.

Aujourd'hui, l'efficacité du Cannabis dans la prise en charge de troubles épileptiques, anxieux ou encore algiques est de plus en plus étudiée et démontrée. La

mise sur le marché de médicaments à base de THC de synthèse, de CBD isolé ou de mélanges équivalents de THC / CBD a montré des résultats significatifs dans la prise en charge de la douleur neuropathique, de la spasticité douloureuse liée à la sclérose en plaque et dans l'épilepsie.

1.2. Descriptions des parties de la plante et des différentes molécules qui en sont extraites

Le cannabis, *Cannabis sativa*. L est une plante de la famille des Cannabacées (ordre des Rosales), de genre angiosperme dicotylédone, dont fait aussi partie le Houblon, *Humulus lupulus*.

Du point de vue botanique, le cannabis est considéré comme une espèce dioïque, cela signifie qu'elle se compose de pieds mâles et femelles, bien qu'il soit possible de trouver des plantes hermaphrodites – ce qui signifie qu'elles peuvent s'autopolliniser.

Le cycle de vie du cannabis est annuel, c'est-à-dire qu'il germe, fleurit et succombe en une à trois saisons, puis refleurit l'année suivante. Les végétaux annuels dont font partie les différentes espèces de cannabis survivent d'une année à une autre seulement grâce à leurs graines.

Anatomiquement parlant, un plant de cannabis se compose de différentes parties que nous allons étudier.

Les graines ne font pas strictement partie de la structure de la plante de cannabis mais sont essentielles pour son existence. De couleur brunes - marronnées, elles sont issues des fleurs femelles après leur pollinisation.

Les racines sont secondaires aux graines, elles se développent sous la surface du milieu de culture et ont pour fonctions essentielles de nourrir la plante en puisant dans les sols les nutriments et les apports hydriques nécessaires à sa croissance et à son développement.

La tige principale du cannabis peut atteindre 2 à 4 mètres de hauteur. Elle prend naissance des racines d'où elle provient. Elle se distingue par son aspect cannelé plus ou moins ramifié. Elle a pour fonction de supporter la maturation verticale de la plante, elle constitue également la « *voie vasculaire* » du végétal composé de xylème et de phloème, où va circuler l'eau et les nutriments puisés par les racines pour le reste des parties de la plante (7).

Le long de la tige principale, il est possible de rencontrer des nœuds, qui marquent l'intersection entre une branche et la tige principale. D'une sous-espèce à l'autre le nombre de nœuds sera variable du fait de la densité de celles-ci. En effet, le nombre de nœuds sera plus important pour *Cannabis indica*, le Chanvre indien, du fait de son développement moins vertical qui nécessite de créer des ramifications pour pouvoir optimiser la photosynthèse.

En revanche, on remarquera moins de nœuds pour le Chanvre cultivé, *Cannabis sativa*, qui a la particularité d'avoir un développement plus vertical et moins dense.

Les branches quant à elles, se développent deux par deux de chaque côté de la tige et portent les feuilles de cannabis. Ses feuilles dentées, opposées, en forme d'éventail sont dites palmées et forment les parties fondamentales du développement du plant de cannabis.

Celles-ci se divisent en folioles plus ou moins larges et foncées selon leurs sous-espèces (8).



Figure 1 : feuilles de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* et de *Cannabis sativa* subsp. *indica* (9).

Les fleurs se distinguent selon si le pied est d'origine mâle ou femelle. De fait, ces fleurs ne produisent pas les mêmes substances en fonction de la nature du pied dont elles sont issues. Les fleurs mâles ne sont en réalité pas vraiment des fleurs mais sont qualifiés d'étamines et servent essentiellement à la pollinisation des fleurs femelles.

Elles permettent à terme, la formation d'une graine pour ensuite engager un nouveau cycle de vie de la plante. Ces étamines se caractérisent par la forme d'un sac de pollen appelé anthères, relié par un filament à la plante. A mesure que la maturité de la plante évolue, les anthères vont progressivement s'ouvrir pour laisser s'échapper les pollens qui iront se fixer au pistil des fleurs femelles pour permettre la formation de graine et ainsi la reproduction de l'espèce.

Les fleurs femelles, aussi appelées « *bourgeons* », contiennent des substances appelées cannabinoïdes, recherchées par les consommateurs ou par les industries médicales et pharmaceutiques (4).

Les bractées de la fleur femelle englobent les structures reproductrices de celle-ci. Elles sont recouvertes de glandes résineuses produisant la plus forte concentration en cannabinoïdes de toutes les parties de la plante confondues.

Le pistil de la fleur femelle sert à réceptionner les pollens provenant des étamines mâles pour permettre ensuite la formation de graine. C'est l'organe reproducteur du végétal.

Enfin, les trichomes sont des éléments de petites tailles.

En effet, ce sont des globes bulbeux d'où s'exsudent des huiles dites aromatiques riches en terpènes et en cannabinoïdes tels que le THC et le CBD.

C'est de ces trichomes et plus particulièrement de la résine qui en est extraite qu'est produit le « *haschich* » : solide compressé composé de parties résineuses (10).



Figure 2 : planche botanique d'un plant de *Cannabis sativa*. L. (12).

La principale molécule extraite de *Cannabis sativa* est le delta 9 tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC), composant majoritaire localisé dans la partie florale et plus précisément dans les trichomes de la plante femelle.

On retrouve également des molécules de cannabidiol (CBD) et de cannabinol (CBN), éléments retrouvés essentiellement dans les échantillons vieillis de plant de cannabis. Ces dernières ont des effets pharmacologiques bien différents des effets du Δ^9 -THC (10).

En ce qui concerne la composition des différentes espèces de cannabis, des études ont montré que les espèces *indica* et *sativa* contenaient généralement des concentrations similaires de cannabinoïdes majeurs, à savoir THC et CBD (11).

Pour l'espèce *ruderalis*, les faibles données exploitables confirment des taux intermédiaires de THC et de CBD, comparés aux deux espèces précédemment citées (12).

D'autres molécules minoritaires sont également retrouvées dans les fleurs femelles comme :

- Des terpènes (myrcène, limonène, pinène et caryophyllène) ;
- Des flavonoïdes ;
- Du cannabigérol (CBG) et l'acide cannabigérolique, composants précurseurs permettant la production d'autres phytocannabinoïdes pendant la photosynthèse ;
- Du cannabichromène (CBC) ;
- Du tétrahydrocannabivarine (THCV).

Ces composés retrouvés de manière minoritaire dans la plante, ne sont pas connus pour avoir des effets psychoactifs mais font actuellement l'objet de recherches pour de potentiels effets en immunologie, cancérologie ou neurologie (4).

1.3. La chimie des phytocannabinoïdes : THC et CBD

Parmi les phytocannabinoïdes connus, le principal retrouvé dans les plants de cannabis, toutes espèces confondues, est le THC.

Le THC ou dronabinol, de sa dénomination commune internationale (DCI), est composé de 21 atomes de carbone, de 30 atomes d'hydrogène et de 2 atomes d'oxygène. La formule chimique est $C_{21}H_{30}O_2$.

Chimiquement, il possède une liaison insaturée entre C-9 et C-10 dans le cycle cyclohexène. On compte quatre stéréoisomères du THC, mais l'isomère (-)-trans est le seul présent sous forme naturelle (10).

L'hydrosolubilité du THC est nulle, cependant sa solubilité dans des solvants alcooliques comme l'éthanol, l'hexane ou encore dans les matières grasses est bonne (13).

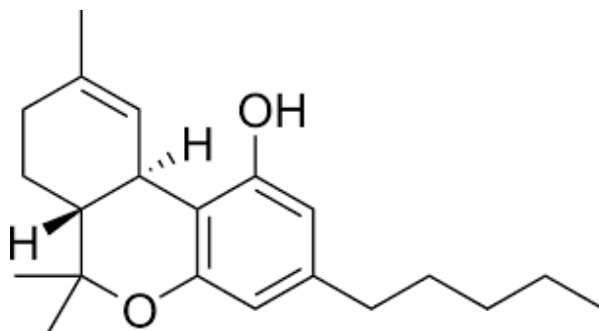


Figure 3 : molécule de Δ^9 -THC Tétrahydrocannabinol (14).

Le cannabidiol (CBD), fait partie des phytocannabinoïdes et a des effets sur le système nerveux central. Il est composé de 21 atomes de carbone, 30 atomes d'hydrogène et de 2 atomes d'oxygène comme le THC. Cependant, un changement de placement des atomes lui permet de se différencier du THC.

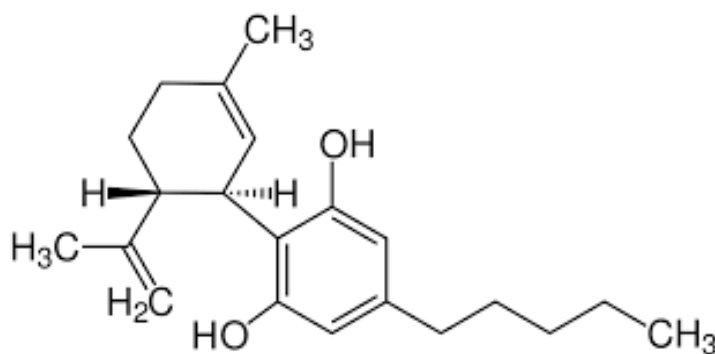


Figure 4 : molécule de Cannabidiol (CBD) (14).

Le CBD possède un caractère faiblement hydrophile et très fortement lipophile. Ceci explique son affinité comme le THC sur le système nerveux central qui est majoritairement composé de matières lipophiles (10).

Concernant le procédé de synthèse du CBD et du THC dans la plante, il y a intervention d'un élément que nous avons évoqué précédemment : l'acide cannabigérolique (CBGa).

Cette synthèse, qui se déroule au sein du plant de cannabis, implique une enzyme spécifique, la CBDA Synthase qui vient transformer le CBGa en CBDA (cannabidiol acide). Puis on obtient la molécule de CBD grâce à une décarboxylation de CBDA qui s'effectue par la chaleur lors de la photosynthèse.

Pour la synthèse de THC au sein de la plante cette même réaction en chaîne s'effectue. Seulement cette fois-ci, l'enzyme spécifique est la THCa Synthase permettant la synthèse de Δ^9 -THCa (tétrahydrocannabinolique) par départ d'un CO₂ (décarboxylation), donnant du Δ^9 -THC comme l'illustre la figure 5 ci-après (15).

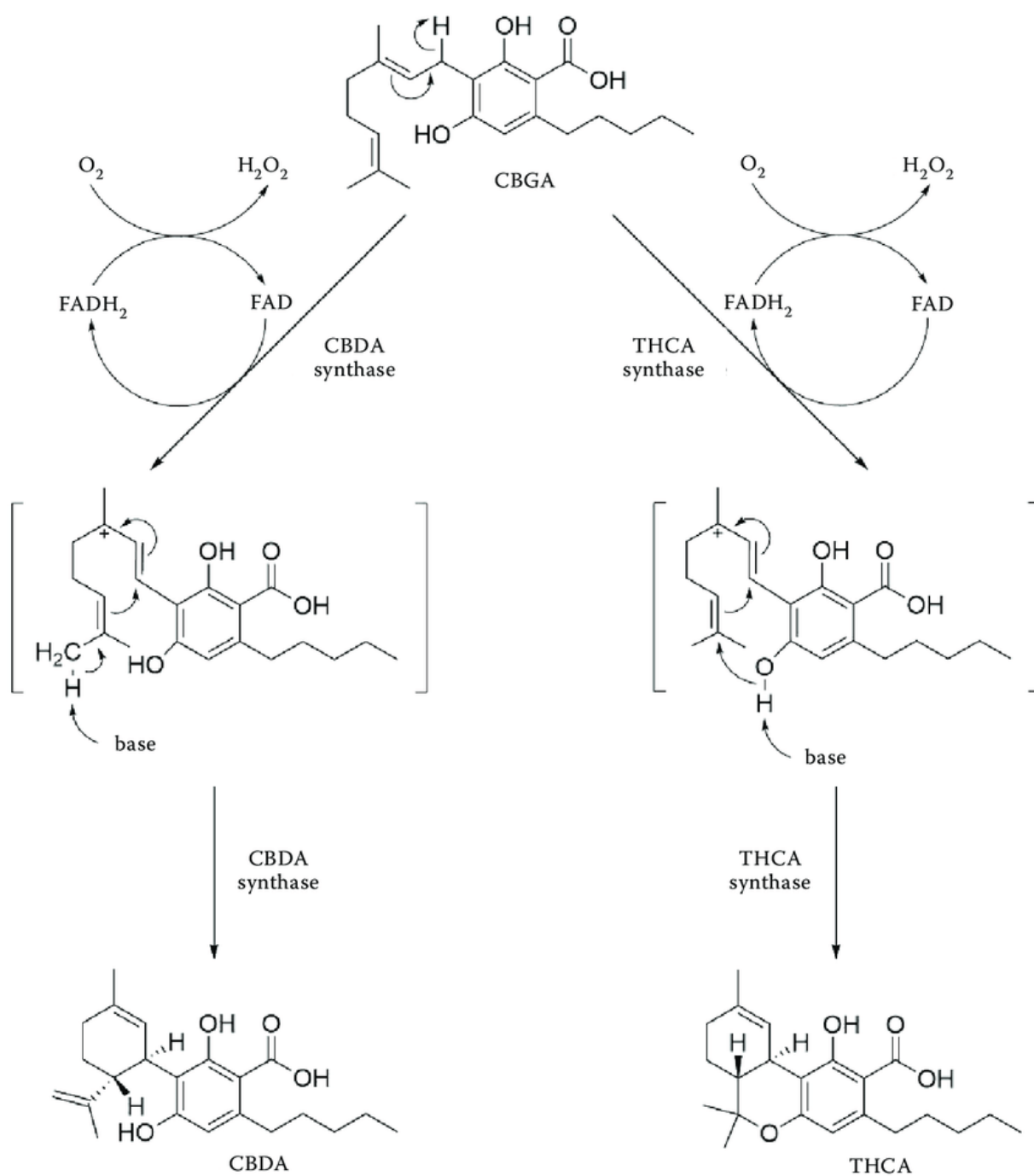


Figure 5 : chaîne de réactions permettant la synthèse de THC et de CBD au sein de la plante (16).

2. La législation française en vigueur

2.1. Aspects réglementaires relatifs au cannabis en France

En France, la législation sur le cannabis ne fait pas de distinction explicite entre les sous-espèces. La loi se concentre principalement sur la teneur en THC qui est classé stupéfiant au niveau international. Cependant, la France a également inscrit la plante de cannabis et la résine sur la liste des plantes et substances classées comme stupéfiantes.

De plus, la loi française fait une distinction entre la consommation, la possession et le trafic de cannabis (17).

Tout d'abord, concernant l'usage de cannabis en France, la loi stipule que toute possession de cette substance, même de faible quantité constitue un délit. La loi en vigueur prévoit pour cela une peine allant jusqu'à 1 an de prison ferme et 3750 euros d'amende (article L. 3421-1 du code de la santé publique).

Aussi, la loi du 5 mars 2007, relative à la prévention de la délinquance a complété ce dernier article de manière que « *Les personnes coupables de ce délit encouront également à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants [...]* » (17).

La consommation de cannabis au volant est passible d'une peine de 2 ans d'emprisonnement et de 4500 € d'amende. De plus, si cette consommation est accompagnée d'une consommation d'alcool, les peines d'emprisonnement sont majorées à 3 ans d'emprisonnement et 9000 € d'amende.

La détention d'un produit stupéfiant sur le territoire français est également punie d'une peine d'emprisonnement pouvant aller jusqu'à 10 ans de prison ferme et d'une amende allant jusqu'à 7 500 000 € (article 222-37 du code pénal).

Dans la pratique et pour définir la durée de la peine d'emprisonnement ainsi que le montant de l'amende, les tribunaux prennent en compte la quantité de stupéfiants détenue et les circonstances de l'interpellation.

La vente de cannabis, classé comme stupéfiant, en France, est passible d'une peine d'emprisonnement de 10 ans et d'une amende de 7 500 000 € (article 222-37 du code pénal). Cependant, lorsque la vente du produit est conclue avec une personne « en vue de sa consommation personnelle », cette action est sanctionnée d'une peine de prison de 5 années et d'une amende de 75 000 € (article 222-39 du code pénal). Cette peine d'emprisonnement est portée à 10 ans de prison ferme lorsque le cannabis est offert ou bien cédé à des mineurs.

Pour finir, la législation française prévoit également une peine lors de « production ou fabrication illicite » de produits dits stupéfiants. L'article 222-35 du code pénal prévoit 20 ans de réclusion criminelle et 7 500 000 € d'amende. Cependant, la loi ne prévoit pas le cas où la culture est destinée à des fins personnelles (17).

2.2. Aspects réglementaires du cannabidiol (CBD) et du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) en France

2.2.1. Les produits disponibles à la vente

En France, la vente et la consommation de cannabidiol (CBD) non médical sont autorisées. En effet, le cannabidiol (CBD) non médical est autorisé en France car il n'est pas considéré comme un dérivé stupéfiant, ni psychotrope au sens de la loi mais reste malgré tout une substance psychoactive. Selon l'Assurance maladie, le cannabidiol est défini comme étant une « *substance naturellement présente dans la plante de cannabis (ou chanvre)* ». En plus de cette déclaration, celle-ci ajoute qu'avant d'être commercialisé et mis à disposition des consommateurs, le CBD est extrait du cannabis puis purifié, ce qui signifie par conséquent qu'il est nettoyé de tous autres composants actifs susceptibles d'être présents (18).

Depuis 2015, le CBD a été commercialisé à l'étranger ou sur les sites internet sous diverses formes dans le but de profiter de ses effets réels ou supposés dans le champ du bien-être général. Ainsi, différents produits peuvent être trouvés sur le marché actuel comme des denrées alimentaires, diverses formes d'huiles, des gélules, des bonbons, des chocolats ou encore des produits cosmétiques et e-liquides pour cigarettes électroniques (19).



Figure 6 : infusion à base de CBD (20).



Figure 7 : chocolat noir infusé au CBD (21).



Figure 8 : bonbons et chewing-gum à base de CBD (22,23).



Figure 9 : crème « anti-âge » à base de CBD (24).



Figure 10 : cigarette électronique « vapoteuse CBD » (25).

Des fleurs de chanvre sont aussi commercialisées dans l'objectif de bénéficier des bienfaits du cannabidiol (CBD). Elles peuvent être vendues au grand public, à la seule condition que celles-ci possèdent une teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) inférieure à 0,3 %, seuil légal pour la mise sur le marché (19).

2.2.2. La législation relative aux produits contenant du CBD

Jusqu'à la fin de l'année 2020, les produits contenant du CBD, étaient interdits sur le territoire français car extraits du chanvre. Cette interdiction émanait essentiellement des conventions internationales et des dispositions du code de la santé publique. Cette réglementation reposait sur l'arrêté du 22 août 1990 qui prévoyait des conditions cumulatives à l'exploitation régulière de cannabis dans un cadre industriel et commercial. Ce dernier arrêté autorisait, dans le cadre de dérogation, la commercialisation de certaines variétés pour permettre une utilisation industrielle (papeterie, textile). Ainsi, il n'autorisait que :

- La culture, l'importation, l'exportation, l'utilisation industrielle et commerciale du chanvre pour ses fibres et ses graines uniquement ;
- Les plantes dérivées des variétés de *Cannabis sativa L.* décrites par le suivant arrêté ;
- Une concentration inférieure ou égale à 0,2 % de THC dans les plants utilisés.

Dans l'objectif de mettre le droit français en conformité avec le droit européen en vigueur, un nouvel arrêté a été publié le 30 décembre 2021, mettant en application l'article R. 5132-86 du code de la santé publique (CSP). Par cet arrêté, l'arrêté du 22 août 1990 a été abrogé, permettant ainsi l'étendue du champ des exceptions à l'interdiction générale des produits issus du chanvre.

