

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 64

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Mathilde Marie LEBEL

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MERCREDI 6 SEPTEMBRE 2023

**FORMULATIONS TOPIQUES DE CANNABIDIOL POUR L'AMELIORATION DE LA
BIODISPONIBILITE CUTANEE**

JURY

Président : Madame BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Docteur en pharmacie, Professeur de Pharmacognosie et enseignant-chercheur à l'Université de Pharmacie de Tours (37)

Membres :

Madame MUNNIER Émilie, Docteur en Pharmacie, Professeur de Pharmacie Galénique et enseignant-chercheur à l'Université de Pharmacie de Tours (37)

Monsieur DE OLIVEIRA Jordan, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Carcassonne (11)

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Émilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN**

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTE PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
---------------	---------------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
---------------------------------	----------------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 ;

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

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 ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/09/2023

*L'étudiante
Mme LEBEL Mathilde*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

Je souhaiterais sincèrement remercier Madame MUNNIER Émilie, Professeur en Pharmacie galénique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours (37), et Madame BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Professeur de Pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours (37), pour leur investissement et leur accompagnement tout au long de la rédaction de cette thèse.

Merci à l'ensemble du corps enseignant et du personnel de l'Université François Rabelais des Sciences Pharmaceutiques de Tours (37), pour leur accompagnement et la formation procurée tout au long de ces années d'études.

Je tenais aussi à remercier Madame BOLZINGER Marie-Alexandrine, responsable du Master 2 Cosmétologie industrielle, et toute l'équipe pédagogique du Master 2 Cosmétologie industrielle de l'Institut de pharmacie industrielle de Lyon (69), pour leur accompagnement et leur bienveillance tout au long de cette année de Master.

J'adresse toute ma gratitude à Monsieur DE OLIVEIRA Jordan, Pharmacien et directeur au sein du laboratoire SOLAROMA à Carcassonne (11), qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse industrielle. Je voulais aussi le remercier pour sa confiance et sa disponibilité.

Je tiens également à témoigner ma reconnaissance et ma sympathie à Madame GARCIA Caroline, qui m'a accompagnée et soutenue tout au long de mon alternance au sein du laboratoire SOLAROMA.

J'adresse mes remerciements à Monsieur DAUTREY Sébastien, responsable de la boutique Natural CBD à Carcassonne, pour son expertise précieuse qui m'a été utile pour répondre à mes interrogations sur les formes de commercialisation et d'obtention du cannabidiol.

Merci aussi à l'ensemble de l'équipe contrôle qualité de l'entreprise SENSIENT BEAUTY à Saint Ouen l'Aumône (95) pour leurs nombreux encouragements et soutien, je souhaiterais plus particulièrement remercier Mesdames RIVIERE Julie et MARLIANGEAS Carole pour leur confiance, leur flexibilité et leur grande gentillesse lors de mon accompagnement dans la rédaction de ce manuscrit.

Enfin je souhaiterais remercier mes collègues de promotion et amis Camille, Baptiste, Lucas, Philippe, Arnaud, Florian, Perrine et Antoine, pour ces années passées à vos côtés et les nombreuses aventures partagées. Merci plus particulièrement à toi, Antoine pour ta disponibilité et ton aide amicale sans faille toute au long de ces années, et qui m'a permis d'aller au bout de cette rédaction et de me construire de jour en jour.

Je remercie chaleureusement toute ma famille pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de la rédaction de cette thèse, plus particulièrement mes parents pour m'avoir redonné l'envie d'écrire lorsque la motivation me manquait. Je ne serai pas la personne que je suis devenue aujourd'hui sans vous, sans les valeurs que vous m'avez inculquées.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	8
PREAMBULE	11
1. GENERALITES SUR LE CHANVRE ET SES CANNABINOÏDES	14
1.1. Caractéristiques botaniques	15
1.2. Caractéristiques structurales et chimiques	17
1.2.1. L'acide tétrahydrocannabinolique : précurseur du Delta9-THC.....	18
1.2.2. L'acide cannabidiolique : précurseur du CBD.....	20
1.3. Les différentes formes de cannabidiol disponibles sur le marché.....	23
2. LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE	25
2.1. Les récepteurs du système endocannabinoïde.....	26
2.1.1. Récepteurs couplés aux protéines G et protéines G.....	27
2.1.2. CB1	29
2.1.3. CB2	32
2.2. Mécanisme d'action des endocannabinoïdes et des phytocannabinoïdes.....	32
2.3. Système endocannabinoïde cutané	34
3. PROCESSUS D'OBTENTION DU CANNABIDIOL	36
3.1. Extraction par un fluide supercritique (SFE)	36
3.2. Extraction par un solvant	37
1. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET FACTEURS DE VARIABILITE D'ABSORPTION.....	41
1.2. La peau : Fonction barrière.....	41
1.2.1. L'épiderme	41
1.2.2. Le derme	43
1.2.3. L'hypoderme	44
1.3. Facteurs de variabilités d'absorption à travers les couches de la peau	44
1.3.1. Facteurs de variabilité liés au produit	44
1.3.2. Facteurs de variabilité liés au patient	45
1.3.3. Facteurs de variabilité liés à l'application	47
2. LE CANNABIDIOL DANS L'INDUSTRIE DERMO-COSMETIQUE	49
2.2. Législation.....	50
2.3. Rôle potentiel de la molécule de cannabidiol dans les pathologies et désordres cutanés	52
2.3.1. Inflammation.....	52

2.3.2.	Psoriasis	54
2.3.3.	Dermatite atopique et xéroses cutanées.....	55
2.3.4.	Acné	56
2.3.5.	Autres allégations	58
2.3.5.1.	Croissance capillaire.....	59
2.3.5.2.	Anti-âge.....	59
2.3.5.3.	Cicatrisation	59
3.	LES INNOVATIONS GALENIQUES DANS LA FORMULATION DES TOPIQUES A BASE DE CBD	61
3.1.	Optimisation des formes galéniques classiques	62
3.1.1.	Utilisation de promoteurs de pénétration cutanée	62
3.1.2.	Optimisation des formes émulsionnées	65
3.2.	Encapsulation du CBD dans des nanosystèmes	69
3.2.1.	Liposomes et autres systèmes vésiculaires.....	69
3.2.2.	Nanoparticules	73
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURES DES PRINCIPAUX PHYTOCANNABINOÏDES (5).....	14
FIGURE 2 : VOIE DE BIOSYNTHESE DES PHYTOCANNABINOÏDES A PARTIR DE L'ACIDE CANNABIGEROLIQUE(6) ..	15
FIGURE 3: PLANT DE CANNABIS SATIVA L. (8)	16
FIGURE 4: TRICHROMES GLANDULAIRE D'UN PLANT DE CANNABIS SATIVA L.(9)	16
FIGURE 5: VOIE DE BIOSYNTHESE DES CANNABINOÏDES (11).....	18
FIGURE 6: DECARBOXYLATION DU THCA EN DELTA9-THC A LA SUITE D'UNE ACTION DE CHAUFFAGE (10).....	19
FIGURE 7 : MOLECULE D'ACIDE TETRAHYDROCANNABINOLIQUE (THCA) (12).....	19
FIGURE 8 : DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL (DELTA9-THC) (13)	20
FIGURE 9 : DECARBOXYLATION DU CBDA EN CBD A LA SUITE D'UNE ACTION DE CHAUFFAGE (10).....	20
FIGURE 10 : MOLECULE D'ACIDE CANNABIDIOLIQUE (14).....	21
FIGURE 11 : MOLECULE DE CANNABIDIOL (15).....	21
FIGURE 12 : OBTENTION DES MOLECULES DE CBD ET DELTA9-THC (5)	22
FIGURE 13 : MOLECULE DE 2-ARACHIDONYL GLYCEROL (24)	26
FIGURE 14 : MOLECULE DE N-ARACHIDONOYL-ETHANOLAMINE (25).....	26
FIGURE 15 : ILLUSTRATION DES LOCALISATIONS DES RECEPTEURS CB1 ET CB2 DANS LE CORPS HUMAIN (28) ..	27
FIGURE 16 : SCHEMA DE L'ACTIVATION D'UN RECEPTEUR COUPLE AUX PROTEINES G (27).....	28
FIGURE 17: VOIES D'ACTIVATION DU RECEPTEUR CB1	31
FIGURE 18 : MODULATION DU SEC PAR LES ENDOCANNABINOÏDES ET LES PHYTOCANNABINOÏDES (26).....	33
FIGURE 19: REPARTITION DES RECEPTEURS AU CANNABINOÏDES DANS L'EPIDERME CUTANE (26).....	34
FIGURE 20: SCHEMA DE L'ETAT SUPERCRITIQUE (32).....	36
FIGURE 21: SCHEMA D'UN EXTRACTEUR CRITIQUE (32).....	37
FIGURE 22: PROCEDE GENERAL D'EXTRACTION DE PLANTES (32).....	38
FIGURE 23: LES DIFFERENTES COUCHES DE LA PEAU (38)	41
FIGURE 24: LES COUCHES DE L'EPIDERME (42).....	43
FIGURE 25: PASSAGE DES SUBSTANCES ACTIVES A TRAVERS LES COUCHES DE LA PEAU EN FONCTION DES VEHICULES (37).....	45
FIGURE 26 : VARIABILITE D'ABSORPTION DE L'ESTRADIOL ET DE L'HYDROCORTISONE EN FONCTION DE L'AGE DU PATIENT (37)	47
FIGURE 27: DIFFERENTS TYPES D'ASSEMBLAGE DE PHOSPHOLIPIDES : A- MICELLE B- LIPOSOME (98).....	70
FIGURE 28: SCHEMA D'UN ETHOSOME CONSTITUE ICI D'UNE COUCHE PHOSPHOLIPIDES, LES POINTS ROSES REPRESENTENT L'ETHANOL (101).....	72
FIGURE 29: SCHEMA DES DIFFERENTS DISPOSITIFS NANOPARTICULAIRES VESICULAIRES (103)	73
FIGURE 30 : SCHEMA DES NANOPARTICULES POLYMERIQUES (103)	73

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : DONNEES DE PENETRATION PERCUTANEE ET PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES (41).....	46
TABLEAU 2 : ABSORPTION CUTANEE DE L'HYDROCORTISONE EN FONCTION DE LA LOCALISATION CORPORELLE (37).....	47
TABLEAU 3 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE CBD CHEZ LES RATS EN FONCTION DE LA DOSE ADMINISTREE (58)	62
TABLEAU 4 : SOLUBILITE, FLUX A L'ETAT D'EQUILIBRE (J) ET QUANTITE PERMEABILISEE CUMULEE A 24 HEURES (Q _{P24})(84).....	63
TABLEAU 5 : COMPOSITION DE LA MICROEMULSION SOUS FORME DE GEL A BASE DE CANNABIDIOL (90)	65
TABLEAU 6 : DOSE DE CBD EN MG/CM ² APRES 24H DE DIFFUSION DANS UNE CELLULE DE FRANZ (90)	65
TABLEAU 7 : FORMULES DES DIFFERENTES NANOEMULSIONS ETUDIEES (93).....	67

TABEAU 8 : QUANTITE DE CBD ($\mu\text{G}/\text{CM}^2$)DISTRIBUE DANS LES DIFFERENTS COMPARTIMENTS CUTANES A 24 HEURES (96).....	69
TABEAU 9 : FORMULE DES DIFFERENTS LIPOSOMES PREPARES (99)	70

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoyl-glycérol
 A.E.A : N-arachidonoyl-éthanolamine
 AC : Adénylate cyclase
 AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
 Anandamide ou A.E.A : N-arachidonoyl-éthanolamine
 ASMR : Amélioration du service médical rendu
 BHE : Barrière hémato-encéphalique
 Ca^{2+} : Ion calcium
 CBC : Cannabichromène
 CBCA synthase : Acide cannabichroménique synthase
 CBD : Cannabidiol
 CBDA : Acide cannabidiolique
 CBDA synthase: Acide cannabidiolique synthase
 CBG : Cannabigérol
 CBGA : Acide cannabigérolique
 CBGVA: Acide cannabigerovarinique
 CBN : Cannabinol
 CFA : Arthrite induite par un adjuvant
 CO₂ : Dioxyde de carbone
 Δ^9 -THCA synthase : Acide tétrahydrocannabinolique synthase
 Da : Dalton
 DA : Dermatite atopique
 DAG : Diacylglycérol
 DL : Taux de charge
 DL50: Dose létale 50
 EFS : Extraction fluide supercritique
 GABA : Acide gamma-aminobutyrique
 GDP : Guanosine diphosphate
 GPP : Diphosphate de géranyle
 GTP : Guanosine triphosphate
 HG : Hydrogel
 IL: Interleukines
 IP3 : Inositol triphosphate
 K^+ : Ion potassium
 LT: Lymphocytes T
 MAPK: Mitogen-activated protein kinases
 ME : Moelle épinière
 MEgel : Microémulgel

NE : Nanoémulsion
NE/HG : Nanoémulsion dans un hydrogel
NP : Nanoparticule
OS : Acide olivéolique
PCB: Phytocannabinoïdes
PCL: Poly-caprolactone
PG: Propylène glycol
PIP2 : Phosphatidylinositol biphosphate
PKA : Protéine kinase A
PKC: Protéine kinase C
PLC: Phospholipase C
RCPG : Récepteur couple aux protéines G
SA : Substance active
SC : Stratum corneum
SEC : Système endocannabinoïde
SFE: Supercritical Fluid Extraction
SMR: Service médical rendu
Delta9-THC : Delta9-Tétrahydrocannabinol
THCA : Acide tétrahydrocannabinolique
THCV : Tétrahydro-cannabivarin
TNF: Tumor necrosis factor
UV: Ultraviolet
VEH: Véhicule

PREAMBULE

Le *Cannabis sativa L.* est l'une des premières plantes cultivées connues depuis le début de l'agriculture, il y a environ 10 000 ans (Schultes et al., 1974) et serait originaire d'Asie centrale. Dans un premier temps, le plant a été utilisé à des fins agricoles notamment pour sa production de fibres et de bois. Il s'agit d'une plante à usages multiples dont les applications agricoles, médicinales et industrielles sont diverses et variées.

Plus récemment, un rapport publié par O'Shaughnessy en 1843, fait état de l'usage du plant du *Cannabis sativa L.* à des fins médicales, il y mentionne que les populations utilisaient des extraits issus de la plante pour traiter des patients souffrant de choléra, d'hydrophobie et de tétanos.

Le premier cannabinoïde entièrement isolé et identifié est le cannabidiol en 1940 par Jacob et Todd. Cette découverte a ensuite été suivie en 1964 du delta9-tétrahydrocannabinol découvert par Gaoni et Mechoulam ; qui ont aussi identifié la même année du cannabigérol, ainsi que du cannabichromène en 1966.

Le système endocannabinoïde quant à lui a pu être découvert grâce à l'identification du Delta9-THC. En 1988, Devane et al. découvraient le premier récepteur aux cannabinoïdes : le récepteur CB1. Ce dernier permet d'agir comme un régulateur des neurotransmetteurs ayant pour cible le soulagement de la douleur, en revanche ces mêmes neurotransmetteurs en quantité excessive sur le récepteur CB1 sont responsables d'effets intoxicants. Ce qui a entraîné une image néfaste du plant de cannabis au fur et à mesure de l'approfondissement des connaissances sur la plante. À la suite de cela, le *Cannabis sativa L.* a été reclassé dans la catégorie des plantes illicites plutôt que des plantes médicinales, en partie à cause des effets psychoactifs dus au Delta9-THC.

Déoulant de cette image véhiculée au fur et à mesure des années, la culture et l'utilisation de cette plante est devenue très règlementée, que ce soit pour des applications médicales, industrielles ou agricoles; ce qui a limité la découverte du potentiel thérapeutique de cette dernière.(1)

Cependant dans les années 1990, la Californie a légalisé le cannabis dans un premier temps à usage uniquement médical puis dans les années 2016 a étendu sa légalisation pour un usage récréatif.(2)

Cette tendance a été suivie par de nombreux autres pays à travers le monde.

Récemment cette classe a gagné en popularité, car un des cannabinoïdes de la plante de *Cannabis sativa L.* ; le cannabidiol a vu son usage augmenter dans les produits de consommation.

Les consommateurs utilisent le cannabidiol pour leur santé et leur bien-être en général, ainsi que pour soulager certaines affections, notamment la douleur, l'inflammation, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil ; et plus récemment pour leur bien-être cutané.(3)

L'industrie des cosmétiques et en particulier l'industrie des soins de la peau s'est considérablement développée au cours des dernières années, avec une tendance à incorporer de nouveaux actifs naturels et biologiques.

Les produits cosmétiques contenant du cannabidiol sont souvent mis sur le marché avec de nombreuses allégations telles qu'hydratant, anti-inflammatoire ou encore anti-rides.

D'autres allégations suggèrent le potentiel traitement d'affections cutanées comme le psoriasis, l'acné ou encore l'eczéma. En revanche pour ces dernières allégations il existe très peu de tests cliniques qualitatifs qui permettraient de prouver le rôle du CBD dans ces topiques.(4)

Ce manuscrit va s'organiser en deux parties : Une première partie d'introduction générale qui abordera les caractéristiques chimiques et botaniques du plant de *Cannabis sativa* L. ainsi que les molécules bio actives qu'il contient, cette partie se poursuivra par le système endocannabinoïde et son fonctionnement, en abordant notamment l'action des cannabinoïdes endogènes et exogènes sur ce dernier. Enfin, nous concluons cette partie sur les différentes techniques d'obtention du cannabidiol.

La deuxième partie quant à elle abordera la physiologie cutanée et l'aspect réglementaire et législatif entourant l'usage du plant de cannabis et de ses molécules actives. Puis, nous aborderons les pathologies pour lesquelles la molécule de CBD peut être une cible d'intérêt et terminerons sur les défis liés à l'application cutanée et la biodisponibilité.

A la suite de cela nous concluons sur le sujet de ce manuscrit : Formulations topiques de cannabidiol pour l'amélioration de la biodisponibilité cutanée.

Partie I

INTRODUCTION

1. GENERALITES SUR LE CHANVRE ET SES CANNABINOÏDES

Comme explicité précédemment, le plant de chanvre est l'un des plus anciennement connus, et serait originaire d'Asie centrale.(1) Dans un premier temps, le plant de cannabis a été utilisé majoritairement à des fins agricoles notamment pour les fibres qu'il produit.

Le plant de *Cannabis sativa* L. ne contient pas uniquement des cannabinoïdes. En totalité plus de 1000 composants différents ont été identifiés au sein de ce dernier, on peut dénombrer : 278 cannabinoïdes, 174 terpènes, 221 terpénoïdes, 19 flavonoïdes, 63 glycosides flavonoïdes, 46 polyphénols et 92 stéroïdes.(1)

Près de 278 de ces composés sont des cannabinoïdes classés comme phytocannabinoïdes (d'origine végétale) pour les distinguer des endocannabinoïdes (origine non végétale naturellement synthétisés chez les mammifères).

Les principaux cannabinoïdes du cannabis sont :

- Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Delta9-THC),
- Le cannabidiol (CBD),
- Le cannabichromène (CBC),
- Le cannabinol (CBN),
- Et leur précurseur commun le cannabigérol (CBG).

Leurs structures des phytocannabinoïdes sont représentées sur la Figure 1 ci-dessous.

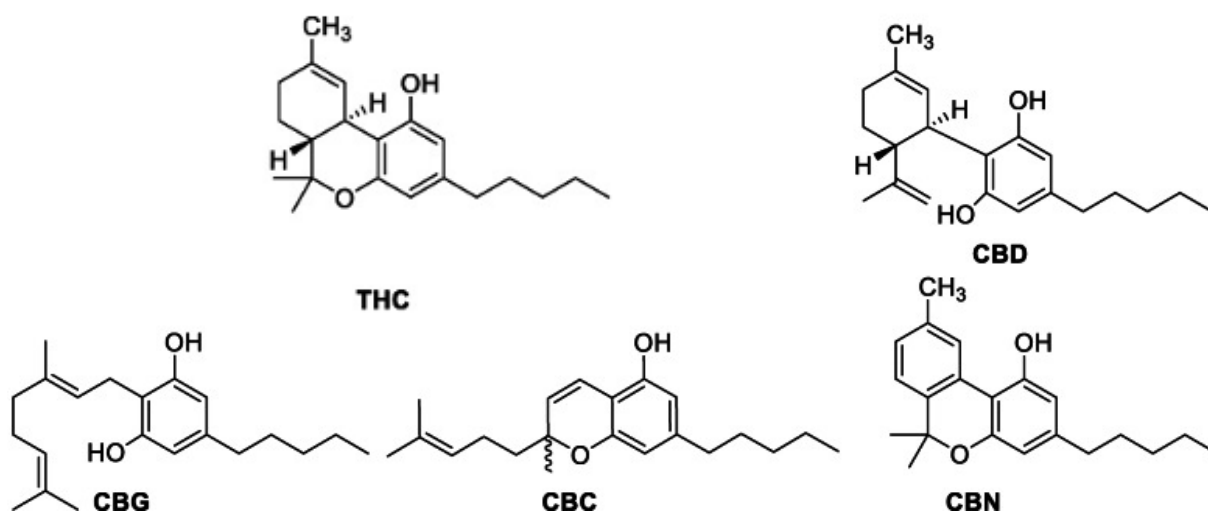


Figure 1 : Structures des principaux phytocannabinoïdes (5)

Les cannabinoïdes représentent une classe pharmacologique importante. Cependant deux cannabinoïdes se démarquent : le delta-9-tétrahydrocannabinol surtout pour ses effets psychoactifs et le cannabidiol.

L'acide cannabigérolique est un type de cannabigérol qui est le précurseur central de la biosynthèse du CBD non psychoactif, du Delta9-THC psychoactif, du CBG ainsi que du CBC.

L'acide tétrahydrocannabinolique est quant à lui le précurseur du Delta9-THC psychoactif.(1)

La Figure 2 représente les voies de biosynthèse des phytocannabinoïdes à partir d'un précurseur commun.

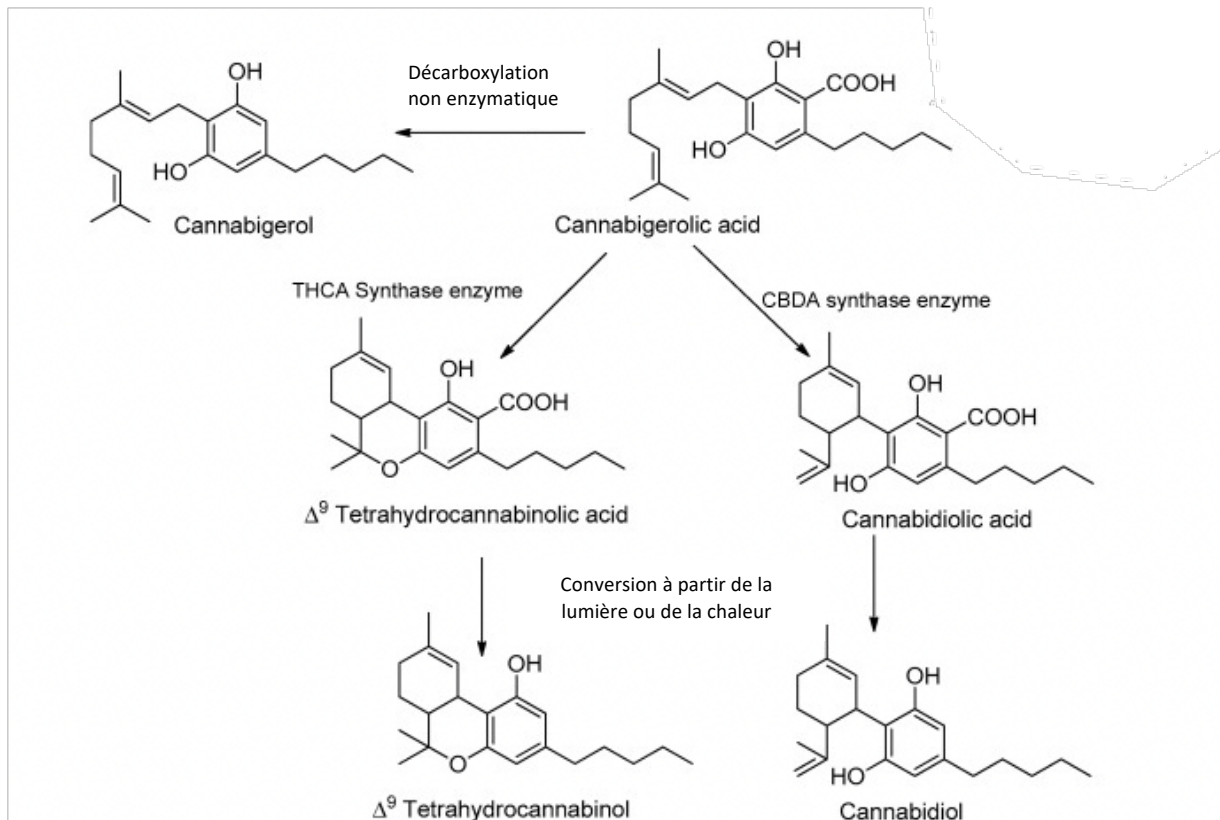


Figure 2 : Voie de biosynthèse des phytocannabinoïdes à partir de l'acide cannabigérolique(6)

1.1. Caractéristiques botaniques

Le chanvre, *Cannabis sativa L.*, est une plante annuelle herbacée qui appartient à la famille des Cannabaceae (Cannabacées), c'est une plante dicotylédone apétale qui appartient à l'ordre des Urticales ou Urticinées, la plante est illustrée par la Figure 3.

