

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023-2024

N°102

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Gabrielle PILLARD

*État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique en application topique cosmétique et
dermocosmétique du Cannabidiol*

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 Novembre 2023

JURY

Président : Leslie BOUDESOCQUE-DELAYE – Professeur d'université - TOURS

Membres :

Arnaud LANOUE – Directeur de thèse – Maître de conférence – TOURS

Yacine HOFFMANN – Co-directeur de thèse référent en industrie cosmétique –
TOURS

Clémence SCHNEIDER – Pharmacienne d'officine – TOURS

Philomène DOS SANTOS – Pharmacienne ingénieure - LANDERNEAU

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, 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, IMMUNITE 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
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

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 & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE 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, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE 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, BIostatistique & 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	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & 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	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 instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

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

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 couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 23 Novembre 2023

L'étudiant

Gabrielle PILLARD

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur Arnaud LANOUE pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse ainsi que tous les membres de mon jury : Leslie BOUDESOCQUE, Philomène DOS SANTOS, et Clémence SCHNEIDER.

Je souhaite également remercier Monsieur Yacine HOFFMANN tout d'abord pour avoir cru en moi et mes capacités, et pour m'avoir offert cette chance immense d'effectuer ma thèse d'exercice sur le sujet du Cannabidiol en cosmétique. Merci également pour ta créativité sans limite et ta passion qui m'inspireront tout le long de mon parcours.

Je remercie bien évidemment ma mère, mon père, mon frère, ma sœur ainsi que mon grand-père qui m'ont soutenue durant toutes mes années d'études, tout le long de la rédaction de cette thèse, mais aussi dans cette belle histoire qu'est la vie.

A mon amie Philomène, nous avons réussi à achever ensemble ces études qui furent longues, maintenant ce sont de belles aventures qui nous attendent.

Merci enfin à Teikitouanui de m'avoir accompagnée et soutenue dans la rédaction de cette thèse, mais également de m'aider à croire en mes rêves afin qu'ils se réalisent. Et merci à Okonui de me donner le courage de devenir le meilleur exemple que tu puisses avoir dans la vie.

Table des matières

Remerciements.....	5
Introduction.....	9
I. Cannabis sativa L.....	10
1) Le contexte.....	10
a. Utilisation historique du cannabis.....	10
b. Les différents usages du cannabis.....	10
c. État des lieux législatif et réglementaire en France.....	13
2) La plante.....	14
a. Classification.....	14
b. 1 espèce et 3 sous-espèces.....	15
c. Description générale.....	16
d. Techniques culturales du Cannabis.....	19
e. Métabolites spécialisés.....	20
f. Phytocannabinoïdes.....	21
g. Point sur le CBD.....	23
II. Le CBD en cosmétique.....	25
1) Le système endocannabinoïde et le CBD.....	25
a. Le Système endocannabinoïde.....	25
b. Le système endocannabinoïde cutané.....	27
c. Bioactivités du CBD.....	31
2) Activités thérapeutiques cutanées du CBD.....	34
a. Maintien de l'homéostasie cutanée.....	34
b. Diminution de l'inflammation cutanée.....	34
c. Activité anti-oxydante.....	38
d. Défense contre les effets néfastes des UVA et UVB.....	39
e. Cicatrisation des plaies.....	39
f. Modulation de la croissance du cheveux.....	41
g. Application potentielle en soins buccodentaires.....	43
III. Conclusion.....	43
IV. Bibliographie.....	45
Signature du directeur de thèse et du Doyen.....	52
Engagement de non plagiat.....	53
Résumé de la thèse.....	54

Table des abréviations

2-AG	: 2-arachidonoylglycerol
AEA	: Anandamide ou Arachidonylethanolamide
AMPc	: Adénosine Monophosphate cyclique
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CB1	: Récepteurs aux cannabinoïdes 1
CB2	: Récepteurs aux cannabinoïdes 2
CBC	: Cannabichromene
CBCA	: Acide cannabichroménique
CBD	: Cannabidiol
CBDA	: Acide cannabidiolique
CBE	: Cannabielsoin
CBG	: Cannabigerol
CBGA	: Acide cannabigérolique
CBN	: Cannabinol
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Performance
EIHA	: Association Européenne du chanvre Industriel
FAAH	: Fatty Acid Amid Hydrolase
GOT	: Géranyl pyrophosphate:olivatolate géranyltrans-ferase
GPP	: Pyrophosphate de Géranyle
INCI	: International Nomenclature Cosmetic Ingredient
OLA	: Acide Olivétolique
PPAR	: Récepteur Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes
ROS	: Dérivés Réactifs de l'Oxygène
RCPG	: Récepteur Couplé aux Protéines G
SEC	: Système Endocannabinoïde
SOC	: Service Officiel de Contrôle
THC	: Delta-9-Tetrahydrocannabinol
THCA	: Acide tétrahydrocannabinolique
THCV	: Tetrahydrocannabivarin
TRP	: Transient Receptor Potential
UVA/UVB	: Rayonnement Ultra Violet de type A ou B

Table des figures et des tableaux

Figure 1 A : Gravure anglaise de G. Burgmann à Strasbourg en 1793 représentant une foleuse de chanvre en costume alsacien.....	11
Figure 1 B : Macque, instrument à fouler le chanvre.....	11
Figure 2 : Différences morphologiques des feuilles des sous-espèces de Cannabis sativa.....	15
Figure 3 : Différence morphologique des plantes sous-espèces de Cannabis sativa.....	16
Figure 4 : Planche botanique - Plantes médicinales de Köhler - Morphologie d'une plante de Cannabis sativa L.....	18
Figure 5 : Photographie d'un plan femelle et d'un plan mâle de Cannabis.....	19
Figure 6 : Photographie d'une tête femelle de Cannabis recouverte de trichomes.....	19
Figure 7 : Distribution subcellulaire proposée des enzymes catalysant la biosynthèse des phytocannabinoïdes chez Cannabis sativa et Rhododendron dauricum.....	22
Figure 8 : Cannabidiol, schéma de numérotation.....	23
Figure 9 : Répartition des récepteurs du système endocannabinoïde.....	26
Figure 10 : Implication du SEC dans la synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes.....	27
Figure 11 : Structure de la peau.....	28
Figure 12 : L'emplacement du système endocannabinoïde sur la peau.....	30
Figure 13 : Le cannabidiol comme cible thérapeutique : preuves de sa fonction neuroprotectrice et neuromodulatrice dans la maladie de Parkinson	33
Figure 14 : Cibles moléculaires et de signalisation du CBD dans un processus anti-inflammatoire.....	35
Figure 15 : Pathogénicité de l'acné.....	36
Figure 16 : Stades de cicatrisation des plaies.....	40
Figure 17 : Conclusion des propriétés cosmétiques du CBD.....	44
 Tableau I : Principales différences entre le Cannabis sativa, indica et ruderalis.....	 15