Ce présent arrêté autorise la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle du cannabis par les suivantes conditions :

- Seuls les plants de *Cannabis sativa L.* inscrits au catalogue européen avec une teneur en THC inférieure ou égale à 0,3 %, produits par des agriculteurs dits « actifs » au sens de la réglementation européenne et internationales sont autorisés.
- Au sens des produits en eux-mêmes : l'utilisation des fleurs et des feuilles n'est autorisée que pour la production industrielle d'extraits. Par conséquent, la détention, la vente à un tiers de fleurs ou de feuilles brutes sont interdites.
- Les extraits produits doivent strictement présenter un taux en THC inférieur à 0,3 %.

Cependant, face à cette interdiction de commercialiser les fleurs et feuilles, les professionnels du secteur du CBD ont fait appel auprès du Conseil D'État. Ce dernier leur a donné raison en annulant l'arrêté CBD interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes le 22 décembre 2022 (27).

Ainsi la mise sur le marché des produits contenant du cannabidiol (CBD), et plus largement des produits provenant du chanvre, doit respecter un certain nombre de conditions fixées par le droit des stupéfiants. De ce fait, ces produits en question sont alors exemptés de l'interdiction générale concernant les stupéfiants, par l'application de l'arrêté du 30 décembre 2021, pris en application des articles L. 5132-86 et R. 5132-86 II du code de la santé publique (CSP) (19,26).

Enfin, les produits contenant du CBD ne peuvent revendiquer quelque allégation thérapeutique sous peine de sanctions au pénal. Néanmoins, certaines allégations thérapeutiques peuvent être revendiquées par les détenteurs de ces produits si éventuellement l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) ou encore la Commission européenne, les ont autorisés comme médicament, ou médicament vétérinaire sur la base d'un dossier de demande d'AMM qui aurait été évalué sur des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité scientifiques (27).

Pour synthèse, les produits contenant du cannabidiol (CBD) doivent respecter un cahier des charges strict, répondant aux conditions fixées par l'arrêté dernièrement évoqué. Ainsi, les variétés de plantes dont seraient issus les produits, doivent toutes être inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou bien au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France.

De plus, la présence de THC doit être strictement inférieure ou égale à 0,3 % sans quoi le produit se verra refuser sa mise sur le marché.

2.2.3. Les consommateurs de produits à base de CBD et la Loi en France

Il faut préciser que des traces de THC présent dans les produits contenant du CBD sont susceptibles de passer dans le sang ou dans la salive du consommateur.

Celles-ci peuvent être mises en évidence au cours de prélèvement sanguin ou salivaire lors d'un contrôle routier. Toutefois, la loi ne prévoit pas de seuil d'imprégnation pour caractériser l'infraction de conduite sous stupéfiant. Par conséquent, cela signifie que la seule constatation de trace éventuelle de THC dans l'organisme de la personne contrôlée permet de relever l'infraction (19).

De plus, la chambre criminelle de la Cour de Cassation a confirmé dans un arrêté du 21 juin 2023 que la seule constatation de trace de THC dans l'organisme d'un conducteur permet de relever l'infraction : « *cette infraction étant constituée s'il est établi que le prévenu a conduit un véhicule après avoir fait usage d'une substance classée comme stupéfiant, peu important la dose absorbée* » (19).

En ce qui concerne les cultures de plants de chanvre pour obtenir des produits à base de CBD, seuls les agriculteurs « actifs » au sens de la réglementation européenne et nationale en vigueur, sont autorisés à cultiver des fleurs et des feuilles de chanvre sur le sol français.

Aussi, seules les semences dites certifiées peuvent être utilisées pour la cultivation, la vente de plants ou de boutures sont évidemment interdites sous peine de sanctions (19).

2.3. Spécialités pharmaceutiques et non pharmaceutiques contenant du CBD : leur législation, leurs indications, leurs intérêts pharmaceutiques et le commerce de revente

2.3.1. Spécialités pharmaceutiques contenant du CBD disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

A. SATIVEX®

En France, le SATIVEX® est le premier médicament à base de cannabis ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en janvier 2014.

Cette spécialité du laboratoire Almirall, est une solution pour pulvérisation buccale, se présentant sous la forme d'un spray délivrant deux extraits de cannabis : le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

Concernant la composition quantitative du produit, chaque pulvérisation de 100 microlitres contient : 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), 2,5 mg de cannabidiol (CBD) et 0,04 g d'éthanol, considéré comme un excipient à effet notoire (28).

SATIVEX® est un médicament indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP). Il est utilisé en deuxième intention chez l'adulte n'ayant pas ou insuffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration clinique des symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

Ce médicament doit être utilisé en association aux autres traitements anti spastiques déjà mis en place chez le patient atteint de sclérose en place (SEP).

La prescription du traitement par SATIVEX® doit être réalisée par un médecin spécialisé dans le traitement de pathologies neurologiques dégénératives (28).

Ce produit est soumis aux règles de délivrance des médicaments stupéfiants dont la prescription est limitée à 28 jours, non renouvelable et dont la prescription doit être faite sur une ordonnance répondant aux règles de sécurisation (28).

À l'heure actuelle, faute d'accord sur le prix du médicament entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire détenteur de ce médicament, la spécialité SATIVEX® n'est pas actuellement commercialisée sur le marché français (29). Cependant, son utilisation est approuvée dans le traitement de la spasticité liée à la SEP dans 23 pays dont 17 pays européens comme l'Espagne, le Portugal ou encore l'Allemagne (30).

B. EPIDYOLEX®

EPIDYOLEX®, est un médicament disponible en France depuis 2018, il a été utilisé dans un premier temps par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU) et est depuis le début de l'année 2023 disponible en officine (31).

Ce dernier a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 19 septembre 2019. Initialement utilisé en milieu hospitalier, il est depuis peu disponible en officine depuis le 5 janvier 2023 sous la forme d'une solution buvable (32). Sa prescription est soumise à prescription initiale hospitalière annuelle et son renouvellement est réservé aux spécialistes et services de neurologie et neuropédiatrie (33).

EPIDYOLEX[®], est un médicament dont le principe actif est le cannabidiol (CBD). Concernant la composition quantitative de ce produit ; 1 millilitre de solution buvable d'EPIDYOLEX[®], contient 100 mg de cannabidiol qui est le composé actif et certains excipients à effet notoires dont : 79 mg d'éthanol anhydre, 736 mg d'huile de sésame raffinée et 0,0003 mg d'alcool benzylique.

Ce médicament est indiqué en association au clobazam (34), dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie dans le cadre du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou dans le cadre du syndrome de Dravet (SD) chez les patients âgés de 2 ans et plus. EPIDYOLEX[®] est aussi indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les enfants et adultes âgés de plus de 2 ans.

Concernant son mode d'administration, il doit être instauré et supervisé sous la surveillance des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

La posologie de l'EPIDYOLEX[®] est variable en fonction de syndrome à traiter mais aussi en fonction de la temporalité, comme le montre le *tableau 1* ci-dessous.

Aussi, si arrêt du traitement il y a, celui-ci peut être effectué par décroissance progressive et encadré par des médecins spécialisés (32).

	Syndrome de Lennox-Gastaut et syndrome de Dravet	Sclérose tubéreuse de Bourneville
Dose initiale (première semaine)	2,5 mg/kg/j deux fois par jour (soit 5mg/kg/jour)	2,5 mg/kg/j deux fois par jour (soit 5mg/kg/jour)
Deuxième semaine	Dose d'entretien : 5 mg/kg/j deux fois par jour (soit 10mg/kg/jour)	5 mg/kg/j deux fois par jour (soit 10mg/kg/jour)
Nouvelle augmentation si nécessaire (paliers)	Augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	Augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)
Dose maximale recommandée	10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour)	12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour)

Tableau 1: recommandations posologiques de l'EPIDYOLEX[®] (35).

2.3.2. Spécialités à base de CBD disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

MARINOL®

Le MARINOL® (dronabinol) est un médicament accessible depuis 2003 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU).

Ce médicament est classé parmi les médicaments dits stupéfiants. Les conditions de prescription et de délivrance doivent donc respecter la réglementation des stupéfiants en vigueur, dont la prescription limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée. Sa particularité est qu'il est disponible uniquement en milieu hospitalier (36).

L' ATU inclut trois indications : douleurs neuropathiques après échec à tous les traitements initiés, nausées et vomissements chimio induits dans le cadre de traitements anticancéreux et l'anorexie chez les patients VIH (virus de l'immunodéficience humaine) (29).

Ce médicament se présente sous la forme d'une capsule molle dosée à 2,5 mg ou à 5 mg de dronabinol, substance active du médicament (37).

MARINOL® est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques après échec des traitements de première intention ou de deuxième intention tels que :

- Les antidépresseurs tricycliques : LAROXYL® (amitriptyline), LUDIOMIL® (maprotiline), ANAFRANIL® (clomipramine), TOFRANIL® (imipramine) ;
- Antiépileptiques : NEURONTIN® (Gabapentine), LYRICA® (Prégabaline) ;
- IRSNa (inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine) : CYMBALTA® (Duloxétine) ;
- VERSATIS® (lidocaïne), QUTENZA® (capsaïcine) ;
- Opiïdes.

La posologie usuelle est de 2,5 mg deux fois par jour sans dépasser 10 mg deux fois par jour qui représente la dose maximale par 24 heures (38).

2.3.3. Législation des produits non médicamenteux à base de CBD disponibles en officine, leur diversité et leurs intérêts

En France, la législation concernant les produits non médicamenteux à base de cannabidiol (CBD) non pharmaceutique est régie par divers textes de loi et notamment par la loi sur les stupéfiants ainsi que le code de santé publique (CSP).

Ces produits contenant du CBD ne sont pas considérés comme stupéfiant sur le territoire français du moment que la quantité en THC présente dans les extraits est contrôlée.

En effet, si cette teneur est supérieure à 0,3 % alors le produit non médicamenteux ne pourra pas être autorisé à la commercialisation.

A savoir que sur le plan réglementaire, il n'existe pas de dose maximale de CBD recommandée par produits, tout comme il n'existe pas d'étiquetage standardisé obligatoire à ce jour (19).

Les produits à base de CBD autorisés en France sont généralement des produits à base de plantes et minéraux dans lesquels est retrouvé du CBD et éventuellement une faible teneur en THC (inférieure à 0,3 %) (39).

Ces produits contenant du CBD sont retrouvés en officine sous diverses formes :

- Capsules ou gélules : ces compléments contiennent en général des huiles de CBD encapsulées dans des gélules ou des capsules faciles à avaler. Facilement assimilables, ils offrent une manière pratique et précise pour consommer du cannabidiol.
- Huiles sublinguales : ces produits sont vendus au format de compte-gouttes pour optimiser l'administration sublinguale. L'intérêt de cette administration est la diffusion plus rapide des huiles au travers de la muqueuse buccale.
- Sprays buccaux : dispositifs consistant en un spray contenant de l'huile de CBD, permettant de vaporiser directement dans la bouche. Ce type de dispositifs d'administration permet une absorption plus rapide des composés actifs.
- Pastilles et bonbons : certains de ces compléments alimentaires à base de CBD, se présentent sous la forme de pastilles ou de bonbons à sucer, offrant une méthode de prise facile et ludique pour le consommateur.
- Thés et infusions : présentés comme une manière relaxante de consommer du CBD.

Ces produits sont régis par le code de la consommation et font l'objet de déclarations obligatoires auprès de la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Le Cannabis ne fait pas partie de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, liste fixée par l'arrêté du 24 juin 2014 (40).

Comme le précise le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, les pharmaciens ne sont pas autorisés à vendre dans leurs officines des produits qui ne figurent pas sur la liste des marchandises autorisées préalablement établie par l'arrêté du 15 février 2002 (41).

Les pharmaciens d'officines sont contraints de vérifier la composition ainsi que les allégations du produit afin de respecter la réglementation propre à ce statut (42).

Il est possible de retrouver également des produits cosmétiques ou de bien être, se présentant sous la forme de *roll on*, crèmes, pommades. Pour ces dispositifs, la législation en vigueur s'applique de la même manière que pour les autres produits non médicamenteux contenant du CBD. De ce fait, les teneurs seuils en THC ne doivent pas dépasser 0,3 % sinon ces produits, bien qu'ils ne soient pas pour une consommation par voie orale, ne peuvent être mis sur le marché (39). Enfin, ces produits cosmétiques à base de CBD doivent obligatoirement respecter les interdictions relatives à l'annexe II du règlement communautaire relatifs aux produits cosmétiques pour pouvoir être vendus (19).

Aussi, la loi en vigueur stipule que ces produits à base de CBD ne peuvent d'aucune manière être présentés comme ayant des propriétés médicinales sous peine de sanctions pénales.

Enfin, il est possible en France de vendre des produits de vapotages contenant du CBD à conditions que les fournisseurs soient en accord avec les obligations de la réglementation européenne. Cependant les produits à fumer, tels que les fleurs de CBD ou les feuilles sont exclus de la liste des produits que le pharmacien peut vendre à l'officine (42).

2.3.4. Législation des points de vente de CBD en libre accès « CBD shop », bureaux de tabac et sites internet

La législation en vigueur concernant la vente de produits contenant du CBD est aussi valable pour les boutiques indépendantes appelées « *CBD shop* », sites internet et bureaux de tabac.

Dans le contexte actuel, la commercialisation du cannabidiol (CBD) connaît une croissance considérable. L'essor que connaît la commercialisation de CBD est à l'image du nombre de boutiques qui se sont implantées au cours de ces dernières années.

En 2023, selon le journal national « *Le Figaro* », on comptait plus de 2000 boutiques physiques en activité sur le territoire français (43). Vue l'augmentation croissante de ces boutiques physiques ou encore des sites internet, il est normal de se demander quel serait le risque d'un point de vue de santé publique liée à cette effervescence. En effet, ces boutiques sont tenues par des personnes hors des circuits pharmaceutiques pouvant être amenées à conseiller des personnes atteintes de pathologies graves.

Il paraît par ailleurs légitime de s'interroger sur la facilité d'accès à la création d'une boutique de CBD, comme un « *concept store à la mode* ». En effet, l'autorisation à la vente de CBD, dans les « *CBD shop* » ou dans les bureaux de tabac requiert seulement une autorisation administrative pour exercer cette activité. Cette autorisation peut varier en fonction du type de produits que l'on souhaite vendre. Il leur est interdit cependant de faire de la publicité vantant d'éventuelles vertus médicales. Aussi, le CBD est strictement interdit à la vente chez les mineurs (19).

Les produits vendus au sein de ces « *CBD shop* » ou sur les sites internet de revente doivent évidemment se soumettre à la législation en vigueur stipulant les seuils de THC à ne pas dépasser dans les produits à base de CBD (39).

Des règles plus spécifiques, régissent les boutiques de reventes ainsi que les bureaux de tabac notamment concernant les « *produits de vapotage* ». Ces buralistes et détenteurs de « *CBD shop* » doivent s'assurer que leurs fournisseurs se sont conformés aux obligations de déclarations au titre de la réglementation européenne. De plus, ces produits de vapotage ont l'obligation de respecter les règles de sécurité générale, les dispositions du code de la consommation et celles du code de santé publique (19). Aussi, il est possible de retrouver des « *produits à fumer* » au sein de ces établissements. Ces produits à fumer à base de plantes sont soumis au respect de plusieurs articles de loi, notamment le texte du code de santé publique ainsi qu'au texte de la directive européenne 2014/40 relatif « *à la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes* » (44). Les produits en question ainsi que leur emballage sont soumis à des conditions strictes. Il leur est interdit la mention de logo, d'image ou de marque promotionnelle, qui pourrait contribuer à une incitation à la consommation. Aussi, les conditionnements extérieurs doivent impérativement porter un avertissement sanitaire.

Enfin, les fabricants et les importateurs sont contraints de déclarer tous leurs produits ainsi que leurs compositions à l'Agence nationale de sécurité sanitaires des aliments, de l'environnement et du travail (Anses), avant la mise sur le marché (44).

Enfin, aucune formation de santé, ou de sensibilisation aux pathologies et à l'effet du CBD sur la santé n'est requise auprès des détenteurs de magasins de revente ou chez les buralistes. En effet, de façon générale, aucune formation n'est requise

pour vendre des produits à base de CBD. Cependant, il existe des formations pour les buuralistes et les vendeurs dans les boutiques pour se perfectionner sur la législation en vigueur, sur l'optimisation des ventes de CBD ou encore sur la typologie des produits à base de CBD (45).

3. L'expérimentation du cannabis thérapeutique en France

3.1. La genèse de l'expérimentation et sa mise en place en France

Selon la définition donnée par L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'expérimentation a pour but de tester, dans de réelles conditions, la mise en œuvre d'une nouvelle politique publique. Elle permet d'évaluer les solutions sur le terrain, durant un temps défini, pour mesurer les effets et favoriser, à terme, une prise de décision.

L'expérimentation est ainsi différente d'un essai clinique et trois conditions doivent être réunies afin de que l'on puisse parler d'expérimentation en tant que telle.

- Il faut définir un objectif et une hypothèse que l'on souhaite valider.
- L'expérimentation doit avoir un caractère de temporalité.
- Elle doit s'accompagner d'évaluations dont les conclusions doivent favoriser la décision publique permettant une généralisation (46).

La réflexion de la part de l'ANSM, concernant la mise à disposition du cannabis médical en France, s'est basée sur trois principaux facteurs.

Dans un premier temps, à la suite diverses analyses, les données scientifiques convergentes ont montré un intérêt du cannabis dans le traitement de plusieurs symptômes de pathologies différentes.

De plus, la demande croissante des patients et des professionnels de santé a été prise en compte lors de cette réflexion.

Enfin, l'usage médical du cannabis dans des nombreux pays européen et du monde, ont permis de murir l'éventualité de la mise à disposition du cannabis médical en France (46).

Les premiers travaux sur le cannabis thérapeutique ont été initiés en septembre 2018 à la suite de la création d'un comité scientifique pluridisciplinaire, incluant des patients et des professionnelles de santé dans le but d'examiner les connaissances scientifiques et les expériences étrangères.

Puis, en décembre 2018, ce comité a estimé qu'il était pertinent d'autoriser l'usage médical du cannabis pour des patients dans des situations cliniques précises.

En janvier 2019, les modalités de l'expérimentation ont été définies afin de réaliser celle-ci dans un cadre sécurisé. Le comité a défini quels seraient les médicaments employés au cours de l'expérimentation, leurs formes et les conditions de prescription. Ce dernier a également choisi le contenu de la formation qui sera destinées aux médecins et professionnels de santé qui seront inclus au cours de cette expérience. Enfin le contenu des registres de suivi des patients a aussi été défini par ce même comité.

Le lancement a eu lieu le 25 octobre 2019, lorsque l'Assemblée nationale a donné son feu vert à l'expérimentation de l'usage du cannabis médical. Initialement cette expérimentation était applicable pour deux ans en application de l'article 43 de la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la Sécurité sociale pour 2020, puis a été prolongée d'une année par l'article 57 de la loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la Sécurité sociale pour 2023.

Le premier patient a été inclus le 26 mars 2021. Les travaux se sont poursuivis tout au long de l'expérimentation, une publication de la liste des structures références et des pharmacies participantes a été réalisé et la mise en œuvre d'une formation pour les professionnels de santé a été faite ainsi que l'approvisionnement des pharmacies incluses dans la démarche.

En juin 2021, un comité scientifique temporaire composé de 16 membres dont des médecins généralistes et spécialistes, des pharmaciens, des représentants des Centres régionaux de pharmacovigilance et de pharmacodépendance-addictovigilance, a été créé pour suivre l'expérimentation du cannabis à usage médical.

En novembre 2021, l'inclusion du 1000^e patient a été réalisé et, en mars 2022, un an après le début de l'inclusion du premier patient, on comptait 1500 patients inclus dans la démarche. Au terme de cette expérimentation, on estime que plus de 3000 patients seront concernés et plus de 200 structures de références sélectionnées par l'ANSM auront été impliquées dans cette démarche (47).

Plusieurs concertations ont été réalisées toute au long de l'expérimentation, avec des associations de patients, des sociétés savantes, des professionnels de santé.