Le plant adulte peut mesurer jusqu'à cinq mètres, possède plusieurs centaines de types de cannabinoïdes différents. Les feuilles quant à elle comportent entre 9 et 13 folioles.(7)

Les pieds mâles sont élancés et grêles, ils dessèchent rapidement après la pollinisation. En revanche, les pieds femelles sont plus ramifiés, néanmoins seule l'apparition des inflorescences permet de pouvoir différencier les plants mâles des plants femelles.(7)



Figure 3: Plant de *Cannabis sativa* L. (8)

Concernant la biosynthèse des principes actifs du chanvre, elle se déroule dans les trichomes, qui se concentrent sur les calices des fleurs femelles non pollinisées. Ces organes de biosynthèse des cannabinoïdes sont aussi appelés les trichomes glandulaires qui sont des organes concentrant les cannabinoïdes, ces derniers sont illustrés par la Figure 4.

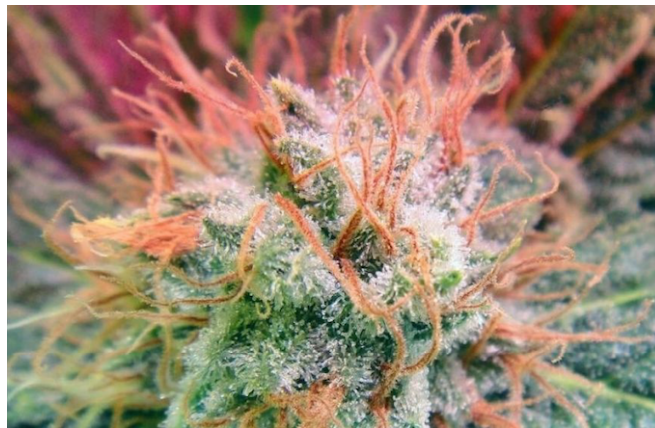


Figure 4: Trichomes glandulaire d'un plant de *Cannabis sativa* L.(9)

Les principales familles de principes actifs retrouvés dans le chanvre sont les cannabinoïdes, les flavonoïdes ou encore les terpènes.

En considérant uniquement la teneur en cannabinoïde dans les trichomes, on peut dénombrer trois types de plants (1):

- Le type « drogue » qui ne contient pas de CBD et contient du Delta9-THC à un taux supérieur à 1%, ce sont des plants qui évoluent dans des climats chauds ;
- Le type « drogue intermédiaire » qui contient du CBD à 0,5% et du Delta9-THC à 0,25%, eux aussi retrouvés dans les climats chauds ;

- Le type « fibre » qui contient du CBD à 0,5% et du Delta9-THC à 0,25%, ce dernier type est plus fréquent dans les climats tempérés.

Le type « fibre » et le type intermédiaire ont tous les deux le même pourcentage de CBD et de Delta9-THC, la différence entre ces deux types est le climat où ils évoluent. Le type « drogue » sera retrouvé en Afrique du Nord et Moyen Orient, le type « fibre » quant à lui en Europe.

Le cannabinoïde le plus populaire est le Delta9-THC qui est responsable des effets psychoactifs. Cette découverte a véhiculé une image négative du plant de cannabis auprès de la société car il a été longtemps considéré comme nuisible du fait de ces effets psychoactifs. Ce n'est qu'avec la découverte du système endocannabinoïde en 1992 par Lumir Hanus, que la famille des cannabinoïdes a été revalorisée.(1)

Chaque cultivar de chanvre synthétise en revanche un mélange unique de principes actifs, qui dépend non seulement de la génétique de la variété, mais aussi des caractéristiques de la localisation de la culture : la qualité du sol, des conditions climatiques, ainsi que des techniques de plantation employées.(7)

Les deux phytocannabinoïdes les plus connus ainsi que les plus actifs sur l'organisme humain sont le delta-9-tétrahydrocannabinol et le cannabidiol.

Le Delta9-tétrahydrocannabinol ou encore connu par le grand public sous le nom de Delta9-THC, est le principal responsable de l'activité psychotrope. Il peut entraîner une dépendance, d'où son classement en tant que substance stupéfiante.

Alors que quant à lui, le cannabidiol, ou encore appelé CBD, n'a pas d'effet psychoactif, il a été découvert dans les années 1940, il n'est donc pas considéré comme une substance stupéfiante.(10)

1.2. Caractéristiques structurales et chimiques

Les cannabinoïdes naturellement présent au sein du plant de *Cannabis sativa L.* sont appelés des phytocannabinoïdes, nous avons vu précédemment que leur biosynthèse s'effectue dans les trichomes du plant de *Cannabis sativa L.*

Concernant la biosynthèse de ces phytocannabinoïdes, ils sont obtenus à partir d'un dérivé phénol, soit l'acide olivétolique soit l'acide divarinique et d'un phénol, le diphosphate de géranyle. Ces associations vont former deux précurseurs : l'acide cannabigérolique (CBGA) et l'acide cannabigerovarinique (CBGVA).

LE CBGA et le CBGVA pourront se transformer en différents précurseurs selon la synthase qui va catalyser la réaction.

La figure 5 représente la biosynthèse des phytocannabinoïdes, ici le 1 représente la CBCA synthase, le 2 le Δ 9-THCA synthase et le 3 le CBDA synthase. (10,11)

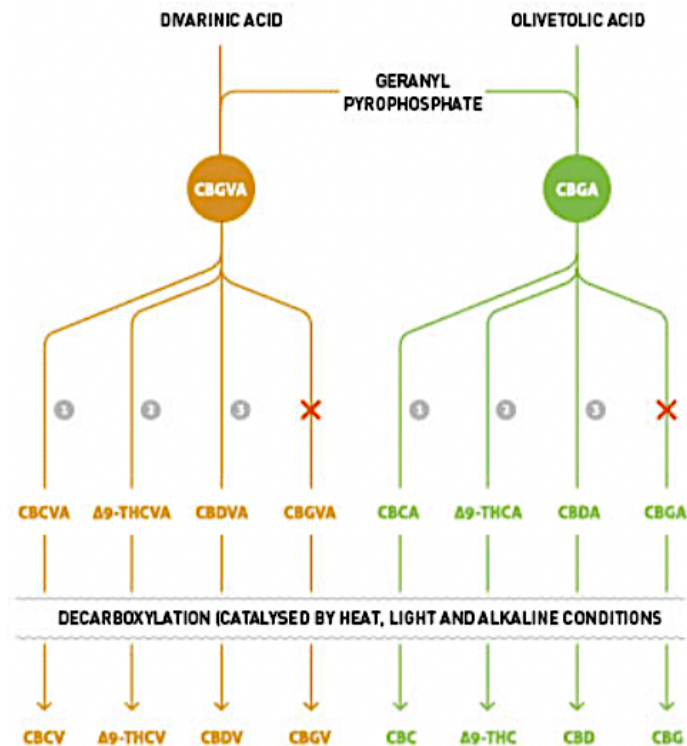


Figure 5: Voie de biosynthèse des cannabinoïdes (11)

A l'état naturel, le chanvre contient plusieurs précurseurs des cannabinoïdes : ici nous allons nous intéresser à l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) et de l'acide cannabidiolique (CBDA) qui n'ont pas d'effet psychoactif car dans la plante fraîche ils y sont présents sous forme acide donc inactifs.

1.2.1. L'acide tétrahydrocannabinolique : précurseur du Delta9-THC

De façon générale, les phytocannabinoïdes sont des molécules hydrophobes présentes sous forme acide et neutre, et sont constitués de 21 atomes de carbones, comportant des groupements acides carboxyliques et des fonctions alcools.

Si on chauffe le l'acide tétrahydrocannabinolique, il se produit une décarboxylation qui est une réaction chimique au cours de laquelle une molécule de dioxyde de carbone est éliminée d'une molécule organique portant un groupe carboxyle avec une action de chaleur supérieure à 60°C. Le THCA perd son groupement acide carboxylique et se transforme en Delta9-THC, cette décarboxylation est représentée par la Figure 6.(10)

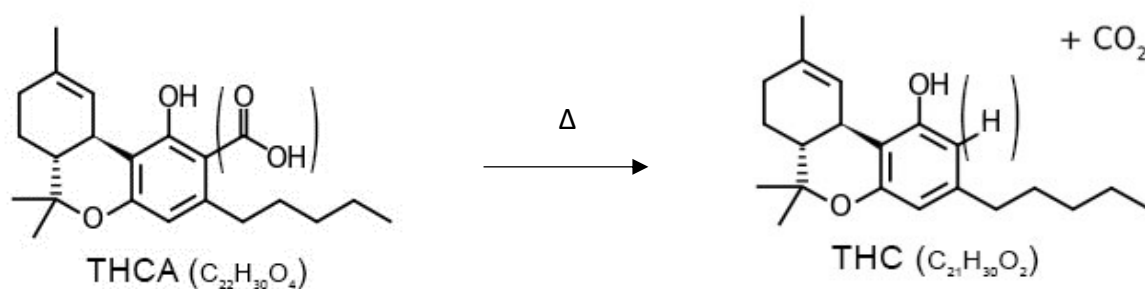


Figure 6: Décarboxylation du THCA en Delta9-THC à la suite d'une action de chauffage (10)

Concernant l'acide tétrahydrocannabinolique, son poids moléculaire est de 358,475 g/mol et sa formule brute est la suivante $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (Figure 7).(12)

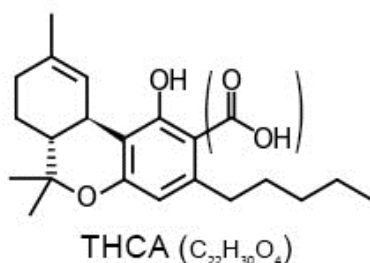


Figure 7 : Molécule d'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) (12)

Le Delta9-tétrahydrocannabinol a quant à lui un poids moléculaire de 314,466 g/mol, sa formule brute est $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (Figure 8), le logP du Delta9-THC (partage octanol/eau) est 7,600 ; ce qui la classe dans les molécules lipophiles.(13)

Pour rappel, le log P permet la mesure de la solubilité des composés chimiques dans deux solvants : l'octanol et l'eau. Il va donc définir le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau.

La valeur obtenue est sans unité et permet de définir la caractère hydrophile ou lipophile d'une molécule. Si le logP obtenu est égal à zéro cela signifie que la molécule se répartit de manière égale entre l'eau et l'octanol.

Au contraire, si la valeur de LogP est élevée cela signifie que la molécule est plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète que la molécule à un caractère lipophile. Inversement si la valeur de logP obtenue est négative, cela exprime que la molécule à plus d'affinité pour l'eau que pour l'octanol et sera donc à tendance hydrophile.

Le Delta9-THC ayant un logP important, la molécule aura tendance à s'accumuler dans les tissus gras et le système nerveux central.

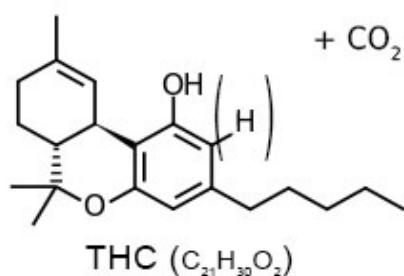


Figure 8 : Delta9-Tétrahydrocannabinol (Delta9-THC) (13)

Concernant la toxicité du Delta9-THC, la dose létale 50 est de 42 mg/kg chez le modèle murin avec une administration intraveineuse, on dénotera l'observation de symptômes tels que la dépression des centres respiratoires et des troubles comportementaux tels que l'ataxie (trouble de la coordination) et l'excitation.(13)

Le DL50 est la dose létale à laquelle on observe la mort de 50% de la population.

1.2.2. L'acide cannabidiolique : précurseur du CBD

L'acide cannabidiolique est la forme acide du cannabidiol que l'on retrouve en quantité majeure dans les trichomes de la plante de cannabis.

De la même façon que pour la molécule de THCA, si on chauffe le CBDA, il se produit une décarboxylation de la molécule, au cours de celle-ci le CBDA perd son groupement acide carboxylique et se transforme en cannabidiol (Figure 9). (10)

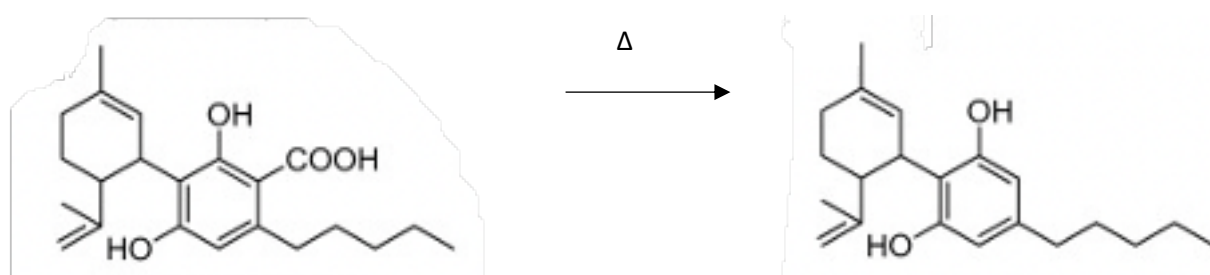


Figure 9 : Décarboxylation du CBDA en CBD à la suite d'une action de chauffage (10)

L'acide cannabidiolique a un poids moléculaire de 358,475 g/mol et la formule brute suivante $C_{21}H_{30}O_2$ (Figure 10).(14)

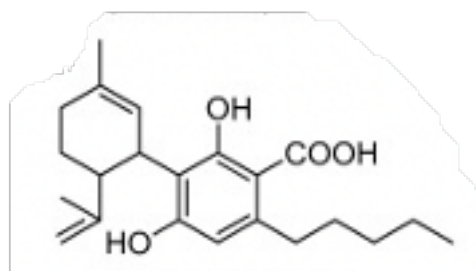


Figure 10 : Molécule d'acide cannabidiolique (14)

Le cannabidiol quant à lui a un poids moléculaire de 314,466 g/mol, la formule brute suivante $C_{21}H_{30}O_2$ et un point de fusion de 67°C (Figure 11).(15)

Le log P (octanol/eau) est de 8,010 ; la molécule de cannabidiol est donc plus lipophile que la molécule de Delta9-THC car son LogP est plus élevé.

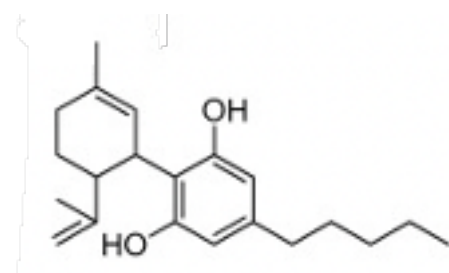


Figure 11 : Molécule de cannabidiol (15)

Concernant la toxicité, la dose létale 50 du CBD administré en intraveineux est de 50mg/kg chez le modèle murin.

Sur les primates, la DL50 du CBD administré par voie intraveineuse est de 212 mg/kg avec l'observation de symptômes respiratoires tels la dyspnée ; comportementaux : spasticité et contraction musculaire ; ainsi que cardiaques avec des arythmies et des troubles de la conduction.(15)

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est imperméable à un grand nombre de molécules afin de protéger le système nerveux des changements hormonaux et ioniques. Cette dernière ne sera franchie que par des molécules hautement liposolubles. Le passage de la BHE va donc être possible pour les molécules de CBD et de Delta9-THC car elles sont toutes deux fortement liposolubles (respectivement logP 8,010 et 7,600) ; ce qui va leur permettre d'avoir des effets systémiques.(16)

La figure 12 illustre la biosynthèse respective du Delta9-THC et du CBD.(17)

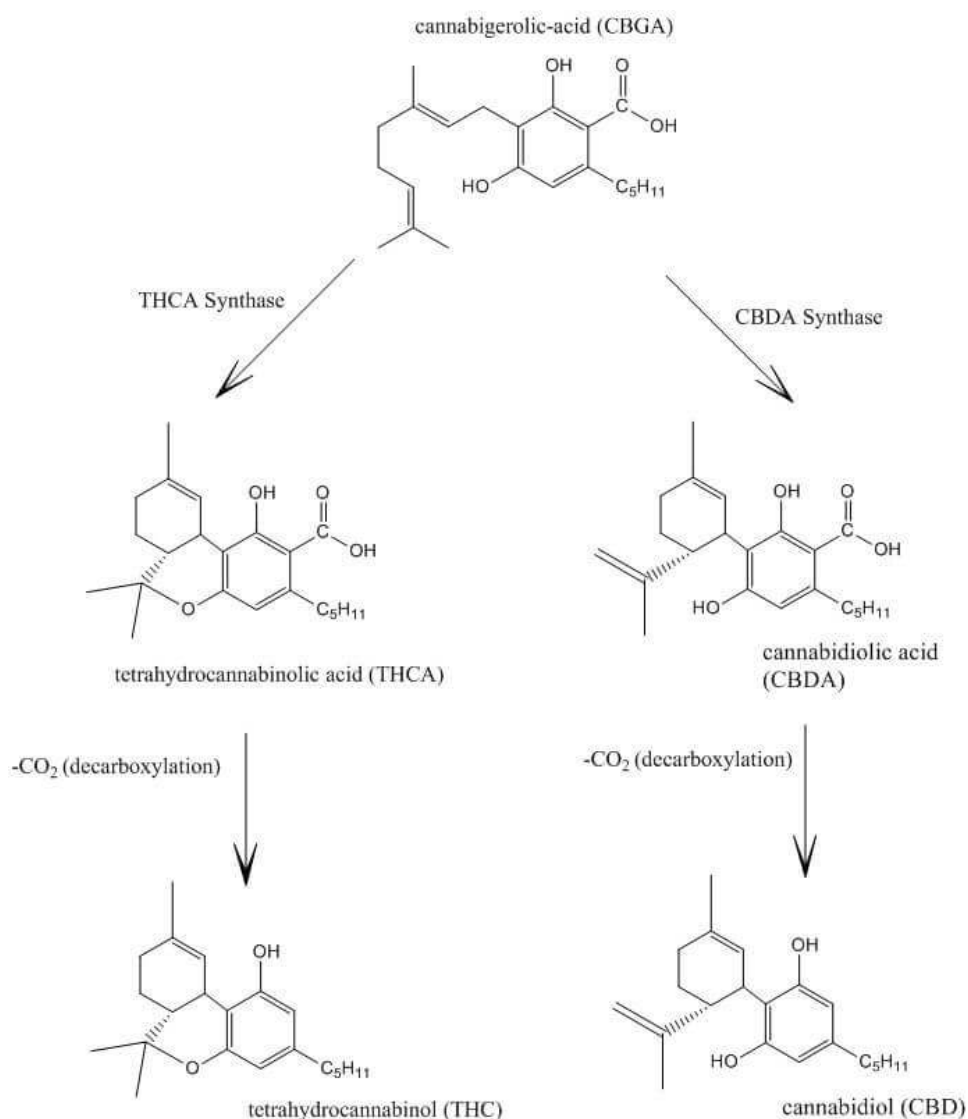


Figure 12 : Obtention des molécules de CBD et Delta9-THC (5)

Le point commun entre ces deux précurseurs (le THCA et le CBDA) est qu'ils sont tous deux présents naturellement sous forme acide dans le plant de cannabis et doivent être chauffés afin de subir une décarboxylation pour les transformer en des molécules actives avec une activité pharmacologique.

Il existe d'autres phytocannabinoïdes non psychoactifs dans le plant de *Cannabis sativa* L., parmi lesquels on retrouve :

- Le cannabigérol,
- Le tétra-hydrocannabivarine,
- Le cannabichromène,
- Et le cannabinol.(10)

1.3. Les différentes formes de cannabidiol disponibles sur le marché

Le cannabidiol est arrivé progressivement sur le marché de consommation sous de diverses formes. On a d'abord vu arriver les fleurs séchées et les résines qui sont destinées à être inhalées pures ou consommées avec du tabac.

On retrouve aussi les huiles à base de CBD qui sont commercialisées à différentes concentrations en fonction du pourcentage de CBD qu'elles contiennent et elles peuvent être ingérées. Une huile de CBD est généralement obtenue grâce à une macération et est constituée d'une huile végétale à laquelle on ajoute du CBD et un arôme.

Une forme moins connue est l'isolat de CBD aussi appelé cristaux de CBD ou encore terpsolators, ce sont des produits relativement puissants et riches en CBD avec généralement une concentration supérieure à 98%. Ils se présentent soit sous forme de poudre qui ressemble au sucre ou sous forme d'agréats et sont placés sous la langue.

De plus, il existe aussi le distillat de CBD qui contient environ 90% de la molécule, ce dernier est obtenu par une extraction au CO₂ supercritique suivi d'une distillation.

En complément, il existe de nombreuses autres formes telles que les tisanes et infusions, les e-liquides (mélange aromatisé utilisé dans les cigarettes électroniques), la nourriture et boisson ; ainsi que de la médication animale à base de CBD.(18)

Plus récemment, un médicament nommé *Epidyolex*[®] à base de cannabidiol a été mis sur le marché. En 2018, il était disponible en autorisation d'utilisation temporaire, puis fin 2022 sur prescription hospitalière d'un neurologue ou d'un neuropédiatre pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lenox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients de plus de 2 ans, en association avec le clobazam, qui est une benzodiazépine utilisée dans le traitement des troubles convulsifs.

Par ailleurs, cette thérapie a une amélioration du service médical rendu de niveau (ASMR) IV (mineure) et un service médicale rendu (SMR) important.(19,20)

L'*Epidyolex*[®] exerce un effet anticonvulsivant et permet de réduire la fréquence et l'intensité des crises épileptiques chez les patients pharmaco-résistants.(20)

Pour rappel, le SMR est un critère qui répond à la question : « *le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?* », ce critère doit prendre en compte : l'efficacité du médicament, les effets indésirables, la gravité de la pathologie traitée, la place dans la stratégie thérapeutique (au regard des autres alternatives thérapeutiques disponibles) et l'intérêt pour la santé publique. Un SMR important aura un niveau de remboursement compris entre 65 et 100%.

L'ASMR quant à lui répond à la question : « *le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ?* ». Il existe 5 niveaux d'ASMR : I, II, III, IV, V. Le niveau attribué permet de définir le prix des médicaments remboursables.(21)

A travers cette première partie, nous avons vu que le plant de *Cannabis sativa* L., comportait de nombreuses molécules bioactives. La molécule de CBD est particulièrement intéressante étant donné sa polarité, son poids moléculaire et son LogP élevé qui permettra son accumulation dans les tissus gras. Cette molécule serait donc potentiellement un actif de choix pour les topiques.

Nous allons ensuite aborder une partie sur le système endocannabinoïde (SEC) qui permet de réguler l'homéostasie. Cette régulation s'effectue par des cascades signalétiques qui sont déclenchées par des cannabinoïdes de différentes natures : les cannabinoïdes endogènes et de synthèse. Nous verrons aussi que les phytocannabinoïdes apportés de façon exogène dans le SEC peuvent aussi entraîner des cascades d'activation cellulaire.

2. LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE

Le système endocannabinoïde est constitué par les récepteurs cannabinoïdes et leurs ligands naturels, les endocannabinoïdes ; mais aussi des transporteurs, des enzymes qui synthétisent et dégradent les endocannabinoïdes.(10)

La fonction principale du système endocannabinoïde est de maintenir l'homéostasie, qui est le maintien et la régulation d'un environnement stable au sein de l'organisme humain. Il permet notamment de réguler certains paramètres physiologiques internes tels que la pression artérielle, la température corporelle, etc.(22)

Les cannabinoïdes représentent un groupe de composés pharmacologiques qui peuvent être divisés en trois classes :

- 1) Les cannabinoïdes endogènes (ou endocannabinoïdes) qui sont naturellement présents et produits à la demande par les cellules chez l'Homme.
- 2) Les phytocannabinoïdes qui se trouvent exclusivement dans le chanvre, qui sont donc apportés de façon exogène.
- 3) Les cannabinoïdes synthétiques qui sont produits en laboratoire. Ils sont connus pour partager des caractéristiques structurales et biologiques avec le principal composant psychoactif de la plante *Cannabis sativa* L.

Ces trois classes de cannabinoïdes ont des actions neuromodulatrices sur le système endocannabinoïde.(23)

Les deux endocannabinoïdes les plus connus sont N-arachidonoyl-éthanolamine (Anandamide ou A.E.A.) qui est une amine d'acide gras ; et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) qui est quant à lui un ester d'acide gras.