Introduction

Le Cannabidiol (CBD) est une molécule chimique très étudiée au niveau cutané, et de nombreuses publications suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle en application topique dans les maladies inflammatoires, allergiques, fibrotiques et prurigineuses de la peau ainsi que dans les soins de la peau.

En parallèle, le marché cosmétique et dermocosmétique dévoile de nouvelles marques et de nombreux produits dédiés à cette molécule qui promettent bon nombre d'allégations cosmétiques avec un intérêt commercial croissant, générant un engouement important pour la molécule.

Cette thèse a pour objet de faire un état des lieux des connaissances du Cannabidiol et d'évaluer l'impact de cette molécule au niveau cutané afin de démêler les discours marketing cosmétiques mis en avant aujourd'hui, des avantages potentiels tirés de faits scientifiques.

Nous aborderons tout d'abord le contexte historique et réglementaire de Cannabis sativa L., puis nous étudierons les caractéristiques de la plante et de ses métabolites secondaires.

Dans un second temps, nous expliquerons les particularités du système endocannabinoïde et notamment sa fonction au sein du système cutané humain, et nous évoquerons les mécanismes d'actions du Cannabidiol au sein de ce système.

Et pour finir, nous aborderons les activités cutanées du Cannabidiol afin de porter un regard critique sur son utilisation dans le monde de la cosmétique et de la dermo-cosmétique.

I. Cannabis sativa L.

1) Le contexte

a. Utilisation historique du cannabis

Les premières traces d'utilisation du cannabis par l'Homme remonte à -11 500 avant J-C.

Dans l'Antiquité, de nombreuses références au cannabis se trouvent dans la littérature chinoise (1). En Égypte antique, le papyrus Ebers mentionne quant à lui l'utilisation d'huile de cannabis dans la médecine traditionnelle. Et le botaniste Dioscoride décrit dans De Materia Medica l'utilisation des fibres dans le tissage de cordes, tout comme le témoigne l'historien Hérode.

Au Moyen-Âge, c'est l'empereur Charlemagne qui va fortement encourager la culture du chanvre pour sa fibre.

A la Renaissance, la première bible imprimée sur papier de chanvre (Gutenberg) en même temps que les questionnements autour de la sorcellerie naissent dans le cadre de l'Église et très vite l'utilisation de cette plante se marginalise.

A la fin du XIXème siècle commence l'utilisation du cannabis thérapeutique en Occident. Puis c'est au XXème siècle que l'usage du cannabis industriel décline par l'apparition de la machine à la vapeur et des fibres chimiques.

Enfin, après un regain d'intérêt pour le chanvre après la seconde guerre mondiale, c'est dans les années 90 que sont autorisées pour la première fois les essais thérapeutiques du cannabis aux USA en 1996 et au Canada en 1999.

De nos jours, le cannabis est cultivé à travers le monde et représente une ressource à valeur ajoutée pour des secteurs d'activité variés comme l'industrie textile ou bien encore l'industrie alimentaire.

b. Les différents usages du cannabis

Le chanvre industriel était historiquement utilisé comme fibre pour la fabrication des cordages des navires, pour le papier, ou bien pour les tissus. Le phloème de la plante était traditionnellement passé dans un Macque (Fig. 1 B), instrument en forme de massue, à branches cannelées, servant à briser les tiges de chanvre et de lin pour les réduire en filasse par les fouteuses de chanvre (Fig. 1 A).

Avec le temps, la production de chanvre en Europe a fortement diminué dès que les nouvelles fibres synthétiques ont fait leurs grands débuts dans les années 1950. Seule la France et certains pays de l'Est ont conservé leur expertise et leurs installations de fabrication. D'ailleurs le marché de gros de la fibre de chanvre transformée devrait atteindre 82,2 millions de dollars d'ici 2025 selon Allied Market Research.

Des études ont montré que le chanvre est plus neutre sur le plan écologique que les autres fibres, en particulier dans la consommation d'eau. Par exemple, le coton nécessite 9 758 kg d'eau par kg tandis que le chanvre nécessite entre 2 401 et 3 401 kg d'eau par kg. Cela représente une économie d'eau de 75% selon l'Association Européenne du chanvre Industriel (EIHA).



Figure 1 A : Gravure anglaise de G. Burgmann à Strasbourg en 1793 représentant une fouleuse de chanvre en costume alsacien – Bibliothèque nationale et universitaire de Strasbourg

Figure 1 B : Macque, instrument à fouler le chanvre – Bibliothèque nationale et universitaire de Strasbourg

Le chanvre industriel représente également un isolant biosourcé prometteur pour le marché de la construction, ses fibres étant 100% recyclables, parfaitement saines et non irritantes. Du béton de chanvre est également fabriqué à partir de fibres de chanvre auxquelles est ajouté un liant. De plus, la chènevotte, issue du défibrage du chanvre, possède de très bonnes qualités d'absorption, ce qui en fait une bonne alternative pour faire du paillage ou bien des litières pour animaux.

Enfin, l'innovation à partir du chanvre a permis notamment une grande avancée pour le marché de l'emballage et les bioplastiques.

Le chanvre est également une source alimentaire humaine et animale. Les États-Unis sont le plus gros consommateur de graines de chanvre utilisées principalement pour la consommation humaine ; d'ailleurs, les ventes au détail de produits alimentaires à base de chanvre ont atteint 67,1 millions de dollars en 2020 et devraient atteindre 144,1 millions de dollars d'ici 2025. Les parties de la plante qui peuvent être consommées comme ingrédients alimentaires ou compléments alimentaires sont les graines, les feuilles, les fleurs. Les graines contiennent généralement 25 à 35 % de lipides avec une composition parfaitement équilibrée en acides gras ; 20 à 25 % de protéines faciles à digérer et riches en acides aminés essentiels ; 20 à 30 % de glucides, dont une grande partie est constituée en fibres alimentaires, principalement insolubles ; ainsi que des vitamines et des minéraux (2).