Les données récoltées durant les deux premières années d'expérimentation ont montré un circuit de distribution sécurisé et opérationnel, une efficacité du cannabis dans les indications de l'expérimentation et un profil de sécurité rassurant avec peu d'effets indésirables graves (46).

L'expérimentation du cannabis à usage médical devait se terminer en mars 2023 mais celle-ci s'est vu offrir une prolongation d'un an supplémentaire par le décret du 25 mars 2023 et a pris fin le 25 mars 2024 dernier (48). Par conséquent, à compter du 27 mars 2024, aucun nouveau patient ne pouvait entrer dans l'expérimentation. Seuls les patients déjà inclus dans l'expérimentation avant cette date pourront continuer à bénéficier des prescriptions et des délivrances de médicaments à base de cannabis (49).

3.1.1. Les conditions d'inclusions des patients, les formes délivrées, conditions pour la délivrance des médicaments et le suivi des patients

Concernant, les indications cliniques retenues pour l'expérimentation du cannabis à usage médical, cinq ont été validées pour permettre l'inclusion des patients dans la démarche.

Les cinq situations cliniques sont les suivantes :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ;
- Certaines formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- Certains symptômes rebelles, dans le domaine de l'oncologie, liés au cancer ou à ses traitements ;
- Situations palliatives ;
- Les spasticités douloureuses de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

L'orientation du patient vers une structure de référence, sera faite sur proposition du médecin ou à sa propre demande après vérification des critères d'inclusion (46).

A noter que les médicaments utilisés pour l'expérimentation ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), n'ont pas de RCP ni d'autorisation d'accès compassionnel (AAC). Ils ne sont donc pas qualifiables de spécialités pharmaceutiques en tant que telles.

3.1.2. Les formes médicamenteuses utilisées dans le cadre de l'expérimentation, l'initiation du traitement et le suivi des patients

Les formes médicamenteuses mises à disposition dans ce cadre d'expérimentation sont des huiles pouvant être administrées par voie orale et des sommités fleuries de cannabis pour la voie inhalée qui seront vaporisés pour bénéficier des effets thérapeutiques (47).

Les huiles administrées par voie orale, sont des extraits bruts obtenus par une extraction solide / liquide. Elles contiennent des cannabinoïdes et ainsi que des terpènes volatils. Enfin, ces extraits sont ensuite dissous dans une huile végétale, avec une teneur en cannabinoïdes qui est ajustée.

Les sommités fleuries de Cannabis à vaporiser pour inhalation, sont des inflorescences femelles de plant de *Cannabis* obtenue après un séchage et par élimination des feuilles potentiellement présentes.

Les médicaments disponibles pour l'expérimentation se distinguent en termes de ratios de THC/CBD comme le montre le *tableau 2* ci-après :

Forme	Dénomination commerciale	Ratio	Concentration
Fleurs séchées	AURORA 8/8 XPE	Équilibré	8% THC - 8% CBD
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C0	THC Dominant	25 mg/ml THC- 0 mg/ml CBD soit 2,5 % THC m/v
Solution orale (huile)	NAXIVA-PANAXIR T25C25	Équilibré	25mg/ml - 25mg/ml
Fleurs séchées	AURORA 20/1 XPE	THC Dominant	20% THC - <1 % CBD
Fleurs séchées	AURORA 1/12 XPE	CBD Dominant	12% CBD - <1% THC
Solution orale (huile)	LGP CLASSIC 1/20	CBD Dominant	20mg/ml CBD - 1mg/ml THC soit 0,01 % THC m/v

Tableau 2 : présentation des divers médicaments à base de cannabis médical contenant du Cannabidiol (CBD) (46).

Les documents fournis par l'ANSM montrent que dans le cadre de l'expérimentation, les doses de CBD sont fixées à 120 mg/jour maximum et une dose maximale de 40 mg/jour pour la molécule de THC (50).

Ratios « CBD Dominant » (quantité de CBD en mg)						
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	5,0 mg	-	-	5,0 mg	5,0 mg
Jours 4-5-6	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	-	5,0 mg	7,5 mg
Jours 7-8-9	7,5 mg	7,5 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	10 mg
Jours 10-11-12	10 mg	10 mg	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	12,5 mg
Jours 13-14-15	12,5 mg	12,5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	15,0 mg
Jours 16-17-18	15,0 mg	15,0 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	17,5 mg
Jours 19 à ...	...	...	...	...	...	...

Ratios « THC Dominant » (quantité de THC en mg)						
	BID		TID			DIE
	Matin	Midi	Matin	Midi	Soir	Soir
Jours 1-2-3	-	1,25 mg	-	-	1,25 mg	1,25 mg
Jours 4-5-6	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	-	1,25 mg	2,5 mg
Jours 7-8-9	2,5 mg	2,5 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	3,75 mg
Jours 10-11-12	3,75 mg	3,75 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	5,0 mg
Jours 13-14-15	5,0 mg	5,0 mg	3,75 mg	3,75 mg	3,75 mg	6,25 mg
Jours 16-17-18	6,25 mg	6,25 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	7,5 mg
Jours 19 à ...	Sans dépasser 40 mg/jour de THC					

Dose maximale = 120 mg/j de CBD

Dose maximale = 40 mg/j de THC

Tableau 3 : doses maximales en CBD et en THC par jour au cours de l'expérimentation (50).

L'initiation du traitement par le cannabis médical est exclusivement réservée à des médecins spécialistes exerçant dans des structures de références. Quant au lieu de dispensation, il est également réglementé puisque le patient devra choisir son lieu de dispensation qui sera le même tout au long de l'expérimentation. Cela pourra être une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou une pharmacie d'officine désignée par l'ANSM à l'issue d'un appel à candidature (47).

Avant la venue du patient à la pharmacie d'officine ou à la PUI, celui-ci suivra une consultation d'inclusion en structure de référence (liste consultable sur le site de l'ANSM).

Au cours de cette consultation, il y a une vérification des critères d'inclusions, un recueil du consentement du patient, une inscription au registre de suivi patient et la dispensation d'une attestation d'inclusion et d'une ordonnance sécurisée.

La délivrance sera effectuée à la suite de la présentation de l'ordonnance sécurisée, écrite pour un maximum de 28 jours, avec présentation de l'attestation d'inclusion du patient.

Enfin, pour pouvoir honorer la délivrance des médicaments inclus dans l'expérimentation, l'ANSM met à disposition pour les pharmaciens de PUI et d'officines, une formation en *e-learning* sur son site internet. C'est une formation nominative et gratuite, permettant d'obtenir une attestation de validation ouvrant l'accès pour le pharmacien à l'expérimentation du cannabis à usage médical (47).

Pour finir, des consultations classiques de suivi des patients inclus dans la démarche sont effectuées en structure de référence ou avec le médecin libéral désigné, a minima une fois par mois pour permettre le renouvellement de l'ordonnance.

Des consultations dites longues sont possibles en structures de référence volontaires au cours du premier, troisième, sixième, douzième et dix-huitième mois d'inclusion.

L'expérimentation prendra fin 24 mois après le début de l'inclusion du patient concerné (49).

3.2. Premiers résultats de l'expérimentation du cannabis à usage médical et les limites mises en exergue

Les objectifs principaux de cette expérimentation, débutée en 2021, étaient doubles. Le premier était d'évaluer la faisabilité de la mise à disposition auprès des patients et le second était de recueillir des données sur l'utilisation médicale chez les patients français dans le but d'envisager une généralisation secondaire.

Concernant les chiffres, au 19 octobre 2022, 2 215 patients ont été inclus dans l'expérimentation dont 1 429 d'entre eux qui sont actuellement traités.

Parmi ces patients, on considère que la moitié d'entre eux souffrent de douleurs neuropathiques réfractaires et on compte 216 patients présentant une spasticité douloureuse liée à une sclérose en plaque (SEP). Les patients souffrant de symptômes rebelles en oncologie sont au nombre de 98 et 109 patients sont en situation palliative.

La première évaluation a eu lieu un an après le début de l'expérimentation et a montré des résultats rassurants d'un point de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance. En effet, le profil de sécurité dressé concernant la pharmacovigilance est ressorti globalement satisfaisant d'après le rapport de l'ANSM datant de juin 2022. 592 patients auraient présenté des effets indésirables dont 6 % des effets indésirables graves.

Concernant ces effets indésirables, les plus fréquemment rapportés sont des affections du système nerveux central, notamment de la somnolence, des affections gastro-intestinales, comme des diarrhées lors de prise de formes huileuses, ainsi que des affections psychiatriques, principalement à type d'anxiété.

À la date du 10 juin 2022, depuis le début de l'expérimentation, un total de 4 cas d'addictovigilance avaient été rapportés. Il s'agissait de deux cas de tolérance survenus après plusieurs mois de traitement par CBD et/ou THC et de deux possibles syndromes de sevrage à l'arrêt des produits. En revanche, aucun signalement d'abus et de dépendance n'avait été rapporté à cette date (51).

En termes d'efficacité, l'évaluation a été menée sur 1 450 patients suivis pendant un an. Parmi eux 1 036, étaient toujours en cours de traitement.

52 % de l'échantillon étudié étaient des femmes et la moyenne d'âge était de 51 ans (dont 76 mineurs traités pour épilepsie).

Parmi les patients traités pour douleurs neuropathiques, le score sur l'échelle visuelle analogique EQ5D a été amélioré de 30 % entre l'initiation de l'expérimentation (M0) et le sixième mois (M6). L'amélioration a été fortement marquée à partir du troisième mois de traitement (M3).

Une étude sur le taux de déclaration des douleurs classées de fortes voire mêmes d'insupportables a diminué et est passé de 55 % en début de traitement (M0) à 45 % au troisième mois (M3) avec un impact bénéfique sur le score de dépression.

Enfin, dans le cadre de la prise en charge des situations palliatives, l'utilisation du cannabis médical a démontré un impact positif sur la qualité de vie du patient, avec un taux d'augmentation d'amélioration estimé à 42 % entre le premier mois (M0) de traitement et le sixième mois (M6).

Au terme de la première évaluation qui a eu lieu courant 2022, le cannabis à usage thérapeutique apparaît comme un bon co-antalgique et offrirait des bénéfices plus larges notamment sur le sommeil ou encore l'anxiété (52).

II. Le cannabidiol (CBD) : pharmacologie et interactions médicamenteuses

1. Pharmacologie du cannabidiol (CBD)

1.1. Les étapes de pharmacocinétique du cannabidiol (CBD) dans l'organisme humain

Concernant, l'absorption de cannabidiol (CBD) dans l'organisme, des études récentes ont démontré que la biodisponibilité par voie orale est l'ordre de 5 à 10 % seulement contre 27 à 35 % par voie sublinguale. Ainsi, la voie sublinguale permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc la destruction de cannabidiol (CBD).

Après administration, le CBD apparaît assez rapidement dans le plasma, avec un Tmax estimé entre 2,5 et 5 heures. Concernant les concentrations plasmatiques, l'état d'équilibre est atteint dans les 2 à 4 jours suivant l'administration à raison de deux doses par jour de manière quotidienne (19).

En ce qui concerne l'élimination et la métabolisation du CBD, certaines études ont mis en évidence une dégradation quasi totale du principe actif de l'ordre de 90 % du fait de sa métabolisation par le système digestif et hépatique (53).

La métabolisation du cannabidiol (CBD) se réalise au niveau hépatique, où les cannabinoïdes subissent en premier lieu, une étape d'oxydation par les cytochromes P450 et plus précisément par les cytochromes CYP2C9 et CYP1A2. Cette étape d'oxydation conduit à la formation de composées hydroxylés. Le cannabidiol (CBD) est majoritairement métabolisé en 7-OH-CBD, métabolite actif, par le CYP2C19 et de façon minoritaire en 6-OH-CBD par le CYP3A4 (19).

La demi-vie d'élimination du CBD est dépendante de la dose et aussi de la voie d'administration utilisée. Aussi, d'après plusieurs études chez des volontaires sains, la demi-vie plasmatique du CBD a été estimée entre 56 et 61 heures après administration biquotidienne et durant 7 jours (19).

1.2. Le système endocannabinoïde (ECS)

La pharmacologie des phytocannabinoïdes implique un système biologique essentiel, composé de divers récepteurs capables de réagir en présence de ces composés : le système endocannabinoïde (ECS).

Ce système est impliqué dans de nombreuses étapes de régulation de processus physiologiques et cognitifs. C'est un système de signalisation préservé au cours de notre évolution et que l'on retrouve chez tous les vertébrés.

De fait, le système endocannabinoïde est capable d'agir sur l'humeur, la transmission du signal douloureux, la fertilité, l'immunité, la mémoire et jouerait aussi un rôle dans la médiation des effets pharmacologiques lors de la consommation de cannabis (54).

Ce système comporte des récepteurs qui vont être activés par des ligands endogènes ou exogènes.

On parle de phytocannabinoïdes lorsque les molécules sont d'origine naturelle et fabriquées par la plante. Ils sont considérés comme des ligands exogènes. On parle de composés endocannabinoïdes lorsqu'ils sont fabriqués par le corps humain, ce sont alors des ligands endogènes. Ces deux groupes de composés sont capables d'agir sur le système nerveux central et d'induire des effets par le biais des récepteurs endocannabinoïdes (3).

Le corps humain possède une certaine capacité à fabriquer et à dégrader des substances similaires aux substances cannabinoïdes. Deux principales substances appelées endocannabinoïdes, fabriquées par notre organisme ont été décrites, respectivement en 1992 et 1995. Il s'agit de l'anandamide, agoniste des récepteurs CB1 et du 2-arachidonylglycérol (2-AG), plus abondant, agoniste des CB1 et CB2 (55).

A mesure de l'évolution des technologies et des connaissances scientifiques, d'autres endocannabinoïdes ont été découverts : nodaline (2001), virodhamine (2002), N-arachyldonyl-dopamine (2004), N-arachyldonyl-glycine (2006), oléyléthanolamide (2006), lysophosphatidylinositol LPI (2007), oléyl-sérine (2010) et oléyl-glycine (2015) (4). L'implication et le rôle de ces molécules dans de nombreuses fonctions de notre organisme ont peu à peu été identifiés.

En effet, les recherches menées ont montré le rôle de ces substances dans le maintien et la régulation de notre organisme comme la régulation des processus de vieillissement cellulaires *via* des effets anti-inflammatoires (4). En effet, ces molécules endocannabinoïdes sont des lipides dérivés de l'acide arachidonique, acide gras insaturé essentiel connu pour intervenir dans la réaction inflammatoire (56).

Ainsi, le système endocannabinoïde participe à la régulation de l'homéostasie générale et plus précisément à celle du système nerveux (55).

1.2.1. Les récepteurs impliqués dans le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est constitué de deux types de récepteurs différents : CB1 et CB2, qui sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G (RCGP).

A. Les récepteurs endocannabinoïdes CB1

Les récepteurs CB1 ont été mis en évidence durant les années 80 dans plusieurs tissus et organes du corps humain, c'est pourquoi ils sont dits « *ubiquitaires* ».

- Localisation des récepteurs CB1

Ces récepteurs CB1 sont majoritairement situés au niveau du système nerveux central. Ils font partie d'une grande famille : les récepteurs couplés à une protéine G dont l'activité est modulée par une protéine inhibitrice Gi/o et par la bêta arrestine. Leur activité présente de ce fait une régulation adaptable par le biais de cascades de signalisation intracellulaire (55).

Ces récepteurs sont retrouvés en grande quantité dans le cerveau et la moelle épinière. Cette localisation principalement centrale de ces récepteurs et leur affinité pour la substance psychoactive majoritaire du cannabis ont permis de comprendre l'impact que le Δ^9 -THC a sur les fonctions de mémoire, d'apprentissage, de coordination motrice et sur la transmission du signal de la douleur.

D'autres récepteurs CB1 sont retrouvés en minorité au niveau de différents organes comme le cœur, les poumons, le tube digestif, le foie, les organes reproducteurs ainsi qu'au niveau des os.

- Activation des récepteurs CB1

Ces récepteurs sont activés par des endocannabinoïdes qui, contrairement aux neurotransmetteurs, ne vont pas être stockés dans les terminaisons présynaptiques. En effet, ces endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande à partir des lipides présents dans la membrane cellulaire. Ils ont la particularité de pouvoir agir sur les neurones pré-synaptiques. On parlera alors de message rétrograde (56).

- Rôles des récepteurs CB1

Les récepteurs CB1 jouent un rôle dans les fonctions de mémoire, d'apprentissage et dans le mécanisme de contrôle des mouvements volontaires. Ils participent à la régulation de l'appétit et jouent aussi un rôle dans la notion du plaisir, du sommeil, de la douleur et du développement neuronal. Ce récepteur est responsable d'effet psychoactif dès son activation, comme avec le THC. Ces récepteurs CB1 sont également impliqués dans les effets psychogènes récréatifs comme lors de la consommation de cannabis (57).

B. Les récepteurs endocannabinoïdes CB2

Les récepteurs CB2 ont été mis en évidence un peu plus tard que les récepteurs CB1, dans les années 1990.

- **Localisation des récepteurs CB2**

Leur localisation est majoritairement périphérique bien qu'on retrouve aussi quelques récepteurs CB2 au niveau central notamment dans le tronc cérébral. Ils sont principalement situés dans les terminaisons nerveuses périphériques ainsi que dans les cellules du système immunitaire (58).

- **Rôle des récepteurs CB2**

Les récepteurs CB2 joueraient un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire et plus généralement dans l'homéostasie nerveuses cependant leur rôle précis est moins bien connu (59). Des études ont notamment montré que les récepteurs CB2 étaient impliqués dans la libération de cytokines, substances responsables de l'inflammation et de l'immunité dans l'organisme. Ce types de récepteurs sont également responsables d'effets immunomodulateurs (3).

1.2.2. L'activité pharmacodynamique du CBD sur les récepteurs cannabinoïdes et les autres systèmes (sérotoninergique, dopaminergique, gabaergique, glutaminergique, canaux TRP, A1, PPARγ et canaux sodiques)

Les cibles du CBD sont multiples, on parle d'action pléiotropie comme le montre la figure 11.

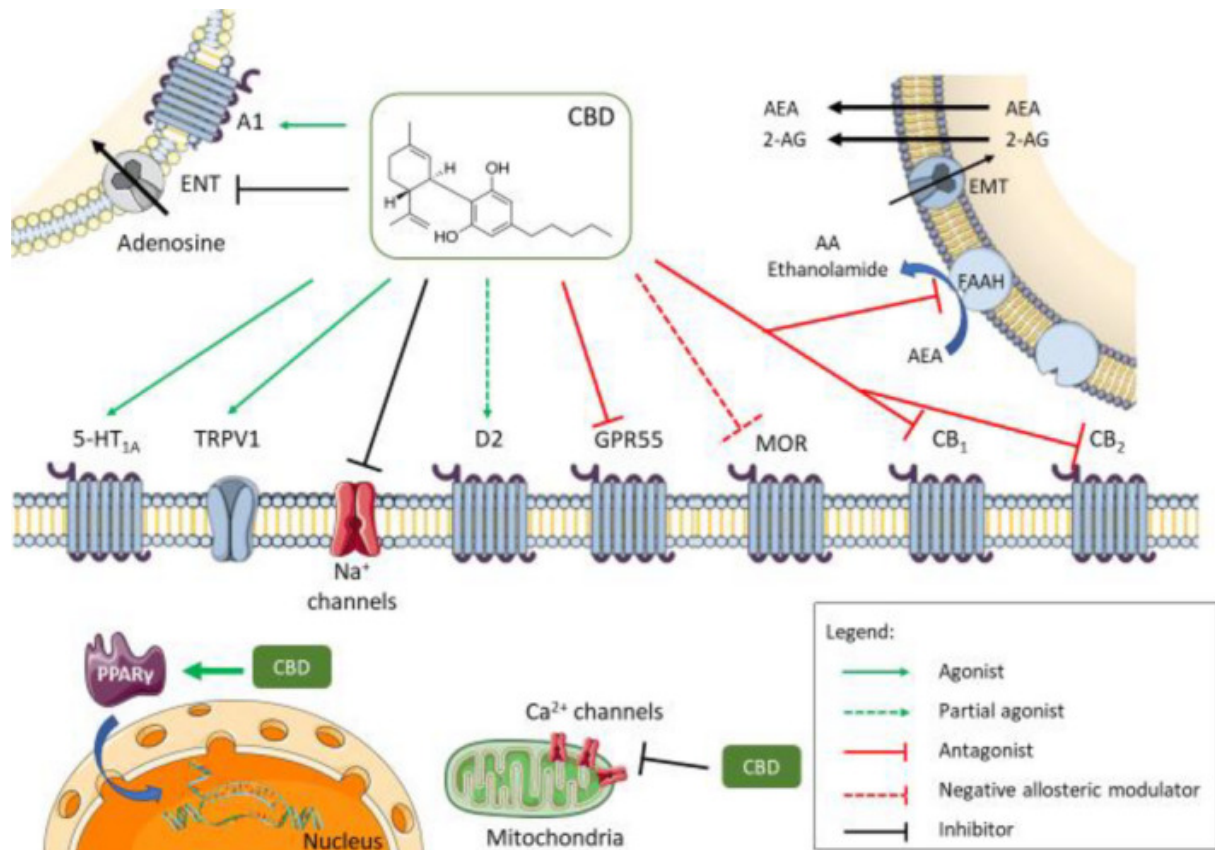


Figure 11 : schéma représentant les multiples cibles du CBD au sein d'une cellule (58).