Ils appartiennent à la famille des neurotransmetteurs et ces deux molécules sont capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Notamment grâce à leur partie lipidique ces deux neurotransmetteurs ne sont pas stockés dans des vésicules et sont synthétisés sur demande, ce qui leur permet d'être libérés immédiatement de façon passive une fois leur synthèse terminée dans le neurone postsynaptique. Puis ils agissent de manière rétrograde sur les récepteurs aux cannabinoïdes avant d'être recapturés et dégradés.(23)

De façon générale, les cannabinoïdes que cela soit un endocannabinoïde ou un phytocannabinoïdes vont produire les effets suivants sur le corps humain : vasodilatation, bronchodilatation, antispasmodique, anticonvulsivant et des effets cardiovasculaires.(23)

Le 2-AG a un poids moléculaire de 378,4 g/mol et sa formule brute est $C_{23}H_{38}O_4$, la molécule est représentée par la figure 13.(24)

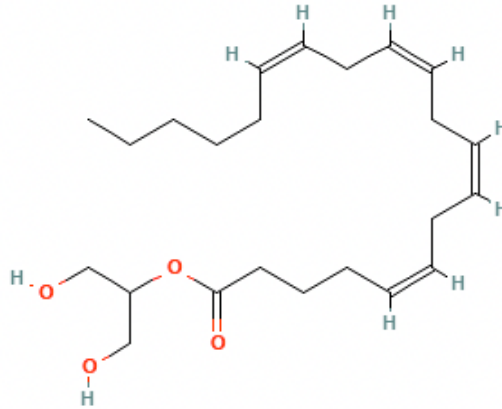


Figure 13 : Molécule de 2-arachidonyl glycérol (24)

L'anandamide a un poids moléculaire de 347,5 g/mol et comme formule brute $C_{22}H_{37}NO_2$ (Figure 14).(25)

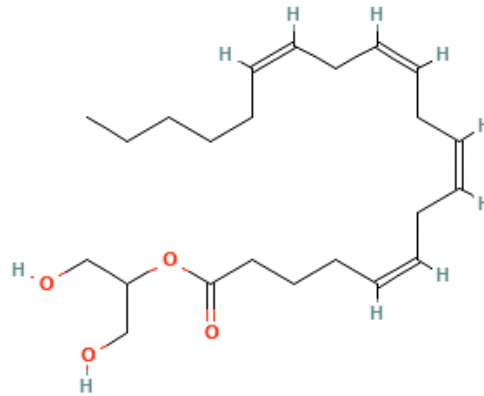


Figure 14 : Molécule de N-arachidonoyl-éthanolamine (25)

Comme les endocannabinoïdes et les phytocannabinoïdes empruntent tous deux les mêmes voies cérébrales on pourrait s'attendre à une similitude d'action. Pourtant, leurs modalités d'action sont totalement différentes et assez mal connues. Pour exemple, les endocannabinoïdes, le 2-AG et l'anandamide sont presque immédiatement exocytés de l'espace synaptique alors que le Delta9-THC quant à lui peut y rester de nombreuses heures et de ce fait causer un déséquilibre dans la totalité du système endocannabinoïde.(26)

2.1. Les récepteurs du système endocannabinoïde

Les récepteurs du système endocannabinoïde sont présents dans l'ensemble de l'organisme dans le système nerveux central et périphérique : cerveau, organes, tissus conjonctifs, glandes et cellules immunitaires. A ce jour, deux récepteurs ont été identifiés : le récepteur CB1 et le récepteur CB2. Ce sont tous les deux des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G hétérodimériques de type Go et Gi.(23,27)

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont généralement présents en abondance dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et sont donc impliqués dans les effets psychotropes (Figure 15). Il interagit avec les récepteurs couplés aux protéines G de type Gi et Go.

Les récepteurs CB2 sont présents dans le système nerveux périphérique (nerfs des extrémités), le système digestif et le système immunitaire. Ce récepteur est quant à lui impliqué dans les effets immunomodulateurs ainsi que dans le soulagement de la douleur. Il interagit préférentiellement avec les récepteurs de type Go.

Les récepteurs CB1 et CB2 sont également présents dans les kératinocytes épidermiques, les fibres nerveuses cutanées, les cellules dermiques, les mélanocytes et les follicules pileux ; en revanche le récepteur CB1 est le seul à être exprimé dans les neurones.(23,27)

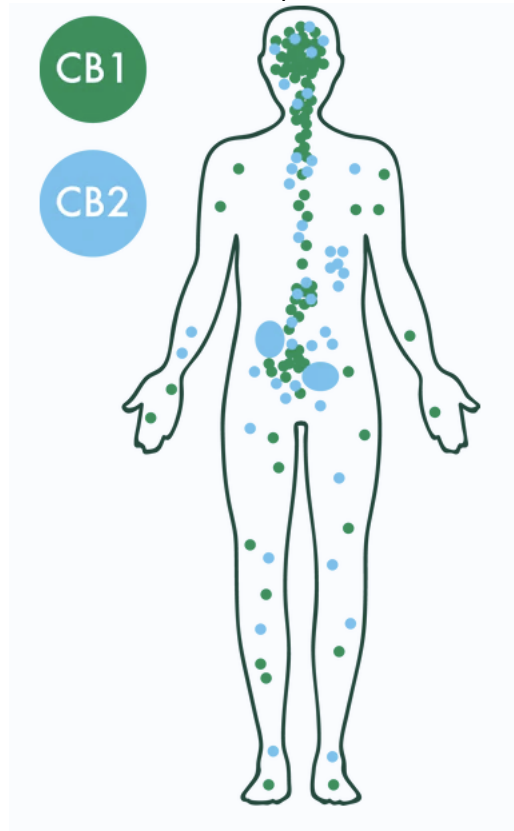


Figure 15 : Illustration des localisations des récepteurs CB1 et CB2 dans le corps humain (28)

2.1.1. Récepteurs couplés aux protéines G et protéines G

Comme cité précédemment les récepteurs aux cannabinoïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), pour mieux comprendre la cinétique d'activation des récepteurs CB1 et CB2 nous allons rappeler le mécanisme de fonctionnement d'un récepteur couplé aux protéines G.

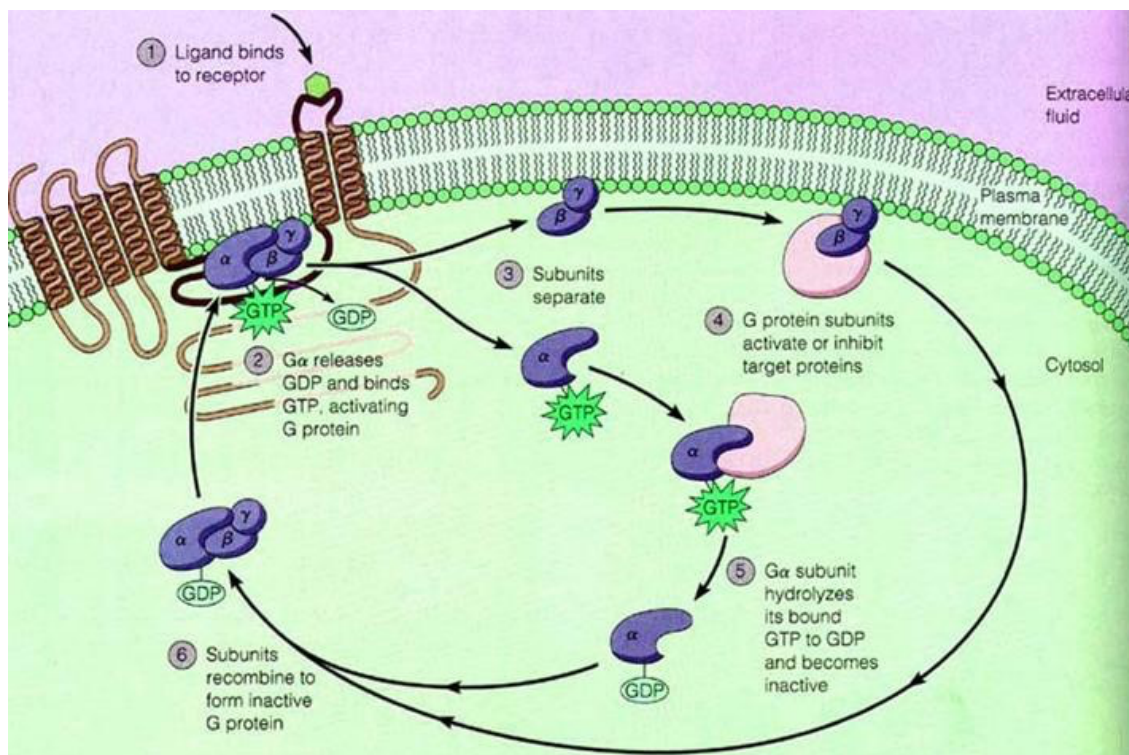
Une protéine G est hétérodimérique et comporte 3 sous-unités : α , β et γ . Seule la sous-unité α peut être de plusieurs types :

- $G_{\alpha i}$ qui est inhibitrice et donc inhibe la production d'Adénosine monophosphate cyclique (AMPC).
- $G_{\alpha s}$ qui est activatrice et donc stimule la production d'AMPC.
- $G_{\alpha q}$ qui va activer la voie de la phospholipase C (PLC).
- $G_{\alpha o}$ est impliquée dans d'autres activités.

Les récepteurs couplés aux protéines G peuvent être activés par différents ligands : endogènes, exogènes et synthétiques.

- Un ligand va venir se fixer sur le récepteur aux protéines G-hétérodimériques. La fixation du ligand va entraîner l'hydrolyse du guanosine diphosphate (GDP) en guanosine triphosphate (GTP) ce qui va activer la sous unité α et donc entraîner un changement structural : le complexe de sous unités β et γ va se séparer de la sous unité α .
- Chaque complexe va alors avoir des activités intracellulaires sur différents effecteurs, puis la sous-unité α va hydrolyser son GTP en GDP et va redevenir inactive. Le complexe hétérodimérique $G_{\alpha\beta\gamma}$ se reforme et un nouveau cycle pourra débuter lors de la fixation d'un ligand.(27)

La figure 16 représente la cascade d'activation des récepteurs couplés aux protéines G.



2.1.2. CB1

Le récepteur CB1 est le plus abondant du système nerveux central et périphérique. Dans le système nerveux central, il a été décelé aussi bien dans les cellules gliales que dans les neurones, au niveau du cortex cérébral, de l'hippocampe, de l'amygdale, des noyaux basaux, de la *substantia nigra* et du cervelet; ainsi qu'aux niveaux central et périphérique des voies de conduction de la douleur comprenant la substance grise périaqueducale, le noyau rostral ventrolateral médullaire, les régions des neurones primaires afférents de la corne dorsale de la moelle épinière, les interneurons médullaires et les nocicepteurs périphériques.

Le récepteur CB1 interagit avec les protéines de type Gi et Go, majoritaires dans le cerveau et la moelle épinière.

Lorsque qu'un ligand se fixe sur le récepteur CB1, celui-ci va activer la sous unité G α i couplée à un GTP elle va avoir des effets intracellulaires : inhibition de l'adénylate cyclase, puis une baisse de l'accumulation en AMPc, qui usuellement active la protéine kinase A (PKA) laquelle phosphoryle et module l'activité de nombreuses enzymes. Cette diminution d'AMPc va entraîner une baisse de l'activité de la PKA, mais aussi activation de la voie des mitogen-activated protein kinases (MAP-kinases) et la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques.

Deux types de canaux ioniques sont ciblés : les canaux potassiques et calciques. On observe donc l'ouverture des canaux potassiques (K⁺) ce qui entraîne une hyperpolarisation du neurone pré-synaptique ; ainsi qu'une diminution de la conductance des canaux calciques (Ca²⁺). (10,27)

Pour rappel, ces deux canaux calcique et potassique sont essentiels à la polarisation des membranes pré-synaptique donc à la neurotransmission au sein d'une synapse. La libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés diminue fortement, puisque qu'on diminue la conductance des canaux calciques et qu'il y a une hyperpolarisation neuronale.

Il existe trois voies d'activation lors de la fixation d'un ligand sur le récepteur CB1, cela va entraîner un changement de configuration du récepteur : la sous-unité alpha échange son GTP en GDP. Le complexe se dissocie pour donner G α et G $\beta\gamma$:

- 1) G α i va inhiber l'activité de l'adénylate cyclase donc diminuer l'AMPc. L'AMPc ne pourra pas activer la PKA, cette dernière va déphosphoryler les canaux potassiques ce qui va entraîner la libération de potassium intracellulaire donc une hyperpolarisation neuronale.
- 2) La sous unité G $\beta\gamma$ va phosphoryler la Phospholipase C qui va hydrolyser à son tour les phospholipides membranaires phosphatidylinositol biphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG), ces derniers vont activer la protéine kinase C (PKC) qui a pour rôle de réguler les canaux calciques. Ici la conductance des canaux calciques sera diminuée et il y aura donc moins d'ions Ca²⁺ dans le neurone. Les ions calcium sont essentiels à l'exocytose des neurotransmetteurs.

L'inhibition des canaux calciques au niveau pré-synaptique entraîne une diminution de l'exocytose des neurotransmetteurs donc la libération de ces derniers. Une faible quantité de neurotransmetteurs est libérée dans la fente synaptique, mais cette quantité n'est pas suffisante pour activer le potentiel d'action post-synaptique.

- 3) La sous-unité alpha peut aussi activer la voie des MAP-kinases qui est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et de la synthèse protéique.

Les endocannabinoïdes ou les phytocannabinoïdes se fixent sur le récepteur CB1.

La fixation d'un phytocannabinoïde sur le récepteur CB1 entraîne un dérèglement de la synapse car la molécule de Delta9-THC, par exemple, se fixe de manière plus durable que les endocannabinoïdes.

Comme à l'accoutumée, la fixation d'un ligand entraîne la libération des sous-unités des protéines Gi et Go. Il y a alors inhibition de l'adénylate cyclase (AC), puis une baisse de l'accumulation en AMPc, et enfin une baisse de l'activité de la protéine kinase A.

Les canaux K^+ s'ouvrent et il y a aussi une baisse de la conductance des canaux calciques Ca^{2+} , cela conduit donc à une hyperpolarisation des neurones pré-synaptiques. Vu que les canaux calciques Ca^{2+} sont inhibés, on observe une grande diminution de la libération des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs.

Si nous prenons comme exemple le neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui joue un rôle dans la régulation du stress et de l'anxiété, il n'est presque plus libéré dans la fente donc aucune molécule ne peut se fixer sur le récepteur au GABA. Le GABA permet aussi la régulation de la libération de dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur entre autres impliqué dans les phénomènes de plaisir et motivation.

En absence de ligand sur le récepteur Gabaergique, la libération de dopamine n'est plus contrôlée et les neurotransmetteurs sont libérés en grande quantité, ce qui aboutit *in fine* à une sensation de bien-être et de relaxation.

La figure 17 récapitule les voies d'activation et les effets entraînés par la fixation d'un ligand sur le récepteur couplé aux protéines G CB1.

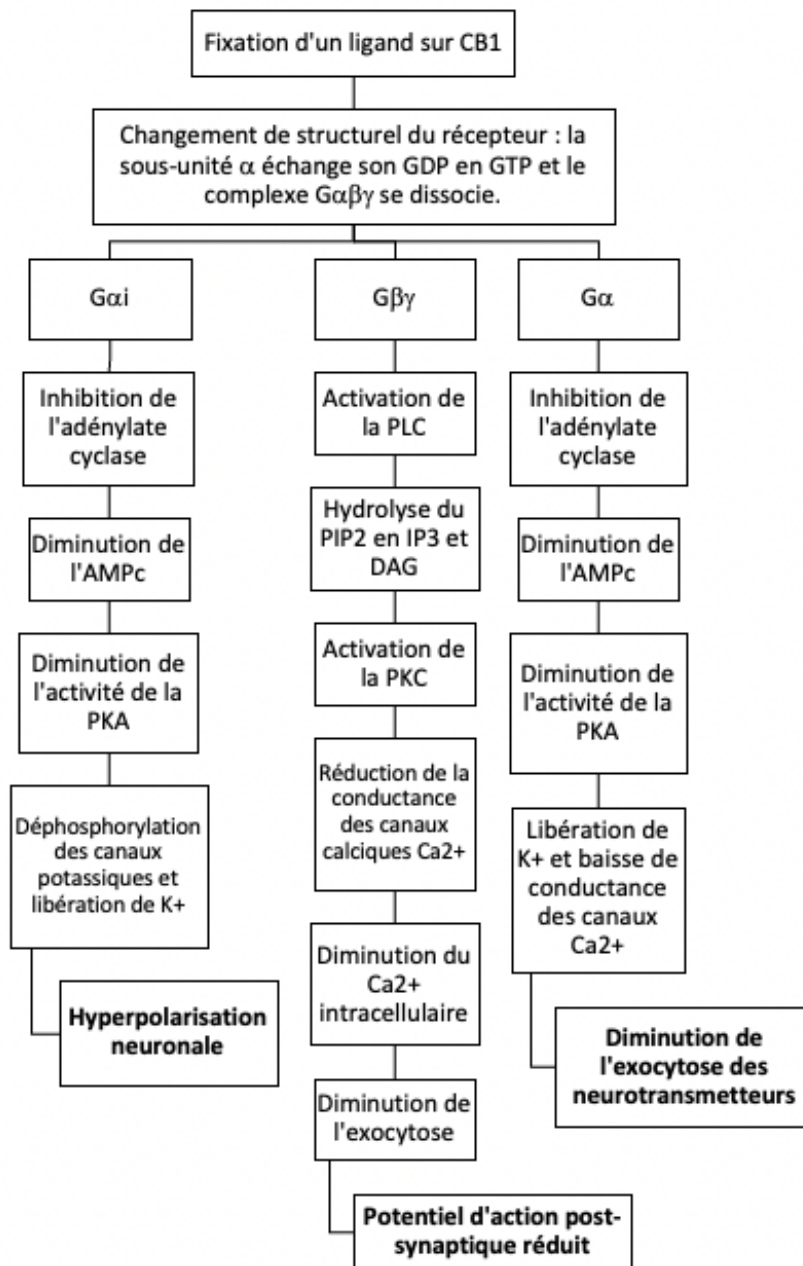


Figure 17: Voies d'activation du récepteur CB1

La fixation d'un ligand (de toute nature) sur le récepteur CB1 entraîne donc trois voies d'action qui conduisent à l'hyperpolarisation du neurone, à la diminution du potentiel d'action post-synaptique ou encore à la diminution de l'exocytose des neurotransmetteurs.

Ce qui aboutira à une sensation de bien-être et de relaxation.(10,27)

2.1.3. CB2

Le récepteur CB2 est prédominant dans les tissus immunitaires : leucocytes, mastocytes, ganglions lymphatique, amygdales, rate, thymus. Il est aussi présent dans la moelle osseuse, le foie, le placenta et le système nerveux (central et périphérique).

Ces derniers ont été moins étudiés que les récepteurs CB1, probablement car ils ne sont pas liés à l'effet psychotrope du cannabis.

Cependant, le récepteur CB2 a une activité immunomodulatrice importante car il permet notamment la prolifération et l'activation cellulaire ainsi que la production de cytokines pro et anti-inflammatoires. Ces actions permettent de maintenir l'homéostasie, de ce fait le récepteur CB2 peut s'avérer être une cible de choix pour les maladies inflammatoires telles que l'inflammation cutanée ou le psoriasis.(29)

Le récepteur CB2 quant à lui interagit préférentiellement avec les récepteurs de type $G_{\alpha o}$. Ce dernier est impliqué dans la régulation des canaux calciques et potassiques dans les neurones sensoriels et dans l'hippocampe, ainsi que dans la régulation du trafic vésiculaire. $G_{\alpha o}$ va aussi activer les protéines G qui permettront comme expliqué ci-dessus d'activer la voie des MAPK qui est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et la synthèse protéique et la voie responsable production de phospholipase C.

Plus récemment, il a été suggéré que des mutations de la protéine $G_{\alpha o}$ peuvent induire des encéphalopathies épileptiques.(30)

2.2. Mécanisme d'action des endocannabinoïdes et des phytocannabinoïdes

Pour rappel, les deux principaux endocannabinoïdes sont l'anandamide ou N-arachidonoyl-éthanolamine (A.E.A.) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) qui sont tous les deux des agonistes des récepteurs CB1 et CB2.

Un agoniste est une substance qui va se lier au récepteur par un site de liaison présent sur le dit récepteur. Il existe des agonistes physiologiques (endogènes) et exogènes (apport extérieur).

Les endocannabinoïdes ne sont pas stockés en vésicules synaptiques, ils sont synthétisés sur demande grâce à un stimulus et proviennent de l'hydrolyse de lipides membranaires. Ils sont ensuite libérés en faible quantité, leur élimination est rapide.

L'anandamide a une affinité plus importante pour le récepteur CB1 que pour le récepteur CB2, qui est en réalité un agoniste partiel du récepteur CB1.(29)

Le 2-AG se lie plus efficacement aux deux récepteurs cannabinoïdes que l'anandamide, néanmoins il a une affinité plus importante pour le récepteur CB1.

Les endocannabinoïdes peuvent aussi se lier à des récepteurs transitoires qui sont présents dans de nombreux types de cellules cutanées, qui elles-mêmes permettent la croissance et la différenciation cellulaire, la formation de la barrière cutanée et des phénomènes immunologiques et inflammatoires.(26)

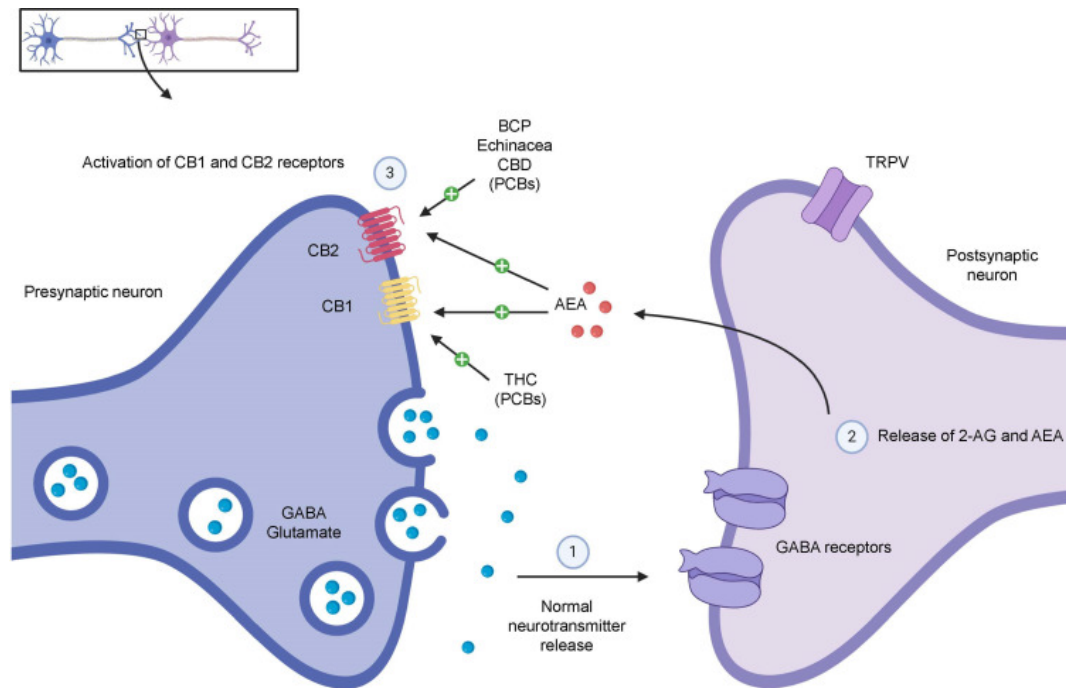


Figure 18 : Modulation du SEC par les endocannabinoïdes et les phytocannabinoïdes (26)

Sur la figure 18, le neurone présynaptique va transporter dans des vésicules les neurotransmetteurs (ici le GABA), puis les neurotransmetteurs vont être libérés dans la fente synaptique et aller se fixer sur leurs récepteurs situés sur le neurone postsynaptique. Cette fixation va entraîner la libération des endocannabinoïdes qui vont à leur tour activer les récepteurs CB1 et CB2 localisés sur le neurone présynaptique et la cascade signalétique pourra alors avoir lieu.

Les phytocannabinoïdes qui eux sont apportés de façon exogène, vont directement aller dans la fente synaptique et activer les récepteurs aux cannabinoïdes. Le Delta9-THC agit par activation directe sur le récepteur CB1 et entraine toute la cascade d'activation liée au récepteur.(26)

Les endocannabinoïdes et les phytocannabinoïdes ont donc des mécanismes d'action similaires sur les neurones en activant les mêmes voies de signalisation qui conduiront à l'hyperpolarisation du neurone, la diminution du potentiel d'action post-synaptique ou encore à la diminution de l'exocytose des neurotransmetteurs, dans le cas de l'activation du récepteur CB1.

Dans un autre contexte si on active le récepteur CB2, les effets engendrés seront d'ordre immunomodulateurs. La différence entre les endocannabinoïdes et les phytocannabinoïdes est leur cinétique d'action, en effet les endocannabinoïdes seront rapidement éliminés de la fente synaptique alors que les phytocannabinoïdes vont y rester plus durablement perturbant ainsi le fonctionnement classique des neurones.

2.3. Système endocannabinoïde cutané

Dans les années 1990, des recherches ont permis de démontrer la présence du système endocannabinoïde dans les tissus cutanés grâce à la découverte de l'AEA dans la peau du rat.

Ensuite, il a été découvert la présence de l'AEA et de 2-AG dans les follicules pileux et les glandes sudoripares. Cela a permis de démontrer que les endocannabinoïdes étaient responsables de l'activation tonique des récepteurs aux cannabinoïdes dans la peau du rat.

Puis, il a été démontré que des récepteurs aux cannabinoïdes étaient aussi présents dans les cellules immunitaires (macrophages, mastocytes), dans la peau et dans les kératinocytes épidermiques. Les récepteurs ne sont pas distribués de la même façon au sein des kératinocytes, le récepteur CB1 se retrouve préférentiellement dans les kératinocytes basaux (*stratum basale*) alors que les récepteurs CB2 sont retrouvés dans les kératinocytes dans les strates spinieuses et granuleuses de la peau. Des récepteurs CB1 ont aussi été recensés au niveau des follicules pileux du cuir chevelu humain.(31)

Dans la figure 19, on peut observer la variabilité de distribution des récepteurs aux cannabinoïdes et de leurs ligands au sein des différentes populations cellulaires de l'épiderme cutané humain.