Le cannabis est connu pour son usage récréatif à travers l'utilisation de la fleur et de sa résine qui sont fumées. Il s'agit du troisième produit le plus consommé après l'alcool et le tabac.

Le cannabis thérapeutique est depuis mars 2021 expérimenté par l'ANSM notamment dans le cadre de douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies ou encore pour certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes. Les médicaments à base de cannabis peuvent être prescrits sous différentes formes pharmaceutiques, à savoir, sous forme pour inhalation par vaporisation (fleurs séchées ou granulés à vaporiser), sous forme orale (huile, comprimés).

Sur le marché actuel, et selon les pays, voici quelques exemples de médicaments à base de phytocannabinoïdes répertoriés par le VIDAL et la Haute Autorité de santé :

- Le dronabinol (Dronabinol USP®, MARINOL®) est un delta-9-THC synthétique. Il est notamment prescrit dans la prise en charge de l'anorexie liée au sida, et des nausées et vomissements liés à une chimiothérapie.
- Le Sativex ® qui mélange du delta-9-THC et du CBD. Il est notamment prescrit dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.
- L'Epidyolex® est une solution buvable qui contient 100mg de Cannabidiol. Il est notamment prescrit dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de 2 ans et plus uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante, ou en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.

Enfin, depuis quelques années émerge le Cannabis « bien être » avec l'utilisation du chanvre à CBD sous forme d'huiles, de tisanes, de compléments alimentaires, et même de cosmétiques. Et si les marques ne font pas de promesses ambiguës quant à son efficacité, car toute allégation santé est interdite, elles préfèrent se positionner sur des allégations de « bien-être ».

En 2021, le marché mondial des soins de la peau représentait 136 milliards de dollars dont 953 millions de dollars pour les soins au CBD. Le CBD a ainsi attiré l'attention du public et des médias en tant qu'ingrédient tendance et populaire dans les produits de soins de la peau. Il s'agit d'un ingrédient actif biomimétique en raison de sa similitude d'action avec les cannabinoïdes endogènes et de son interaction potentielle avec le système endocannabinoïde de la peau et qui ne présente pas d'activités psychoactives. De plus, le CBD peut être présenté et commercialisé avec les propriétés cosmétiques suivantes : antioxydant, anti-sébum, protection de la peau et soin de la peau. Mais il est pourtant également présenté dans des produits cosmétiques comme étant un remède contre l'acné, l'eczéma, le psoriasis et le prurit etc... sans compter que les données actuelles sont limitées en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité de la molécule.

L'huile de chanvre est quant à elle reconnue pour ses propriétés émolliente et anti-âge en ralentissant le processus naturel de vieillissement de la peau, c'est également un excellent protecteur de la peau, réduisant la sécheresse. De plus, l'huile essentielle de chanvre contient de nombreux terpènes qui se sont avérés avoir des effets antimicrobiens contre C. acnes (anciennement connu sous le nom de Propionibacterium acnes). (3)

c. État des lieux législatif et réglementaire en France

Tout d'abord, les variétés de cannabis autorisées à la culture en France sont les variétés dites de chanvre industriel ou encore chanvre à CBD présentant un taux de THC maximum de 0,3%. Ces semences doivent être obligatoirement certifiées et inscrites au catalogue européen, porter une étiquette officielle du SOC (service officiel de contrôle),

Le catalogue français comprend deux variétés de chanvre dioïques (par exemple, *Dioïca 88*) et dix-sept variétés de chanvre monoïque (par exemple, *Felina 34*), classés sur liste A (*Variétés ayant subi avec succès en France les épreuves de distinction, homogénéité, stabilité, ainsi que les tests de valeur agronomique et technologique*) ou liste B (*Variétés ayant subi avec succès en France les épreuves de distinction, homogénéité, stabilité, mais pas les épreuves de valeur agronomique*).

Par décision du 29 décembre 2022, le Conseil d'État a jugé que le CBD n'a pas d'effet psychotrope et ne provoque pas de dépendance, il ne peut donc pas être considéré comme un produit stupéfiant. Il retient qu'il n'est pas établi que la consommation des fleurs et feuilles de ces variétés de cannabis avec un faible taux de THC comporterait des risques pour la santé publique. Il juge illégale en conséquence l'interdiction générale et absolue de leur commercialisation.

Cette nouvelle législation constitue une sécurisation de la filière CBD en France.

En ce qui concerne l'usage alimentaire, seules les graines et les fibres de chanvre ainsi que les produits dérivés sont autorisés en tant que denrées alimentaires, aliments pour animaux, ou en tant qu'ingrédients de ces produits.

En ce qui concerne les liquides de vapotage contenant du CBD, ils sont autorisés sous réserve qu'importateurs et vendeurs se soient assurés que leurs fournisseurs se sont conformés aux obligations de déclarations au titre de la réglementation européenne (REACH).

En ce qui concerne l'usage cosmétique du CBD, il est important de rappeler la définition d'un produit cosmétique selon l'ANSM : un produit cosmétique (du grec : kosmeo, « je pare, j'orne ») concerne toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties **superficielles** du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et 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** (*article 2 règlement cosmétique et article L.5131-1 du CSP*).

La place du CBD pure comme actif cosmétique a été demandé par l'EIHA, l'association européenne du chanvre industriel, qui est une organisation internationale cherchant à promouvoir les intérêts des entrepreneurs industriels du cannabis en Europe. En effet, l'EIHA a proposé à l'Union européenne que le CBD pure soit ajouté dans la base de données cosmétique européenne CosIng (Cosmetic ingredient database). La proposition comprenait la suppression des restrictions sur *Cannabis Sativa* L. et l'ajout de trois nouveaux noms INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredient) à la liste. Les suggestions de noms à ajouter étaient « Extrait de feuille de *Cannabis Sativa* », « Extrait de feuille/tige de *Cannabis Sativa* » et « Extrait de racine de *Cannabis Sativa* ». Le CBD peut aujourd'hui être trouvé dans la base de données CosIng sous le nom de Cannabidiol – Dérivé d'extrait, de teinture ou de résine de cannabis. Le CBD sous forme d'isolat pur, ainsi que les dérivés du cannabis respectant les interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques, sont donc à ce jour autorisés par la loi européenne.