Il a été montré que cannabidiol (CBD) est un antagoniste des récepteurs CB1 et CB2. Des études ont effectivement révélé que le CBD pouvait déplacer la liaison des agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, radiomarqués. De plus, de nombreuses études ont recherché les effets comportementaux du CBD et ont conclu que celui-ci ne présentait pas les mêmes effets psycho mimétiques attribués au THC (58). Ainsi, le CBD est défini comme un modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1 et un agoniste inverse des récepteurs CB2. En effet, le CBD possède une faible activité pour les récepteurs CB1, expliquant sa faible activité psychogène. Enfin, l'effet agoniste inverse de CBD sur les récepteurs CB2 permet d'expliquer ses propriétés anti inflammatoire soutenues par l'activation de PPAR gamma (60).

Outre les récepteurs cannabinoïdes, il a également été démontré que le CBD cible le système endocannabinoïde. Le CBD inhibe l'activité de la FAAH, une enzyme majeure impliquée dans l'hydrolyse de l'anandamide. L'anandamide (AEA) est le principal agoniste endogène des récepteurs CB1. Cette action du CBD permet à terme une

augmentation de la concentration des endocannabinoïdes disponibles pour se lier à leurs récepteurs respectifs (58).

Cette action indirecte qu'exerce le CBD sur l'anandamide pourrait expliquer certains effets induits par les cannabinoïdes et attribués au CBD. Par exemple, le CBD a été démontré comme réduisant l'inflammation dans un modèle expérimental d'arthrose chez le rat, mais aussi comme ayant des effets dans un modèle de dermatite allergique de contact expérimental ainsi que dans un modèle de tissu colique inflammé (58).

Enfin, le CBD possède une activité sur les récepteurs sérotoninergiques (5HT1a), dopaminergiques D2, sur les récepteurs du GABA, sur le canal TRP ainsi que sur le système glutamatergique.

- Récepteurs sérotoninergiques (5-HT1a)

Le CBD est agoniste des récepteurs 5-HT1a, en augmentant l'activité de la protéine G dans les cellules CHO (cellules issues d'ovaires de hamsters de Chine), surexprimant le récepteurs 5-HT1a humain. De plus, il permet l'activation des récepteurs 5-HT1a, situés dans le striatum, situé à la base du cerveau, dont les effets se rapprochent de la buspirone (anxiolytique).

Les effets de CBD sur ces récepteurs 5-HT1a, auraient ainsi une action dans les crises migraineuses, l'anxiété, les phases de dépressions, le sommeil, l'humeur et sur les symptômes de nausées et de vomissements (61).

- Récepteurs dopaminergiques D2

Le CBD est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2. Ses effets s'apparentent aux effets de l'aripiprazole (antipsychotique) (62).

De plus, l'effet agoniste partiel du CBD sur les récepteurs dopaminergique D2, pourrait justifier les effets de celui-ci dans le traitement de la mémoire émotionnelle au niveau de l'hippocampe ventral. Pour rappel, l'hippocampe ventral, est le lieu où les souvenirs à court terme se transforment en souvenirs à long terme dont les individus sont capables de se souvenir. Il participe à la résistance de souvenirs à l'oubli (63).

- Récepteurs gabaergiques

Le CBD exerce un effet agoniste sur ces récepteurs en facilitant la liaison du GABA à ses récepteurs. Le CBD augmente l'affinité du GABA (neurotransmetteur inhibiteur du SNC) et inhibe la libération de glutamate (neurotransmetteur excitateur du SNC). Nous pouvons ainsi dire que le CBD possède des effets similaires aux benzodiazépines qui ont des propriétés anxiolytiques et anti-convulsivantes (54).

- Récepteurs types canaux cations TRPV1 et TRPV2

Le CBD est un agoniste de ce type de récepteurs. Il active les récepteurs vanilloïdes TRPV1 et TRPV2,3,4,5,6, puisque c'est un analogue à la capsaïcine. Ces récepteurs sont des canaux ioniques transmembranaires jouant un rôle dans la nociception, avec notamment des effets anti-inflammatoires et analgésiques. De plus, le CBD inhibe le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha) et les interleukines (IL-6, IL-12) qui sont impliqués dans les états inflammatoires. Ainsi, le CBD se présente comme ayant un fort potentiel sur la perception de la douleur (64).

- Récepteurs à l'adénosine A1

L'effet agoniste complet sur CBD sur les récepteurs à l'adénosine A1 a montré un effet bénéfique dans un contexte d'arythmies cardiaques ou de lésions ischémiques au niveau du myocarde.

- Récepteurs MOR

L'effet de modulation allostérique négative au niveau des récepteurs MOR, apparaît comme étant une caractéristique importante du cannabidiol (CBD) pour le contrôle de l'abus de drogues opioïdes et dans le cadre de rechutes. Cette option est encore en cours de recherche mais le CBD, serait potentiellement un bon candidat.

- Récepteurs PPAR γ

L'agoniste qu'exerce le CBD sur les récepteurs PPAR γ situés au niveau intracellulaire, a été mis en avant comme étant capable de provoquer des changements dans la transcription des gènes. De plus, cet effet est dû à un effet positif de la part du CBD sur le métabolisme du glucose et des acides gras.

- Récepteurs canaux sodiques

Enfin, le CBD exerce un effet antagoniste démontré sur les canaux sodiques et calciques, donnant lieu à un effet modulateur au niveau du potentiel d'action (PA) de membrane. Cet effet notable, pourrait être impliqué dans l'intérêt observé du CBD dans le traitement de l'épilepsie (19).

A ce titre, l'action du CBD au niveau du système nerveux central en fait un produit psychoactif à part entière.

2. Les interactions médicamenteuses avec le cannabidiol (CBD)

2.1. Études *in vitro* des interactions médicamenteuses

D'après le résumé caractéristique de l'EPIDYOLEX®, il a été démontré *in vitro*, que le cannabidiol est largement métabolisé par le foie via les enzymes CYP450 et les enzymes UGT. Les principales isoformes du CYP450 qui sont responsables du métabolisme de phase I du cannabidiol sont le CYP2C19 et le CYP3A4. Les isoformes de l'UGT responsables de la conjugaison de phase II du cannabidiol sont l'UGT1A7, l'UGT1A9 et l'UGT2B7. Les métabolites de phase I identifiés dans les essais *in vitro* standards étaient 7-COOH-CBD, 7-OH-CBD et 6-OH-CBD (un métabolite circulant mineur) (65).

Les données *in vitro* suggèrent que le cannabidiol est un inhibiteur de l'activité du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, de l'UGT1A9 et de l'UGT2B7 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolite 7-carboxy-cannabidiol (7-COOH-CBD) est un inhibiteur de l'activité induite par l'UGT1A1, l'UGT1A4 et l'UGT1A6 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes (65).

Le cannabidiol est aussi connu pour induire l'expression de l'ARNm du CYP1A2 et du CYP2B6 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes.

Enfin il a été montré que *in vitro*, le cannabidiol et le métabolite 7-OH-CBD ne sont pas des substrats ni des inhibiteurs des transporteurs d'efflux P-gp/MDR1, BCRP ou encore BSEP (65).

2.2. Interactions médicamenteuses *in vivo* et situations cliniques à risque

Des études menées chez l'Homme ont mis en évidence des variations significatives des concentrations plasmatiques de certaines familles de médicaments, comme les antiépileptiques, les anticoagulants (warfarine), les médicaments immunosuppresseurs tels que le tacrolimus et la ciclosporine, la méthadone ou les anticancéreux. Aussi, certaines pathologies chroniques semblent donc plus particulièrement susceptibles d'être impactées par la prise de CBD (67).

2.2.1. Interaction du CBD avec les médicaments antiépileptiques

Les interactions médicamenteuses avec les médicaments antiépileptiques ont été mises en évidence, dans le cadre du développement clinique de l'Epidyolex®. Il a été notamment montré une augmentation des taux plasmatiques d'antiépileptiques du topiramate et du N-desmethyloclobazam (le métabolite du clobazam) chez les enfants et adultes épileptiques, lors de l'augmentation de la dose de CBD. Afin de s'affranchir d'éventuels autres facteurs de variation/confusion, un essai clinique a été réalisé chez des sujets sains afin d'étudier spécifiquement cette interaction clobazam-cannabidiol, en mesurant de façon répétée les concentrations sanguines de ces 2 molécules. Cet essai clinique a montré une interaction bidirectionnelle entre ces 2 molécules, avec une augmentation de la concentration de leurs 2 métabolites respectifs. A cette interaction pharmacocinétique, il semble se rajouter également une interaction pharmacodynamique (c'est-à-dire au niveau de leur site d'action), interaction mise en évidence expérimentalement, le clobazam et le cannabidiol étant tous deux des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA. La combinaison de ces 2 types d'interactions (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) peut contribuer à un effet sédatif, potentiellement sévère (68).

L'étude de Gaston *et al.* réalisée en 2017, met en évidence une augmentation des concentrations sériques de topiramate et de N-desméthylclobazam et une diminution des concentrations sériques de clobazam avec l'augmentation concomitante des doses de CBD. Cette constatation a été faite chez des patients traités avec des doses de 5 mg/kg/j augmentées de 5 mg/kg/j toutes les deux semaines avec une dose maximale de 50 mg/kg/j (69).

Enfin l'utilisation d'acide valproïque avec du CBD, peut être toxique pour le foie. En effet, selon le Résumé Caractéristiques du Produit (RCP), l'acide valproïque, est une molécule connue pour avoir une toxicité hépatique initiale. Ainsi, l'utilisation de CBD durant le traitement par l'acide valproïque, augmente la concentration plasmatique de l'acide et expose le patient à une toxicité hépatique probable (70).

2.2.2. Interactions du CBD avec les médicaments immunosuppresseurs

Les médicaments immunosuppresseurs permettent d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon pour assurer la pérennité chez le transplanté. Le premier immunosuppresseur qui est arrivé sur le marché courant des années 60 est la ciclosporine. Actuellement, les protocoles d'immunosuppression comptent jusqu'à trois phases en fonctions du risque immunologique chez le patient transplanté. Parmi ces trois phases, on compte :

- La phase d'induction, correspondant à l'acceptation de la greffe par l'organisme du receveur. Durant cette phase, on utilise de fortes doses d'immunosuppresseurs ainsi que des corticoïdes associés à des anticorps monoclonaux.
- La phase d'entretien aussi appelée la phase de prévention du rejet aigu. Durant cette phase, de plus faibles doses d'immunosuppresseurs sont utilisées et un sevrage corticoïde est amorcé.
- La phase de traitement du rejet, qui est instaurée lorsque des signes de rejet du greffon apparaissent. Durant cette phase, de fortes doses d'immunosuppresseurs sont mises en œuvre ainsi que de fortes doses de corticoïdes (78).

Parmi les médicaments immunosuppresseurs, le tacrolimus est l'un des plus utilisés puisqu'il permet d'augmenter de manière très significative le taux de survie des transplantations rénales et hépatiques. Cependant, cette molécule n'est pas dénuée d'effets indésirables et compte notamment une toxicité rénale avec une forte incidence selon le Résumé Caractéristique du Produit (RCP) (79).

Pour éviter les risques de toxicité rénale, il est nécessaire d'assurer un suivi thérapeutique et pharmacologique par la mise en place du suivi des concentrations plasmatiques de tacrolimus. Ce procédé permet d'éviter les sous dosages qui exposent le patient à un risque de rejet évident, ou encore, aux risques de surdosages qui pourraient l'exposer à une toxicité éventuelle (73).

Le tacrolimus est donc une molécule à marge thérapeutique étroite (MTE), pouvant donc être facilement perturbée par l'utilisation ou l'administration d'autres molécules de manière concomitante.

L'étude de Leino et al. de 2019, a ainsi mis en évidence, une interaction médicamenteuse entre le CBD purifié et le tacrolimus. En effet, un patient recevant initialement du tacrolimus, a reçu des doses de 2000 à 2 900 mg/j de CBD. Il a été montré une multiplication par trois des concentrations de tacrolimus à la suite de l'administration de CBD. Devant cette augmentation significative des concentrations plasmatiques de tacrolimus dans le sang, une diminution de la posologie de tacrolimus a été nécessaire pour éviter la survenue d'une toxicité aiguë (73)(74).

L'évérolimus, est aussi une molécule immunosuppressive utilisée en prévention du rejet de greffe mais aussi en oncologie, notamment dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire et dans le traitement du cancer du rein (75).

Certaines études scientifiques ont montré que le CBD pouvait significativement augmenter chez certaines patients, l'absorption de l'évérolimus et ainsi entraîner une augmentation significative des doses d'évérolimus dans le sang. Par conséquent, l'association de CBD et d'évérolimus serait susceptible d'exposer le patient traité à un surdosage et à une majoration des effets indésirables de la molécule (76).

De plus, lors du développement clinique de l'EPIDYOLEX®, la co-administration de cannabidiol et d'évérolimus, substrat du CYP3A, a entraîné une augmentation de l'exposition à l'évérolimus. Par conséquent, des adaptations posologiques et une surveillance médicamenteuse thérapeutique de l'évérolimus peuvent se révéler nécessaires en cas d'utilisation concomitante de cannabidiol et d'évérolimus.

Le tableau *ci-après* résume les interactions *in vivo* de l'évérolimus avec le CBD.

Traitement antiépileptique concomitant	Influence de l'antiépileptique sur le cannabidiol	Influence du cannabidiol sur l'antiépileptique
Évérolimus	L'effet de l'évérolimus sur le cannabidiol n'a pas été mesuré.	La co-administration de cannabidiol (12,5 mg/kg deux fois par jour) et d'évérolimus (5 mg) a entraîné une multiplication par 2,5 environ de l'exposition à l'évérolimus (C _{max} et ASC) dans une étude menée chez des volontaires sains.

Tableau 4 : résumé des interactions in vivo concernant l'évérolimus tiré sur RCP de l'EPIDYOLEX® (65).

Les études menées sur les interactions entre la ciclosporine et le CBD ont permis de démontrer des interactions potentielles et la nécessité de surveiller les niveaux d'immunosuppresseurs lorsque le CBD est ajouté au traitement. Le CBD est métabolisé par le cytochrome P450, principalement le CYP3A4 et le CYP2C19. De plus, le CBD s'est révélé être inhibiteur des carboxylestérases *in vitro*. Étant donné que les enzymes du cytochromes P450 et les carboxylestérases sont également responsables de la clairance et de l'activation des immunosuppresseurs, des interactions médicamenteuses sont susceptibles de se produire.

D'autres études ont montré les effets *in vivo* du cannabidiol sur le métabolisme hépatique des souris et des humains. Les premiers résultats ont mis en évidence, lors de la préincubation de microsomes hépatiques de souris ou d'humains une diminution

de la formation de métabolites détectables de la ciclosporine de 73 à 89 % lors d'administration concomitante de CBD. Aussi, le traitement *in vivo* par le cannabidiol chez la souris a également diminué la formation de métabolites détectables de ciclosporine de 60 à 86 % (77).

2.2.3. Interactions du CBD avec les médicaments anticoagulants (warfarine)

La warfarine connue sous le nom commercial COUMADINE®, est connue des professionnels de santé pour sa marge thérapeutique étroite (MTE) ainsi que pour ses nombreux facteurs de variations individuels.

Le dosage et la détermination de la posologie est inter individuelle et est déterminé par un dosage sanguin de l'INR (*International normalized ratio*). C'est grâce à ce dosage que l'ajustement de la posologie est déterminé de manière à atteindre l'INR cible. Celui-ci peut être différent pour chaque patient en fonction de sa pathologie et de l'intervalle cible fixée pour l'INR. Ainsi, il est facile de comprendre qu'un patient avec un INR en dessous de la valeur cible s'expose à des risques de thromboses et qu'un patient avec un INR au-dessus de cette valeur cible s'expose à un risque hémorragique.

Selon le Résumé Caractéristiques du Produit (RCP), cette molécule est connue pour être une molécule dite à risque d'interaction pharmacologique important au vu du nombre non négligeable de cytochromes qui interviennent dans le métabolisme de la warfarine (78). Aussi, il est impératif de vérifier les risques potentiels avant toutes introduction de nouveaux traitements concomitants à la prise de warfarine et de vérifier par un contrôle sanguin l'INR, 3 à 4 jours après le début d'un nouveau traitement ou à chaque modifications de la thérapeutique en cours (78).

L'interaction entre le CBD et la warfarine, mise en évidence chez un patient, a fait l'objet d'une publication en 2018 (79). Celui-ci, avait un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), qui a engendré chez lui une épilepsie post AVC, réfractaire aux traitements anticonvulsivants usuels. Ce dernier était également traité par warfarine puisqu'il était porteur de valve cardiaque, avec un INR stabilisé depuis plus de 6 mois, comptant des valeurs variant entre un intervalle de 2 à 2,6. La décision du corps médical devant cette non-réponse aux traitements usuels a été de mettre ce patient sous CBD. La dose initiale administrée chez ce patient était de 5mg/kg/jour de CBD avec comme objectif une augmentation de 5mg/kg/jour tous les 14 jours. À la suite d'une titration progressive de CBD et d'un suivi sanguin de l'INR, il a été mis en évidence une augmentation significative de celui-ci, avoisinant une valeur de 7, comme le montre la figure 9 ci-dessous. Cette augmentation de l'INR a nécessité la diminution de la dose usuelle de warfarine de 30 %, évitant les éventuels risques hémorragiques qui pouvaient en découler et permettant de retrouver la valeur cible de l'INR dans l'intervalle située entre 2 et 3.

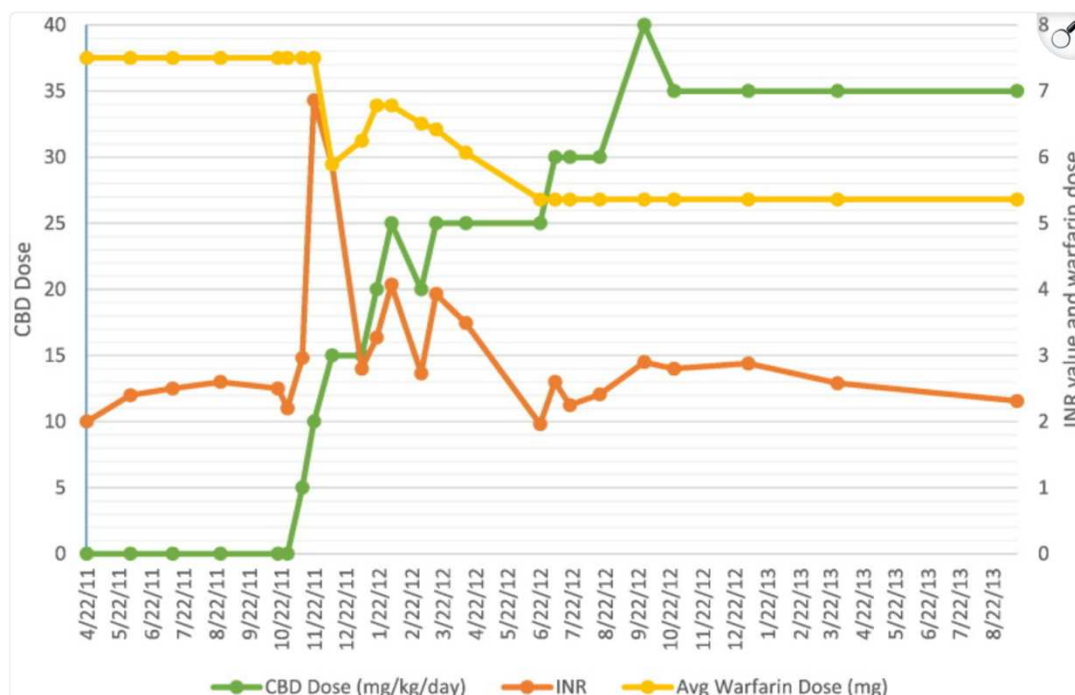


Figure 13 : suivi sanguin de L'INR d'un patient traité par warfarine et CBD pendant l'étape de titration du CBD (79).