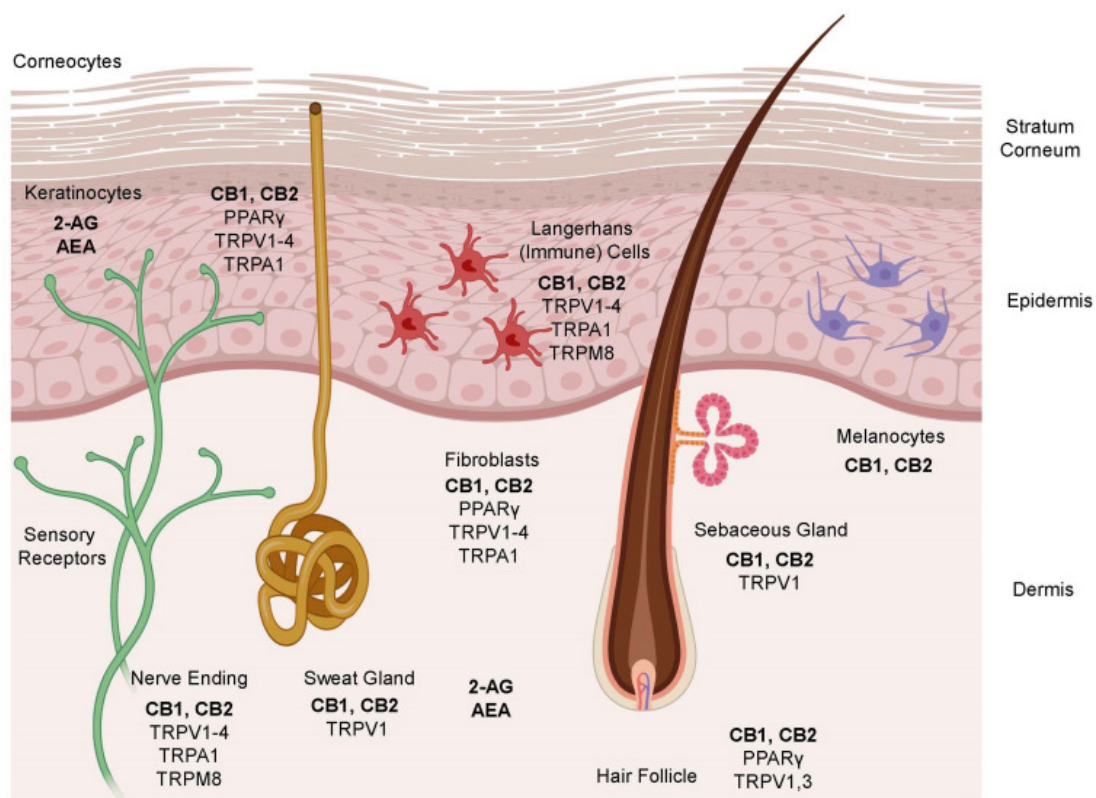


Figure 19: Répartition des récepteurs au cannabinoïdes dans l'épiderme cutané (26)

L'action de cannabinoïdes, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène, va entraîner divers effets selon la population cellulaire cutanée ciblée.

Par exemple, si le cannabinoïde se lie sur les glandes sébacées on observera une production de sébum qui a pour rôle de limiter le dessèchement cutané et de lubrifier les follicules pileux afin de stimuler la croissance des poils. La liaison aux kératinocytes va stimuler le renouvellement de ces derniers qui vont migrer de la couche basale à externe et favoriser le renouvellement épidermique. L'action sur les mélanocytes permettra la pigmentation cutanée en entraînant la production de mélanine qui est le pigment responsable de la coloration de la peau et des poils.

Comme démontré dans la figure 19 et grâce à d'autres études plus récentes il a été démontré l'importance du système endocannabinoïde dans la régulation de l'homéostasie cutanée ainsi que son rôle dans la fonction barrière de la peau. Il y est mentionné qu'un dérèglement entraînerait des troubles cutanés divers tels que l'acné, les xéroses, la dermatite atopique, l'alopecie ou des troubles de la pigmentation cutanée. (26)

A travers cette partie, nous avons vu que les récepteurs CB2 étaient des cibles de choix pour cibler les pathologies d'ordre cutané étant donné leur localisation dans les tissus et dans l'épiderme cutané.

La molécule de cannabidiol interagit préférentiellement avec ces derniers, contrairement au Delta9-THC qui aura des effets centraux en activant les récepteurs CB1.

Nous allons maintenant aborder le dernier point de cette partie d'introduction qui traitera des moyens d'obtention du cannabidiol via des procédés d'extractions.

3. PROCESSUS D'OBTENTION DU CANNABIDIOL

Une fois que le chanvre entre en inflorescence, il est récolté, puis séché et enfin traité afin d'obtenir les molécules d'intérêts.

Il existe plusieurs processus d'obtention du cannabidiol, le plus efficient est l'extraction par un fluide supercritique.

3.1. Extraction par un fluide supercritique (SFE)

L'extraction par fluide hypercritique est devenue l'une des techniques d'extraction écologique les plus populaires de nos jours, elle a démontré de nombreux avantages par rapport aux procédés d'extraction traditionnels. Des aspects tels que l'amélioration de la sélectivité et des capacités de fractionnement, l'augmentation des rendements d'extraction et la réduction de l'impact sur l'environnement ont été essentiels à l'essor de la SFE.

Un fluide est dit supercritique lorsque qu'il est chauffé au-delà de sa température critique et comprimé au-delà de sa pression critique (Figure 20). Il aura un comportement intermédiaire entre l'état gazeux et liquide.

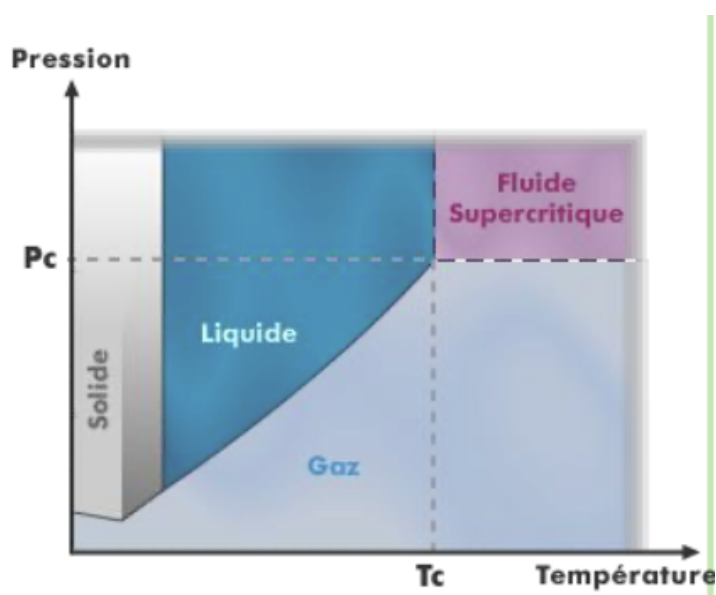


Figure 20: Schéma de l'état supercritique (32)

Cet état permet d'améliorer le transfert de matière et la puissance de solubilisation est élevée et modulable. Cette modulation dépend de la viscosité du fluide qui lui-même est modulé par deux paramètres : la pression et la température (Figure 21).

Le fluide supercritique le plus commun est le CO_2 supercritique car il a des conditions de température et de pression relativement accessibles à obtenir : $31,1^\circ\text{C}$ et $73,8$ bars ; de plus il est atoxique, peu cher et abondant. (32)

Son utilisation est privilégiée pour l'extraction de composés apolaires mais peut aussi être utilisée pour des composés polaires en ajoutant des co-solvants tels que le méthanol ou l'acétone.(32)

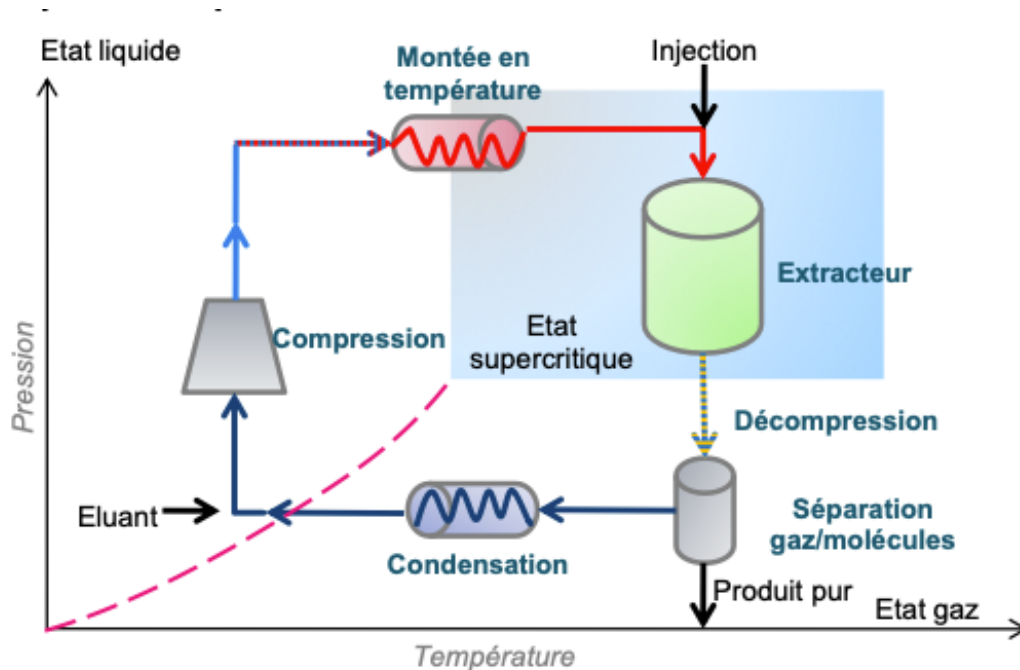


Figure 21: Schéma d'un extracteur critique (32)

Les avantages de cette technique sont aussi la sélectivité, un bon rendement et pas d'élimination de solvants.(32,33)

La technique d'extraction par les fluides supercritiques, ici le CO₂, est certainement la plus efficace car elle permet d'isoler le CBD des autres cannabinoïdes du plant de cannabis. *In fine*, cela permet d'obtenir un CBD de qualité et de pureté supérieure.

L'extraction par les fluides supercritiques est une méthode d'extraction efficace, néanmoins cela nécessite des infrastructures importantes ce qui génère des coûts élevés. Le déploiement de cette technique est donc assez limité. Nous allons donc aborder les procédés d'extraction conventionnels et d'extraction par des solvants qui sont plus accessibles et moins coûteux.

3.2. Extraction par un solvant

L'extraction par un solvant commence par le broyage de la plante fraîche ou sèche, puis celle-ci est introduite dans un solvant ensuite on sépare la solution obtenue (S1) du marc de la plante utilisée. Une fois la solution S1 obtenue, une extraction liquide-liquide est réalisée afin d'obtenir une solution S1 purifiée. A partir de cette solution purifiée, des étapes de purification sont réalisées, le but de l'extraction par un solvant étant d'obtenir le produit le plus pur possible. La Figure 22 illustre le procédé d'extraction par un solvant.

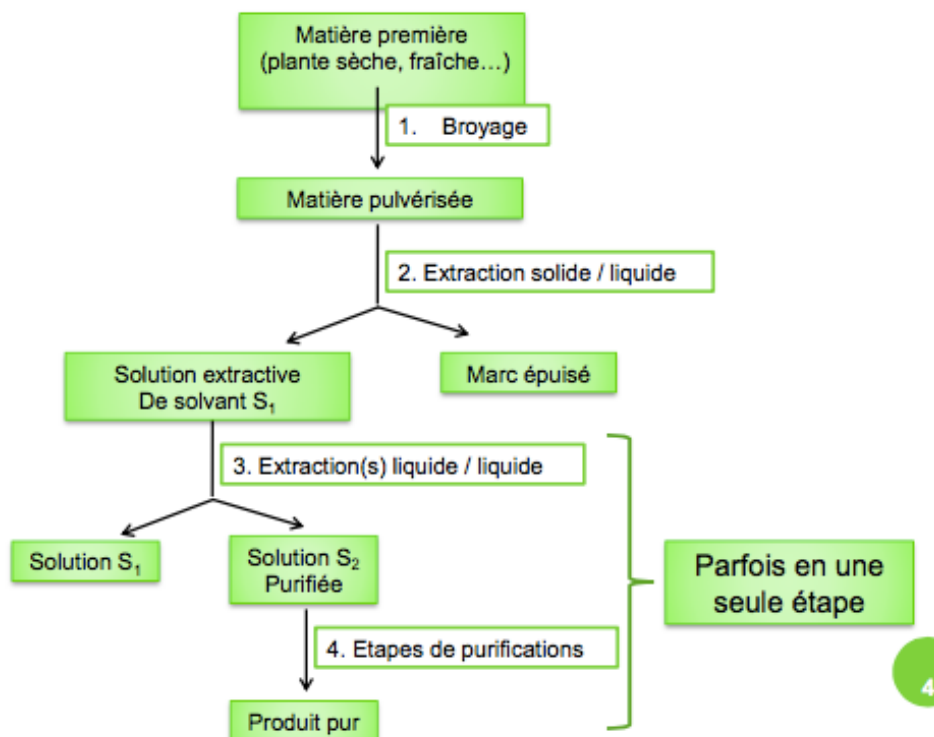


Figure 22: Procédé général d'extraction de plantes (32)

Il existe des procédés dit « classiques » comme :

Le contact simple statique, on peut y trouver la macération qui consiste à introduire la plante dans un solvant à température ambiante et l'y laisser plusieurs heures. Ou encore la décoction qui elle consiste à plonger la plante dans un solvant porté à ébullition et de maintenir l'ébullition.

Le contact simple dynamique, on peut citer la lixiviation ou la percolation qui sont très utilisés au niveau industriel. Mais ces procédés sont longs et consommateurs de grands volumes de solvants d'extraction donc coûteux.

La technique d'extraction par solvant est beaucoup moins spécifique mais comporte l'avantage d'extraire tous les composés et ainsi garder l'effet d'entourage. Cette technique est à l'origine des huiles dites full spectrum.

Une huile ou une matière organique dite full spectrum est une matière qui contient toutes les isomères et molécules actives de la plante.

L'effet d'entourage peut se définir comme la synergie d'interaction des différents composants du cannabis : cannabinoïdes, flavonoïdes, terpènes et acides gras. L'effet produit par cette association de molécule est donc plus important que l'effet qu'elles auraient séparément. Cela permet entre autres d'augmenter le potentiel des molécules au sein du cannabis et donc d'améliorer les effets médicaux du cannabis.(34)

La molécule de CBD du fait de ses caractéristiques structurales et chimiques est une molécule apolaire, afin de procéder à son extraction par un solvant il faudra que ce dernier soit polaire. Le solvant le plus utilisé afin d'extraire les molécules contenues dans le cannabis est l'éthanol.(35) On retrouve aussi les hydrocarbures.

Comme évoqué précédemment, l'extraction par des solvants sont des procédés longs et coûteux et consomment beaucoup de solvants. L'élimination de ces derniers impacte aussi l'environnement. Les industriels se tournent de plus en plus vers de la chimie « verte », afin de réduire l'impact environnemental. La molécule de CBD peut être extraite avec de l'eau qui est elle aussi une molécule polaire. A ce jour, les rendements obtenus par l'extraction à l'eau restent plus faibles que ceux obtenus avec l'éthanol.(36)

Nous allons aborder la deuxième partie de ce manuscrit qui traitera de la physiologie cutanée et l'aspect réglementaire et législatif qui entoure l'usage du plant de *Cannabis sativa* L. et de ses molécules actives. Puis, nous aborderons les pathologies pour lesquelles la molécule de CBD peut être une cible d'intérêt et terminerons sur les défis liés à l'application cutanée et la biodisponibilité.

Partie II

DEVELOPPEMENT

1. PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET FACTEURS DE VARIABILITE D'ABSORPTION

1.2. La peau : Fonction barrière

La barrière cutanée aussi nommée revêtement cutané est un organe qui permet de protéger l'organisme : de la perte en eau et donc de maintenir l'hydratation cutanée ; des agressions externes physiques (UV, changement de température) ; des agressions chimiques (allergènes, toxines) ainsi que des agents infectieux, en revanche cette barrière n'est pas totalement imperméable. La peau représente près de 15% du poids corporel d'un adulte et renferme 20% de l'eau du corps humain.(37)

La peau se compose de trois grandes couches, comme illustré dans la Figure 23, dont chacune d'entre elles joue des rôles spécifiques, qui sont organisées comme suit de la plus externe à la plus interne : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

On retrouve sur la surface de l'épiderme des poils et les pores de la peau, au niveau du derme on trouvera les follicules pileux reliés aux muscles érecteurs du poil, des glandes sébacées (impliquées dans la production de sébum), des glandes sudoripares (impliquées dans la production de sueur) ainsi que des vaisseaux sanguins et des nerfs. Enfin dans le derme, couche la plus profonde, se trouve des adipocytes (cellules graisseuses) et ici aussi des vaisseaux sanguins et des nerfs.(38)

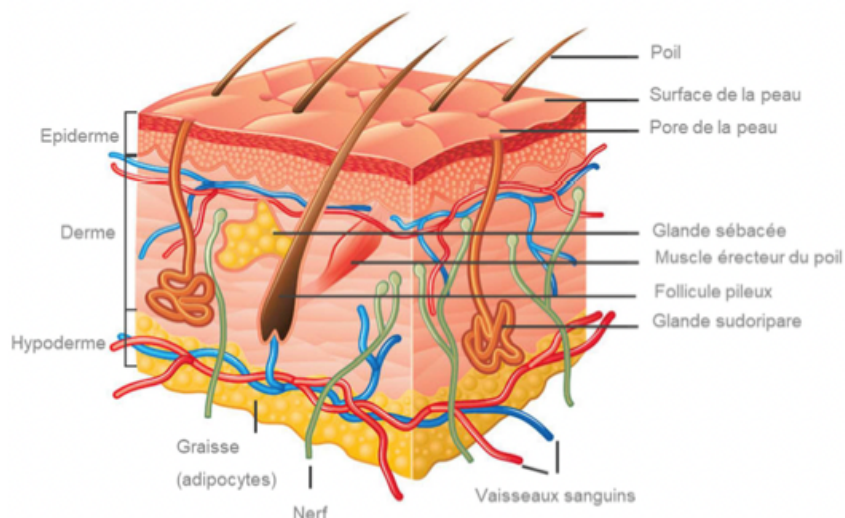


Figure 23: Les différentes couches de la peau (38)

1.2.1. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, non vascularisée et en constant renouvellement. Il est lui-même organisé en quatre couches qui sont disposées comme suit de la plus externe à la plus interne : *stratum corneum* (couche cornée), *stratum granulosum*

(couche granuleuse), *stratum spinosum* (couche spineuse) et le *stratum germinativum* (aussi nommé couche basale).

Au sein de l'épiderme, on retrouve plusieurs populations cellulaires, tel que les kératinocytes qui synthétisent la kératine et qui vont se différencier au cours de leur voyage à travers les différentes couches de l'épiderme. On retrouve aussi des mélanocytes qui produisent la mélanine, pigment qui permet la carnation et la pigmentation cutanée, ainsi que le filtrage des rayons ultraviolets provenant du soleil. Pour finir, on retrouve aussi dans l'épiderme des cellules de Langerhans qui permettent la défense immunitaire de la peau et jouent un rôle dans le développement de réactions allergiques, ainsi que des cellules de Merkel qui vont jouer un rôle dans la sensorialité via la sécrétion de neurotransmetteurs.

La couche basale (*stratum germinativum*) est la couche la plus profonde de l'épiderme, elle fait le lien entre le derme et l'épiderme en ancrant ce dernier au derme (jonction dermo-épidermique). C'est la seule couche de l'épiderme qui contient des cellules souches donc capables de se diviser et assurer le renouvellement des kératinocytes basaux. On y observera une forte activité mitotique avec le début de la synthèse des filaments de cytokératine ainsi que la différenciation et la migration des cellules basales.

Deux types de kératinocytes basaux sont recensés dans la couche basale de l'épiderme :

- Non prolifératifs, qui permettent l'ancrage de l'épiderme à la jonction dermo-épidermique.
- Prolifératifs, qui assurent le renouvellement et la réparation de l'épiderme.

La couche spineuse est constituée de cinq à six assises de kératinocytes entrés en différenciation. Les kératinocytes vont produire de la kératine qui va s'organiser en tréfilaments, cette organisation en tréfilaments va être responsable de la très grande résistance mécanique de cette couche cellulaire.

La couche granuleuse comporte les cellules nucléées de l'épiderme, qui sont orientées parallèlement à la surface de la peau, elle comporte de nombreux corps lamellaires. Les kératinocytes meurent au fur et à mesure de leur migration, pour donner des lipides qui forment un ciment lipidique et donc assure la fonction barrière de la peau.

La couche la plus externe de l'épiderme est nommée la couche cornée. La couche cornée et le film hydrolipidique permettent d'empêcher le passage de substances exogènes ou de micro-organismes et jouent un rôle aussi dans l'absorption des chocs.

La couche cornée est constituée en majorité de cornéocytes qui sont des kératinocytes ultra différenciés (voir figure 24).

Pour résumer, les kératinocytes de la couche basale (*stratum germinativum*) qui est la plus profonde de l'épiderme, se différencient au cours de leur voyage à travers l'épiderme pour former en surface plusieurs strates de kératinocytes ultra-différenciés (ou cornéocytes) qui forment la couche cornée.(39–41)

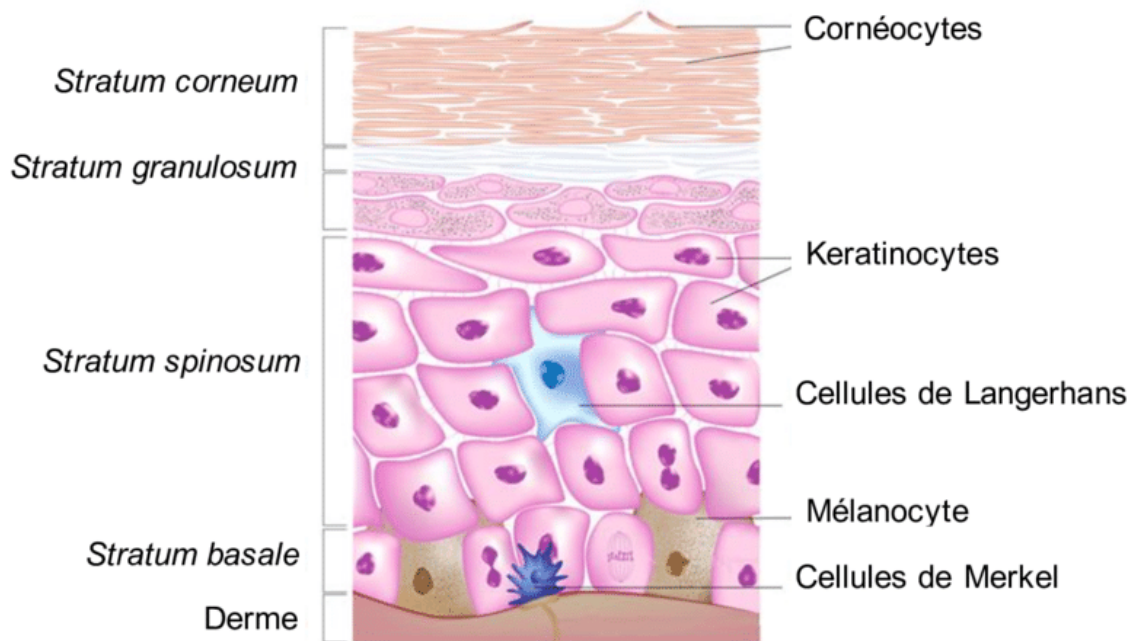


Figure 24: Les couches de l'épiderme (42)

La jonction dermo-épidermique permet d'ancrer la couche basale de l'épiderme au derme, c'est une région acellulaire qui est en réalité un feuillet de matrice extracellulaire.

1.2.2. Le derme

Le derme est situé en deçà de l'épiderme, il est vascularisé contrairement à l'épiderme et est constitué de tissus fibreux et élastiques (fibres de collagène et d'élastine), ce qui apporte à la peau de l'hydratation, de la résistance et de l'élasticité. Le derme est constitué de deux couches : le derme papillaire qui est constitué de fibres de collagène lâches et fins ainsi que de fibres élastiques (élastines) ce qui assure une surface d'échange nutritif avec l'épiderme.

Le derme réticulaire qui est constitué de grosses fibres, de collagène et de vaisseaux, confère l'élasticité et permet les propriétés mécaniques de la peau.

Le derme n'est pas uniquement constitué de deux couches fibreuses, il contient aussi des glandes sudoripares qui produisent de la sueur en réponse à un stimuli exogène, comme du stress ou de la chaleur. Elles permettent de réguler la température corporelle. On y trouve aussi des glandes sébacées qui sécrètent le sébum dans les follicules pileux et permet à la peau de rester hydratée et joue aussi un rôle de barrière contre les substances étrangères. Les follicules pileux permettent la production de poils et de cheveux qui ont pour but d'aider à la thermorégulation corporelle. Il y a de nombreux vaisseaux sanguins qui permettent l'apport de nutriments dans le derme.

Les vaisseaux sanguins jouent un rôle important dans la régulation de la température corporelle, en cas de chaleur, le corps va induire une vasodilatation ce qui entraînera qu'une grande quantité de sang va circuler dans la peau donc on observera une augmentation de la chaleur cutanée. A l'inverse s'il fait froid, les vaisseaux sanguins vont rétrécir leur diamètre et l'apport sanguin sera diminué tout comme la chaleur libérée dans la peau.

Pour finir, des terminaisons nerveuses sont présentes dans le derme et permettent la perception de la chaleur, de la pression et de la douleur.(39,40)

1.2.3. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde et est constitué majoritairement de cellules graisseuse (adipocytes), il permet donc une isolation thermique et le stockage de réserves énergétiques. L'épaisseur de cette couche varie selon sa localisation dans le corps. Par exemple, on observera une couche hypodermique plus importante au niveau des cuisses qu'au niveau des paupières.(39,40)

Après avoir vu les différentes couches qui constituent la peau, nous allons nous intéresser aux facteurs qui peuvent influencer l'absorption d'une substance à travers la peau.

1.3. Facteurs de variabilités d'absorption à travers les couches de la peau

La molécule de CBD est une molécule lipophile avec un logP de 8,010 et un poids moléculaire de 314,466 g/mol. La peau laisse passer des molécules de poids moléculaire (de taille inférieure à 500 Dalton), l'absorption cutanée de la molécule va cependant être difficile.