Il existe cependant un flou réglementaire quant au dosage d'utilisation du CBD en cosmétique.

Enfin, les produits contenant du CBD ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, revendiquer des allégations thérapeutiques, à moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicament. De plus, les allégations cosmétiques se doivent de répondre aux critères de conformité à la législation, de véracité, et de sincérité dans les faits qui doivent être probants. L'un des points les plus importants est probablement le fait qu'une allégation ne peut pas faire référence aux propriétés d'un ingrédient donné (dans notre cas le CBD) en laissant sous-entendre que le produit fini (le produit cosmétique) possédera de ce fait les mêmes propriétés lorsque ce n'est pas le cas. En effet, une allégation attribuant explicitement ou implicitement au produit fini les propriétés d'un de ses ingrédients doit être étayée par des éléments probants adéquats et véritables tels que des données attestant une concentration minimum efficace de l'ingrédient dans le produit, ou encore un test d'usage sur consommateur. Et puis, les publicités en faveur de produits contenant du CBD ne doivent pas entretenir de confusion ou faire l'amalgame avec une consommation de cannabis à usage récréatif et faire ainsi la promotion du cannabis.

2) La plante

a. Classification

L'appellation *Cannabis Sativa L.* a été employée pour la première fois par *Carl von LINNÉ*. "Cannabis" étant le nom de genre de la plante, et "sativa" du latin "*satiuus, satiuu, satiuum*" signifiant simplement "cultivée". Carl Linné prétend alors qu'il n'existe qu'une seule espèce de cannabis, le chanvre traditionnel non psychoactif que l'on trouvait couramment en Europe, et pas de sous-espèces. C'est pour cette raison que l'on nomme la sous-espèce sativa "*C. sativa L. subsp. Sativa*". Mais le *Cannabis indica Lam.* originaire de climats rudes (avec des hivers extrêmement froids et des étés chauds), comme l'Afghanistan, l'Inde, le Népal et le nord du Pakistan (zones autour de la montagne Hindu Kush) sera identifié comme sous-espèce pour la première fois en 1785 par le biologiste français *Jean-Baptiste LAMARCK*.

Le *Cannabis sativa L.* est une plante herbacée dicotylédone (*dont la graine possède deux cotylédons*) annuelle (*vivace sous des conditions climatiques idéales*), qui se développe de manière végétative au début de son cycle de vie, et dont la floraison est induite par la photopériode. Il appartient à la famille des Cannabacées, aussi appelés Cannabinacées, qui comprend 12 genres et environ 102 espèces telles que *Humulus lupulus L.* (houblon) ou *Pteroceltis tatarinowii* (bois de santal). La position taxonomique du Cannabis est la suivante :

- Règne : Plantes (règne végétal)
- Sous-règne : Trachéobiontes (plantes vasculaires)
- Super-embranchement : Spermatophytes (plantes à graines)
- Embranchement : Magnoliophytes (plantes à fleurs)
- Classe : Equisetopsida
- Sous-classe : Magnoliidae
- Ordre : Rosales
- Famille : Cannabaceae
- Genre : *Cannabis*
- Espèce : *Cannabis sativa L.*

Cette classification a longtemps fait l'objet d'opinions divergentes du fait des grandes variations géographiques, morphologiques et chimiques de la plante qui résultent de la sélection et de la domestication importante dont a fait l'objet l'espèce.

b. 1 espèce et 3 sous-espèces

Le *Cannabis sativa* L. se subdivise en 3 sous-espèces *sativa*, *indica* et *ruderalis*. Ces sous-espèces, également considérées comme des variétés, présentent des différences aussi bien dans leur anatomie générale que dans leur composition chimique ou dans leur cycle de vie. Toutes ces différences sont répertoriées dans le Tableau I ci-dessous, et illustrées dans les Figures 2 et 3.

Tableau I : Principales différences entre le *Cannabis sativa*, *indica* et *ruderalis*

<i>Cannabis sativa sativa</i>	<i>Cannabis sativa indica</i>	<i>Cannabis sativa ruderalis</i>
Jusqu'à 2 mètres, peu ramifiée	1,5 mètres, très ramifiée	30cm à 1m, peu ramifiée
Feuilles longues et minces, vert clair	Feuilles larges, vert foncé	Feuilles petites, vert clair
10 à 16 semaines de floraison	6 à 8 semaines de floraison	3 à 4 semaines de floraison
Climat tropical	Climat rude	Climat hostile
Cannabis industriel & Cannabis récréatif	Cannabis récréatif	Utilisation pour la création d'hybride à l'usage récréatif
Effet euphorique cérébral	Effet relaxant et calmant sur le corps	Effet psychoactif faible à l'origine
Riche en THC	Riche en THC et CBD	Riche en CBD



SATIVA



INDICA



RUDERALIS

Figure 2 : Différences morphologiques des feuilles des sous-espèces de *Cannabis sativa*