Dans cette publication, la dose de CBD utilisée n'est pas celle rencontrée au quotidien à l'officine. Les produits disponibles au grand public et sans ordonnance sont plus faiblement dosés en CBD et il semble donc moins probable d'assister à de telles variations d'INR. Néanmoins, il paraît évident qu'une vigilance doit être apportée de la part des professionnels de santé sur l'utilisation de produits à contenant du CBD chez les patients traités par anticoagulants et il semble légitime de préconiser une surveillance rapproché à la fois clinique et sanguine grâce à l'INR lors de la prise de CBD chez un malade sous warfarine. (73) .

À savoir que les chiffres en France en 2020 estimaient le nombre de consommateur de warfarine à plus de 189 000 avec plus de 3 900 000 de boîtes délivrées en pharmacies de ville (80).

2.2.4. Interactions médicamenteuses lors de la prise concomitante de CBD et substituts de dépendance aux opiacés : exemple de la méthadone

La méthadone est un médicament opioïde ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de substitution aux opiacés dans le cadre de la prise en charge des dépendances aux opiacés. Elle dispose également d'une AMM pour la prise en charge de la douleur cancéreuse en tant que traitement de fond (81).

Le CBD est connu pour son effet inhibiteur enzymatique des cytochromes CYP3A4 et CYP2C19. Cette inhibition pourrait donc avoir pour conséquences d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la méthadone comme en témoigne une publication récente chez une jeune fille âgée de 13 ans, atteinte d'un cancer métastatique dont les douleurs sont traitées par de la méthadone. Cette publication a montré un tableau clinique évocateur d'un surdosage en méthadone à la suite de l'initiation de CB, à la posologie de 5 ml d'une solution dosée à 25 mg/mL, 3 fois par jour, soit 375 mg par jour. Ce tableau clinique a été confirmé par l'augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone alors que la posologie de méthadone était restée inchangée depuis plusieurs jours.

Dans ce cas, il est important de noter que le CBD utilisé était du CBD non médical utilisé à l'insu des équipes médicales par la mère de la jeune fille, à la suite d'informations trouvées sur internet sur des propriétés dites « *anti tumorales* » du CBD. Enfin, la chronologie entre l'arrêt du CBD et la disparition des symptômes avec l'amélioration du tableau clinique ainsi que la mise en exergue d'absence d'autres causes ont été en faveur de l'imputabilité du CBD dans son interaction avec la méthadone (82).

2.2.5. Autres situations cliniques : les traitements anti-cancéreux

Dans le cadre de l'expérimentation du cannabis, une évaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer a été demandée par l'ANSM. Elle inclut :

- L'hormonothérapie indiquée dans le cancer du sein ;
- L'hormonothérapie indiquée dans le cancer de la prostate ;
- Les immunothérapies en général.

Les dosages étudiés étaient de 40 mg/j pour le THC et 120 mg/j pour le CBD.

Nous allons nous intéresser aux interactions concernant le CBD et les traitements anti-cancéreux.

- Concernant l'hormonothérapie indiquée dans le cancer du sein :

Une interaction est possible avec le tamoxifène et pourrait provoquer une légère diminution des concentrations de la molécule anti-cancéreuse active. Néanmoins, l'impact semble négligeable sur le bénéfice clinique aux regard des fortes variations des concentrations observées dans la population générale.

- Concernant l'hormonothérapie indiquée dans le cancer de la prostate :

Pour les molécules suivantes : abiratérone, darolutamide et cyprotérone, le risque d'interactions est faible dans le sens d'une augmentation des concentrations de ces molécules ; il n'y a visiblement pas de risque de perte d'efficacité clinique. De plus, la marge thérapeutique étant élevée, l'association de produits à base de CBD et de ces molécules est possible avec une surveillance des effets indésirables. En cas de doute un dosage plasmatique sera demandé afin de vérifier la présence d'interaction médicamenteuses entre les deux substances.

Pour les molécules d'enzalutamide, d'apalutamide, analogues de Gn-RH, aucune interaction n'a été relevée, l'association est donc possible.

Cependant, il est important de préciser qu'un risque d'interaction dit « faible », peut devenir « modéré » à des doses plus élevée ; le risque dépend ainsi de la dose. De plus, des dosages sont à prévoir pour le tamoxifène et les anti-aromatases puisque le risque de diminution de la concentration est difficile à prévoir.

Enfin, pour l'hormonothérapie du cancer de la prostate, il est envisageable d'augmenter les doses de CBD mais une surveillance des effets indésirables est à prévoir. Pour les analogues Gn-RH, l'absence de risques d'interactions médicamenteuses autorise l'utilisation de doses plus élevées de CBD (62).

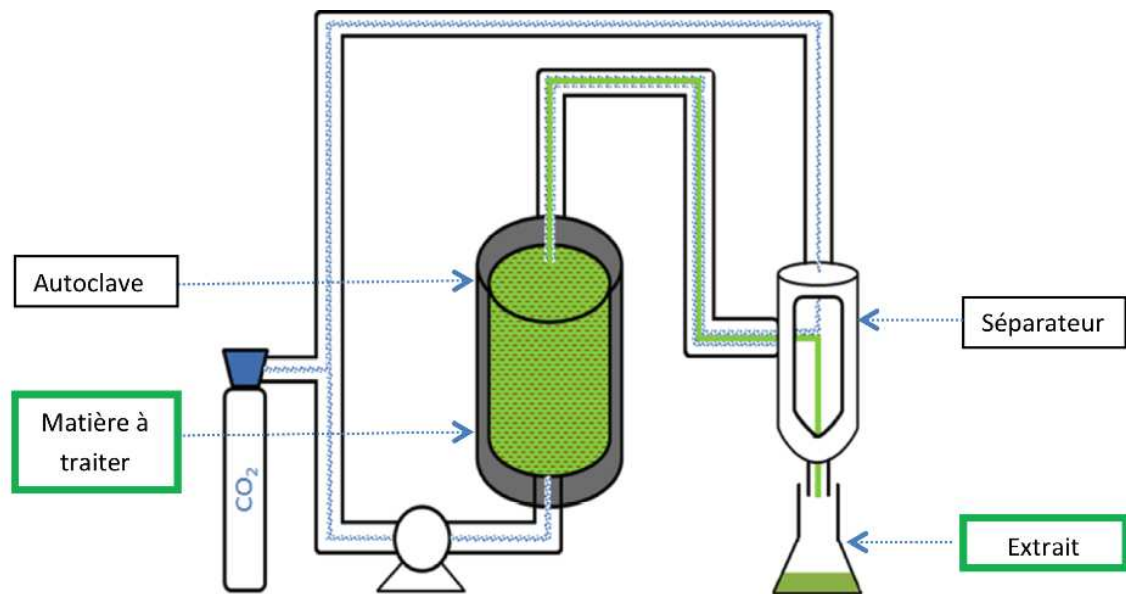


Figure 15 : schéma représentatif de la méthode d'extraction supercritique au CO₂, exemple des huiles essentielles (86).



Figure 16 : extraction botanique de cannabis avec ultrasons (87).

1.2. Les indications

Les indications du cannabis dans le cadre d'un usage médical ont été décrites dans la partie précédente. Les indications en vente libre concernent plutôt :

- Les troubles du sommeil et les insomnies récurrentes ;
- L'anxiété et les situations de stress de la vie quotidienne ;
- Les douleurs chroniques, comme celles liées à l'arthrose ou pour contrôler les poussées d'arthrite ;
- Les contractions musculaires involontaires, types spasmes (76).

A. Le CBD, les troubles du sommeil, les insomnies récurrentes et l'apnée obstructive du sommeil

Les vertus du CBD, ainsi que son rôle sur le système nerveux central sont toujours à l'heure actuelle débattus. Bien qu'il ait été démontré que le cannabidiol possédait une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et qu'il agirait plutôt en exerçant un effet antagoniste, plusieurs études ont été réalisées chez des animaux et trouvent des effets potentiellement intéressants sur le sommeil.

Une ancienne étude de 1977, a mis en évidence que l'injection de CBD par voie intrapéritonéale chez plusieurs groupes de rats avait abouti à un effet hypnotique, à une certaine dose de CBD. En effet, au cours de cette expérience, une dose équivalente à 20mg/kg de CBD aurait un effet intéressant dans l'induction du sommeil. De plus, l'expérience a aussi démontré qu'une dose de 40 mg/kg aurait un effet prometteur sur le maintien du sommeil, avec un allongement du temps de sommeil total grâce à un allongement du sommeil lent (88).

Une autre étude menée chez l'animal sur l'intérêt du CBD dans les troubles du sommeil, a montré que l'administration de CBD par voie systémique à des doses allant de 10 mg/kg à 40mg/kg avait comme effet une augmentation du temps total de sommeil (89).

Au sujet de l'intérêt du CBD dans la prise en charge des apnées du sommeil, une équipe australienne a réalisé une revue de 14 études pour objectif d'évaluer l'impact des cannabinoïdes de synthèse sur le sommeil. Le principal résultat de cette revue a été la mise en évidence d'un défaut de preuve pour confirmer l'intérêt des cannabinoïdes dans la prise en charge des troubles du sommeil de type insomnies ou syndrome d'apnées obstructives du sommeil (90).

Malgré tout, chez l'humain, un récent sondage concernant l'effet perçu du cannabidiol sur les troubles du sommeil des consommateurs de CBD montre des effets plutôt positifs avec un bénéfice remarqué par les utilisateurs à mieux dormir (89).

B. Le CBD et les troubles anxieux : promesses et réalité

- Le CBD, le stress et le syndrome métabolique :

Le stress, l'anxiété sont désignés être les grands maux de ce XXI^e siècle. Le stress est connu pour induire sur l'organisme plusieurs modifications. Il est avant tout un agent de protection de notre organisme face à une situation menaçante ou encore jusqu'alors inconnue. Les stimuli déclenchés par l'« *agent stress* » parviennent principalement au niveau des aires du cerveau impliquées dans la coordination et les émotions (91). En effet, le stimulus déclenché par l'évènement « *stress* » arrive dans un premier temps aux abords de l'amygdale cérébrale, puis se dirige vers l'hippocampe et enfin dans le cortex préfrontal.

Le stress a aussi, un impact physique, émotionnel et intellectuel sur l'Homme. Il peut être associé à la survenue de pathologies lorsque celui-ci est perpétuel, dit « chronique ».

Parmi ces maladies plusieurs ont été décrites et mis en relation avec une situation de stress chronique. Le « *syndrome métabolique* » en fait partie. Ce syndrome est l'un des premiers stades observés lié à l'hypersécrétion prolongée de catécholamines et de glucocorticoïdes. Les symptômes que l'on décrit lors de ce phénomène sont : une hypertension artérielle, une obésité abdominale, avec une résistance à l'insuline pouvant engendrer la survenue éventuelle de diabète de type II. Associé à cela, une perturbation du métabolisme des lipides peut également survenir avec un risque de développer une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie. Ainsi, ce syndrome métabolique représente un facteur de risque supplémentaire pour le système cardiovasculaire (92).

Un impact psychologique peut également être induit par une période de stress. En effet, des retentissements sur le sommeil, des états de déséquilibre émotionnel avec un sentiment d'insécurité peuvent en émaner (93).

En ce qui concerne le CBD, une étude a mis en évidence l'intérêt du CBD sur la réduction de la glycémie à jeun et la sensibilisation des tissus adipeux grâce à celui-ci. Le CBD montre des résultats prometteurs dans le traitement de divers troubles lipidiques. En effet, des études ont prouvé des effets sur le LDL, en le diminuant et sur le HDL en l'augmentant. Malgré tout le CBD pourrait se positionner comme traitement d'appoint plutôt qu'un pilier thérapeutique (94).

Concernant le CBD et son potentiel effet sur l'anxiété, avec l'engouement de ces dernières années, plusieurs propriétés « *idéales* » du CBD ont été vantées.

- Les promesses du CBD et de son action sur l'anxiété :

Les promesses des laboratoires paraissent presque révolutionnaires. En effet, au détour d'une recherche « Google », je me suis intéressée aux multiples « blogs », « articles » non référencés dont les titres sont écrits pour favoriser le « *clic* ». J'ai pu lire des annonces accrocheuses « *le CBD est la solution idéale pour lutter contre l'anxiété, cliquer ici pour acheter votre huile qui réalisera des merveilles* » (95). Aucun de ces sites internet aux solutions « *révolutionnaires* » presque « magiques » n'avait à l'appui des sources scientifiques ou des références bibliographiques pour appuyer leurs dires.

Aussi, j'ai pu remarquer l'absence d'informations quant à la potentielle dangerosité du CBD ainsi que l'absence de message de prévention. En effet, précédemment dans cet exposé, il a été évoqué les potentiels effets néfastes du CBD lorsque celui-ci est administré concomitamment à certains médicaments à marge thérapeutique étroite, information totalement absente de ces sites.

- Les études menées et les résultats :

Alors que l'engouement autour du CBD ne cesse de croître, il est pertinent de s'intéresser à ce que nous apporte la science.

Plusieurs études cliniques ont cherché à déterminer l'intérêt du CBD sur les troubles anxieux.

Ainsi, Moltke *et al.* a mené une étude pour mieux comprendre les modes d'utilisation, les doses et les effets perçus du CBD dans les troubles anxieux et insomniaques ; il s'agissait d'une étude en ligne menée chez les utilisateurs de CBD.

Dans cette étude, 387 patients ont été inclus et répondaient à un questionnaire anonyme de 20 questions à choix multiples. Ce questionnaire a été envoyé aux utilisateurs de CBD actuels ou passés par courrier électronique et les réseaux sociaux. La majorité des patients ont déclaré être des consommateurs réguliers qui consommaient principalement par voie sublinguale. Cependant la quantité de CBD consommée par jour n'a pas été précisée.

L'étude retrouve que les principales raisons de l'utilisation du CBD étaient l'anxiété auto-perçue, le stress, la santé et le bien-être en général, le sommeil et la douleur.

En terme général, on retient de cette étude que les femmes sont plus utilisatrices du CBD pour soulager leurs maux liés à l'anxiété et l'insomnie. De plus, on note que ce sont plutôt les tranches des 18-34 ans qui utilisent le CBD pour soulager l'anxiété tandis que la tranche des 35-54 ans aurait tendance à utiliser le CBD dans le cadre d'insomnie. A noter que cette étude met en évidence une efficacité sur l'insomnie et l'anxiété de la part des consommateurs estimée à 42 %.

Cependant, il est important de rappeler que cette étude repose sur un auto-questionnaire adressé à des utilisateurs avec, par conséquent, un nombre de biais non négligeables comme les biais de mémorisation et de sélection. Cela étant, cette enquête et les résultats qui en émanent démontrent la place croissante du stress et de l'insomnie dans notre société et des attentes en termes de solution.

Les figures ci-après les données récoltées :

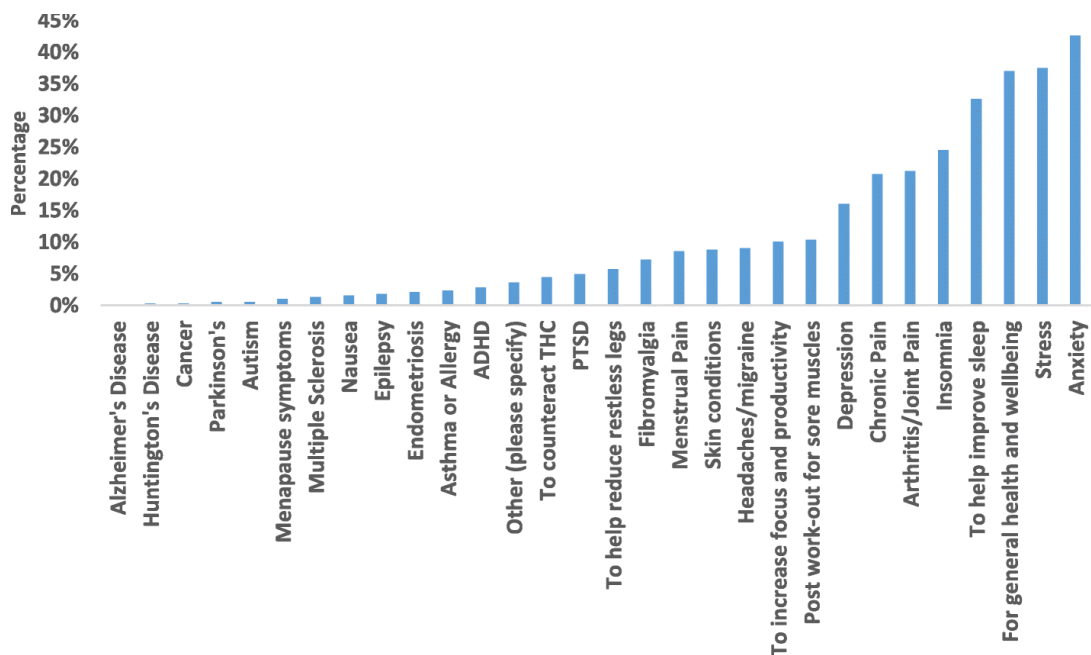


Figure 17 : étude transversale auprès des utilisateurs de CBD axée sur le stress, l'anxiété et les problèmes de sommeil auto-perçus (89).

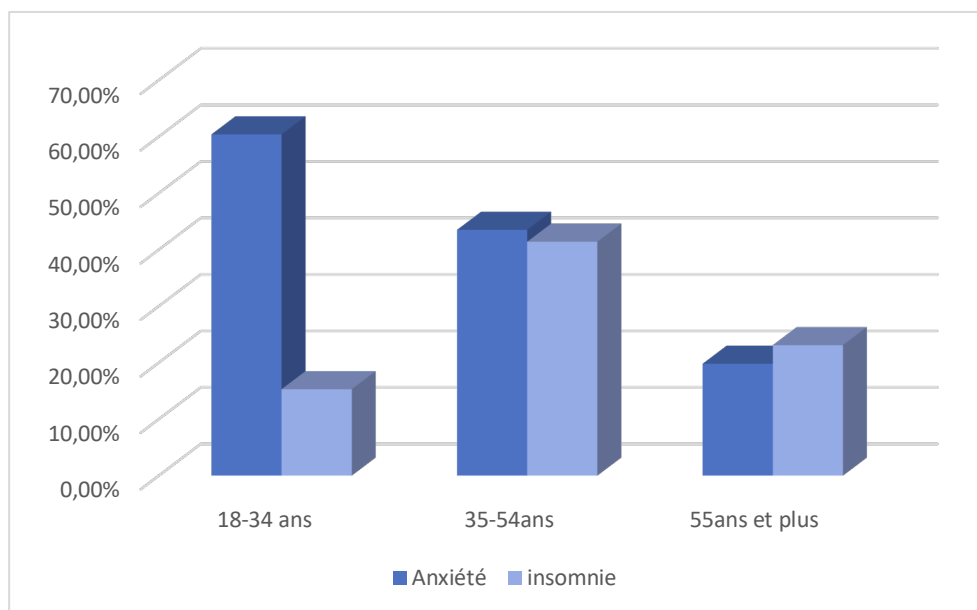


Figure 18 : schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021, représentant l'utilisation du CBD dans les troubles anxieux et insomniaques par tranches d'âge sur un échantillon de 387 patients (89).