La molécule de CBD est une molécule apolaire, le *stratum corneum* et le film hydrolipidique son quant à eux polaires. Même si cette dernière présente une taille inférieure à 500 Da, la différence de polarité va entrainer des difficultés pour administrer transdermiquement le cannabidiol. La couche cornée limite la diffusion passive aux petites molécules lipophiles.(43)

Il faudra alors utiliser des véhicules permettant de mettre en forme la substance afin de faciliter son administration dans l'organisme. Les véhicules vont être les excipients utilisés pour mettre en forme la substance active.(44)

De plus, de nombreux facteurs vont influencer l'absorption de la substance à travers les couches de la peau, parmi ces derniers il y a les facteurs de variabilité liés au produit lui-même, au patient et à l'application.(38)

1.3.1. Facteurs de variabilité liés au produit

Un des premiers facteurs de variabilité liés au produit va être le poids moléculaire des substances actives que l'on souhaite administrer.

Comme cité précédemment, le log P est le logarithme du coefficient de partage de la substance active ($\log_{\text{octanol/eau}} = \log P$), le passage sera favorisé pour des molécules ayant un logP compris entre 1 et 4. Le logP va influencer sur la distribution de la substance active de la couche cornée à l'épiderme viable mais aussi de l'épiderme viable au derme. Afin d'atteindre les couches profondes de la peau, certaines molécules avec un logP plus important devront être administrées avec un véhicule, le rôle du véhicule est alors dans ce cas majeur.

On voit sur la figure 25 que les substances actives lipophiles qui sont apolaires, vont s'accumuler dans la couche cornée « effet réservoir » et donc par accumulation vont se retrouver dans les différentes couches de l'épiderme et aussi dans le derme.

Les molécules hydrophiles polaires quant à elle pénètrent par diffusion jusqu'aux couches profondes de peau.

Pour finir, la concentration de la substance active et les agents promoteurs qu'ils soient d'origine physique ou chimique vont eux aussi jouer un rôle dans l'absorption lié au produit. La peau a donc une affinité plus importante pour les substances actives qui auront un log P supérieur à 0 et un poids moléculaire inférieur à 500 Dalton.(37)

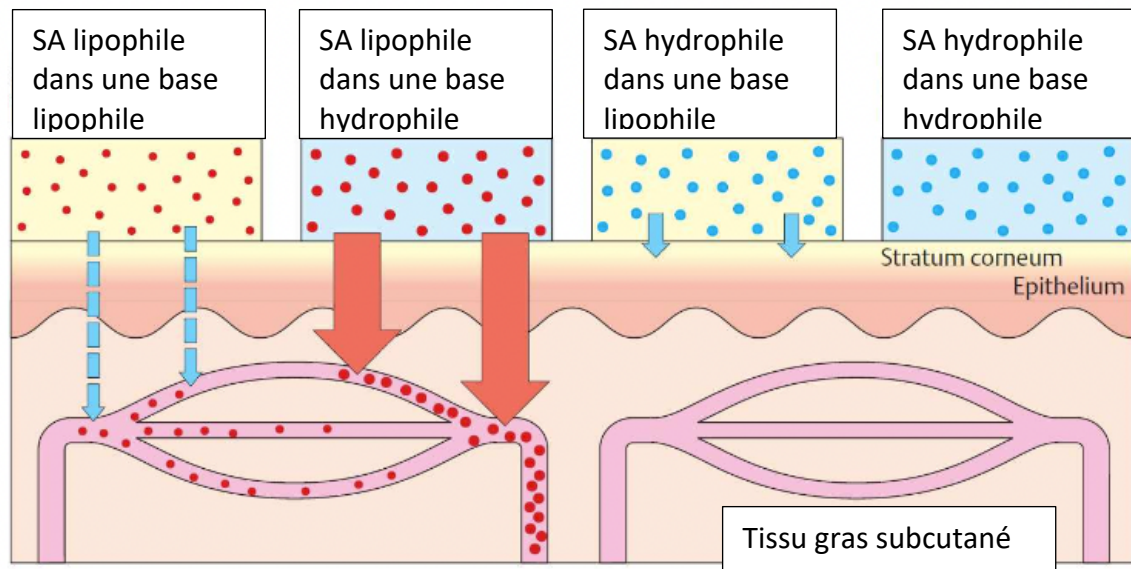


Figure 25: Passage des substances actives à travers les couches de la peau en fonction des véhicules (37)

Le CBD ayant un log P de 8,010 et un poids moléculaire de 314,466 g/mol, cela en fait donc potentiellement une molécule d'intérêt pour une administration cutanée.

1.3.2. Facteurs de variabilité liés au patient

L'âge est le premier facteur lié au patient, par exemple chez le nourrisson et l'enfant la barrière cutanée est normale, mais le rapport surface sur poids est augmenté d'un facteur trois par rapport à l'adulte, donc si on applique la même dose de produit chez un nourrisson et un adulte, la quantité de substance absorbée par unité de poids sera plus importante chez le nourrisson, donc le produit peut lui être toxique.

La barrière cutanée du nourrisson est plus immature, sa couche cornée est plus mince, les cornéocytes sont plus petits, ce qui aboutit à une couche épidermique plus fine que celui de l'adulte. Dans le derme, les faisceaux de collagène sont moins denses que chez l'adulte. Au niveau de la composition de la peau, les nourrissons auront moins de facteurs d'hydratation naturels ce qui va induire une perte hydrique plus importante, ainsi que moins de mélanine

ce qui explique l'apparence plus sèche et moins pigmentée de la peau d'un nourrisson par rapport à celle d'un adulte. Le passage des substances va être augmenté car les couches de la peau sont plus fines, la peau d'un nourrisson est plus perméable que celle d'un adulte.(45)

En revanche, chez les sujets de plus de 60 ans, la peau va s'amincir entre le derme et l'épiderme cela s'explique avec la destruction des faisceaux de collagène, la peau va donc perdre de son élasticité et s'amincir.

Le vieillissement cutané va aussi engendrer une diminution de la production de sébum et donc une diminution de la fonction barrière de la peau et donc une perte d'hydratation. On notera aussi une diminution des glandes sudoripares, des vaisseaux sanguins, une sénescence des kératinocytes et des mélanocytes : la peau sera donc moins bien protégée face au soleil et se renouvellera moins rapidement. Le vieillissement cutané est aussi dû aux agressions extérieures (UV, pollution, tabac) rencontrées tout au long de la vie.(46)

Des études ont été réalisées afin de démontrer la différence de pénétration cutanée en fonction de l'âge. Roskos et al. Ont effectué des mesures in vivo de l'absorption percutanée dans deux populations : jeune (22 à 40 ans) et âgée (supérieure à 65 ans), cette dernière a été quantifiée selon les profils d'excrétion urinaire. Pour la testostérone et l'estradiol, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes (tableau 1). Pour l'hydrocortisone en revanche, la dose est plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.(47,48)

Tableau 1 : Données de pénétration percutanée et paramètres physico-chimiques (41)

Composé	Poids moléculaire	% cumulé de la dose absorbée	
		Jeune 22-40 ans	Vieux > 65 ans
Testostérone	288,4 g/mol	19%	16,6%
Estradiol	272,4 g/mol	7,1%	5,4%
Hydrocortisone	362,5 g/mol	1,5%	0,54%

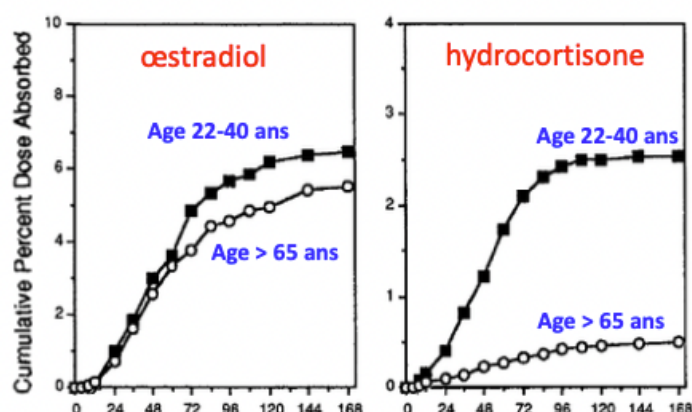


Figure 26 : Variabilité d'absorption de l'estradiol et de l'hydrocortisone en fonction de l'âge du patient (37)

On peut en déduire que les molécules lipophiles comme l'estradiol et la testostérone peuvent s'accumuler dans la couche cornée mais que la diffusion des molécules hydrophiles *in vivo* diminue avec l'âge (Figure 26).

Une altération de l'intégrité des couches de la peau va entraîner une augmentation de la pénétration des substances et autres agents extérieurs.(37)

1.3.3. Facteurs de variabilité liés à l'application

Le site d'application de la substance va influencer sur l'absorption, on note qu'il y a des variations de la composition de la couche cornée en fonction de la localisation dans le corps. Par exemple, la peau est plus fine au niveau des aisselles et des paupières (0,5mm) et plus épaisse au niveau des paumes et de la voûte plantaire (1,5mm).

Une étude a permis d'établir le tableau 2 ci-dessous, il représente le rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation corporelle. La face antérieure du bras est ici prise comme référence.

Tableau 2 : Absorption cutanée de l'hydrocortisone en fonction de la localisation corporelle (37)

Face antérieure du bras	1
Paumes	0,14
Dos	1,7
Aisselles	3,6
Front	6
Joues	13
Paupières	42

Un autre facteur est l'occlusion cutanée à l'aide de pansements ou de corps gras, elle va permettre d'augmenter l'hydratation de la peau et la température du *stratum corneum*.

L'occlusion cutanée permet d'éviter les facteurs extérieurs de venir agresser la couche cutanée et la diffusion de la substance active sera donc augmentée. L'occlusion va aussi permettre de limiter la perte en eau du *stratum corneum*, ce dernier sera plus « hydraté ».

(37)

2. LE CANNABIDIOL DANS L'INDUSTRIE DERMO-COSMETIQUE

En dermo-cosmétique, l'huile de chanvre est majoritairement utilisée pour ses propriétés nourrissantes notamment dues à sa richesse en oméga 6 et 3 et en vitamines. Par exemple, la marque Chanvria commercialise des crèmes visage et mains, Pranarôm a aussi commercialisé des huiles pour les peaux sèches et matures.(49)

Récemment, les phytocannabinoïdes ont gagné en popularité auprès du grand public pour leur utilisation « bien-être » dans les soins de la peau.

Le marché mondial de ces soins de la peau à base de CBD avait en 2021 une valeur estimée entre 135 et 155 milliards de dollars.(1)

Selon le code de la santé publique, article L.5131-1, un produit cosmétique est défini comme « *une substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».(50)

Le cannabis est devenu un ingrédient en vogue ce qui a conduit de nombreux industriels à l'incorporer dans des produits cosmétiques comme des crèmes, des lotions ou encore shampoings. Ces derniers sont commercialisés avec des mentions telles qu'apaisant, réduction de la chute des cheveux, anti-âge, repulpant et énergisant.

On retrouve aussi des produits commercialisés avec des vertus anti-acné, soulagement du psoriasis, de la dermatite atopique. Les produits mis sur le marché avec de telles allégations on fait l'objet d'études d'efficacité qui sont des tests qui sont réalisés sur des volontaires avec une procédure déterminée à l'aide de techniques instrumentales ou d'un questionnaire, ils appartiennent donc aussi domaine des cosmétiques.

Pour rappel, le diagnostic de pathologie cutanée doit être établi par un professionnel de santé (dermatologue) qui fournira les traitements et recommandations adaptées.

Un produit dermo-cosmétique n'a pas de définition propre car la dermatologie et la cosmétique sont deux disciplines à part entière, la dermatologie est une discipline médicale qui étudie et soigne les maladies de la peau, des cheveux, des ongles et des muqueuses.(51) Le cosmétique doit quant à lui répondre à la définition suscitée et avoir une action superficielle ou d'embellissement.

Les produits dermo-cosmétiques appartiennent donc au cadre des produits cosmétiques. On peut les définir comme des produits qui peuvent être recommandés par un dermatologue, un médecin ou lors d'un conseil pharmaceutique pour des personnes ayant des attentes spécifiques.(52)

Nous allons maintenant aborder le côté législatif entourant le plant de cannabis et les substances actives qu'il contient, puis nous continuerons sur les bienfaits et effets thérapeutiques que la molécule de CBD peut procurer dans diverses affections cutanées, puis nous finirons sur les innovations dans le domaine de la formulation afin d'améliorer l'administration cutanée de la molécule de CBD.

2.2. Législation

La législation européenne autorise la vente de chanvre si ce dernier contient un taux résiduel maximum de 0,20% (m/m) de Delta9-THC.

La Suisse, par exemple, a été un des premiers pays à autoriser la vente de produits à base de cannabis en 2011 si dans ces derniers le taux de Delta9-THC contenu est de moins de 1%.

En France, la commercialisation et la consommation de cannabis sont encadrées par la loi. Selon l'article R.5132-86 du code de la santé publique qui régit les substances classées en tant que stupéfiants « *Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :*

- 1) *Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;*
- 2) *Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent. » (53)*

Le chanvre bénéficie d'un cadre juridique spécifique car il est utilisé comme matière première dans de nombreux domaines : industriel, alimentaire et médical. La réglementation de la commercialisation d'un produit à base de cannabidiol est encadré par le cadre juridique de la plante dont il est issu, soit le chanvre.(1)

Les fleurs de chanvre peuvent être en vente libre à condition que la teneur en Delta9-THC totale de la plante n'excède pas 0,20%.

L'arrêté du 19 novembre 2020 modifiant le Catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France (semences de lin et chanvre) autorise certaines variétés de cannabis à être produites, vendues et consommées.

De plus, le 19 novembre 2020, la Cour de Justice de l'Union Européenne a rendu un arrêt dans lequel elle considère qu'en l'état des connaissances scientifiques et sur la base des conventions internationales en vigueur que l'huile de cannabis ne constitue pas un produit stupéfiant.

Elle en déduit que les dispositions relatives à la libre circulation des marchandises sont applicables à ce produit et qu'une mesure nationale qui interdit la commercialisation du CBD issu de la plante entière constitue une entrave à cette libre circulation.

La Cour de justice internationale de l'Union Européenne en 2020 avait jugé illégale l'interdiction française de l'usage des feuilles et de fleurs brutes du chanvre car elle s'opposait au principe de libre circulation des marchandises. En effet, la justice avait jugé que le taux de

CBD contenu dans les plants de chanvre n'avait « aucun effet nocif sur la santé » et ne pouvait pas être considéré comme un stupéfiant à l'inverse du Delta9-THC.

Plus récemment, un arrêté ministériel paru le 31 décembre 2021 interdit la vente de fleurs et de feuilles brutes de chanvre pour des raisons de santé publique. En revanche, ce dernier autorise l'utilisation commerciale et industrielle de la molécule de CBD.

Pour donner suite à cela, la Cour de cassation avait approuvé cette décision jugeant que tout plant de chanvre légalement produit dans l'UE pouvait être vendu en France car ce dernier respectait la législation en vigueur, soit un taux de Delta9-THC inférieur à 0,20%.

Le syndicat des professionnels du chanvre avait alors déclaré au gouvernement français qu'un test de détection de Delta9-THC permettait de le distinguer en quelques minutes du CBD, afin d'appuyer les dires des décisions Européenne et permettre sa consommation en France.

Finalement, le 7 janvier 2022, le Conseil constitutionnel a redéfini la qualification d'un produit stupéfiant en s'appuyant sur ces deux éléments : « risque de dépendance » et « effets nocifs pour la santé ». Cependant, il appartient aux autorités administratives de classer certaines substances dans la catégorie des substances stupéfiantes « en fonction de l'évolution de l'état des connaissances scientifiques et médicales ».

À la suite de ces nombreuses ambiguïtés, le syndicat des professionnels de chanvre estime que ces critères ne définissent pas la molécule de CBD comme un stupéfiant en tant que tel. La mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) soutient au contraire, que l'effet démontré par la molécule CBD au niveau cérébral sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques en fait de lui un produit psychoactif à part entière.

Le débat concernant la classification de la molécule de CBD comme substance stupéfiante ou non risque encore d'évoluer dans les années à venir, au fur et à mesure de l'approfondissement des connaissances scientifiques et médicales.

Concernant la culture du chanvre, un arrêté est paru le 31 décembre 2021 au Journal Officiel pour garantir la sécurité des produits fabriqués à base de cannabis en France. Dans l'hexagone, seulement la seule variété de chanvre autorisée à être cultivée est *Cannabis sativa* L. Cette dernière est agréée pour son usage « bien-être », de plus elle est pauvre en Delta9-THC.(54)

Plus récemment, le 29 décembre 2022, l'interdiction de vente de feuilles et de fleurs brutes a été levée par le Conseil d'État en imposant l'établissement d'un contrat entre producteur et revendeur de cannabis afin de sécuriser la mise sur le marché des produits et leur circulation. Les produits mis sur le marché contenant du cannabis ne doivent pas avoir un taux de Delta9-THC qui excède les 0,3% ; le cas échéant des poursuites peuvent être engagées contre les producteurs.(55)

Concernant les cosmétiques, seule la molécule de CBD sous forme d'isolat est autorisée comme substance active. L'isolat est relativement pur et riche en CBD avec généralement une concentration supérieure à 98% en cannabidiol. Cette restriction a pour but de protéger la santé des consommateurs.(18)

De plus, les produits contenant du CBD ne peuvent pas revendiquer des allégations thérapeutiques hors médicaments autorisés (usage humain ou vétérinaire).

Ces allégations ont été qualifiées de « spéculatives » et pourraient détourner les patients de leurs traitements médicamenteux pour des thérapies à base de CBD en automédication.(56)

2.3. Rôle potentiel de la molécule de cannabidiol dans les pathologies et désordres cutanés

Nous avons vu que le système endocannabinoïde jouait un rôle important dans l'homéostasie cutanée, et pour cela il est plausible que des topiques élaborés à base de cannabidiol puissent être efficaces dans certaines affections cutanées. Mais à ce jour, il existe peu de recherches cliniques qui prouveraient que le potentiel thérapeutique des applications topiques. La majorité des études réalisées à ce jour concernent plus le CBD quand il est injecté ou inhalé.

La molécule de CBD a une faible biodisponibilité par voie orale, cela est dû à l'effet de premier passage hépatique, à l'acidité gastrique et à sa nature lipophile entraineront une faible absorption de la substance. La voie transdermique semble donc être à privilégier.(57) Bien que le CBD ait un poids moléculaire raisonnable ($314,466 \text{ g.mol}^{-1}$), sa valeur log P élevée (partage eau/octanol) de 8,010, pose des défis à son administration transdermique. Comme évoqué dans la partie précédente, de nombreux facteurs de variabilité vont influencer le passage de la molécule de CBD à travers la peau.

Lodzki et al. en 2003 ont réalisé une étude *in vivo* au cours de laquelle ils ont administré par voie transdermique sur un modèle murin du CBD contenu dans des éthosomes, qui sont constitués d'éthanol, d'eau et de phospholipides.(26)

Nous allons à travers cette partie aborder différentes affections cutanées et pathologies pour lesquelles le cannabidiol pourrait être une molécule d'intérêt quant à leur traitement.

2.3.1. Inflammation

L'inflammation est une réponse non spécifique de l'organisme à une agression qui peut être locale et/ou générale. Il y existe 4 signes caractéristiques d'une réaction inflammatoire qui sont rougeur, chaleur, œdème et douleur. La réponse inflammatoire se déroule en 3 étapes : une phase d'initiation durant laquelle il y aura reconnaissance des signaux de dangers par les cellules résidentes, une phase d'amplification qui sera elle-même composée d'une phase vasculo-sanguine et d'une phase effectrice qui va être réalisée par les cytokines qui comprennent de nombreuses populations cellulaires comme les interleukines (IL) et les tumor necrosis factor (TNF), enfin une phase de réparation et de cicatrisation.(22)

Afin de démontrer le potentiel anti-inflammatoire du CBD, Hammell et al. ont administré par voie transdermique un gel de CBD à différentes concentrations chez le rat atteint de mono-arthrite induite par un adjuvant (CFA). La molécule de CBD a été administrée

sous 4 dosages différents (0,6 mg/j ; 3,1mg/j ; 6,2mg/j et 62,3mg/j) grâce à un gel formulé à base d'éthanol, de liant et de gélifiant. Les paramètres monitorés ici sont la circonférence articulaire du genou et la douleur.

Au bout de 4 jours, les populations traitées avec les deux plus forts dosages (6,2mg/j et 62,3mg/j) de CBD ont eu une diminution significative de la circonférence du genou et de la douleur. Les marqueurs de l'inflammation ont aussi été étudiés, la cytokine pro-inflammatoire TNF α a vu sa concentration plasmatique augmenter dans la population avec mono-arthrite induite. Le traitement des populations avec des doses hautes de CBD permet de ramener la quantité de TNF α à un niveau égal à la population naïve.

De plus, les concentrations plasmatiques de CBD ont été mesurées et une augmentation linéaire a été observée (corrélation dose/effet) avec les doses de 0,6 à 6,2 mg/jour. Le gel avec les plus hauts dosages de CBD permet de diminuer les marqueurs de l'inflammation et les symptômes associés.(58)

En 2003, Lodzki et al. ont fait une étude sur l'administration transdermique de CBD à l'aide de véhicules éthosomiques pour étudier ses effets anti-inflammatoires, les éthosomes contenaient 3% m/m de CBD. Les chercheurs ont induit un œdème sous plantaire par carraghénane au sein d'une population de rat, une population a été prétraitée avec un dispositif transdermique appliqué sur l'abdomen contenant du CBD 19 heures avant l'induction, cette zone a été rasée 12h avant l'application du dispositif. L'autre population n'a pas reçu de prétraitement. La carraghénane induit une inflammation locale aiguë.

Concernant le score d'épaisseur sous-plantaire, le prétraitement à l'aide d'un patch de CBD a permis de prévenir l'œdème de la patte, en revanche pour la population naïve l'absence de prétraitement montre l'augmentation significatif de l'œdème sous-plantaire 1 heure après l'induction et jusqu'à la fin de la phase d'inflammation.

L'application transdermique du CBD a permis de diminuer significativement l'inflammation et l'épaisseur de l'œdème sous-plantaire chez les souris prétraitées. Nous pouvons conclure que les éthosomes véhiculant du CBD permettent la distribution systémique de la molécule ce qui montre que les dispositifs transdermiques à base de CBD peuvent être une piste pour traiter les maladies chroniques inflammatoires.(59)

Dans étude préclinique de Sangiovanni et al., l'extrait de *Cannabis sativa L.* et le CBD inhibent les médiateurs de l'inflammation de la peau *in vitro* donc favoriserait la cicatrisation des plaies. Au cours de cette étude de l'extrait de cannabis à 5% de CBD est administré sur des kératinocytes humains et des fibroblastes. Les données recueillies montrent que l'extrait a diminué l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et de ce fait l'extrait favoriserait la cicatrisation des plaies. Mais la molécule de CBD n'était pas administrée seule dans cette étude, en effet elle était avec l'extrait de cannabis et tous les composants que ce dernier renferme (terpènes, flavonoïdes, polyphénols, etc.), ce qui montre que les autres composants présents dans la plante peuvent exercer un effet anti-inflammatoire.(26,60)

Ces résultats obtenus par voie transcutanée démontrent que le cannabidiol peut pénétrer dans les couches cutanées et qu'il a un effet anti-inflammatoire. Ces résultats laissent donc penser que le CBD pourrait être exploité pour des pathologies ou des troubles cutanés à composante inflammatoire.(58,61)

2.3.2. Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique qui se caractérise par des plaques rouges squameuses érythémateuses et qui évolue par poussées et périodes d'accalmie, elle touche environ 2% de la population européenne. Les plaques sont plus fréquemment observées au niveau des mains, des coudes, du cuir chevelu, des genoux ou encore du visage. C'est une maladie bénigne dans la majorité des cas mais qui entraîne chez les patients qui en souffrent un inconfort et pour certains un prurit important. (62,63)

Ce phénomène est dû à une interaction entre les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T (LT). On observe donc une hyperactivation des kératinocytes, les cellules épidermiques prolifèrent, kératinisent et desquament de façon accéléré et désordonné.(64)

La physiopathologie de la maladie est que des lymphocytes T seraient auto-réactifs contre les kératinocytes et les cellules dendritiques. Ces trois populations cellulaires portent des cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF α , l'IL-23 et l'IL-17. Une des hypothèses est que les lésions de psoriasis surviendraient dans des zones cutanées soumises à de microtraumatismes répétés (genoux, coudes).

Dans le psoriasis, des kératinocytes stressés ou psoriatiques vont présenter des peptides anti-microbien qui vont activer les cellules dendritiques.

Les cellules dendritiques vont donc initier une réponse immunitaire en produisant les IL-12 et IL-23. Ces interleukines vont à leur tour activer les lymphocytes T qui vont en réponse produire des cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL-22 et l'IL-17.

Les interleukines 17 et 22 sont impliquées dans l'activation des kératinocytes, on observera donc une production accrue de ces derniers avec des défauts de différenciation, ainsi qu'une inflammation cutanée continue due à la production des cytokines inflammatoires.

La maladie est donc causée par un cercle entre les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les kératinocytes qui vont s'activer mutuellement et entretenir la maladie.(62)

Différentes études ont été réalisées afin de savoir si la molécule de CBD pourrait avoir un potentiel dans le traitement des plaques psoriasiques.

Une étude de Changoer et al. consistait à observer les effets de l'application topique de l'huile de CBD/CBG à 3% m/m et à 15% m/m chez deux patients psoriasiques qui n'avaient pas reçu de traitement depuis 6 semaines. L'huile a été appliquée sur l'avant-bras gauche présentant des lésions 2 fois par jour durant 6 semaines, un patient recevant le dosage à 3% et l'autre à 15%. A la fin de l'étude, l'amélioration des lésions cutanées a été évaluée et le traitement à 3% n'a pas montré d'amélioration sur les lésions psoriasiques, en revanche le dosage à 15% a permis une diminution de 16 à 33% des lésions. L'administration topique d'un

mélange CBD/CBG permet d'améliorer les lésions liées au psoriasis lorsqu'il est administré à une concentration élevée.(65)

Dans la physiopathologie du psoriasis, il y a une prolifération excessive des kératinocytes causé par la surproduction d'IL17 et d'IL22 ainsi que du TNF α .