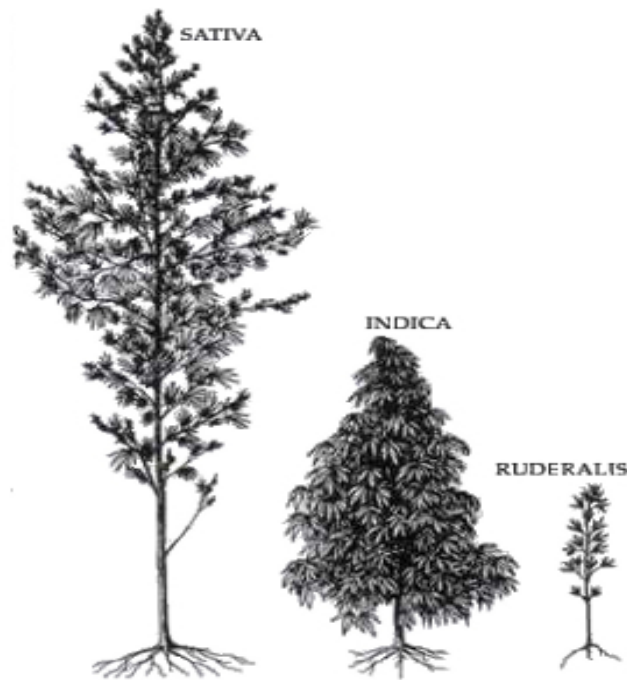


Figure 3 : Différence morphologique des plantes sous-espèces de *Cannabis sativa*

c. Description générale

Les plantes sont principalement dioïques (*soit femelle, soit mâle*) et occasionnellement monoïque (*hermaphrodite*). Le sexe est déterminé par les chromosomes sexuels : les femelles homogames XX, tandis que les mâles sont hétérogames XY. De plus, la reproduction sexuée du Cannabis se fait par le vent qui permet aux plantes mâles (*possédant du pollen*) de polliniser les plantes femelles (*possédant des ovules qui se transforment en graines ovales une fois fécondés*).

Au stade végétatif, la différenciation femelle/mâle est difficile en raison des similitudes morphologiques. En effet, avant la formation de fleurs, les plantes développent les primordiums, ou primordia, dans la zone où les branches viennent se relier aux tiges (Figure 4 et Figure 5). Il faut attendre la maturité sexuelle (à la floraison) pour pouvoir différencier les individus des deux par leurs aspects morphologiques.

Tout d'abord, par rapport aux femelles, les mâles sont généralement plus frêles et plus hauts et possèdent des tiges plus minces, des feuilles plus petites et une tige végétative moins ramifiée. De plus, ils produisent des sacs remplis de pollen.

Les femelles produisent quant à elle des sommités fleuries résineuses couvertes de trichomes glandulaires (excroissances blanches Figure 6) dont la couleur et la morphologie évoluent en fonction de la maturité (4) et qui sont le siège des cannabinoïdes tel que le CBD. Se distinguent également des poils qui sont en fait les pistils, et le calice qui a un rôle de protection et de stabilité pour la plante. Les inflorescences femelles donneront ensuite des fruits parthénocarpiques.

Lorsqu'elles commencent à apparaître, les feuilles ne possèdent qu'une foliole juste au-dessus des cotylédons, mais au fur et à mesure qu'elles sont produites par la plante de cannabis, elles présentent de plus en plus de folioles dentées, de 3 à 13 selon le profil génétique. Les feuilles palmées sont dites composées (*d'un nombre impair de folioles*), et décussées (*se dit des feuilles opposées qui émergent par paire, et dont les paires successives sont à angle droit avec la dernière paire*).

La tige principale du Cannabis est sillonnée (*surtout lorsque la plante est à maturité*), avec un intérieur plus ou moins ligneux, de couleur verte voir violet/rouge selon la variété ou les conditions de culture, et elle peut être creuse dans les entre-nœuds (*les nœuds étant les endroits à partir desquels se forment les feuilles, et plus tard, les branches*).

Le Cannabis développe un système racinaire pivotant ramifié latéralement. Dans les sols à texture grossière, sols bien drainés, la racine primaire du chanvre sauvage peut s'étendre à plus de 2 mètres de profondeur, permettant l'accès à une nappe phréatique basse (5). La racine principale s'étend verticalement, et les racines secondaires dites fibreuses s'étendent sous terre horizontalement, pour *in fine* former un système racinaire d'une envergure similaire à la partie aérienne de la plante. Les rôles clés des racines sont donc tout d'abord l'ancrage de la plante dans le sol, la nutrition par le captage d'eau et de nutriments, mais également le stockage (*des sucres et amidon résultant de la photosynthèse*) et la fabrication de molécules.

Si la plupart de ces caractères sont définis à travers la génétique, les conditions environnementales peuvent avoir une incidence sur la morphologie des plantes des Cannabis. Par exemple, la densité de plantation peut avoir un effet sur la ramification, ou bien encore les carences en nutriments (particulièrement en azote), la faible luminosité et la sécheresse peuvent contribuer à une faible croissance de la plante.



Figure 4 : Planche botanique - Plantes médicinales de Köhler - Morphologie d'une plante de *Cannabis sativa* L.

- A Plante mâle en fleur
- B Plante femelle en fleur à pistil
- 1 Fleur mâle, à étamines
- 2 et 3 Étamines de différents côtés
- 4 Grain de pollen
- 5 Fleur femelle avec pétale protecteur
- 6 Fleur femelle sans pétale protecteur
- 7 Ovaire en coupe longitudinale
- 8 Graine avec bractée protectrice
- 9 Graine sans bractée protectrice
- 10, 11, 12 et 13 Graine



Figure 5 : Photographie d'un plan femelle et d'un plan mâle de Cannabis



Figure 6 : Photographie d'une tête femelle de Cannabis recouverte de trichomes

d. Techniques culturales du Cannabis

Différents types de cultures existent et permettent de s'adapter au mieux aux conditions optimales de croissance de chaque sous-espèce. En effet, selon l'origine géographique du *Cannabis sativa*, et donc de son matériel génétique, la plante est adaptée à une latitude, une photopériode ou encore à une hygrométrie différente.

3 systèmes de culture sont mis en œuvre, à savoir la culture en intérieur ou sous serres (pour la production de cannabis thérapeutique ou bien-être), la culture en plein champ en système typé horticole (pour la production de cannabis bien-être), et la culture en plein champ en système typé grande culture (pour la production de cannabis bien-être à des fins d'extraction de CBD).

L'environnement de culture requiert d'être contrôlé et ajusté en fonction des stades de maturité de la plante.

Premièrement, une bonne gestion de la photopériode est importante. En ce qui concerne les sous-espèces *Sativa* et *Indica*, en phase de croissance, la plante nécessite dans l'idéal 18 heures d'éclairage et 6 heures d'obscurité, c'est-à-dire des longues journées d'été. Puis, lorsque les journées se feront plus courtes vers l'hiver, la plante passera en floraison. Pour entrer en phase de floraison sous éclairage artificiel, la plante aura alors besoin d'un cycle de 12 heures d'éclairage / 12 heures d'obscurité ; le stress vécu par la plante sera plus brusque que sous une photopériode naturelle, la floraison sera alors très rapide. En ce qui concerne les variétés Ruderalis, elles sont indépendantes de la photopériode, la floraison se fera donc automatiquement, sans changement particulier de temps d'éclairage.