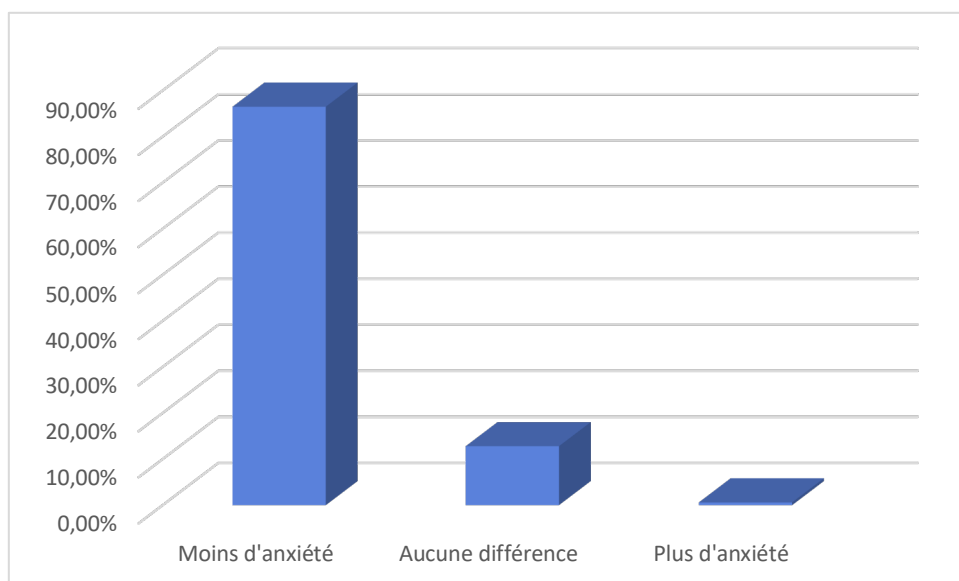


Figure 19: schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021 : réponses en pourcentage des utilisateurs de CBD à la question : « Comment le CBD affecte notre niveau d'anxiété ? » sur un échantillon de 163 personnes (89).

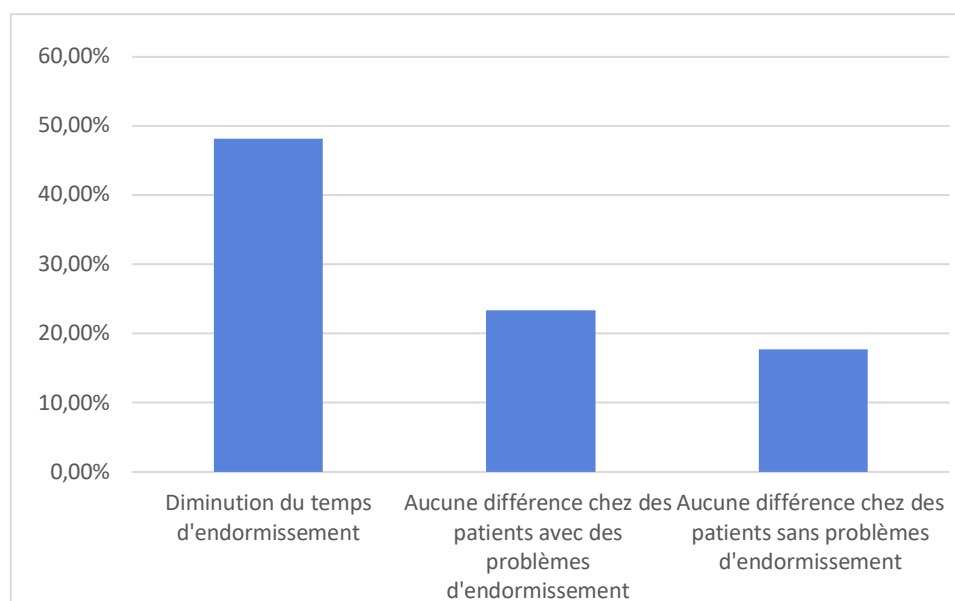


Figure 20 : schéma adapté de l'étude « Journal of cannabis research » datant de 2021 : résultats en pourcentages des utilisateurs concernant l'impact du CBD sur leurs troubles insomniaques sur un échantillon de 124 personnes (89).

Concernant les études cliniques menées au sujet sur le CBD et ses potentiels effets anxiolytiques, plusieurs d'entre elles ont été réalisées à la suite d'études pré-cliniques encourageantes.

La première est l'étude Crippa réalisée en 2004. Il s'agit d'une étude en double aveugle randomisée, contrôlée par placebo sur un échantillon de 10 personnes. 400 mg de CBD est la dose fixe administrée aux volontaires sains, par voie orale durant l'étude. Une canule est insérée engendrant un stress dans l'organisme. Une évaluation au moyen d'une échelle visuelle analogique de l'humeur (VAMS) est réalisée une demi-heure avant l'ingestion de la canule, au moment de l'ingestion puis une heure après l'ingestion et enfin 75 minutes après l'ingestion. Parallèlement, une imagerie par tomographie par émission monophotonique (TEMP) est réalisée 20 minutes après l'ingestion et analysée par un logiciel de cartographie afin d'analyser l'état d'anxiété.

Au terme de l'étude, la dose de 400 mg de CBD a permis de diminuer significativement le niveau d'anxiété des individus inclus dans l'étude comparé au placebo. Cependant, il est important de préciser que l'échantillonnage utilisé est relative faible et qu'aucun dosage des concentrations de CBD plasmatique n'a été réalisé (96).

Une autre étude est l'étude ELMS de 2019 qui s'est axée sur les troubles liés au stress et s'est intéressée à un échantillon de 11 patients, tous atteints de troubles de stress post traumatique (TSPT). Les patients inclus dans cette étude clinique, étaient suivis par un psychiatre, avaient un traitement médicamenteux et prenaient du CBD. La forme galénique, le dosage ainsi que la voie d'administration pouvaient varier selon les patients. En effet, deux options étaient possibles : soit le patient ingérait une capsule à un dosage de 25 mg de CBD ; soit il lui était administré 1,5 mg de CBD sous forme de vaporisation. Les patients avaient la liberté de prendre un à deux fois du CBD quotidiennement. Aussi, la dose de CBD était propre à chaque patient et définie au cours d'un rendez-vous à la semaine S4.

L'évaluation des symptômes de chacun des patients a été réalisée au bout de 8 semaines de traitement par CBD. Au total, sur 11 patients, 10 patients soit 91 % d'entre eux souffrant de TSPT ont vu la gravité de leurs symptômes s'amoinrir au bout de 8 semaines. De plus, le score PCL-5, sur lequel se basait l'étude, a diminué de 28 % après 5 semaines consécutives de traitement à base de CBD. De manière générale, le CBD a été bien toléré et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (97).

Cette étude comporte de nombreux biais qui incitent à la prudence quant à l'interprétation de ses résultats :

- un nombre faible de patients impliqués dans l'étude ;
- le dosage, la forme galénique et la voie d'administration variables d'un patient à l'autre ;
- des potentiels ajustements thérapeutiques des traitements pris par les patients ;
- l'absence de comparaison avec un *placebo*.

Enfin, l'étude de Hundal *et al.* menée en 2018 visait à observer les effets du CBD sur des patients présentant des troubles paranoïaques. Cette étude incluait 32 patients présentant des traits de personnalité paranoïaque sans trouble de la personnalité constitué. Les patients recevaient 600 mg de CBD *per os* ou un *placebo*.

Afin de déclencher un facteur de stress chez les patients, des images ont été transmises par le biais d'un casque à réalité virtuelle. Une évaluation de l'humeur a été réalisée au début de l'étude chez les patients, puis 130 minutes après le début de l'expérimentation. En parallèle, des mesures des constantes (pression artérielle et taux de cortisol) ont été réalisées. L'évaluation finale de l'humeur des patients a été réalisée par le biais de différents outils, notamment par l'échelle de la paranoïa sociale, une évaluation communautaire du psychisme et grâce à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Beck.

Aucun changement significatif sur l'état d'anxiété des patients n'a été mis en évidence. De plus, aucun effet n'a été constaté sur les constantes analysées au cours de l'étude (aucune variation de la pression artérielle ni de la cortisolémie). En d'autres termes le CBD n'a eu aucun effet sur l'anxiété et le sentiment de persécution des patients (98).

D'un point de vue général, si quelques études réalisées chez l'homme suggèrent un effet du CBD sur les troubles anxieux, le nombre limité d'études publiées, les limites inhérentes à ces études et le faible nombre de patients inclus ne permettent pas d'affirmer l'effet anxiolytique du CBD de manière assurée.

C. Le CBD et son intérêt dans la gestion des troubles douloureux

Après cet élan autour du CBD, celui-ci est utilisé assez largement en automédication dans l'optique de soulager divers troubles. À la suite de la crise des opioïdes aux États-Unis, les chercheurs ont travaillé sur des solutions alternatives aux traitements contre la douleur, déjà existantes. Ainsi, l'intérêt du cannabis à usage médical a été mis en avant du fait de sa potentielle efficacité et de l'effet particulier du CBD considéré comme non addictif, à la différence du THC (99).

Pour rappel, la douleur est définie comme étant « *une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes.* » (100).

La douleur peut être aiguë ou chronique ; elle constitue une véritable maladie lorsqu'elle se présente dans sa forme chronique.

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Durée	Inférieure à 3 mois	Supérieure à 3 mois
Étiologie	Signaux d'alarme : • Symptômes d'une lésion sous-jacente	Douleur/maladie : • Évolutive • Séquellaire, peu voire non évolutive, post traumatique, lombalgie, lésions nerveuses...
Finalité	Utile et protectrice pour l'organisme	Peu d'utilité physiologique, épuisante et destructeur pour le patient

Tableau 5 : différences entre les douleurs aiguës et les douleurs chroniques, symptômes et finalités (100).

La prise en charge médicamenteuse de la douleur en France repose principalement sur un principe définissant la douleur sous forme de paliers douloureux, même si cette classification tend à être de moins en moins utilisée au profit d'une classification des antalgiques par mécanisme d'action.

Ainsi l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a classé les antalgiques en trois paliers (101) :

Palier I : Antalgiques périphériques (pour les douleurs légères à moyennes) (paracétamol, AINS)

Palier II : Antalgiques centraux faibles (pour les douleurs moyennes à intenses) (tramadol, codéine)

Palier III : Antalgiques centraux forts (pour les douleurs très intenses voire rebelles) (dits « opioïdes forts comme la morphine ou l'oxycodone).

Concernant le CBD et son intérêt dans le traitement des affections douloureuses chez l'adulte, une étude parue dans *JAMA Open Network* en 2020 mettait en évidence que plus de 26 % des consommateurs de CBD avaient ressenti un bénéfice sur leurs douleurs orthopédiques, plutôt dans un contexte post-traumatiques ou post-opératoire (102).

En somme, à l'exception de cette étude clinique, les études cliniques et les preuves fiables concernant l'efficacité du CBD seul dans la gestion des troubles douloureux sont très faibles.

Les seules études cliniques exploitables ont été réalisées sur le cannabis et le mélange THC/CBD. Elles offrent des données intéressantes, j'ai donc choisi de les mentionnés ci-dessous :

Au cours d'une étude portant sur un groupe de 58 patients, souffrant tous de polyarthrite rhumatoïde, le mélange THC/CBD s'est montré significativement supérieur au placebo dans l'atténuation des douleurs matinales, les phénomènes de déverrouillage, mais ne s'est pas montré suffisant pour réduire la totalité de l'intensité douloureuse (103).

En ce qui concerne les affections douloureuses, plusieurs essais cliniques sur les effets analgésiques des substances cannabinoïdes sont en cours. Il a été démontré que les cannabinoïdes pourraient être envisagés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques. En effet, des études cliniques ont mis en avant des preuves modérées de leur efficacité sur ce type de douleur (104). De plus, il existe des preuves de l'efficacité du cannabis et du nabiximols sur les douleurs neuropathiques chroniques mais pas clairement de preuves de l'efficacité du CBD (105).

Les médicaments à base de cannabis ont été étudiés également pour savoir si une efficacité dans les douleurs musculosquelettiques pouvaient être démontrée. Plusieurs recherches ont été effectués et il n'existe à ce jour aucun essai clinique valide pouvant démontrer l'efficacité de ces molécules sur ces troubles (106).

Concernant les douleurs chroniques articulaires et musculosquelettiques, souvent associées à un syndrome inflammatoire, les médicaments à base de cannabis pourraient présenter un intérêt. En effet, les effets seraient basés sur des effets anti-inflammatoires supposés, puisque les cannabinoïdes auraient des récepteurs impliqués dans le phénomène inflammatoire (107).

En ce qui concerne les douleurs musculosquelettiques et le cannabis, celui-ci n'a pas eu d'effet probants. Pour être plus précis, c'est la molécule de nabilone, médicament cannabinoïde qui a été étudiée, habituellement prescrite pour soulager les nausées et vomissements chimio-induits. Cette molécule n'a montré aucun effet assez remarquable pour être retenue comme significativement efficace pour soulager les douleurs lombalgiques (108).

2. Analyse toxicologique des produits CBD non pharmaceutiques sur internet, dans les boutiques spécialisées « *CBD-shop* », dans les bureaux de tabac et dans les pharmacies d'officines.

2.1. Le déroulé et les principes de l'étude

Une étude datant de décembre 2023 (19), s'est intéressée à l'analyse des produits CBD non pharmaceutiques présents sur le marché en vente libre. L'objectif de cette étude était de mettre en exergue les risques liés à la consommation de ces produits CBD à partir d'une analyse pharmacologique de divers échantillons disponibles sur le marché. L'intérêt a été de confronter, grâce aux données toxicologiques, le contenu réel de ces produits avec le contenu annoncé sur leurs étiquetages.

Il s'agissait d'une étude multicentrique puisque trois centres d'addictovigilance ont participé à l'étude, parmi eux, celui de Lyon, Montpellier et Paris. Aussi, le laboratoire de toxicovigilance de Lille a été également participé dans cette étude pour analyser les échantillons sélectionnés.

Une « *échantillothèque* » avec un nombre significatif de produits a été établie pour la réalisation de l'étude par les différents centres d'addictovigilance.

L'échantillothèque de cette étude a été créée sur la base de 4 sources différentes : les sites de ventes sur internet, les « *CBD shop* », les pharmacies d'officines et les bureaux de tabac. Par la suite, les échantillons ont été transmis au laboratoire de toxicologie de Lille pour une analyse complète de la composition.

L'achat des échantillons a été réfléchi en fonction de la période saisonnière afin de définir si la qualité évoluait en fonction du temps. Les catégories de produits achetés ont été choisies pour leur diversité de teneur en CBD mais aussi par leurs formes. Ainsi, l'échantillothèque comptait des produits sous formes d'herbes, d'huiles, de résine, d'infusion, de compléments alimentaires, de cosmétiques ou encore de produits alimentaires.

Le nombre de produits achetés sur la période de juin à juillet 2022 s'élevait à 120 échantillons, puis les achats sur la période d'avril à mai 2023 était identique. De plus des échantillons d'usagers ont été intégrés dans l'échantillothèque, faisant s'élever le nombre total de produits CBD à analyser à 280.

Provenance de l'échantillon	Nb d'échantillon total =280
Site en ligne sur internet	80
Boutiques de CBD, bureaux de tabac et pharmacies d'officines	160
Drogue des usagers	40

Tableau 6: achats de produits CBD en fonction de la provenance (19).

Concernant l'étude toxicologique réalisée par le centre de Lille, l'évaluation des produits a été quantitative et qualitative.

Les modalités de traitements des échantillons solides ont été définis par la mise en œuvre d'un broyage. Ensuite, ces échantillons ont été plongés dans une solution de méthanol, puis soumis aux ultrasons pendant 10 minutes puis laissés pour infusion pendant 24 heures avant analyses.

Pour l'analyse quantitative des cannabinoïdes, le travail a été réalisé grâce à des techniques de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) à l'aide d'un Xevo TQS (Waters). Par ce biais, les cannabinoïdes ont pu être dosés, avec une limite de quantification fixée à 0,1 %.

Pour l'analyse qualitative des autres composants, elle a été réalisée en parallèle grâce à une technique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution à l'aide d'un Xevo G2-XS-QTOF (Waters). Cette analyse avait pour objectif d'analyser toute autre substance active qui ne serait pas étiquetée dans la composition des échantillons sélectionnés.

2.2. Les résultats obtenus

Plusieurs composés non mentionnés sur l'étiquetage ont été mis en évidence. En effet, parmi 223 échantillons vendus comme étant du « CBD », la présence de néo-cannabinoïdes hémi-synthétiques comme l'HHC et le 4H-CBD ont été mis en évidence dans 4,5 % des échantillons, soit 10 échantillons sur 223. De ce fait, le consommateur est pris au dépourvu et est leurré sur la composition réelle de son produit.

Aucune autre substance psychoactive de types médicaments, drogues ou nouvelles drogues de synthèse n'ont été retrouvés dans l'échantillonnage (109).

Les études réalisées se sont également intéressées aux quantités de THC potentiellement présentes dans les produits présentés comme du CBD. Pour rappel, les produits CBD en vente libre ne peuvent contenir un taux supérieur à 0,3 % de THC. Il ressort que 88 % des produits ont été considérés comme des produits licites puisqu'ils présentaient un taux de THC inférieur à 0,3 %. Cependant, pour 30 échantillons, la teneur en THC retrouvée était supérieure au taux autorisé, avec un maximum retrouvé à 1,83 % de THC, définissant donc les produits comme étant illicites. Cette teneur supérieure aux limites autorisées a principalement été retrouvée dans les produits sous formes d'herbe, de résine, de pollen ou de e-liquide comme le montre la *figure 21 ci-dessous* (109).

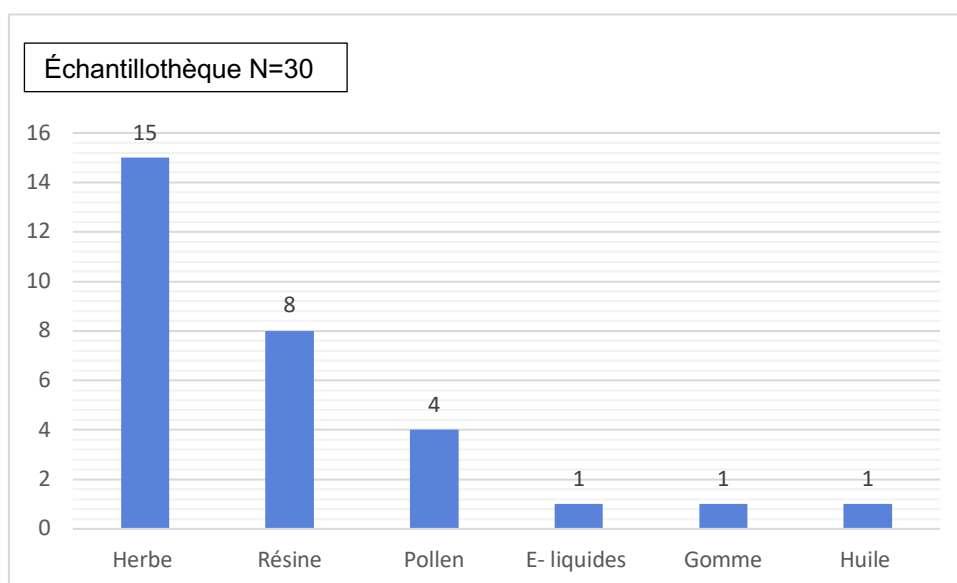


Figure 21 : représentation des échantillons dont la teneur en THC est > à 0,3 % (110).