L'étude de Sangiovanni et al. abordée dans la partie sur l'inflammation a démontré que l'administration de CBD et d'extrait de *Cannabis sativa L.* inhibait de manière dose-dépendante le TNF α qui lui-même régule la transcription du facteur NF-kB qui joue un rôle important dans les affections inflammatoires cutanées et donc la processus d'inflammation associé.(60)

Sachant cela, une thérapie par l'huile de cannabis enrichie au CBD et autres cannabinoïdes naturellement présents dans la plante pourrait être une thérapeutique prometteuse pour les personnes atteintes de psoriasis.(26)

Pour finir, l'étude d'Hammell et al portant sur l'efficacité de gel CBD administré transdermiquement a montré qu'à une concentration importante, le CBD permettait de réduire les cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF α .(58,66)

Les endocannabinoïdes notamment l'AEA jouent un rôle dans l'inhibition de la prolifération des kératinocytes et un effet immunosuppresseur en diminuant les signalisations cellulaires effectrices en se fixant sur les récepteurs au cannabinoïdes. La fixation de l'AEA au récepteur CB1 diminue l'activation des lymphocytes T, quant à la fixation aux récepteurs CB2 elle permet de diminuer le processus de migration des kératinocytes basaux vers les couches superficielles de la peau et l'activité des cellules dendritiques.(67) Le CBD étant un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 nous pouvons spéculer sur le fait qu'il ait un mécanisme d'action similaire.

Dans le psoriasis, les kératinocytes sont hyperactivés, le CBD étant donné sa conformation structurelle peut donc agir de la même façon que les endocannabinoïdes et permettre la diminution de l'activation des lymphocytes T en se fixant sur le récepteur CB1, et diminuer l'hyperactivation kératinocytaire du fait de sa fixation sur le récepteur CB2.

2.3.3. Dermatite atopique et xéroses cutanées

La peau peut être sèche car elle n'assure plus sa fonction barrière ce qui entraîne une perte en eau et ou en lipides. Cette fonction barrière est altérée par différents facteurs d'ordre génétique ou exogène qui induisent des carences lipidiques ce qui affaiblit le ciment intercornéocytaire, une insuffisance en facteur naturel d'hydratation et une détérioration de la maturation de certaines protéines et enzymes. De plus, dans la dermatite atopique il a été observé une dysbiose au niveau du microbiote intestinal associé à une réduction de la diversité des populations bactériennes. Il sera donc capital de restaurer cet équilibre pour pouvoir traiter la dermatite atopique.(68)

Une peau sèche physiologique est appelée xérose elle se caractérise par une peau fine, rêche, rugueuse avec une desquamation marquée.

La dermatite atopique (aussi appelé eczéma) est une réactivité immunologique anormale médiée vis-à-vis de certains antigènes environnementaux qualifiés d'allergènes.

La dermatite atopique est la plus précoce et la plus fréquente des manifestations cliniques dues à l'atopie, elle se caractérise par une inflammation, un prurit et un érythème. Elle implique des gènes du complexe de différenciation de l'épiderme dont la filaggrine. La filaggrine est une protéine essentielle au maintien de l'hydratation cutanée, la photoprotection, la desquamation et permet une activité antimicrobienne. (26,69)

En 2005, Callaway et al. ont étudié lors d'une étude en simple aveugle l'efficacité de l'huile de chanvre alimentaire versus l'huile d'olive chez 20 patients atteints de dermatite atopique. Les patients ont ingéré 30 ml d'huile de chanvre dans le groupe contrôle et 30 ml d'huile d'olive dans le groupe témoin. A l'issue de cette étude, il a été observé que l'huile de chanvre en comparaison au groupe témoin, avait permis de diminuer les profils d'acides gras plasmatique et d'améliorer la sécheresse et le prurit dû à la DA.(66,70)

Cependant, cette étude portait sur l'ingestion de l'huile de chanvre, la voie orale comporte de nombreux désavantages tels que l'effet de premier passage hépatique et l'acidité gastrique qui vont diminuer la biodisponibilité des substances actives.

Plus récemment, l'étude de Metwally et al. portait sur la conception de patch de polycaprolactone (PCL) afin d'obtenir une libération contrôlée d'huile de chanvre d'abord sur un modèle de peau puis chez 3 volontaires. Le PCL est un biomatériau qui présente de bonnes propriétés mécaniques et une compatibilité tissulaire. Les résultats ont montré que l'application des patchs PCL avait permis d'augmenter de 20% de l'humidité cutanée. Les patchs ont augmenté la libération d'huile de chanvre de 55% sur 6 heures. En conclusion, les patchs véhiculant l'huile de chanvre ont permis de réduire la sécheresse cutanée ainsi que le prurit chez les volontaires atteints de dermatite atopique. De plus, les patchs s'ils sont appliqués sur des surfaces lésées permettent de prévenir les surinfections et étant donné l'effet d'occlusion, de diminuer la perte insensible en eau, facteur clé dans les pathologies telles que la dermatite atopique ou les xéroses.(66,71)

Plusieurs études ont été réalisées sur les phytocannabinoïdes dans le traitement de la dermatite atopique, en revanche le rôle de la molécule de CBD seule n'a pas encore démontré d'effet significatif sur cette pathologie. Il faudra donc attendre de nouvelles études afin de pouvoir conclure pleinement sur l'usage de cette molécule dans le traitement de la dermatite atopique. Néanmoins, le maintien de l'hydratation est essentiel au traitement de la dermatite atopique, il faudra que les patients usent d'hydratants afin d'atténuer la sécheresse cutanée et soulager leurs symptômes.

2.3.4. Acné

L'acné est une maladie cutanée fréquente qui se manifeste majoritairement durant l'adolescence et se caractérise par une peau grasse et l'apparition de boutons sur le visage, le cou et/ou le haut du torse. C'est une maladie inflammatoire des follicules pilo-sébacés, les

glandes sébacées sont accolées aux follicules pilo-sébacés et produisent en situation physiologique du sébum fluide qui permet de lubrifier le poil et de protéger la peau.

Dans l'acné, on observe une hyperproduction de sébum épais ce qui obstrue le follicule pileux et permet la prolifération de *Cutibacterium acnes* qui est normalement bien toléré.(26,72)

Dans la partie 3, nous avons montré que l'ECS jouait un rôle fondamental dans l'homéostasie cutanée dont la régulation de l'inflammation et la production de sébum ainsi que dans la croissance et la régulation des cellules cutanées. La fixation de l'AEA stimule la production de sébum dans les sébocytes, le CBD étant un agoniste de l'endocannabinoïde ce dernier joue donc un rôle dans la lipogenèse.

Une étude de Olah et al montre l'impact du CBD sur la lipogenèse et les facteurs pro-acné sur des sébocytes humains *in vitro*.

Dans un premier temps de l'étude, les sébocytes ont été traités avec des doses de CBD allant de 1 à 10 μM et aucun effet sur la lipogenèse n'a été observé. Ensuite, il a été administré des lipides polaires et des lipides neutres avec des doses de CBD allant de 0 à 10 μM , ainsi que des lipides polaires et neutres avec de l'AEA à 30 μM et du CBD.

On peut remarquer qu'au cours de l'étude l'administration de CBD combiné avec l'AEA et des lipides neutres permet de diminuer significativement la lipogenèse. De plus, cette diminution semble être dose dépendante.

Dans un second temps, les chercheurs ont testé l'influence d'autres substances lipogénétiques comme l'acide arachidonique qui est un acide gras qui intervient dans le processus d'inflammation mais qui est aussi le précurseur de nombreuses molécules bioactives, la testostérone qui est une hormone et l'acide linoléique qui est un acide gras polyinsaturé qui appartient à la famille des oméga 3.

Dans les cas où les substances lipogénétiques sont administrées sans CBD on observe une augmentation de la fluorescence et lorsque l'on administre 10 μM de CBD on peut noter une diminution d'environ 60% de la fluorescence.

On peut donc conclure que le CBD permet de normaliser une lipogenèse excessive et anormale. Dans ces études *in vitro*, il a aussi été démontré que le CBD permettait de réduire la prolifération des cellules à des doses modérées (allant de 1 à 10 μM) sans toutefois les tuer. Ce n'est qu'à des doses plus élevées (environ 50 μM) que le CBD peut induire l'apoptose des sébocytes en plus de son rôle isostatique.(26,73)

Une étude *in vitro* de Jin et Lee montre que l'extrait d'hexane de graines de chanvre a supprimé l'induction des enzymes inflammatoires causées par l'infection à *Cutibacterium acnes*, l'extrait avait aussi un effet lipostatique, mais cette étude portait sur l'extrait de chanvre et ne cibait pas la molécule de CBD.(74)

Dans une étude en simple aveugle d'Ali et al., il a été étudié l'efficacité d'une crème à l'extrait de graines de cannabis à 3% m/m dans le traitement de l'érythème des joues avec deux applications par jour sur 12 semaines. Des mesures portant sur le taux de sébum et sur

la mesure l'érythème cutané ont été réalisées à intervalle régulier sur la durée totale de l'étude.

Au terme de ces 12 semaines, les mesures du taux de sébum et de la surface de l'érythème ont montré une différence significative en comparaison au groupe traité par le témoin. En revanche, l'étude ne donne pas la composition de la crème ou les profils en cannabinoïdes.(75)

Botanix Pharmaceuticals a réalisé une étude de phase 2 réalisée sur 368 sujets atteints d'acné sévère à modérée avec une crème à 5% de CBD (BTX1503) sur 12 semaines. A l'issue de l'étude, il a été observé plus de 40% de réduction de l'acné et des signes inflammatoires associés avec la thérapeutique à 5% de CBD. Dans les deux études suscitées aucun effet indésirable n'a été observé.(66,76)

Pour conclure, des recherches sur le potentiel anti-inflammatoire du CBD ont été réalisées et il a été découvert que le CBD permet de réduire l'expression de gènes pro-acné impliqués dans la genèse de l'ARNm de la TNF alpha.

L'acné étant une pathologie combinant inflammation cutanée et hyperproduction de sébum, le CBD semble être une molécule d'intérêt, cependant il faut néanmoins attendre des études plus importantes et *in vivo* pour réaliser l'impact du CBD sur l'acné clinique.(16)(45)

2.3.5. Autres allégations

Au cours d'un développement de produit, l'étape de toxicologie est réalisée sur les ingrédients, une étape obligatoire qui va plus concerner les actifs cosmétiques ce sont des tests réalisés sur des cellules *in vitro* afin d'évaluer la toxicité de ces derniers. Puis on réalise des tests *ex-vivo*, avec un compartiment donneur et un compartiment receveur et entre les deux un modèle de peau (biopsie) et on évalue la dose que le compartiment receveur a reçu et si la substance active diffuse.

Afin de mettre un produit sur le marché avec des allégations telles qu'anti-rides, apaisant, cicatrisant, au moment de la création du dossier information produit qui permet de mettre sur le marché des produits cosmétiques, les industriels réalisent des tests sur un panel échantillon de consommateurs. Les volontaires seront rémunérés pour le test sélectionné (par exemple anti-âge, raffermissant), ils doivent appliquer le produit dans les conditions réelles et normales d'utilisation et sont interrogés afin de recueillir leur perception sur l'effet du produit. Il peut s'agir d'un simple questionnaire ou de réalisation de mesures instrumentales avec un cornéomètre par exemple (appareil servant à mesure l'hydratation des couches superficielles de la peau). Si la majorité des utilisateurs du panel sont satisfaits et que les conditions recherchées par l'industriel sont remplies, alors le produit peut être mis sur le marché avec les allégations que l'industriel a défini.

2.3.5.1. Croissance capillaire

Les récepteurs aux cannabinoïdes ont été retrouvés dans les follicules pileux humains. Le récepteur CB1 est plus localisé au niveau de la gaine interne alors que le récepteur CB2 est plus localisé au niveau de la gaine externe et de la racine bulbaire.

Une étude de Telek et al. montre que l'endocannabinoïde AEA et l'exo-cannabinoïde Delta9-THC ont des effets similaires ils entraînent la catagène et inhibent la croissance pileuse de manière dose-dépendante. Le récepteur CB2 est exprimé en continu lors du cycle du cheveu alors que le récepteur CB1 est exprimé de façon cyclique. En utilisant un antagoniste des récepteurs CB1 on peut contrer les effets des deux molécules suscitées et donc contrecarrer la perte de cheveux. Une administration de 2-AG a entraîné une pousse capillaire mais qui n'a pas été significative mis en comparaison au groupe témoin traité par le véhicule. Une fois de plus, pour prouver le rôle du CBD dans la croissance pileuse il faudra réaliser davantage d'études.(26,77)

Enfin, il a été administré à des souris par voie orale et par voie topique un antagoniste des récepteurs CB1 et l'administration par voie orale à favoriser la croissance capillaire.

2.3.5.2. Anti-âge

Il n'existe pas d'études cliniques portant sur les potentiels effets anti-rides du CBD. Par exemple, la marque Belle Avenue commercialise une crème anti-âge en mettant en avant les bienfaits du cannabidiol pour ses vertus hydratantes, anti-inflammatoire et antioxydante. Mais si l'on regarde la liste des ingrédients ainsi que la description, on peut noter que le CBD n'est pas la seule substance active présente dans cette crème qui renferme aussi de l'acide hyaluronique, du rétinol et de la vitamine E. Si l'on examine la liste des ingrédients de cette crème, on peut noter que le cannabidiol est dans les derniers ingrédients, ce qui signifie que sa concentration dans le produit fini est de moins d'un pourcent.

2.3.5.3. Cicatrisation

La cicatrisation des plaies est un processus complexe de réparation des tissus cutanés, elle permet de régénérer la barrière cutanée. Le système endocannabinoïde va jouer un rôle dans la cicatrisation des plaies car il assure l'homéostasie et régule la prolifération des cellules épidermiques (kératinocytes, mélanocytes).

Dans une étude clinique observationnelle, trois patients atteints d'épidermolyse bulleuse (trouble cutané qui se caractérise par des cloques douloureuses) rapportaient une cicatrisation accélérée des plaies, une douleur diminuée et moins de cloques, grâce à l'application de topique à base de CBD.(78)

Plus récemment, en 2022 Zheng et al. ont étudié les effets d'un hydrogel à base d'alginate contenant du CBD et du zinc versus un hydrogel n'en contenant pas pour la guérison des plaies

chirurgicales chez des rats. L'expérience s'est déroulée sur 14 jours, au bout du 3^{ème} jour la circonférence des plaies étaient à la réduction dans les deux groupes.

Cependant, il a été observé que la cicatrisation était plus rapide dans le groupe traité avec l'hydrogel à base de CBD. A la fin de l'expérience le groupe contrôle avait une cicatrice résiduelle de 34,33 % $\pm$ 2,94 alors que celle du groupe témoin était de 13,72% $\pm$ 2,67 par rapport à la cicatrice initiale.

De plus, après analyse immunohistochimique des tissus, le groupe témoin présentait une angiogenèse plus importante ainsi qu'un plus fort taux de collagène et une meilleure régénération du derme que le groupe témoin. Cette étude montre que l'utilisation topique *in vivo* de CBD permet d'améliorer la cicatrisation.(79,80)

Concernant la cicatrisation des plaies, les preuves de l'application clinique du CBD sont rares. Comme évoqué dans la partie sur l'inflammation, une étude préclinique de Sangiovanni et al., l'extrait de *Cannabis sativa L.* et le CBD inhibent les médiateurs de l'inflammation de la peau *in vitro* et favoriseraient la cicatrisation des plaies.

Au cours de cette étude la molécule de CBD n'est pas administrée seule car elle est contenue dans l'extrait de *Cannabis sativa L.* et contient donc tous les composants que la plante renferme : terpènes, flavonoïdes, etc. Ce qui démontre le potentiel des effet anti-inflammatoires des autres composants du plant, pas uniquement celui du CBD.(26,60)

Nous avons vu que diverses études ont été réalisées afin de démontrer le rôle potentiel de la molécule de CBD pour le traitement de certaines affections cutanées.

Cependant, peu d'études ont été réalisées *in vivo* pour l'instant. Une des difficultés rencontrées au cours de ces études est la difficulté d'administration de la molécule de CBD, qui part de ses caractéristiques physico-chimiques, rend la diffusion cutanée faible.

Dans la partie suivante, nous allons faire un état des lieux des formulations innovantes en cours d'étude qui permettraient d'améliorer la biodisponibilité de la molécule.

3. LES INNOVATIONS GALENIQUES DANS LA FORMULATION DES TOPIQUES A BASE DE CBD

Nous avons vu que de nombreux facteurs peuvent influencer le passage de la molécule de CBD à travers les couches de la peau : des facteurs liés au patient, au produit et à l'application.

La molécule de cannabidiol présente un poids moléculaire faible, soit inférieur à 500 Dalton ce qui lui permet théoriquement de pouvoir diffuser passivement au travers des couches cutanées.

Mais la molécule de CBD étant apolaire lors de l'application sur la surface cutanée qui est une surface polaire, du fait de la couche lipidique qui la constitue, des difficultés d'administration seront rencontrées concernant la biodisponibilité de la substance active. Sans mécanismes de perméation cutanée, la molécule de CBD va s'accumuler dans la couche cornée sans se diffuser vers les couches profondes.

La couche cornée limite la diffusion passive aux petites molécules lipophiles. Sachant cela, des méthodes sont nécessaires pour perméabiliser en toute sécurité la couche cornée afin que des molécules ioniques et de plus grandes tailles puissent être délivrées par voie topique.(43) L'administration transdermique permet une administration mieux contrôlée des substances, moins invasive et qui peut être gérée par le patient lui-même. (43,81)

De nouvelles techniques ont alors vu le jour pour permettre de moduler la perméation cutanée dans le but de délivrer les substances actives dans les couches profondes de la peau et permettre une distribution systémique de certains actifs dont le passage cutané était limité.

Les formulations topiques présentent de nombreux avantages en comparaison à la voie orale, on peut notamment mentionner l'affranchissement du premier passage hépatique et de la métabolisation par certaines enzymes, une méthode non-invasive, une meilleure observance chez les patients et un meilleur contrôle de la vitesse de libération de la substance.(82)

La strate cornée et le film hydrolipidique vont jouer leur rôle de barrière et limiter la biodisponibilité des substances appliquées par voie topique.

Afin de pouvoir diffuser à travers le *stratum corneum*, le profil idéal d'une molécule serait d'avoir un poids moléculaire inférieur à 500 Dalton, d'avoir un logP compris entre 1 et 3 et d'avoir un point de fusion bas (inférieur à 60°C).(79)

Autre que les dispositifs topiques, il existe des techniques qui permettent de réaliser une effraction à travers la couche cornée comme le laser ou encore le microneedling.(82)

A travers cette partie, nous allons aborder l'optimisation des formes galéniques conventionnelles notamment avec l'ajout de promoteurs de pénétration cutanée puis nous poursuivrons sur l'optimisation des formes émulsionnées, enfin dans une deuxième partie nous traiterons de l'encapsulation du CBD dans des nanosystèmes tels que les liposomes et les nanoparticules.

3.1. Optimisation des formes galéniques classiques

3.1.1. Utilisation de promoteurs de pénétration cutanée

Les gels sont des formes semi-solides qui sont constitués d'eau, de gélifiant, ce sont des formulations conventionnelles.

En 2016, Hammell et al. ont réalisé une étude sur les effets anti-inflammatoires d'un gel à base de CBD à des dosages allant de 1 à 10% sur des populations de rats atteints de mono-arthrite. Le gel était à base d'éthanol, de myristate d'isopropyle, de gélifiant et de CBD.(58)

Les concentrations plasmatiques de CBD ont été évaluées après quatre jours de traitement chez les populations de rats traités.

Pour les trois doses les plus faibles, le profil pharmacocinétique était linéaire, il y a donc une corrélation dose/effet. En revanche pour le gel avec la dose la plus élevée, il n'y a pas eu de pharmacocinétique linéaire (Tableau 3).

Tableau 3 : Concentrations plasmatiques de CBD chez les rats en fonction de la dose administrée (58)

Dose administrée	Concentration plasmatique de CBD
0,6 mg/jour	3,8 ± 1,4 ng/mL
3,1 mg/jour	17,5 ± 4,4 ng/mL
6,2 mg/jour	33,3 ± 9,7 ng/mL
62,3 mg/jour	1626,9 ± 379,0 ng/mL

Dans l'étude d'Hammell et al., d'autres paramètres ont été évalués comme les marqueurs de l'inflammation et de l'hypersensibilité. Les taux plasmatiques de CBD retrouvés chez les rats atteints de mono-arthrite permettent de dire qu'un traitement transdermique à base de CBD permet de réduire l'inflammation et ses marqueurs ainsi que l'hypersensibilité associée.(58)

Les gels ont l'avantage d'avoir une toxicité basse et une méthode de préparation bien maîtrisée et peu coûteuse. En revanche, les gels ne permettent pas la libération prolongée des substances actives, aussi de par leurs propriétés mécaniques et leur faible stabilité cette formulation pas optimale surtout pour les molécules lipophiles comme le CBD.(79)

L'étude décrite ci-dessus a montré que les gels utilisés ne sont pas réalisés qu'avec de l'eau, du gélifiant et du CBD ; mais que des adjuvants avaient été ajoutés à la formule. Ces adjuvants sont des promoteurs de pénétration cutanée.

Les promoteurs de pénétration cutanée vont pouvoir favoriser les interactions avec les lipides cutanés notamment en modifiant de façon réversible l'architecture de celle-ci. Donc, s'ils sont utilisés dans des formulations conventionnelles (gels, solutions), ils peuvent améliorer le passage de la molécule de CBD à travers les différentes couches de la peau.(79)

En 2020, Casigarhi et al. réalisent une étude *in vitro* à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz avec comme membrane, de l'épiderme humain afin de comparer deux formulations semi-solides.

Une cellule de Franz est constituée de deux compartiments : un donneur et un receveur, entre les deux se trouve une membrane artificielle ou de la peau d'origine humaine ou animale. Cela permet de mesurer la vitesse de diffusion des substances actives dans un excipient donné à travers les différentes couches de la peau, elle est utilisée dans le cadre des études *in vitro*.(83)

Au cours de cette étude, il a d'abord été réalisé 4 solutions pour évaluer la solubilité du CBD ; deux solutions lipophiles S1 et S2 et deux hydrophiles S3 et S4.

S1 était à base de paraffine liquide et S2 à base d'huile d'olive vierge ; S3 était à base de propylène glycol 80% et S4 était à base de propylène glycol 400 80% (Tableau 4).

Tableau 4 : Solubilité, flux à l'état d'équilibre (J) et quantité perméabilisée cumulée à 24 heures (Q_{p24})(84)

Solution	Solubilité (mg/mL)	J ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$)	Q_{p24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
S1	19,65 $\pm$ 0,40	0,99 $\pm$ 0,14	15,15 $\pm$ 4,02
S2	>300	0,02 $\pm$ 0,01	6,45 $\pm$ 3,23
S3	16,23 $\pm$ 0,51	1,06 $\pm$ 0,34	37,81 $\pm$ 9,20
S4	45,16 $\pm$ 1,04	0,03 $\pm$ 0,00	6,14 $\pm$ 1,46

On remarque pour les solutions S1 et S3 présentent un meilleur flux à l'état d'équilibre et une plus grande quantité cumulée perméabilisée à 24 heures, en revanche ce sont les solutions pour lesquelles la molécule de CBD est la moins soluble. Les auteurs ont donc sélectionné ces solutions afin de réaliser les deux formes semi-solides qui contenaient toutes deux 1% m/m de CBD.

La pommade hydrophobe (F1) qui a été réalisée en dissolvant le CBD dans la paraffine, puis les auteurs ont ajouté d'autres excipients (eau, pétrole, alcool). Le gel hydrophile (F2) a été préparé en dissolvant le CBD dans un mélange propylène glycol eau et a ensuite été gélifié par de l'hydroxyéthylcellulose.

A la fin de l'étude, le gel hydrophile s'est avéré être la meilleure formulation avec un temps de rétention et une bonne perméabilité cutanée (identique aux résultats obtenus avec la solution 3).

Les données présentées dans le tableau 4 telles que le flux à l'état d'équilibre et la quantité perméabilisée cumulée montrent que les résultats obtenus avec les solutions vont influencer l'importance du solvant choisi afin d'optimiser la pénétration cutanée de la molécule de CBD dans les couches de la peau.(84)

En 2022, Junaid et al. ont réalisé une étude *in vitro* sur la perméation de la molécule de CBD à 5% m/m dans le propylène glycol (CBD-PG) avec un modèle de peau humaine. Les effets

du Transcutol, de l'acide oléique et du myristate d'isopropyle ont été étudiés sur la perméation du CBD dans le propylène glycol durant 24 heures.

Il a été étudié 4 solutions :

- Une de 5% m/m de CBD dissous dans du PG (CBD-PG),
- Une de CBD-PG dissous dans une solution de Transcutol à 40% m/m,
- Une de CBD-PG dissous dans une solution de d'acide oléique à 5% m/m
- Une de CBD-PG dissous dans une solution de myristate d'isopropyle à 10% m/m.

Les résultats montrent qu'au bout de 24 heures la quantité de CBD délivrée avec l'acide oléique à 5% m/m ($67,54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) est plus importante que celle du CBD-PG et du CBD-PG dans le Transcutol (respectivement $29,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ et $26,29 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). La quantité délivrée avec le myristate d'isopropyle ($5,92 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) était la plus faible des 4 solutions étudiées.