L'air ambiant fait l'objet d'une gestion précise. Le taux d'humidité relative de l'air est à contrôler. D'une manière générale, l'hygrométrie doit se situer entre 45 à 55% pendant la phase de croissance, 35 à 45% en période de floraison de la plante, et encore plus faible pendant les dernières semaines avant la récolte pour éviter le développement d'espèces fongiques (environ 30%). La concentration en CO2 doit être optimale en fonction des besoins variables de la plantes. Il est également nécessaire de garantir une température idéale entre 20 et 25°C. La différence entre la période de lumière et d'obscurité ne doit pas dépasser les 10°C.

L'irrigation doit être continuellement ajustée aux besoins variables de la plante. De plus, le pH de l'eau est à maîtriser afin que les racines de la plante puissent assimiler les nutriments qu'elle contient de manière la plus efficace. L'idéal est d'utiliser une eau à pH 7, d'ajouter les nutriments puis d'ajuster le pH entre 5,2 et 5,9.

Un apport de nutriment est également nécessaire à la bonne croissance de la plante. Le rapport N-P-K est notamment un apport à bien surveiller. N pour Azote, P pour Phosphore et K pour Potassium. En phase de croissance, l'apport conseillé est de 4-2-3, alors qu'en phase de floraison il sera de 2-3-4.

Le choix du substrat est important également, notamment en hydroponie pour laquelle la fibre de coco est souvent utilisée.

e. Métabolites spécialisés

L'analyse phytochimique du *Cannabis sativa* fait état de plus de 500 molécules identifiées tels que les phytocannabinoïdes, des terpènes, des flavonoïdes, des acides aminés, des polyphénols... *Cannabis sativa* produit notamment plus de 100 phytocannabinoïdes, environ 140 terpénoïdes et leurs voies de biosynthèse se chevauchent de par la synthèse de leur précurseur commun, le géranyl pyrophosphate.

Les terpènes sont quant à eux les principaux constituants des huiles essentielles et sont responsables des caractéristiques aromatiques du cannabis. Parmi les terpènes les plus retrouvés dans les trichomes du cannabis, on retrouve le Limonène, le α - et β -Pinène, le Myrcène, le Linalool, le β -Caryophyllène, l'Humulène, le Terpinéol.

Les phytocannabinoïdes ainsi que les terpènes sont avant tout des molécules de défense pour la plante. En effet, lorsqu'un herbivore consomme la plante, ou bien lorsque la plante fait face à de fortes températures ambiantes, les trichomes se rompent, et leur exudat forme un revêtement collant et protecteur à la surface de la plante.

Le profil phytochimique de *Cannabis sativa* dépend de la variété et de la génétique de la plante, des parties de la plante, de l'âge de la plante, mais également des facteurs environnementaux et agronomiques.

Tous ces composés actifs semblent fonctionner ensemble dans une synergie qui est nommée l'effet d'entourage qui potentialise les effets des phytocannabinoïdes.

f. Phytocannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont une classe diversifiée de composés pharmacologiquement actifs produits par le *Cannabis sativa* (phytocannabinoïdes) et des molécules similaires (endocannabinoïdes, cannabinoïdes synthétiques).

Les phytocannabinoïdes sont donc des molécules bioactives produits par *Cannabis sativa*, mais qui sont également retrouvés dans certaines plantes à fleurs, hépatiques et champignons.

Le terme phytocannabinoïde définit les méroterpénoïdes avec un noyau résorcinyne généralement décoré d'une chaîne latérale isoprényle, alkyle ou aralkyle para-positionnée. (6)

La voie de biosynthèse des phytocannabinoïdes dans le Cannabis est illustrée dans la Figure 7, et se divise entre différents types de cellules et d'organites.

L'acide olivéolique (OLA) subit une alkylation avec le *pyrophosphate de géranyle* (GPP), qui provient de la voie du méthylérythritol 4-phosphate (MEP). Le résultat de cette alkylation est l'*acide cannabigérolique* (CBGA), qui se trouve être le précurseur commun de l'acide tétrahydrocannabinolique (Δ^9 -THCA), de l'*acide cannabidiolique* (CBDA) et de l'*acide cannabichroménique* (CBCA) qui sont biosynthétisés par l'action des oxydoréductases uniques (respectivement THCA synthase, la CBDA synthase et la CBCA synthase (7-9).

Le Δ^9 -THCA, le CBDA et le CBCA sont donc les produits finaux de la biosynthèse enzymatique des cannabinoïdes, et lorsqu'ils sont exposés à la chaleur, à la lumière ou spontanément en vieillissant pendant le stockage, les composés subissent des réactions de décarboxylation et de « réarrangement spontané ». (9,11) D'ailleurs, la cinétique de décarboxylation du CBDA en CBD doit être maîtrisée afin de maximiser la conversion. Suite à la conclusion d'études de décarboxylation (12), 100 °C a été identifiée comme la température optimale garantissant la formation de CBD comme seul produit de la décarboxylation. De plus, il a été défini qu'un temps de traitement de 6 heures à 100°C permettait une conversion presque totale du CBDA en CBD (13).

Le Δ^9 -THCA, le CBDA et le CBCA donnent respectivement le *tétrahydrocannabinol* (Δ^9 -THC), le *cannabidiol* (CBD), et le *cannabichromène* (CBC).

Il existe des preuves que le CBD peut être converti en THC. En effet, dans des conditions expérimentales, il a été démontré que le chauffage du CBD dans des solutions de certains acides catalyse des cyclisations au sein de la molécule, ce qui donne du Δ^9 -THC (14). Ou bien encore, un brevet (US 2004/0143126 A1) a été déposé et détaille plusieurs méthodes de conversion du CBD en Δ^9 -THC et Δ^8 -THC (15). Il est également question de conversion spontanée dans des conditions bien précises. Notamment, une étude in vitro démontre une conversion du CBD en THC par interaction avec les fluides gastriques (16).