Au sujet des taux de CBD étudiés et analysés dans l'échantillonnage, un taux médian a été mis en évidence autour de 4,4 %. À savoir que sur 248 échantillons analysés, 83 % d'entre eux se situent dans l'intervalle 0 à 25 % et 7 % ont une teneur en CBD au-dessus de 51 % comme le montre la *figure 22 ci-après* (109).

Nombre d'échantillons selon le taux de CBD (%)

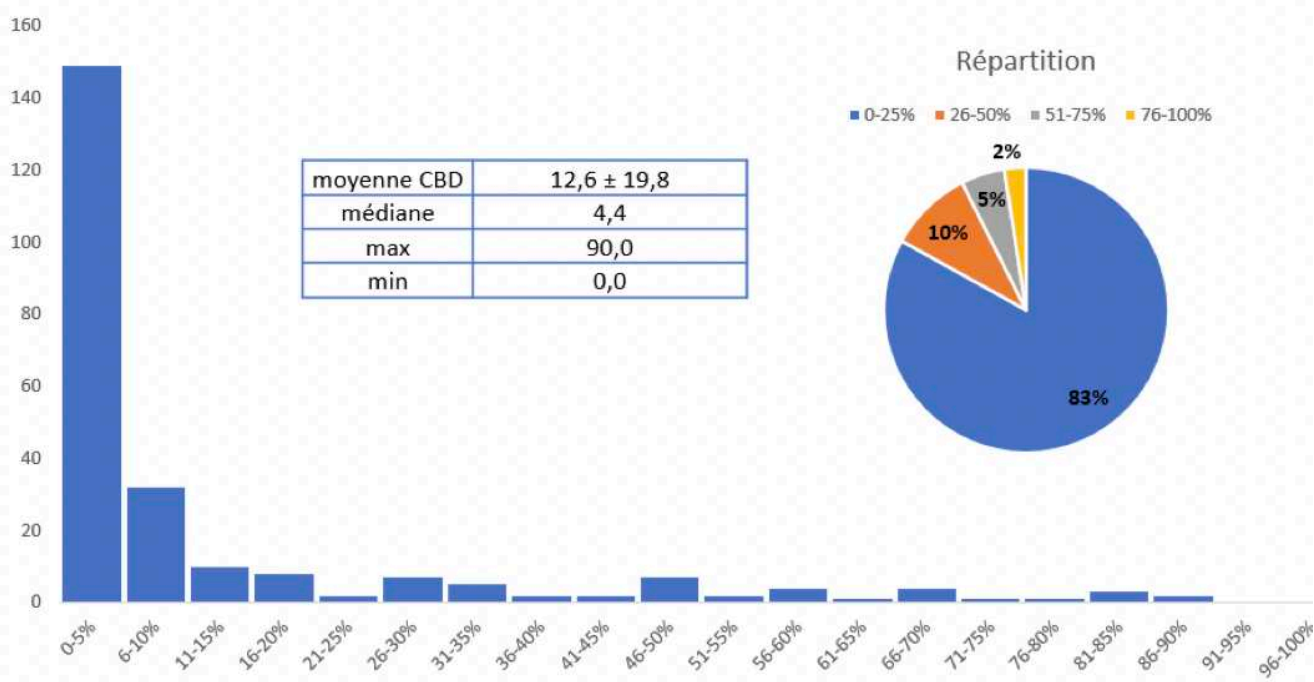


Figure 22 : représentation de la teneur en CBD dans l'échantillonthèque (111).

En conclusion, 83,4 % des échantillons vendus comme du CBD ont une composition attendue en CBD et une teneur en THC inférieure à 0,3 %. Néanmoins, 12,6 % d'entre eux présentent une teneur en THC supérieure à la norme autorisée soit supérieur à 0,3 %. Pour finir, 4 % de l'échantillonthèque contiennent, en plus du CBD, une teneur non négligeable en néo-cannabinoïdes HHC et 4H-CBD. Ces néo-cannabinoïdes sont notamment classés comme stupéfiant, preuve de leur dangerosité (112).

De plus, cette étude des centres d'addictovigilance avec la coopération des laboratoires de toxicovigilance a souhaité analyser des produits achetés à des périodes de l'année différentes. Les périodes d'achats se sont déroulées de juin à octobre 2022 pour la première période et de mars à juin 2023 pour la seconde. L'analyse toxicologique a démontré que la composition des produits étaient différentes à quelque mois d'intervalle. En effet, des variations du taux de CBD de plus de 20 % ont été mise en évidence dans plus de 5 cas sur 6 (109).

Enfin, l'étude s'est penchée sur la cohérence entre l'étiquetage sur produit et sa réelle composition. Dans l'échantillonthèque analysée, les produits ont été estimés en adéquation dans 19 % des échantillons uniquement. De fait, il a été montré que la quantité de CBD n'était pas en concordance avec la composition indiquée sur l'étiquette du produit dans 69 % des cas. En effet, pour 16 échantillons, la teneur en CBD était plus élevée que la teneur attendue et promise par le fabricant (109).

Une seconde analyse, menée par 60 millions de consommateurs, datant de 2021, a permis de mettre en évidence la non-conformité entre la quantité de CBD sur l'étiquetage et les quantités réelle au sein du produit.

Pour cela, 28 produits disponibles sur le marché français en boutique ou sur internet, ont été analysés par un laboratoire par chromatographie liquide et les quantités de THC et de CBD ont été mesurées. Les résultats de cette l'étude montrent que dans plus d'un produit sur deux, les quantités de CBD ne correspondent pas aux quantités affichées sur l'étiquette. En effet, des écarts allant de - 83 % du taux affiché à + 78 % ont été relevés au sein du groupe de produits étudiés.

- 14 produits de l'étude présentaient des teneurs en CBD supérieures à la teneur annoncée sur l'emballage
- 10 d'entre eux présentaient une teneur inférieure à celle affichée
- Les 4 restants n'ont pas permis d'obtenir un résultat exploitable.

Enfin, certains produits ne respectent pas la limite de THC permettant l'autorisation des produits à la mise sur le marché (111).

Pour conclure, ces études mettent en évidence un défaut de qualité certain des produits CBD non pharmaceutiques qui doit nous alerter et nous inciter à alerter les patients sur les risques liés à la consommation de ce type de produits.

2.3. Discussion à propos du danger des messages infondés et des allégations thérapeutiques aux limites de la réglementation.

Le marché autour du CBD et cet engouement grandissant a soulevé de nombreux débats sociétaux. La question de la conformité relative à la consommation s'est révélée au centre du débat.

Une étude datant de 2023 (109), a porté sa recherche sur les préconisations d'usages figurant sur les sites de revente de produits contenant du CBD. Les résultats de cette étude ont permis de montrer que seul 1 site sur 2 prévoit l'emploi de ces produits uniquement chez les personnes majeures. De plus, un tiers seulement des sites internet préconisent que l'utilisation de produits à base de CBD ne se substitue pas à un traitement médical. Aussi, seulement 13 % de ces sites de revente justifieraient d'une analyse toxicologique certifiée de la composition des produits disponibles à la vente. Enfin, seuls 4 % de ces sites présentent sur leurs produits la mention « *ne pas laisser à la portée des enfants* ».

Concernant les allégations thérapeutiques qui, pour rappel, sont strictement interdites par la loi, puisque ces produits ne sont pas des médicaments, il est possible de retrouver sur les sites de vente différents types de vocabulaire sous-entendant l'aide au traitement en passant par la diminution de différents types de symptômes. En effet, d'après les résultats de l'étude, des allégations thérapeutiques relatives aux traitements de diverses maladies comme le psoriasis, les douleurs menstruelles, les convulsions, la maladie de Parkinson ou encore les psychoses voire le cancer ont été citées pour convaincre les consommateurs.

En guise d'exemple, voici différentes phrases pouvant être trouvées sur les sites internet de vente :

- « Propriété anxiolytique et calmante »,
- « Agit comme un anti-inflammatoire naturel »,
- « Traite le psoriasis » ou « est un bon anxiolytique et analgésique »,
- « Propriété anti-convulsivante »,
- « Traite certains cancers et symptômes provoqués par des affections neurologiques ».

La conclusion que l'on peut tirer de cette étude est que beaucoup de sites ne sont pas en accord avec la législation en vigueur. Ceci expose les consommateurs à des risques en raison d'un manque d'informations concrètes et de discours mensongers promettant des « *miracles* » thérapeutiques sans aucune preuve scientifique (109).

3. La plus-value des connaissances et des conseils du pharmacien d'officine face aux idées reçues des patients vis-à-vis du CBD.

Le pharmacien d'officine possède de réelles connaissances botaniques et médicamenteuses. Ces connaissances permettent d'orienter les patients et d'apporter une réponse sécurisée en lien avec leur parcours thérapeutique. L'intérêt premier est de contribuer à une utilisation plus sécuritaire et éclairée de ce type de produits.

Face à l'engouement autour du CBD, la quête de données scientifiques se révèle restreinte et reste difficile. En effet, nous l'avons précisé précédemment, les promesses de probables guérisons ou de rétablissements de symptômes liés à des pathologies chroniques sont omniprésentes sur les sites de ventes de produits à base de CBD. De plus, les produits vendus ne possèdent pas toujours d'analyses détaillées de la composition, contrairement aux produits disponibles en officine qui ont une obligation légale de présenter une marchandise sécurisée pour les patients. Aussi, le pharmacien peut recommander des produits conformes aux normes de sécurité et de qualité dont il connaît l'origine. En effet, les produits disponibles en officines ont une traçabilité particulière, qui est une plus-value pour les consommateurs. Le pharmacien est capable d'informer son patient quant à la provenance des produits,

Le pharmacien possède en outre une formation approfondie en pharmacologie, lui permettant de comprendre et d'interpréter les effets pharmacologiques du CBD ainsi que ses interactions potentielles avec d'autres médicaments. Il a souvent la connaissance de l'intégralité des traitements pris par le patient et du terrain de ce dernier. Ceci est un point crucial puisque le CBD peut interagir avec plusieurs familles thérapeutiques.

De plus, le pharmacien est capable d'aider les patients à identifier si le CBD est pertinent au regard des symptômes évoqués. Bien que plusieurs allégations lui soient attribuées, le CBD ne remplace pas un traitement médical conventionnel.

Le pharmacien d'officine a en sa faveur des outils pour conseiller au mieux les patients comme le dossier pharmaceutique du patient et peut, dans un premier temps, orienter le conseil et déterminer l'intérêt de la prise de CBD en parallèle d'un traitement chronique éventuel.

Pour finir, le pharmacien d'officine est informé quant à la législation en vigueur et la réglementation qui entoure le CBD et ses dérivés. L'expertise du professionnel permet ainsi d'offrir un conseil personnalisé, basé sur des données scientifiques et d'accompagner le patient dans une utilisation sûre et efficace du CBD.

4. Les spécialités disponibles en pharmacie de ville et les conseils associés du pharmacien d'officine

Le cannabidiol a conquis le marché pharmaceutique et se retrouve assez largement en officine à présent. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques se sont emparés de ce marché et proposent divers produits à base de CBD. Parmi eux, les laboratoires Arkopharma, Urgo ou encore Boiron proposent ce type de dispositif.

Voici quelques-uns de ces produits par laboratoire, cette liste est non exhaustive :

- Laboratoire Arkopharma :

- *Arkorelax*[®] :

Ce produit dosé à 5 mg de CBD pour un comprimé, contient également de la mélisse à 20 mg pour un comprimé. Ce dispositif promet de réduire le stress, les tensions et l'irritabilité chez l'adulte. Il se présente sous forme de doses sublinguales à prendre en fonction du stress ressenti. La posologie est de 2 comprimés par prise et dose maximale est de 8 comprimés par jour. Parmi les précautions d'emploi figurant sur le packaging, figurent les mentions « ne pas dépasser 50 mg de CBD par jour » et « déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement » (113).



Figure 23 : Arkorelax[®] CBD Flexi-doses (113).

- *Arkorelax Cannabis Sativa*[®] :

Ce produit est à base d'huile de graines de Chanvre, dosé à 100 mg d'huile de graine de Chanvre pour deux comprimés. Il promet des effets anti-stress, de détente et d'apaisement pour favoriser le sommeil. La posologie conseillée est de 2 à 3 comprimés par jour en fonction de la période de stress. (114).

Cependant, ce produit est un bel exemple de marketing basé sur la représentation liée au CBD, puisque l'huile de graine de Chanvre ne contient ni CBD ni THC.



Figure 24 : *Arkorelax*[®] *Cannabis Sativa* (114).

- *Chondro-Aid*[®] *Flash Crème ou Roll-on*:

Ce produit à base de CBD, d'Arnica, de Gaulthérie et de Boswellia promet des propriétés apaisantes grâce à son effet fraîcheur. Il est dosé à 175 mg de CBD par tube et est à utiliser deux à trois fois par jour (115).



Figure 25 : *Chondro-Aid*[®] *Flash crème* (115).

- *Arkogélules® Cannabis Sativa:*

Ce produit présenté comme « *hautement concentré* » en actifs d'huile de graine de Chanvre, obtenu par pression à froid. Une gélule renferme 500 mg d'huile de chanvre. La posologie est d'une gélule par jour (116). Ici aussi, le produit ne contient pas de CBD ou de THC mais utilise le marketing autour du CBD.



Figure 26 : Arkogélules® Cannabis Sativa (116).

• Laboratoire Urgo :

- *Urgo Crème CBD+® :*

Cette crème promet une « *sensation agréable, avec un effet frais immédiat et chauffant longue durée.* » Elle est destinée à être utilisée deux à trois fois par jour pour soulager des gênes articulaires ou musculaires, Cependant, lorsque l'on regarde de plus près la liste des ingrédients, le cannabidiol figure en huitième position seulement. La quantité de principe actif mis en avant par le marketing de ce produit est donc critiquable (117).



Figure 27 : Crème URGO CBD+® (117).

- Laboratoire Boiron :

- *Gel crème-Assoupli et apaise-CBD by Boiron® :*

Ce gel « aide à retrouver de la souplesse et du confort » au niveau articulaire, il permet d'apaiser les tensions. Il est à utiliser deux à trois fois par jour en fonction des douleurs. Ce produit est formulé avec 100 mg de CBD pour le tube de 40 g et avec 300 mg pour le tube de 120 g (118).



Figure 28 : Gel crème- Assoupli et apaise- CBD by Boiron® (118).

- *Gel-Répare et relaxe-CBD by Boiron® :*

Ce gel contribue à relaxer les tensions musculaires à l'aide de sa bille massante. Il est à utiliser deux à trois fois par jour. Il est formulé à 45 g de CBD pour le tube de 45 g et de 70 mg pour le tube de 70 g (119).



Figure 29 : Gel-Répare et relaxe-CBD by Boiron® (119).

- Huiles Pures-CBD by Boiron®:

Les huiles au CBD sont pures à 99 %, elles sont dosées à 10 %, 15 % ou 20 %. La posologie de ces huiles est de 3 gouttes le matin et de 2 soir le soir à déposer sous la langue (120).

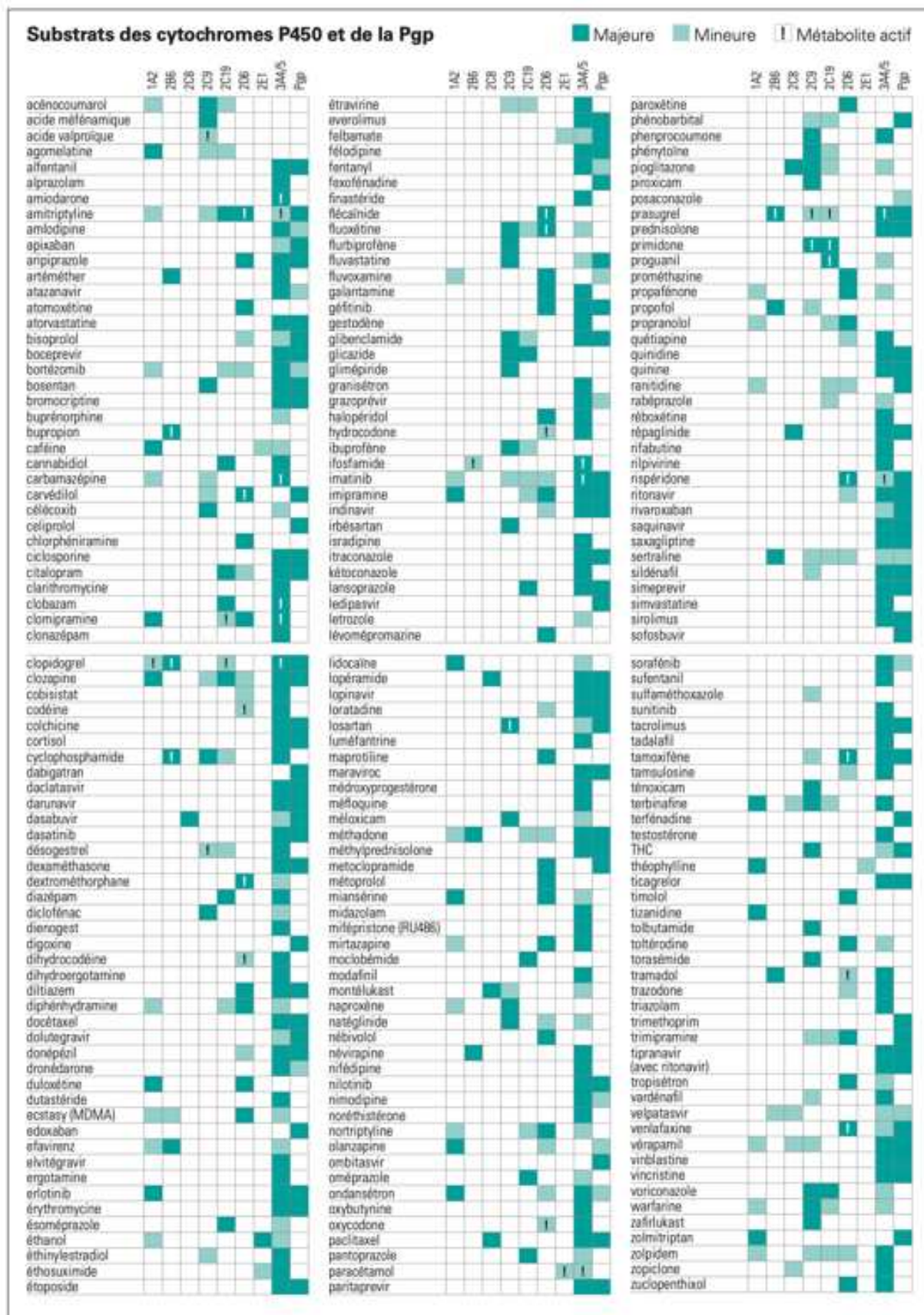


Figure 30: Huiles Pures-CBD by Boiron® (120).

D'autres laboratoires comme Granions ou Cooper proposent aussi des produits à base de CBD.

ANNEXE I

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp)



Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

Inhibiteur puissant Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erlotinib											netéglinide									
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											néfinavir									
atazanavir										éthinyloestradiol											niédipine									
boceprevir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norflouxacin									
célécoxib										fécalinide											oméprazole									
chardon marie (silybinine)										fluconazole											oxcarbazépine									
chloroquine										fluoxétine											paritaprevir									
chlorpromazine										fluvastatine											paroxétine									
ciclosporine										fluvoxamine											posaconazole									
cimétidine										géliténib											prasugrel									
ciprofloxacine										gemfibrozil											prométhazine									
citalopram										gestodène											propafénone									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quétiapine									
clobazam										grazoprevir											quinidine									
clomipramine										halopéridol											réglisse									
clopidogrel										imatinib											rilpivirine									
cobisistat										indinavir											risperidone									
curcuma										irbésartan											ritonavir									
dactaravir										isoniazide											roxithromycine									
darunavir										itraconazole											sagivavir									
dasabuvir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											simeprevir									
delavirdine										ledipasvir											sorafénib									
désogestrel										lévomépromazine											sulfaméthoxazole									
diltiazem										lopinavir											terbinafine									
diphényhydramine										losartan											tiranavir									
dipyridamole										luméfantine											(avec ritonavir)									
disulfirame										méthadone											topiramate									
doxycycline										métoclopramide											triméthoprim									
dronédarone										métronidazole											velpatasvir									
duloxétine										miconazole											venlafaxine									
ecstasy										moclobémide											vérapamil									
efavirenz										modafinil											voriconazole									

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

Inducteur puissant Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											primidone									
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine									
efavirenz										métamizole											rifampicine									
éltidgravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine											vinblastine									
felbamate										oméprazole																				
ifosfamide										oxcarbazépine																				

Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9 ; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6 ; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (I signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré ; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

Conclusion

Le cannabidiol (CBD) suscite un intérêt croissant, tant pour ses propriétés thérapeutiques potentielles que pour son accessibilité. Pourtant, l'augmentation de sa consommation soulève des questions importantes, en particulier quant aux interactions médicamenteuses potentielles, à la sécurité d'emploi et à l'encadrement de son utilisation. Cette thèse a mis en lumière les enjeux, en insistant sur la nécessité de bien comprendre les effets du CBD et son potentiel à interagir avec les différents médicaments, notamment ceux métabolisés par le cytochrome P450.