L'acide oléique a aussi délivré une quantité plus élevée de CBD dans l'épiderme et le derme (respectivement $155,95$ et $31,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), par rapport aux groupes Transcutol et au myristate d'isopropyle.

Il a donc été étudié la quantité retenue de CBD dans l'épiderme et le derme humain de la solution de CBD-PG avec l'acide oléique en comparaison avec la solution témoin CBD-PG.

L'acide oléique a permis de délivrer une plus grande quantité de CBD dans l'épiderme et le derme en comparaison à la solution témoin. Au cours de cette étude Junaïd et al ont démontré que la forme avec l'acide oléique à 5% m/m serait la plus adaptée pour la délivrance de la molécule de CBD topique et transdermique. Ils ont cependant précisé que le propylène glycol aurait un effet synergique avec l'acide oléique, notamment il améliorerait l'interaction de ce dernier avec les phospholipides de la couche cornée, ce qui *in fine* augmente le passage de la molécule CBD dans les couches de la peau.(79,85)

Le CBD étant une molécule lipophile et ayant un logP élevé, elle aura tendance à s'accumuler dans les couches superficielles de la peau surtout la strate cornée. Les études décrites ci-dessus démontrent que le choix du solvant va influencer la distribution de la molécule dans les couches de la peau et vont influencer la perméation cutanée.

L'utilisation d'un promoteur de pénétration cutanée dans des formulations conventionnelles et innovantes peut donc permettre d'améliorer la biodisponibilité de la molécule de CBD. Leur utilisation sera plus adaptée dans le domaine de la dermatologie que dans celui de la cosmétologie car par définition un cosmétique est « *une substance qui doit être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (...) en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

Les promoteurs de pénétration cutanée montrent des résultats prometteurs mais devront être plus étudiés à l'avenir car malgré leur performance, ils peuvent entraîner des effets indésirables, notamment par la diffusion de la substance active dans les couches profondes de la peau.(79,86)

3.1.2. Optimisation des formes émulsionnées

3.1.2.1. *Microémulsions*

Une microémulsion se compose d'eau et d'huile, et d'un ou plusieurs tensio-actifs qui stabilisent les deux liquides non miscibles. Elle est macroscopiquement transparente, fluide et thermodynamiquement stable. La taille des gouttelettes dans la phase dispersée est inférieure à 100 nanomètres.(87)

Ce sont des systèmes qui permettent d'administrer des substances actives lipophiles et hydrophiles et permettent donc une distribution uniforme à la surface cutanée des substances transportées. (82,88)

Les microémulsions sont stables mais elles ont une viscosité faible, pour faciliter l'administration topique on les combine à des gels, et elles peuvent être administrées seules et aussi par des techniques dynamiques comme le micro-needling.(89)

En 2021, Vanti et al. ont étudié les effets locaux et systémiques d'une microémulsion à un dosage de 1% m/m de CBD formulée sous forme de microémulgel (CDB-MEgel) et d'un gel à base de CBD.

Ci-dessous la formulation de la microémulsion sous forme de gel (Tableau 5).

Tableau 5 : Composition de la microémulsion sous forme de gel à base de cannabidiol (90)

Composants	Pourcentage (m/m)	Rôle
Cannabidiol	1,0 %	Substance active
Eau	63,6 %	Phase aqueuse
Isopropyl myristate	4,8 %	Phase huileuse
Solutol HS15	19,3 %	Tensio-actif
Transcutanol P	8,6 %	Co-solvant
Sepigel 305	2,5 %	Agent viscosant

Ils ont contrôlé la diffusion des deux formes *in vitro* dans une cellule de diffusion de Franz avec dans un premier temps une membrane en cellulose avec des pores de 0,45 µm puis dans un deuxième temps avec de la peau excisée de lapin.

Le taux de charge (DL) du gel à base de CBD et du microémulgel a été déterminé par HPLC et était de 100,03 µg/cm² ± 6,82%. Les résultats de l'étude sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Dose de CBD en µg/cm² après 24h de diffusion dans une cellule de Franz (90)

	Dose de CBD libérée après 24h sur la membrane de cellulose
CBD-MEgel	89,96 ± 24,33 µg/cm ²
CBD-gel	128,13 ± 19,97 µg/cm ²

Concernant les résultats obtenus sur la membrane de cellulose, la libération de CBD sur le compartiment receveur avec le microémulgel est plus faible que celle avec le gel à base de CBD. Cependant, selon le modèle d'Higuchi, le microémulgel a permis une diffusion plus contrôlée sur le compartiment receveur que le gel à base de CBD.

Pour le modèle sur l'oreille de lapin, qui était une administration transdermique et non dermique, on voit que la perméation est plus importante pour le gel à base de CBD que le microémulgel. Pour le microémulgel la dose de CBD retenue à 24h était de $5,29 \pm 1,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ alors que pour le gel à base de CBD elle était de $10,77 \pm 4,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, soit le double.

Les propriétés physico-chimiques des ingrédients utilisés dans les deux formes peuvent-être une des causes de cette différence. Les résultats du tableau 6 montrent que la perméation cutanée du CBD chargé dans le gel est plus importante que la formulation avec la microémulgel. Cela démontre qu'avec la formulation gel, la substance active s'accumule dans le *stratum corneum*.(90)

Sur la base de cette étude, on peut conclure que les microémulsions permettraient une libération et une absorption dermique contrôlée de la molécule de CBD.

De plus, les microémulgels ont une bonne rétention dans les couches de la peau sans liaison transdermique. Cette forme galénique serait donc un système d'administration approprié pour l'application topique de la molécule de CBD.

En complément, elles permettraient aussi d'espacer les applications de gel et donc de contribuer à l'observance et au confort des patients traités.(90)

Cependant, il faudra attendre d'autres études afin de pouvoir statuer sur l'efficacité et l'application potentielle des microémulsions pour l'administration de substances actives lipophiles. Nous allons maintenant aborder une autre catégorie d'émulsion qui est de plus en plus étudiée ; il s'agit des nanoémulsions.

3.1.2.2. Nanoémulsions

Les nanoémulsions (NE) sont des dispersions de deux liquides non-miscibles, une phase aqueuse et une phase huileuse, où l'une est dispersée dans l'autre à l'aide de tensioactifs, ce qui forme des nano-gouttelettes de taille allant de 5 à 200 nm.(91) Les nanoémulsions sont thermodynamiquement instables.

Cependant les nanoémulsions ont une faible viscosité et donc nécessitent un contact prolongé avec le site d'action. Pour pallier cela, on épaissit les nanoémulsions avec un agent viscosant ce qui donne un hydrogel (NE/HGs). Ces systèmes peuvent encapsuler des substances actives lipophiles et hydrophiles, améliorer le profil de libération de la nanoémulsion incorporée et donc la biodisponibilité de la substance active et aussi permettre une libération contrôlée.

Une étude *in vivo* réalisée en 2021 par Lewinska et al. portait sur une nanoémulsion contenant de l'huile de CBD dans le traitement de la dépigmentation cutanée et son effet sur

l'hydratation de la peau. Ces effets ont été étudiés chez 3 populations : 30, 40 et 50 ans, les groupes ont été traités durant 28 jours à hauteur de deux applications par jour.

Le tableau 7 récapitule les formules des nanoémulsions étudiées, le pourcentage de CBD était fixe à 1% m/m.

Tableau 7 : Formules des différentes nanoémulsions étudiées (93)

Nanoémulsion	Eau (% m/m)	Huile de CBD (% m/m)	Surfactine (% m/m)	Tensio-actif non ionique (% m/m)
A	89	1	5	5
B	80	1	10	10

La surfactine est un tensioactif lipopeptique produit par *Bactillus subtilis*.

La formulation A a permis de diminuer la dépigmentation d'environ 15% chez le groupe de 30 ans, 10% dans le groupe de 40 ans et d'environ 5% chez le groupe de 50 ans.

La nanoémulsion B a permis de diminuer d'environ 7% ; 9% et 3% chez les trois groupes. De la même façon les nanoémulsions ont permis d'améliorer l'hydratation cutanée de la zone T.

En prenant en compte les données obtenues par l'étude de Lewinska et al. suggèrent que l'utilisation d'huile de CBD pourrait être un ingrédient cosmétique afin d'améliorer l'hydratation cutanée et de réduire la dépigmentation cutanée.(92)

En 2023, Demisli et al. ont comparé une nanoémulsion huile dans eau et une nanoémulsion huile dans l'eau incorporée dans un hydrogel de chitosan afin de démontrer quelle formulation permettait une meilleur libération de CBD dans les couches de la peau.(93)

Les concentrations en CBD dans les nanoémulsions allaient de 1 à 10 mg/g. Pour les NE/HGs la concentration finale de CBD était de 2,5 mg /mL.

Ils ont réalisé des tests *in vitro* en utilisant une cellule de Franz où la membrane était une peau d'oreille porcine puis ils ont réalisé un « tappe stripping » afin d'évaluer la pénétration de la molécule de CBD selon le véhicule utilisé.

Cette méthode consiste à apposer des bandes adhésives sur la peau où la formulation a été appliquée. Lorsque que les bandes adhésives sont retirées cela arrache des cellules du *stratum corneum* qui peuvent être analysées.

La formulation NE/HGs à un taux de perméation plus élevée que les NE, ce qui signifie que la formulation de nanoémulsion dans un hydrogel à un absorption transdermique plus importante que les nanoémulsions.

Les NE/HGs sont formulés avec du chitosan qui est un agent hydratant, ce qui peut expliquer la différence de résultats, le chitosan va modifier la structure de la couche cornée en modifiant l'architecture lipidique et donc permettre à la substance active transportée une meilleure interaction avec la peau.

Un « tape stripping » a été réalisé deux heures après l'application respective des deux véhicules. Les quantités totales de CBD retrouvées dans le *stratum corneum* de la peau traitée avec les NEs étaient plus importante que celle traitée avec la NE/HGs.

En revanche, la quantité de couche cornée retirée était plus élevée avec les NE/HGs qu'avec les NEs, comme expliqué ci-dessus, le chitosan contenu dans les NE/HGs a pu modifier l'architecture de la peau.

L'étude de Demisli et al. nous montre que des systèmes avec des promoteurs de pénétration cutanée comme les NE/HGs permettent une perméation rapide et élevée à travers la couche cornée, et donc une administration transdermique efficace pour les molécules lipophiles comme le CBD. On peut donc conclure que les nanoémulsions et les nanoémulsions incorporées dans des hydrogels n'auront pas la même profondeur d'action dans les couches de la peau.

Une fois de plus, il manque des données scientifiques sur les nanoémulsions à base de CBD pour conclure sur l'efficacité de cette forme galénique dans le but d'augmenter la biodisponibilité du CBD par voie topique. Nous allons maintenant aborder les émulsions de Pickering.

3.1.2.3. Émulsions de Pickering

Une émulsion de pickering est une émulsion qui ne comporte pas de tensioactifs ce qui permet d'éviter certains phénomènes d'irritation entraînés par la présence de tensioactifs. Contrairement à une émulsion classique, elle est stabilisée par des nanoparticules plutôt qu'avec des tensioactifs.(94)

Une étude datant de 2021 de Sharkawy et al portait sur une émulsion « de pickering » qui contient du CBD et stabilisée par des nanoparticules de chitosane et de collagène.

Le chitosane est un dérivé de la chitine qui appartient à la famille des sucres, c'est un des composants de la carapace des crustacés et des insectes.(95)

Au cours de cette étude il a été réalisé deux types d'émulsions avec deux fractions volumiques d'huile (ϕ) à 0,4 et à 0,6 : une à base d'huile d'olive (OL) et l'autre à base d'huile de paraffine (LP), puis il a été intégré à des nanoparticules de chitosane et de collagène contenant du CBD. La perméation et la dose de CBD retenue dans les couches de la peau d'un porc ont été étudiées à 24 heures.

On remarque que pour les deux types d'émulsions la quantité retenue dans la couche cornée est importante, supérieure à $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en comparaison à l'épiderme et au derme, et est très faible dans le compartiment récepteur. De plus, pour les fractions volumiques d'huile à 0,6 la perméation et la quantité de CBD est plus importante que celle à 0,4.

Les nanoparticules de chitosane et de collagène étaient plus importantes dans les formulations avec une fraction volumique de 0,4 ; elles ont donc diminué la biodisponibilité cutanée du CBD. Pour la suite de la description de l'étude, il a été conservé que les données

avec les huiles ayant une fraction volumique de 0,6. Enfin, il a été reporté la quantité absorbée de CBD dans les différentes couches de la peau par rapport à la dose initiale appliquée (Tableau 8).

Tableau 8 : Quantité de CBD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) distribué dans les différents compartiments cutanés à 24 heures (96)

	Dose de CBD appliquée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Stratum corneum ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Épiderme viable et derme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Compartiment récepteur liquide ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Formule à base d'Huile d'olive (ϕ 0,6)	3257	105	38	4
Formule à base d'Huile de paraffine (ϕ 0,6)	3318	123	35	3

A la vue de ces résultats, nous pouvons conclure que le choix de l'huile pour la réalisation de l'émulsion va être importante pour la distribution et la perméation cutanée de la molécule de CBD. Les résultats des deux huiles sont relativement proches, elles ont toutes deux permis une distribution importante de la substance active dans la couche cornée, l'épiderme viable et le derme.(96)

3.2. Encapsulation du CBD dans des nanosystèmes

3.2.1. *Liposomes et autres systèmes vésiculaires*

La micelle est un autoassemblage de phospholipides qui sont constitués d'une tête de phosphate polaire et d'une queue lipidique apolaire en simple couche en milieu aqueux. Les têtes hydrophiles vont se retrouver à l'extérieur au contact de l'eau, et les queues hydrophobes à l'intérieur (Figure 27).

Les liposomes qui sont quant à eux un assemblage de phospholipides disposés en bicouche lipidique. Ils ont une taille comprise entre 100 et 500nm (Figure 27)(97,98).

En milieu aqueux, les têtes s'orientent vers l'extérieur et les queues vers l'intérieur ce qui donne une structure sphérique composé d'une bicouche de phospholipides et d'un noyau qui contient de l'eau.

Les liposomes vont donc permettre le transport de substances médicamenteuses lipophiles par voie cutanée. L'avantage est qu'ils peuvent acheminer les substances actives dans les couches profondes de la peau car leur surface est polaire et peut passer dans la couche de lipides présente sur la surface cutanée.

Le liposome va donc servir de véhicule aux substances qui ne peuvent usuellement pas ou peu diffuser dans les couches de la peau et donc contourner le phénomène naturel de barrière cutanée.(98)

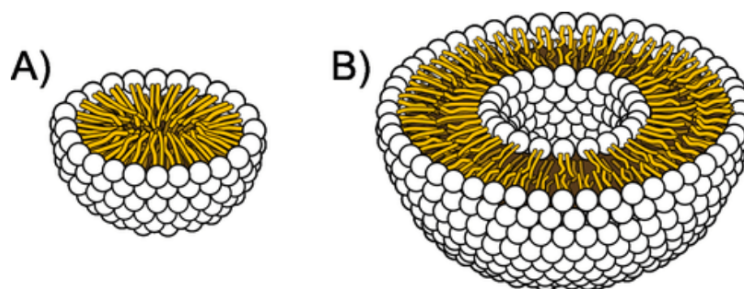


Figure 27: Différents types d'assemblage de phospholipides : A- Micelle B- Liposome (98)

Une étude réalisée en 2022 de Franzè et al. étudie une combinaison de lidocaïne et de cannabidiol pour le traitement de la douleur neuropathique dans les couches profondes de la peau à l'aide de liposomes déformables.

Au cours de cette étude, les liposomes ont été chargés avec du CBD car il a été démontré *in vitro*, qu'une fois encapsulé dans la bicouche des liposomes, il avait agi comme un fluidifiant et avait une bonne interaction avec les lipides et donc permettait une bonne déformabilité des liposomes. Deux types de liposomes ont alors été préparés :

- Des liposomes dont la bicouche lipidique était chargée avec du CBD dans lesquels la lidocaïne a été intégrée dans le noyau par gradient de pH (G-liposomes). La lidocaïne étant un puissant analgésique qui est efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques.
- Des liposomes chargés en CBD et contenant de la lidocaïne encapsulée dans des micelles (système DiMiL).

Afin de réaliser une étude comparative, Franzè et al. ont réalisé des systèmes DiMiL et G-liposomes sans polysorbate (ici G(-) et DiMiL(-)). La formulation des liposomes est résumée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Formule des différents liposomes préparés (99)

Forme galénique	Polysorbate 80 (% m/m)	Solution organique contenant le CBD (% m/m)
DiMiL	15 %	85 %
G	15 %	85 %
DiMiL (-)	/	100 %
G (-)	/	100 %

La solution organique était constituée de phosphatidylcholine, de polysorbate 80 (tensio-actif-non ionique) et de CBD.

La diffusion des différentes formes galéniques a été contrôlée *in vitro* dans une cellule de diffusion de Franz avec comme membrane avec de la peau excisée de porc.

Les profils de libération dans le cas de la lidocaïne et du CBD sont comparables pour les formes DiMiL/G et DiMiL(-)/G(-). Les formes DiMiL/G libèrent environ 2 fois plus de CBD dans la peau excisée que les formules DiMiL(-)/G(-).

Pour la lidocaïne, les formes DiMiL(-)/G(-) ont libéré environ 25% de la dose alors que les formes DiMiL/G ont libéré 75% de la dose soit 3 fois plus.

Ce qui montre que les formes contenant du polysorbate diffusent plus dans les couches de la peau et que celui-ci permet donc d'augmenter la perméation cutanée des substances actives. En revanche, pour la formulation sans polysorbate, les doses libérées sont plus faibles.

Pour conclure cette étude, les systèmes DiMiL et G-liposomes se sont avérées plus efficaces pour distribuer les substances actives dans les couches de la peau.

Le système DiMiL a permis une bonne rétention et une bonne perméation à la fois du CBD et de la lidocaïne dans le derme en comparaison au système G-liposome. Cependant avec le système DiMiL, les substances actives ont été très peu retenues dans la couche cornée et ont été retrouvées en grande quantité dans le derme, ce qui peut engendrer des effets systémiques. Il faudra cependant prendre en considération que le système DiMiL n'est pas un simple véhicule liposomale mais contient des micelles en son noyau.

Il faut souligner aussi que les formulations sans promoteur de passage ont montré des profils de libération prolongée et une meilleure rétention dans les couches du derme.(99)

Afin de terminer cette partie sur les liposomes, nous pouvons dire que ces derniers ont une stabilité modérée, ainsi qu'une faible capacité d'encapsulation, un manque de déformabilité. Parfois, ils peuvent entraîner une libération précoce des substances actives.(100)

Pour donner suite au développement des liposomes, de nouvelles formes vésiculaires lipidiques, appelés éthosomes ont été développés. Ils ont la même structure que les liposomes mais des molécules d'éthanol ont été ajoutées ce qui a permis d'augmenter le passage dermique et transdermique des substances actives car l'éthanol est un promoteur de pénétration cutanée.

Les éthosomes sont constitués d'eau, de phospholipides et d'éthanol (Figure 28).

L'éthanol interagit avec les têtes polaires des lipides cutanés, il leur permet de fluidifier les phospholipides, ce qui confère une meilleure adhésion avec la peau et donc une distribution des substances actives transportées par les éthosomes dans les couches profondes de la peau.

L'éthanol permet donc de conférer aux éthosomes une élasticité plus importante que les liposomes, et donc une meilleure distribution dans les différentes couches cutanées.(44,97)

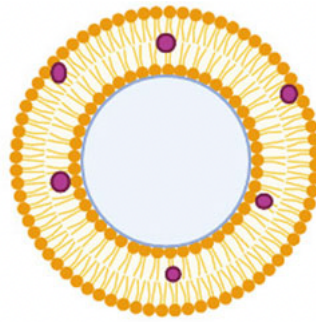


Figure 28: Schéma d'un éthosome constitué ici d'une couche phospholipides, les points roses représentent l'éthanol (101)

Pour rappel, la molécule de CBD étant une molécule lipophile, elle aura tendance à s'accumuler dans les couches supérieures de la peau et aura du mal à diffuser dans les couches profondes. Afin de pouvoir atteindre ces dernières, il faudra alors encapsuler la molécule de CBD pour lui permettre une distribution plus efficace dans les couches de la peau.(59)

Les chercheurs Lodzki et al ont développé en 2003 des éthosomes contenant du CBD avec pour objectif de diminuer l'inflammation dans l'œdème induit chez le modèle murin. Les éthosomes contenaient 3% de CBD m/m et 40% d'éthanol m/m et les résultats ont été comparés à un groupe contrôle qui n'a pas reçu de traitement.

Au cours de cette étude, il a été monitoré la concentration plasmatique de CBD et l'épaisseur de l'œdème induit de la patte.

De plus, une heure après l'induction de l'inflammation, la population traitée avec les dispositifs éthosomiques montraient une diminution de l'épaisseur de l'œdème significatif en comparaison à la population naïve.(59) Les éthosomes chargés en CBD ont entraîné une accumulation significative de la substance active dans la peau.

Dans ce contexte, on peut conclure que l'application topique d'une formulation avec des éthosomes à base de CBD permet de réduire tout le processus de l'inflammation liée à la mono-arthrite induite chez le rat.

Les cannabinoïdes ont une biodisponibilité par voie orale estimée approximativement à 6%, ceci est dû notamment à l'effet de premier passage hépatique et la métabolisation par les enzymes hépatiques.(89)

Pour conclure sur cette partie, à ce jour, il existe de nombreuses recherches sur l'utilisation potentielle des éthosomes comme vecteur d'administration. Les résultats d'administration des substances actives diffèrent selon les études en fonction de différents paramètres comme la taille et le type de vésicule utilisé, les caractéristiques physico-chimiques de la substance à administrer, du modèle utilisé dans l'étude et de la zone d'application.(82) Les éthosomes permettent d'améliorer la biodisponibilité des substances actives, en revanche leur coût de production est important.

De nombreuses recherches portant sur les nanovecteurs lipidiques sont en cours avec des nouvelles formes galéniques telles que les transféosomes et les niosomes (Figure 29).

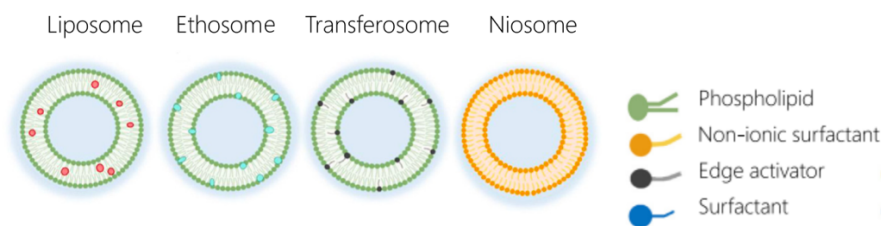


Figure 29: Schéma des différents dispositifs nanoparticulaires vésiculaires (103)

3.2.2. Nanoparticules

Les nanoparticules polymériques sont obtenues de manière naturelle (alginate) ou synthétique (acide polylactique).

Il existe deux types de systèmes (Figure 30) :

- Les nanosphères sont constitués d'une matrice dans laquelle la substance active est dispersée.
- Les nanocapsules contiennent dans leur noyau la substance active solubilisée, le noyau est entouré d'une membrane de polymère (naturel ou synthétique).(101)



Figure 30 : Schéma des nanoparticules polymériques (103)

Les nanoparticules (NP) sont de plus en plus étudiées dans le domaine de la science, notamment afin de délivrer des molécules lipophiles à travers la peau.

Les nanoparticules polymériques sont préférentiellement utilisées pour l'acheminement des substances peu solubles, elles permettent une libération prolongée des substances actives, elles améliorent la biodisponibilité, diminuent la toxicité et protègent les substances actives de l'oxydation.(102)

En revanche, ils auront un coût de fabrication élevée, une pureté variable et l'obtention des matières premières naturelles peut s'avérer polluante et peu respectueuse de l'environnement.(103)

En 2023 de Zamansky et al ont démontré les effets des nanoparticules polymériques à base d'éthyle cellulose stabilisées avec des lipides contenant du CBD pour le traitement topique des affections inflammatoires. Dans cette étude les nanoparticules avaient un cœur polymérique d'éthyle cellulose chargé en CBD et elles étaient stabilisées par des lipides.

Il a été testé 4 formules différentes : de l'acide laurique (LA), de l'acide stéarique (SA), de l'alcool cétylique (CA) et un mélange d'acide laurique et stéarique (SA/LA).

Ensuite, ils ont étudié la perméabilité *in vitro* du CBD dans les nanoparticules stabilisées par les lipides sur de la peau de rat à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz. Les NP-SA ont eu le taux de perméabilité le plus faible, pour les trois autres formes la perméabilité était relativement identique après 6 heures.

De plus, au terme des 6 heures, c'est la forme NP-CA qui a permis une perméation plus efficace de la molécule de CBD. Les auteurs rapportent que cette différence peut s'expliquer par les points de fusion des lipides. En effet, l'acide stéarique ayant un point de fusion plus élevé que les autres lipides étudiés, il peut entraver la libération de CBD. Ensuite, Zamansky et al ont étudié les effets des formes CA, LA et SALA sur des lignées cellulaires de kératinocytes. Les nanoparticules ont permis de diminuer les interleukines 6 et 8, qui sont des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoires, elles ont induit une diminution de 20 à 40% des interleukines en comparaison au groupe témoin.(104)

Cette étude montre que le choix de lipide afin de stabiliser les nanoparticules va exercer une influence sur la perméation et la biodisponibilité du CBD dans les couches de la peau et leurs effets sur les populations cellulaires.

La molécule de CBD avec ses caractéristiques physico-chimiques : logP élevé, pKa d'environ 9 et sa lipophilie est la candidate idéale pour être administrée par voie transdermique dans des affections cutanées telles que le psoriasis ou encore l'inflammation. Nous avons vu dans cette dernière partie, que de nombreux axes d'études portent sur les nouvelles approches afin de permettre la libération des substances actives lipophiles et ayant un poids moléculaire important.