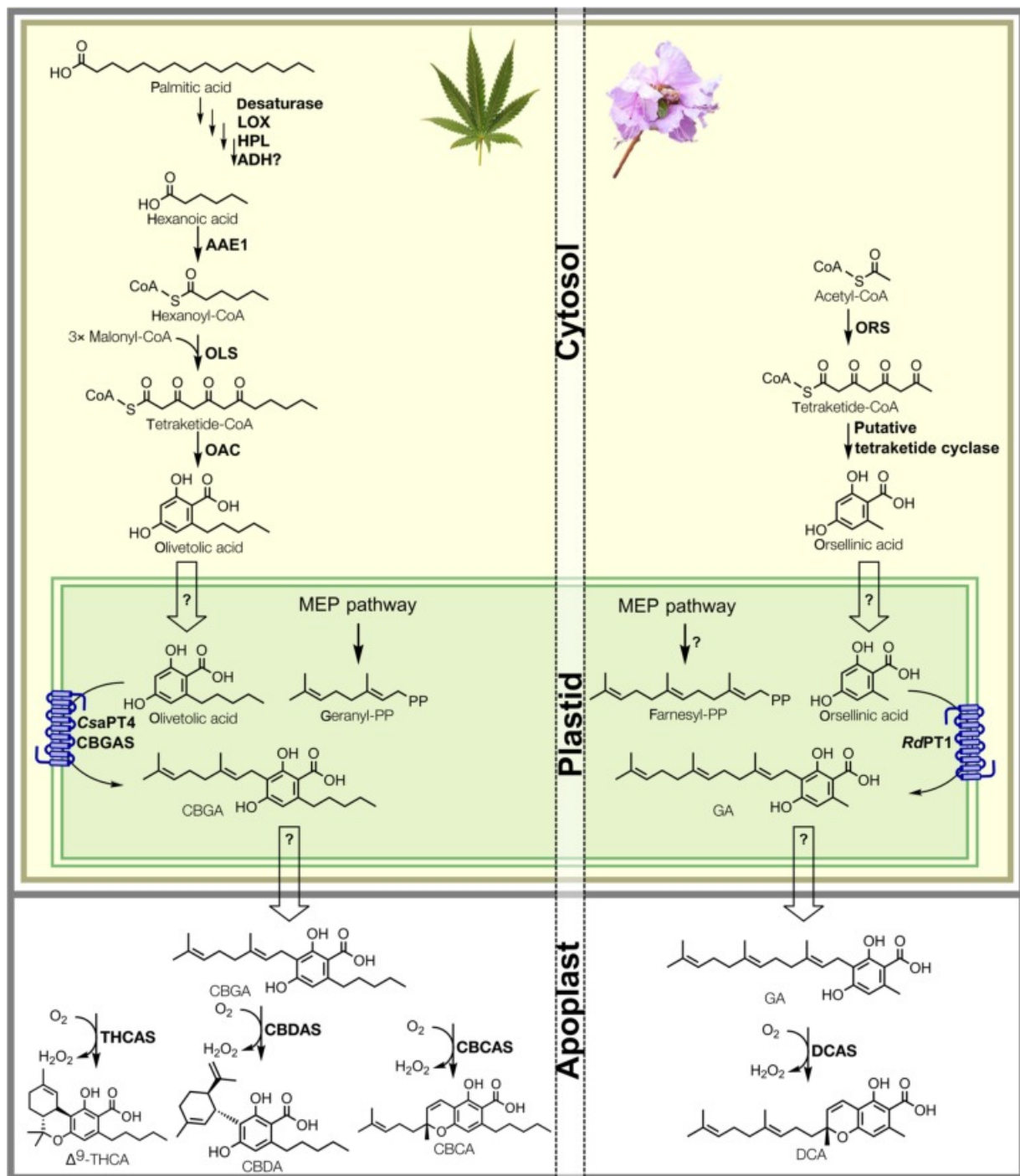


Figure 7 : Distribution subcellulaire proposée des enzymes catalysant la biosynthèse des phytocannabinoïdes chez *Cannabis sativa* (à gauche) et *Rhododendron dauricum* (à droite) (17)

L'état de l'art des phytocannabinoïdes neutres étudiés (prospections sur Pubmed) montre ceci :

- le THC : 12 163 publications,
- le CBD : 6 145 publications,
- le *cannabinol* (CBN) : 891 publications,
- le *cannabigerol* (CBG) : 412 publications,
- le CBC : 221 publications,

- le tétrahydrocannabivarine (THCV) : 156 publications,
- le cannabidivarine (CBDV) : 122 publications,
- le hexahydrocannabinol (HHC) : 73 publications,
- le *cannabielsoin* (CBE) : 20 publications,
- le cannabicyclol (CBL) : 32 publications,
- le cannabitriol (CBT) : 6 publications,
- le tétrahydrocannabiphorol (THCP) : 5 publications,
- le cannabimovone (CBM) : 4 publications.

Le CBD est donc le deuxième phytocannabinoïde le plus étudié.

Il a été démontré que les formes acides des phytocannabinoïdes ainsi que les enzymes de synthèse sont produites dans la cavité de stockage des trichomes glandulaires (18), c'est pourquoi les formes neutres des phytocannabinoïdes s'accumulent majoritairement dans les trichomes glandulaires dans les parties aériennes de la plante et en densité maximale sur les fleurs femelles (19,20).

g. Point sur le CBD

Le CBD est un phytocannabinoïde non psychotrope, et la classe de type CBD est la troisième plus abondante chez *Cannabis sativa* L., après le Δ^9 -THC et le CBG (21).

La molécule de Cannabidiol (Figure 8) contient un cycle cyclohexène (A), un cycle phénolique (B) et une chaîne latérale pentyle. De plus, l'anneau terpénique (A) et l'anneau aromatique (B) sont situés dans des plans qui sont presque perpendiculaires l'un à l'autre (22).

Il existe quatre homologues connus de la chaîne latérale du CBD, à savoir le méthyle, le n-propyle, le n-butyle et le n-pentyle (23).