En effet, les risques d'interactions démontrés pour des doses plus ou moins élevées de CBD incitent à la prudence y compris à des doses plus faibles.

En effet, il n'est pas exclu lors d'association avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite, que les produits non médicamenteux à base de CBD puissent modifier leur exposition et entraîner ainsi des effets indésirables ou altérer leur efficacité. En outre, il faut garder en tête que les patients sont libres d'augmenter les doses sans encadrement et que les posologies de ces produits ne sont pas clairement identifiées contrairement aux médicaments.

De plus, la croissance rapide du marché du CBD soulève de nombreuses préoccupations en matière de réglementation, notamment concernant le contenu et la qualité des produits parfois médiocre et sans concordance avec l'étiquetage proposé.

Entre promotions illégales vis-à-vis des effets du CBD et vertus parfois surestimées par des campagnes de marketing des laboratoires, le CBD se retrouve au centre d'un marché où bienfaits supposés et bénéfices financiers espérés s'entremêlent.

Ainsi, le rôle du pharmacien s'avère essentiel. Sa position en tant que professionnel de santé de proximité lui permet d'informer les patients sur les précautions d'emploi vis-à-vis du CBD, de détecter d'éventuelles contre-indications et d'assurer une surveillance adéquate. De plus, son expertise en pharmacologie et en gestion des interactions médicamenteuses fait de lui un acteur clé dans la prévention des risques liés à l'usage du CBD en automédication auprès du patient.

À l'avenir, il est crucial que des recherches supplémentaires soient menées pour mieux comprendre les effets du CBD sur le métabolisme des médicaments afin de déterminer des recommandations précises à son usage et d'évaluer ses effets au long cours. En parallèle, les pharmaciens doivent être formés et sensibilisés aux enjeux de la consommation de CBD afin d'adopter une attitude proactive et informée vis à vis des patients.

En conclusion, à l'exception de l'épilepsie pour lequel le CBD a montré un intérêt thérapeutique, pour les autres situations, aucun essai clinique robuste n'a pu être identifié et aucune donnée de sécurité au long cours n'a été démontrée. À ce jour, la prudence reste donc de mise quant à l'utilisation des produits non médicamenteux à base de CBD.

Bibliographie

1. United Nations Office on Drugs and Crime, éditeur. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products: manual for use by national drug analysis laboratories. Rev. and updated. New York: United Nations; 2009. 1 p.
2. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2010 [cité 17 avr 2023]. p. 28-44. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782130584599-p-28.htm>
3. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences. 1 janv 2004;20(1):45-53.
4. Sauramps Medical [Internet]. [cité 17 avr 2023]. LE PETIT LIVRE DU CANNABIS MEDICAL. Disponible sur: <https://www.livres-medicaux.com/phytotherapie-aromatherapie/24418-petit-livre-du-cannabis-medical.html>
5. Question écrite n° 9279 [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/questions/QANR5L15QE9279>
6. Reda MR. relative à la réglementation et à l'impact des différents usages du cannabis.
7. 010012355.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers08-01/010012355.pdf
8. Plantes et botanique [Internet]. Plantes et botanique; 2020 [cité 14 oct 2024]. Plantes et botanique : Famille des Cannabaceae. Disponible sur: <https://www.plantes-botanique.org/>
9. L'anatomie du cannabis, les parties importantes d'une plante [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.dinafem.org/fr/blog/cannabis-parties-importantes-plante/>
10. Cannabis: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr
11. Sholler DJ, Moran MB, Dolan SB, Borodovsky JT, Alonso F, Vandrey R, et al. Use Patterns, Beliefs, Experiences, and Behavioral Economic Demand of Indica and Sativa Cannabis: A Cross-Sectional Survey of Cannabis Users. Exp Clin Psychopharmacol. 15 avr 2021;30(5):575.
12. Laaboudi FZ, Rejdali M, Amhamdi H, Salhi A, Elyoussfi A, Ahari M. In the weeds: A comprehensive review of cannabis; its chemical complexity, biosynthesis, and healing abilities. Toxicol Rep. 29 juin 2024;13:101685.
13. Sécurité routière, EPI & prévention sanitaire | Conseils prévention Drivecase [Internet]. 2021 [cité 14 janv 2024]. Quelle différence entre THC et CBD ? Disponible sur: <https://www.drivecase.fr/conseils-prevention/prevention-stupefiants/difference-thc-cbd/>
14. Différences entre le CBD (cannabidiol) et le THC [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cycledekrebs.fr/cbd-cannabidiol-thc/>
15. Shoyama Y. Comprehensive review of cannabis including cannabinoid brain function. Med Res Arch [Internet]. 2023 [cité 14 oct 2024];11(12). Disponible sur: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/4876>
16. ResearchGate [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Figure 10. Reaction mechanism of tetrahydrocannabinolic acid (THCA)... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Reaction-mechanism-of-tetrahydrocannabinolic-acid-THCA-synthase-and-cannabidiolic-acid_fig4_353332181
17. Cannabis : que dit la loi ? | Fil santé jeunes [Internet]. 2022 [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.filsantejeunes.com/cannabis-que-dit-la-loi-17479>
18. Comment est encadrée la vente de CBD (cannabidiol) ? [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/cedef/CBD-cannabidiol-reglementation>
19. Le CBD | MILDECA [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>

20. Provence d'Antan [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Tisane anti stress bio - Romon Nature. Disponible sur: <https://provence-dantan.fr/fr/infusions-bien-etre-bio/841-tisane-stress-bio-20-sachets-3388742801602.html>
21. Growshop [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Chocolat noir - CBD 200mg - 30g - Maison Wagram. Disponible sur: <https://www.growshops.fr/fr/chocolat-cbd-/43951-maison-wagram-cbd-chocolat-noir-maison-wagram-3663701020806.html>
22. Green Vallée [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Bonbons au CBD – 25 mg. Disponible sur: <https://greenvallee.fr/products/bonbons-au-cbd-25mg>
23. MajorSmoker [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Bonbon CBD | Chewing Gum CBD. Disponible sur: <https://majorsmoker.com/produit/cbd/bonbon-au-cbd/bonbon-cbd-chewing-gum-cbd/>
24. support@cbd.fr. CBD.fr. [cité 3 oct 2024]. Crème anti-âge au CBD - Kanolia. Disponible sur: <https://www.cbd.fr/creme-cbd/676-creme-anti-age-au-cbd-kanolia>
25. Vapoteuse CBD : Cigarette électronique pour CBD - Marie Jeanne CBD [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://mariejeanne-cbd.com/fr/28-vape-pen-cbd>
26. d'État LC. Conseil d'État. 2022 [cité 14 oct 2024]. CBD : Annulation de l'arrêté interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/actualites/cbd-annulation-de-l-arrete-interdisant-la-vente-des-fleurs-et-feuilles-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes>
27. le-cbd [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
28. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0362905.htm>
29. VIDAL [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html>
30. admin. GW Pharmaceuticals obtains Swiss approval for Sativex [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2013 [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/uncategorized/newsgw-pharmaceuticals-obtains-swiss-approval-for-sativex-4139633/>
31. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Epidyolex, premier médicament à base de cannabidiol remboursé en France. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/epidyolex-premier-medicament-base-de-cannabidiol-rembourse-en-france>
32. Fiche info - EPIDYOLEX 100 mg/mL, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=61680130#>
33. Meddispar - 3400930187968 - EPIDYOLEX [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/\(type\)/name/\(value\)/epidyolex/\(cip\)/3400930187968#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/(type)/name/(value)/epidyolex/(cip)/3400930187968#nav-buttons)
34. VIDAL [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Clobazam : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clobazam-1009.html>
35. VIDAL [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
36. 20220304-aac-put-marinol.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/04/20220304-aac-put-marinol.pdf>
37. ANSM [Internet]. [cité 3 mars 2024]. ATU/RTU - Dronabinol. Disponible sur:

- <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dronabinol-usp>
38. VIDAL [Internet]. [cité 16 nov 2024]. MARINOL Sp - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/marinol-sp-42849.html>
39. Sénat [Internet]. 2023 [cité 3 mars 2024]. La dépénalisation de la consommation de cannabis. Disponible sur: <https://www.senat.fr/lc/lc238/lc238.html>
40. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
41. Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine.
42. CNOP [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD). Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-cbd>
43. Le Figaro [Internet]. 2023 [cité 17 oct 2024]. Franchises: le marché du CBD en pleine éclosion. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/entrepreneur/le-marche-du-cbd-en-pleine-eclosion-20230316>
44. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 30 août 2024]. Les produits du tabac et produits connexes. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-du-tabac-et-produits-connexes>
45. PROGRAMME-CBD.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.formationburalistes.fr/wp-content/uploads/2023/07/PROGRAMME-CBD.pdf>
46. ANSM [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
47. CNOP [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-foires-aux-questions/experimentation-du-cannabis-medical>
48. Le cannabis thérapeutique : l'expérimentation est prolongée d'un an [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16479>
49. ANSM [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Dossier thématique - Mise en place de l'expérimentation du cann. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
50. 20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>
51. ANSM [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Actualité - Cannabis médical : point d'étape sur la dernière année de l'expérimentation et l'arrivée de médicaments à base de cannabis. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-medical-point-detape-sur-la-derniere-annee-de-lexperimentation-et-larrivee-de-medicaments-a-base-de-cannabis>
52. Naudon AS, Barroyer P. Cannabis médical, bilan d'étape de l'expérimentation française. Actual Pharm. 1 avr 2022;61(615):43-5.
53. <https://bioactif.eu/> [Internet]. 2019 [cité 7 mars 2024]. Biodisponibilité du CBD (cannabidiol). Disponible sur: <https://bioactif.eu/biodisponibilite-du-cbd-le-point-cle/>
54. Que nous dit la science des addictions ? | MILDECA [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
55. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. Douleurs Éval - Diagn - Trait. 1 avr 2021;22(2):53-67.
56. MAAD DIGITAL [Internet]. 2021 [cité 14 janv 2024]. Neurotransmetteurs et

- substances psychoactives 6 : Endocannabinoïdes. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-6-endocannabinoïdes>
57. Plancarte-Sánchez R, Mansilla A, De los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Therapeutic applications based on cannabinoids action. *Gac Médica México* [Internet]. 2019 [cité 19 sept 2024];155(3). Disponible sur: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=310
 58. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. déc 2020;8(6):e00682.
 59. Rapport3_denquête_Cannabis_médical_VF_AV_PV juin 2023.pdf.
 60. Persico L. Cannabidiol: évolution et révolution de l'utilisation d'une molécule naturelle à visée thérapeutique?
 61. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. août 2005;30(8):1037-43.
 62. bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_no_13_janvier_2020.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_no_13_janvier_2020.pdf
 63. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2022 [cité 30 août 2024]. L'hippocampe du cerveau : quel rôle pour la mémoire ? Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/sante-mentale/memoire?doc=hippocampe-cerveau-role-memoire>
 64. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, et al. Nonpsychoactive plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*. 19 nov 2014;5(11):1131-41.
 65. epidyolex-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
 66. PharmGKB [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Pathway PA166227081. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166227081>
 67. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. sept 2022;77(5):585-90.
 68. Bodeau S, Mernissi T, Andre C, Bennis Y, Gaulier JM, Gras V, et al. Surdosage pédiatrique en N-desméthylclobazam en raison d'une interaction avec le cannabidiol. *Toxicol Anal Clin*. 1 sept 2021;33(3, Supplément):S30.
 69. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, the UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. sept 2017;58(9):1586-92.
 70. Résumé des caractéristiques du produit - VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69386390&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
 71. *Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
 72. Résumé des caractéristiques du produit - PROGRAF 1 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61217812&typedoc=R>
 73. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies*. sept 2022;77(5):585-90.

74. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant.* oct 2019;19(10):2944-8.
75. Résumé des caractéristiques du produit - EVEROLIMUS VIATRIS 2,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66873927&typedoc=R#RcpIndicTherap>
76. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/charente/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation>
77. Jaeger W, Benet LZ, Bornheim LM. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica.* 1 janv 1996;26(3):275-84.
78. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63245753&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
79. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2018;9:10-1.
80. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
81. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 1 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67296909&typedoc=R>
82. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies.* sept 2022;77(5):585-90.
83. VIDAL [Internet]. [cité 28 août 2024]. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
84. Authier N. Le petit livre du CBD. Illustrated édition. Paris: First; 2022. 160 p.
85. Great & Green [Internet]. [cité 28 août 2024]. Meilleure décarboxylation du CBD - Extraction au CO2. Disponible sur: <https://www.greatandgreen.fr/decarboxylation-extraction-co2/>
86. Les procédés des fluides supercritiques [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://innovation-fluides-supercritiques.com/fr/les-fluides-supercritiques/procedes/>
87. UP400St-H22L2D-agitator-cannabis.jpg 763 × 1 000 pixels [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hielscher.com/wp-content/uploads/UP400St-H22L2D-agitator-cannabis.jpg>
88. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2013;27(3):312-6.
89. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res.* 18 févr 2021;3(1):5.

90. actionsaddictions. Addict Aide - Le village des addictions. 2022 [cité 30 août 2024]. Les thérapies cannabinoïdes dans la gestion des troubles du sommeil : une revue systématique des études précliniques et cliniques. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/les-therapies-cannabinoïdes-dans-la-gestion-des-troubles-du-sommeil-une-revue-systematique-des-etudes-precliniques-et-cliniques/>
91. Bot LL. Le Cannabidiol est-il un anti-stress ? Étude du potentiel thérapeutique anxiolytique du Cannabidiol dans les troubles liés à l'anxiété et à des facteurs de stress. Revue de la littérature. 5 oct 2021;155.
92. Gastaldi G. Dysfonction métabolique et stress chronique : un nouveau regard sur la pandémie de «diabésité» ? Rev Med Suisse. 3 juin 2009;206(22):1273-7.
93. Stress [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/stress>
94. Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Gryczka K, Kurant D, Szambelan M, et al. The Use of Cannabidiol in Metabolic Syndrome—An Opportunity to Improve the Patient's Health or Much Ado about Nothing? J Clin Med. 11 juill 2023;12(14):4620.
95. Julien. CBD Blog. 2024 [cité 3 sept 2024]. 🌿 L'huile de CBD solution parfaite contre l'anxiété ? - CBD.fr 🌿. Disponible sur: <https://www.cbd.fr/blog/lhuile-de-cbd-aide-t-elle-votre-anxiete/>
96. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. févr 2004;29(2):417-26.
97. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. J Altern Complement Med N Y N. avr 2019;25(4):392-7.
98. 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.
99. Le CBD, des vertus thérapeutiques miracles, vraiment ? [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/canal-detox/le-cbd-des-vertus-therapeutiques-miracles-vraiment/>
100. Livre_Blanc_Douleur_Chronique_AFVD_FIBROMYALGIE_FRANCE_env_270415.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_Blanc_Douleur_Chronique_AFVD_FIBROMYALGIE_FRANCE_env_270415.pdf
101. VIDAL [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Quels médicaments contre la douleur ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicaments.html>
102. Leas EC, Hendrickson EM, Nobles AL, Todd R, Smith DM, Dredze M, et al. Self-reported Cannabidiol (CBD) Use for Conditions With Proven Therapies. JAMA Netw Open. 1 oct 2020;3(10):e2020977.
103. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatol Oxf Engl. janv 2006;45(1):50-2.
104. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. Curr Pain Headache Rep. 1 févr 2018;22(1):8.
105. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. Eur J Pain Lond Engl. mars 2018;22(3):455-70.
106. Perrot S, Trouvin AP. Le cannabis dans les douleurs musculosquelettiques et

articulaires : des preuves sont nécessaires. Rev Rhum. 1 mai 2019;86(3):215-8.

107. Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. Curr Clin Pharmacol. 2016;11(2):110-7.

108. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. Schmerz Berl Ger. févr 2016;30(1):47-61.

109. Chevallier C. Cannabidiol : analyse de produits « CBD non pharmaceutiques » disponibles sur le marché en France.

110. Chevallier C. Cannabidiol : analyse de produits « CBD non pharmaceutiques » disponibles sur le marché en France.

111. 60M-consommateurs-janvier-2021-produits-au-cannabidiol-il-faut-sortir-du-flou.pdf.

112. ANSM [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Actualité - L'ANSM inscrit de nouveaux cannabinoïdes sur la liste des stupéfiants. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-inscrit-de-nouveaux-cannabinoïdes-sur-la-liste-des-stupefiants>

113. Arkopharma [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Arkorelax® CBD Flexi-Doses. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cbd-flexi-doses>

114. Arkopharma [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Arkorelax® Cannabis sativa. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cannabis-sativa>

115. Arkopharma [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Chondro-Aid® Flash Crème. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/chondro-aid-flash-creme>

116. Arkopharma [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Arkogélules® Cannabis sativa. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-cannabis-sativa>

117. Crème CBD+ : Hydratation et effet 2 en 1 : Frais et chaud [Internet]. URGO. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://urgo.fr/urgo-creme-cbd/>

118. Gel crème CBD by Boiron® : Assouplit & apaise les articulations | Boiron [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-produits-cbd/cbd-gel-creme-articulations>

119. Gel CBD by Boiron® - Réduit les tensions et relaxe les muscles | Boiron [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-produits-cbd/cbd-gel-muscles>

120. Huiles Pures CBD by Boiron® : Apaise au quotidien | Boiron [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-produits-cbd/huiles-pures-cbd>

SERMENT DE GALIEN



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience
et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de 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.

Titre : Cannabidiol (CBD) : entre intérêt thérapeutique, risques à la consommation, interactions médicamenteuses et sensibilisation des patients à l'officine

Résumé de la thèse :

Le cannabidiol (CBD) extrait de la plante de cannabis, *Cannabis sativa*, suscite un intérêt croissant depuis ces dernières années auprès du grand public. Le CBD est souvent utilisé en automédication par les patients pour soulager divers maux tels que des douleurs chroniques, des troubles du sommeil ou encore pour apaiser un stress passager.

Cette thèse aborde le CBD sur le plan de sa réglementation, de sa disponibilité en dehors des circuits pharmaceutiques et des dangers qui en découlent.

Elle porte également une attention particulière à la pharmacologie et les risques d'interactions médicamenteuses liés à la prise de CBD. Elle met notamment en évidence l'importance d'une surveillance clinique rigoureuse pour les patients qui consomment du CBD en parallèle à d'autres traitements en particulier les anticoagulants, les anticonvulsivants ou encore des médicaments immunosuppresseurs.

Ce travail pose également la question du peu de données cliniques robustes disponibles à ce jour pour recommander l'usage du CBD dans les situations d'anxiété, de douleurs, de stress ou d'insomnies.

Il discute aussi de la qualité des produits disponibles sur le marché, de leur réglementation et du marketing qui gravite autour de ces composés à la mode.

Enfin, cette thèse s'attache à montrer la place du pharmacien et son rôle dans l'accompagnement des patients à l'officine pour sensibiliser et porter une attention particulière aux risques liés à la consommation de produits à base de CBD.

Mots clés : Cannabidiol (CBD) – interactions médicamenteuses – traitements chroniques – vigilance – pharmacien.