Ces technologies pourraient être les thérapeutiques prometteuses futures pour l'administration topique de substances actives ayant une faible biodisponibilité orale. La quantité de CBD libérée par les liposomes peut être modulée, ils sont compatibles, ont une grande interaction avec les lipides et les membranes et une capacité d'autoassemblage. Néanmoins ils ont une faible stabilité, une faible capacité d'encapsulation et ne conviennent pas pour une libération prolongée ; de plus leur coût de production est élevé.

Les éthosomes quant à eux sont plus déformables que les liposomes, cela leur permet une meilleure interaction avec les lipides cutanés et donc une meilleure distribution des substances actives, en revanche le coût de production reste important.

Les gels ont une technique de préparation peu coûteuse et maîtrisée, de plus ils ont une faible toxicité. Cependant, la stabilité au cours du temps et la polarité des gels ne sont pas adéquates pour des molécules lipophiles.

Les promoteurs de pénétration cutanée vont être ajoutés à des formulations existantes et innovatrices afin d'augmenter le passage des substances actives lipophiles dans les couches de la peau. Il faudra tout de même être vigilant car en augmentant le passage et la biodisponibilité des substances actives cela pourra entraîner des effets systémiques et donc des effets indésirables.

Les microémulsions permettent de diminuer les fréquences d'application et une libération prolongée des substances actives qu'elles contiennent. Elles ont une faible viscosité ce qui va rendre leur application difficile.

Les nanoémulsions ont un faible coût de production, une grande capacité d'encapsulation des substances actives, sont plus stables que les liposomes et permettent d'améliorer la biodisponibilité et l'hydratation par voie topique. Cependant, ce sont des systèmes thermodynamiquement instables.

Enfin, les nanoparticules polymériques permettent une libération contrôlée et localisée des substances actives, et selon les polymères utilisés les profils de libération peuvent être modulés ; en revanche des solvants organiques toxiques peu respectueux de l'environnement sont utilisés pour les préparer.(102)

CONCLUSION GENERALE

Le système endocannabinoïde permet le maintien de l'homéostasie cutanée, son déséquilibre entraîne des pathologies et est au centre de nombreuses recherches scientifiques qui visaient d'abord les endocannabinoïdes. Puis la recherche s'est penchée sur une plante longtemps vue de façon négative Cannabis sativa L, cette plante possède une richesse de composés (terpènes, flavonoïdes, cannabinoïdes), un des cannabinoïdes de la plante est en pleine essor, le cannabidiol.

Le cannabidiol est une molécule qui a été découverte récemment, il y a 80 ans environ. Cette molécule a déjà prouvé son usage médical dans les traitements des crises d'épilepsie avec l'Epidyolex®. Cette molécule présente un grand potentiel notamment dans les maladies inflammatoires telles que le psoriasis ou l'acné.

En dépit de recherches prometteuses sur de potentielles thérapeutiques topiques ciblant le système endocannabinoïde, il reste encore beaucoup d'inconnues sur la complexité des interactions des cannabinoïdes avec d'autres systèmes du corps humain.

Le potentiel usage de CBD en tant que thérapeutique pour traiter l'acné, la dermatite atopique ou l'inflammation cutanée est prometteur, mais nécessitera des études supplémentaires afin de valider pleinement son efficacité.

L'action du cannabidiol sur les mélanocytes permet la pigmentation cutanée en entraînant la production de mélanine qui est le pigment responsable de la coloration de la peau et des poils.(26) Une autre piste potentielle de l'application de la molécule de CBD est dans le traitement des hyper et hypopigmentation cutanée. D'autres études ont montré le potentiel de l'usage de la molécule de CBD dans la modulation de la croissance capillaire et peut être envisagé comme traitement dans les alopecies.

De nombreux autres phytocannabinoïdes du plant de Cannabis sativa L. présentent des similarités structurales et chimiques avec la molécule de CBD et pourront à l'avenir intéresser les scientifiques dans de futures études sur le traitement de pathologies cutanées.

La nature hydrophobe et les caractéristiques physico-chimiques de la molécule de CBD en font une molécule difficilement administrable par voie topique. Nous avons vu que de nombreuses recherches menées récemment sur les formulations innovantes permettent à la molécule de CBD de pouvoir diffuser dans les différentes couches de la peau et d'améliorer sa biodisponibilité.

Les recherches portent aussi sur des formulations conventionnelles semi-solides tels que les gels alcooliques auxquels on ajoute de promoteurs de pénétration cutanée. Ces adjuvants auront aussi leurs propres propriétés. Comme dans le cas du chitosan qui va permettre d'augmenter la biodisponibilité de la molécule de CBD et va conférer par sa nature un pouvoir hydratant et pourra alors lui-même servir de substance active.(78)

La molécule de CBD a aussi été intégrée dans des formulations innovantes telles que des nanoparticules polymériques, des éthosomes et des microémulsions. Tout cela dans le but de pouvoir augmenter sa délivrance dans les couches de la peau et d'améliorer sa biodisponibilité.

Nous pouvons conclure que le cannabidiol est une molécule à haut potentiel thérapeutique pour le futur. A ce jour, les études réalisées manquent de robustesse et sont trop peu nombreuses, de plus elles sont majoritairement conduites in vitro. Il faudra réaliser de diverses recherches cliniques et biologiques qui pourront démontrer le rôle significatif du cannabidiol pour le traitement des affections ou pathologies cutanées.

Au-delà de la molécule de cannabidiol, le plant de Cannabis sativa L. présente de nombreuses molécules d'intérêt qui pourront faire l'objet de recherches futures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hussain T, Jeena G, Pitakbut T, Vasilev N, Kayser O. Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives. *iScience*. 17 déc 2021;24(12):103391.
2. California S of. Department of Cannabis Control. [cité 10 oct 2022]. California's cannabis laws. Disponible sur: <https://cannabis.ca.gov/cannabis-laws/laws-and-regulations/>
3. Li J, Carvajal R, Bruner L, Kaminski NE. The current understanding of the benefits, safety, and regulation of cannabidiol in consumer products. *Food Chem Toxicol*. 1 nov 2021;157:112600.
4. Consumer interest in topical cannabidiol: An examination of online search trends from 2015 to 2019 - ScienceDirect [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X2030225X>
5. Tahir MN, Shahbazi F, Rondeau-Gagné S, Trant JF. The biosynthesis of the cannabinoids. *J Cannabis Res*. 15 mars 2021;3:7.
6. Arif Y, Singh P, Bajguz A, Hayat S. Phytocannabinoids Biosynthesis in Angiosperms, Fungi, and Liverworts and Their Versatile Role. *Plants*. juill 2021;10(7):1307.
7. Fournier G. Les chimiotypes du chanvre (*Cannabis sativa* L.) Intérêt pour un programme de sélection. *Agronomie*. 1981;1(8):679-88.
8. West African Plants - A Photo Guide - Cannabis sativa L. [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=3534
9. Les trichomes du cannabis | saveurs-cbd [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://www.saveurs-cbd.fr/smartblog/28_que-sont-les-trichomes-du-cannabis.html
10. Principes actifs du chanvre [Internet]. NORML France. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/cannabinoides-principes-actifs/>
11. Que sont les cannabinoïdes ? Où trouve-t-on les cannabinoïdes ? | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/que-sont-les-cannabinoides-ou-trouve-t-les-cannabinoides>
12. Chambers M. ChemIDplus - Tetrahydrocannabinolic acid - YZGCYNMNFASAOK-UHFFFAOYSA-N - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/37347-91-4>
13. Chambers M. ChemIDplus - THC - CYQFCXCEBYINGO-IAGOWNOFSA-N - Dronabinol [USAN:USP:INN] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1972-08-3>
14. Chambers M. ChemIDplus - Cannabidiolic acid - WVOLTBSCXRRQFR-DLBZAZTESA-N - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1244-58-2>
15. Chambers M. ChemIDplus - Cannabidiol - QHMBSVQNZZTUGM-ZWKOTPCHSA-N - Cannabidiol [USAN] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/13956-29-1>
16. Sansonetti P. La barrière hémato-encéphalique, protection du dernier sanctuaire, force et fragilité en présence des pathogènes bactériens et viraux. [Internet]. Disponible sur: <https://www.college-de-france.fr/media/philippe->

sansonetti/UPL7351114576337224025_20110120.pdf

17. Décarboxylation du cannabis: pourquoi et comment? [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/decarboxylation-cannabis/>
18. DAUTREY S. Discussion lors d'un projet de développement d'une gamme cosmétique au CBD. 2021.
19. VIDAL [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 févr 2023]. EPIDYOLEX (cannabidiol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol
21. Douziech L. Cycle de vie du médicament et circuit pharmaceutique. 2017 avr 5; Université de Tours - Faculté de Pharmacie Philippe Maupas.
22. Lajoie L. Douleur et maladies du SNC : Inflammation et anti-inflammatoires. 2018 mars 20; Université de Tours - Faculté de Pharmacie Philippe Maupas.
23. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences. 1 janv 2004;20(1):45-53.
24. PubChem. 2-Arachidonoylglycerol [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282280>
25. PubChem. Anandamide [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281969>
26. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. Clin Cosmet Investig Dermatol. 8 déc 2020;13:927-42.
27. CANNABISCERVEAUETDEPENDANCE. Récepteurs CB1 et CB2 [Internet]. Cannabis : effets sur le cerveau et dépendance. 2016 [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://cannabiscerveauetdependance.wordpress.com/2016/04/20/recepteurs-cb1-et-cb2/>
28. HO KARAN [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Le système endocannabinoïde : définition et enjeux. Disponible sur: <https://hokaran.com/blogs/media/le-systeme-endocannabinoide-effets-cannabis>
29. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. médecine/sciences. 1 mai 2013;29(5):523-8.
30. Solis GP, Katanaev VL. Gαo (GNAO1) encephalopathies: plasma membrane vs. Golgi functions. Oncotarget. 25 oct 2017;9(35):23846-7.
31. Ramer R, Hinz B. Cannabinoid Compounds as a Pharmacotherapeutic Option for the Treatment of Non-Cancer Skin Diseases. Cells. janv 2022;11(24):4102.
32. Boudesocque-Delaye L. NOUVEAUX PROCÉDÉS POUR LA PRODUCTION D'ACTIFS. 2017; UFR Sciences pharmaceutiques de Tours.
33. Le portail des fluides supercritiques - Que signifie supercritique ? A quoi cela sert ? [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.portail-fluides-supercritiques.com/Fluides-supercritiques.55.0.html>
34. L'Effet d'entourage : définition et comment a été-t-il découvert [Internet]. Blog de Grow Barato. 2021 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.growbarato.net/blog/fr/effet-entourage/>
35. Wilson J, Simpson T, Spelman K. Total cannabidiol (CBD) concentrations and yields from traditional extraction methods: Percolation vs. maceration. Front Pharmacol. 24 oct 2022;13:886993.

36. Szalata M, Dreger M, Zielińska A, Banach J, Szalata M, Wielgus K. Simple Extraction of Cannabinoids from Female Inflorescences of Hemp (*Cannabis sativa* L.). *Molecules*. 10 sept 2022;27(18):5868.
37. Dr. DENNIS Youssef MCU-PH Dr, BATTEUX BA. 16ème journée de pharmacovigilance - CHU AMIENS PICARDIE. 18 oct 2018;
38. Kemel K. Mécanismes de passage transcutané: étude des interactions nanoparticules / peau. :210.
39. Masson E. EM-Consulte. [cité 23 mai 2023]. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1400351/histologie-de-la-peau-normale-et-lesions-histopath>
40. Dr. DOS SANTOS M. Architecture de la peau normale humaine et sa reconstruction in vitro - LabSkin Creations - Hôpital Edouard Herriot.
41. Madison KC. Barrier function of the skin: « la raison d'être » of the epidermis. *J Invest Dermatol*. août 2003;121(2):231-41.
42. Figure 5 : Schéma des quatre populations cellulaires composant... [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable_fig2_329207995
43. Schoellhammer CM, Blankschtein D, Langer R. Skin Permeabilization for Transdermal Drug Delivery: Recent Advances and Future Prospects. *Expert Opin Drug Deliv*. mars 2014;11(3):393-407.
44. Chauhan N, Vasava P, Khan SL, Siddiqui FA, Islam F, Chopra H, et al. Ethosomes: A novel drug carrier. *Ann Med Surg*. 8 sept 2022;82:104595.
45. Rahma A, Lane ME. Skin Barrier Function in Infants: Update and Outlook. *Pharmaceutics*. 17 févr 2022;14(2):433.
46. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Effets du vieillissement sur la peau - Troubles cutanés. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutane%C3%A9s/biologie-de-la-peau/effets-du-vieillissement-sur-la-peau>
47. Number 6 SV 17. Percutaneous Penetration: Effect of Age on Dermatopharmacokinetics [Internet]. 2012 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/aging-skin/dermatopharmacokinetics/>
48. Roskos KV et al. *Pharmacokinet Biopharm*. 1989 Dec;17(6):617-30.
49. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 27 mai 2023]. La stupéfiante envolée du marché du CBD. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/la-stupefiante-envolee-du-marche-du-cbd>
50. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 27 mai 2023]. Produits cosmétiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/produits-cosmetiques>
51. Larousse É. Définitions : dermatologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dermatologie/24045>
52. Couteau C, Coiffard L. The Conversation. 2016 [cité 27 mai 2023]. Les dermocosmétiques, qu'est-ce que c'est ? Disponible sur: <http://theconversation.com/les-dermocosmetiques-quest-ce-que-cest-53133>
53. Article R5132-86 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045186766

54. Gogien E. Le quotidien des pharmaciens n°3740. 12 janv 2022;2.
55. CBD : le nouvel arrêté est paru | MILDECA [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru#:~:text=4\)%20En%20ce%20qui%20concerne,vigueur%20au%201er%20janvier%202023](https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru#:~:text=4)%20En%20ce%20qui%20concerne,vigueur%20au%201er%20janvier%202023).
56. Décision du Conseil d'État du 29 décembre 2022 | MILDECA [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/decision-du-conseil-detat-du-29-decembre-2022>
57. Consroe P, Kennedy K, Schram K. Assay of plasma cannabidiol by capillary gas chromatography/ion trap mass spectroscopy following high-dose repeated daily oral administration in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 nov 1991;40(3):517-22.
58. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, Abshire SM, McIlwrath SL, Stinchcomb AL, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain Lond Engl.* juill 2016;20(6):936-48.
59. Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E. Cannabidiol—transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Controlled Release.* 12 déc 2003;93(3):377-87.
60. Sangiovanni E, Fumagalli M, Pacchetti B, Piazza S, Magnavacca A, Khalilpour S, et al. Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. *Phytother Res PTR.* août 2019;33(8):2083-93.
61. Norooznezhad AH, Norooznezhad F. Cannabinoids: Possible agents for treatment of psoriasis via suppression of angiogenesis and inflammation. *Med Hypotheses.* 1 févr 2017;99:15-8.
62. Nicolas JF. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Académie Natl Médecine.* janv 2014;198(1):17-30.
63. Río C del, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochem Pharmacol.* 1 nov 2018;157:122-33.
64. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol.* 1 févr 2014;62(1):10-23.
65. Changoer L., Anastassov G. Méthode pour traiter le psoriasis. New York, NY; Brevet 20190060250.
66. Martins AM, Gomes AL, Vilas Boas I, Marto J, Ribeiro HM. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. *Pharmaceuticals.* 9 févr 2022;15(2):210.
67. Chiurchiù V, Rapino C, Talamonti E, Leuti A, Lanuti M, Gueniche A, et al. Anandamide Suppresses Proinflammatory T Cell Responses In Vitro through Type-1 Cannabinoid Receptor–Mediated mTOR Inhibition in Human Keratinocytes. *J Immunol.* 1 nov 2016;197(9):3545-53.
68. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes. *médecine/sciences.* 1 août 2019;35(8-9):699-702.
69. Professerur BOLZINGER MA. Hydratation cutanée et les actifs des xéroses. 2020; LABORATOIRE DE COSMÉTOLOGIE ET DERMOPHARMACIE - Université Claude Bernard Lyon 1.
70. Callaway J, Schwab U, Harvima I, Halonen P, Mykkänen O, Hyvönen P, et al.

- Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* avr 2005;16(2):87-94.
71. Metwally S, Ura DP, Krysiak ZJ, Kaniuk Ł, Szewczyk PK, Stachewicz U. Electrospun PCL Patches with Controlled Fiber Morphology and Mechanical Performance for Skin Moisturization via Long-Term Release of Hemp Oil for Atopic Dermatitis. *Membranes.* 31 déc 2020;11(1):26.
 72. VIDAL [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Acné - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html>
 73. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* 9 sept 2014;124(9):3713.
 74. Jin S, Lee MY. The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the *Propionibacterium acnes*-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes. *PLoS ONE.* 27 août 2018;13(8):e0202933.
 75. Ali A, Akhtar N. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. *Pak J Pharm Sci.* juill 2015;28(4):1389-95.
 76. Botanix Pharmaceuticals. ASX/Médis de presse : Présentation des résultats de l'étude BTX 1503 Phase 2 sur l'acné. Philadelphie, PA, États-Unis : Sydney, Australie; 2019.
 77. Telek A, Bíró T, Bodó E, Tóth BI, Borbíró I, Kunos G, et al. Inhibition of human hair follicle growth by endo- and exocannabinoids. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* nov 2007;21(13):3534-41.
 78. Chelliah MP, Zinn Z, Khoo P, Teng JMC. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* juill 2018;35(4):e224-7.
 79. Ferreira BP, Costa G, Mascarenhas-Melo F, Pires PC, Heidarizadeh F, Giram PS, et al. Skin applications of cannabidiol: sources, effects, delivery systems, marketed formulations and safety. *Phytochem Rev.* 1 juin 2023;22(3):781-828.
 80. Zheng Z, Qi J, Hu L, Ouyang D, Wang H, Sun Q, et al. A cannabidiol-containing alginate based hydrogel as novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing. *Biomater Adv.* 1 mars 2022;134:112560.
 81. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* nov 2008;26(11):1261-8.
 82. Ashtikar M, Nagarsekar K, Fahr A. Transdermal delivery from liposomal formulations – Evolution of the technology over the last three decades. *J Controlled Release.* 28 nov 2016;242:126-40.
 83. Franz (cellule de) — acadpharm [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Franz_\(cellule_de\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Franz_(cellule_de))
 84. Casiraghi A, Musazzi UM, Centin G, Franzè S, Minghetti P. Topical Administration of Cannabidiol: Influence of Vehicle-Related Aspects on Skin Permeation Process. *Pharmaceuticals.* nov 2020;13(11):337.
 85. Junaid MSA, Tijani AO, Puri A, Banga AK. In vitro percutaneous absorption studies of cannabidiol using human skin: Exploring the effect of drug concentration, chemical enhancers, and essential oils. *Int J Pharm.* 25 mars 2022;616:121540.
 86. Salau O, Bagde A, Kalvala A, Singh M. Enhancement of transdermal permeation of cannabinoids and their pharmacodynamic evaluation in rats. *Int J Pharm.* 25 août 2022;624:122016.
 87. Microémulsion — acadpharm [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur:

<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Micro%C3%A9mulsion>

88. Narasimha Murthy S, Shivakumar HN. CHAPTER 1 - Topical and Transdermal Drug Delivery. In: Kulkarni VS, éditeur. Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems [Internet]. Boston: William Andrew Publishing; 2010 [cité 23 juill 2023]. p. 1-36. (Personal Care & Cosmetic Technology). Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780815520252100010>

89. Tijani AO, Thakur D, Mishra D, Frempong D, Chukwunyere UI, Puri A. Delivering therapeutic cannabinoids via skin: Current state and future perspectives. J Controlled Release. 10 juin 2021;334:427-51.

90. Vanti G, Grifoni L, Bergonzi MC, Antiga E, Montefusco F, Caproni M, et al. Development and optimisation of biopharmaceutical properties of a new microemulgel of cannabidiol for locally-acting dermatological delivery. Int J Pharm. 25 sept 2021;607:121036.

91. Shaker DS, Ishak RAH, Ghoneim A, Elhuoni MA. Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. Sci Pharm. sept 2019;87(3):17.

92. Lewińska A. Optimizing the Process Design of Oil-in-Water Nanoemulsion for Delivering Poorly Soluble Cannabidiol Oil. Processes. juill 2021;9(7):1180.

93. Demisli S, Galani E, Goulielmaki M, Kyrilis FL, Ilić T, Hamdi F, et al. Encapsulation of cannabidiol in oil-in-water nanoemulsions and nanoemulsion-filled hydrogels: A structure and biological assessment study. J Colloid Interface Sci. 15 mars 2023;634:300-13.

94. Pickering — acadpharm [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur:

<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pickering>

95. Chitosane - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. [cité 9 août 2023].

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/chitosane.html#:~:text=Le%20chitosane%20est%20une%20substance,pas%20absorb%C3%A9%20par%20l%27intestin>.

96. Sharkawy A, Silva AM, Rodrigues F, Barreiro F, Rodrigues A. Pickering emulsions stabilized with chitosan/collagen peptides nanoparticles as green topical delivery vehicles for cannabidiol (CBD). Colloids Surf Physicochem Eng Asp. 20 déc 2021;631:127677.

97. Gillet A, Evrard B, Piel G. Liposomes and parameters affecting their skin penetration behaviour. J Drug Deliv Sci Technol. 1 janv 2011;21(1):35-42.

98. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, Delehanty JB. Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. Molecules. 1 déc 2020;25(23):5672.

99. Franzè S, Angelo L, Casiraghi A, Minghetti P, Cilurzo F. Design of Liposomal Lidocaine/Cannabidiol Fixed Combinations for Local Neuropathic Pain Treatment. Pharmaceutics. sept 2022;14(9):1915.

100. Toutilou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. Ethosomes — novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. J Controlled Release. 3 avr 2000;65(3):403-18.

101. Wawrzynczak A, Feliczak-Guzik A, Nowak I. Chapter 2 - Nanosunscreens: from nanoencapsulated to nanosized cosmetic active forms. In: Grumezescu AM, éditeur. Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics [Internet]. William Andrew Publishing; 2016 [cité 23 juill 2023]. p. 25-46. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323428682000024>

102. Lazzarotto Rebelatto ER, Rauber GS, Caon T. An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: Biopharmaceutical aspects & therapeutic applications. Int J Pharm. 25 mars 2023;635:122727.

103. Salvioni L, Morelli L, Ochoa E, Labra M, Fiandra L, Palugan L, et al. The emerging role of nanotechnology in skincare. *Adv Colloid Interface Sci.* 1 juill 2021;293:102437.
104. Zamansky M, Zehavi N, Sintov AC, Ben-Shabat S. The Fundamental Role of Lipids in Polymeric Nanoparticles: Dermal Delivery and Anti-Inflammatory Activity of Cannabidiol. *Molecules.* janv 2023;28(4):1774.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) LEBEL Mathilde

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21401361

N° Thèse : 64

Nom et Prénom : LEBEL Mathilde

Sujet : Formulations topiques de cannabidiol pour l'amélioration de la biodisponibilité cutanée

Tours, le : 08/12/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

E. MUNNIER



**Vu et
Transmis : Le
Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Dr Olivier
Sarrat



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LEBEL Mathilde

N°64

TITRE DE LA THÈSE

Formulations topiques de cannabidiol pour l'amélioration de la biodisponibilité cutanée

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le *Cannabis sativa* L. est l'une des premières plantes cultivées connues depuis le début de l'agriculture, il y a environ 10 000 ans. Au fur et à mesure de l'approfondissement des connaissances, de nombreuses molécules actives ont été découvertes au sein de la plante : les cannabinoïdes. Le plus connu est le Delta9-tétrahydrocannabinol qui est une molécule psychoactive, le cannabidiol quant à lui n'appartient pas à la classe des molécules psychoactives. Récemment la famille des cannabinoïdes a gagné en popularité, le cannabidiol a vu son usage augmenter dans les produits de consommation.

L'industrie des cosmétiques et en particulier l'industrie des soins de la peau s'est considérablement développée au cours des dernières années, avec une tendance à incorporer de nouveaux actifs naturels et biologiques.

A travers ce manuscrit, nous allons aborder les caractéristiques chimiques et botaniques du plant de *Cannabis sativa* L. ainsi que les actifs retrouvés au sein de la plante. Ensuite, nous poursuivrons avec le système endocannabinoïde général puis au niveau cutané en abordant son fonctionnement avec le mécanisme d'action physiologique des cannabinoïdes. A la suite de cela, nous traiterons des moyens d'obtention du CBD ainsi que des différentes formes de commercialisation au grand public.

Pour continuer, nous allons poursuivre par une partie qui traitera de la physiologie cutanée, puis nous aborderons l'aspect réglementaire et législatif qui régit la plante.

Nous discuterons des pathologies pour lesquelles le cannabidiol peut être une molécule d'intérêt, et des innovations galéniques pour la formulation du CBD.

Pour terminer, nous allons faire un état des lieux des innovations galéniques pour améliorer la biodisponibilité cutanée de la molécule de CBD.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cannabidiol, innovations galéniques, dermo-cosmétique, nanosystèmes, émulsions

JURY

PRESIDENT : Madame BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Docteur en pharmacie, Professeur de Pharmacognosie et enseignant chercheur à l'Université de Pharmacie de Tours (37)

MEMBRES :

Madame MUNNIER Émilie, Docteur en Pharmacie, Professeur de Pharmacie Galénique et enseignant-chercheur à l'Université de Pharmacie de Tours (37)

Monsieur DE OLIVEIRA Jordan, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Carcassonne (11)

Date et lieu de soutenance : 6 septembre 2023, Faculté de Pharmacie de Tours (37)