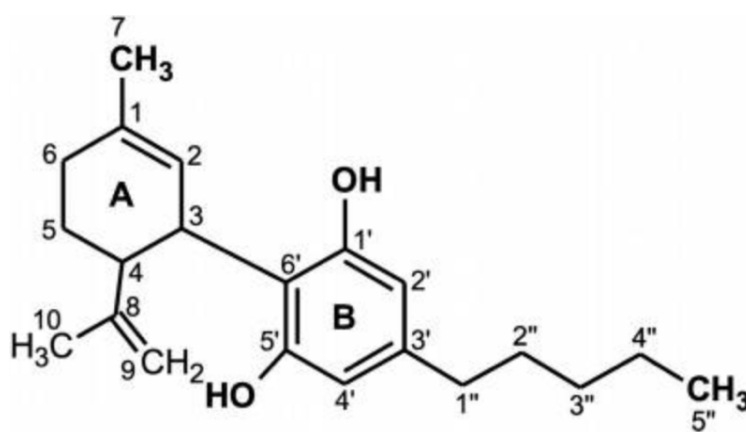


Figure 8 : Cannabidiol, schéma de numérotation (23)

En ce qui concerne les propriétés chimiques du CBD, son point de fusion se situerait $67,5 \pm 0,3$ (24). Son logP de 6,3 (25) reflète son caractère hautement lipophile. De plus, la capacité de solubilisation du CBD dans l'éthanol est de 23.6 mg/mL (26).

La pharmacocinétique du CBD est variable et dépend de la voie d'administration (orale, intraveineuse, sublinguale, topique, inhalée et transdermique), du type de produit administré, de la prise alimentaire concomitante et des interactions médicamenteuses. (27)

En ce qui concerne les données de stabilité du CBD, une méthode analytique de chromatographie liquide haute performance (CLHP), avec du CBD dans l'éthanol, a été validée pour les études de stabilité. Cette dernière montre les résultats de stabilité suivant : le CBD est thermolabile, très sensible à l'oxydation, très sensible à la lumière, et enfin, le CBD est très instable dans des conditions physiologiques simulées (à savoir un pH de 7,4 et une température de 37 °C) (28).

Différents types de méthode existent afin d'extraire le CBD des plantes séchées de *Cannabis sativa* L. L'extraction au CO₂ supercritique représente une alternative « verte » aux extractions faisant usage de solvants organiques toxiques pour l'environnement. De plus, le rendement de l'extraction au CO₂ supercritique après purification par Flash Chromatographie, comparé à celui d'une extraction méthanolique, est plus élevé (produit final contenant 80% de CBD) (13). Si la méthode à haute pression représente un coût élevé, une alternative rentable et écologique consisterait en l'utilisation de surfactants non ioniques en phase aqueuse. (29) Selon cette étude, le tensioactif dissout les cannabinoïdes lipidiques présents en surface de la plante. Et, de par la propriété dite de température du point trouble (CPT) du surfactant, quand ce CPT est atteint, la solution se sépare en une fraction riche en eau et une fraction riche en surfactants. Le tensioactif entraîne alors avec lui les composés hydrophobes et peut donc être exploité pour concentrer l'extrait (13).

Des voies de synthèse sont disponibles pour la production in vitro de CBD, cependant, ils présentent généralement de faibles rendements. Par exemple, la synthèse de CBD peut se faire via une réaction en une étape qui utilise l'éthérate de trifluorure de bore (BF₃) sur alumine comme réactif de condensation dans la réaction du (+)- α -mentha- diène-1-ol avec l'olivetol à l'échelle de 0,8 mmol. Il en résulte que le CBD est le produit principal, avec un rendement de 55 % sous forme d'huile chromatographiquement pure ou un rendement de 41 % sous forme de matériau cristallin. Sur une échelle de 100 mmol, les rendements étaient de 46 % sous forme d'huile et de 37 % sous forme de matériau cristallin (24).

II. Le CBD en cosmétique

1) Le système endocannabinoïde et le CBD

a. Le Système endocannabinoïde

Le Système EndoCannabinoïde (SEC) est un système biologique de communication composé de récepteurs qui réagissent à la présence d'endocannabinoïdes, des neurotransmetteurs rétrogrades à base de lipides endogènes, et aux protéines réceptrices cannabinoïdes (récepteurs aux cannabinoïdes CB) qui sont exprimées dans tout le système nerveux central des vertébrés (y compris le cerveau) et le système nerveux périphérique. C'est un système de neurotransmission qui aide à la régulation de divers processus métaboliques essentiels au fonctionnement normal du corps tels que l'homéostasie, la modulation cardiaque ou immunologique, ou encore la régulation de la faim.

La famille des récepteurs cannabinoïdes comprend les récepteurs CB1 ainsi que les CB2. Ces récepteurs sont membres de la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, qui possèdent un domaine C-terminal pouvant s'associer aux protéines G (RCPG). Les voies de signalisation des récepteurs CB1 et CB2 ont une activité dépendant de la nature de cette protéine G inhibitrices Gi (CB1) et Go (CB1 et CB2) (30). Des essais sur les endocannabinoïdes ont indiqué la possibilité d'existence de mécanismes d'action indépendants des récepteurs CB1 et CB2 et suggèrent l'existence du récepteur CB3 chez la souris, qui doit encore être cloné et caractérisé (31).

Les récepteurs CB1 et CB2 sont localisés dans l'ensemble du corps (Figure 9). Les CB1 sont surtout localisés au niveau du système nerveux central où ils sont notamment responsables des effets psychotropes, mais aussi de la régulation de l'humeur ou de la mémoire (présence des récepteurs dans l'hippocampe et le cortex), des effets sur la motricité de par la présence de récepteurs CB1 dans le striatum, le cervelet et la substance noire. Ils sont également retrouvés dans les tissus périphériques tels que dans le tissu adipeux, le tube digestif, la rétine, l'utérus, les ovaires, la prostate, les testicules, le foie, le pancréas, la peau ainsi qu'au niveau du muscle squelettique. Quant aux récepteurs CB2, ils sont majoritairement localisés dans les cellules du système immunitaire telles que les cellules macrophages, les lymphocytes, les cellules NK, mais également sur les neurones et tissus périphériques.

Les récepteurs CB1 et CB2 sont également exprimés dans différentes structures cutanées.

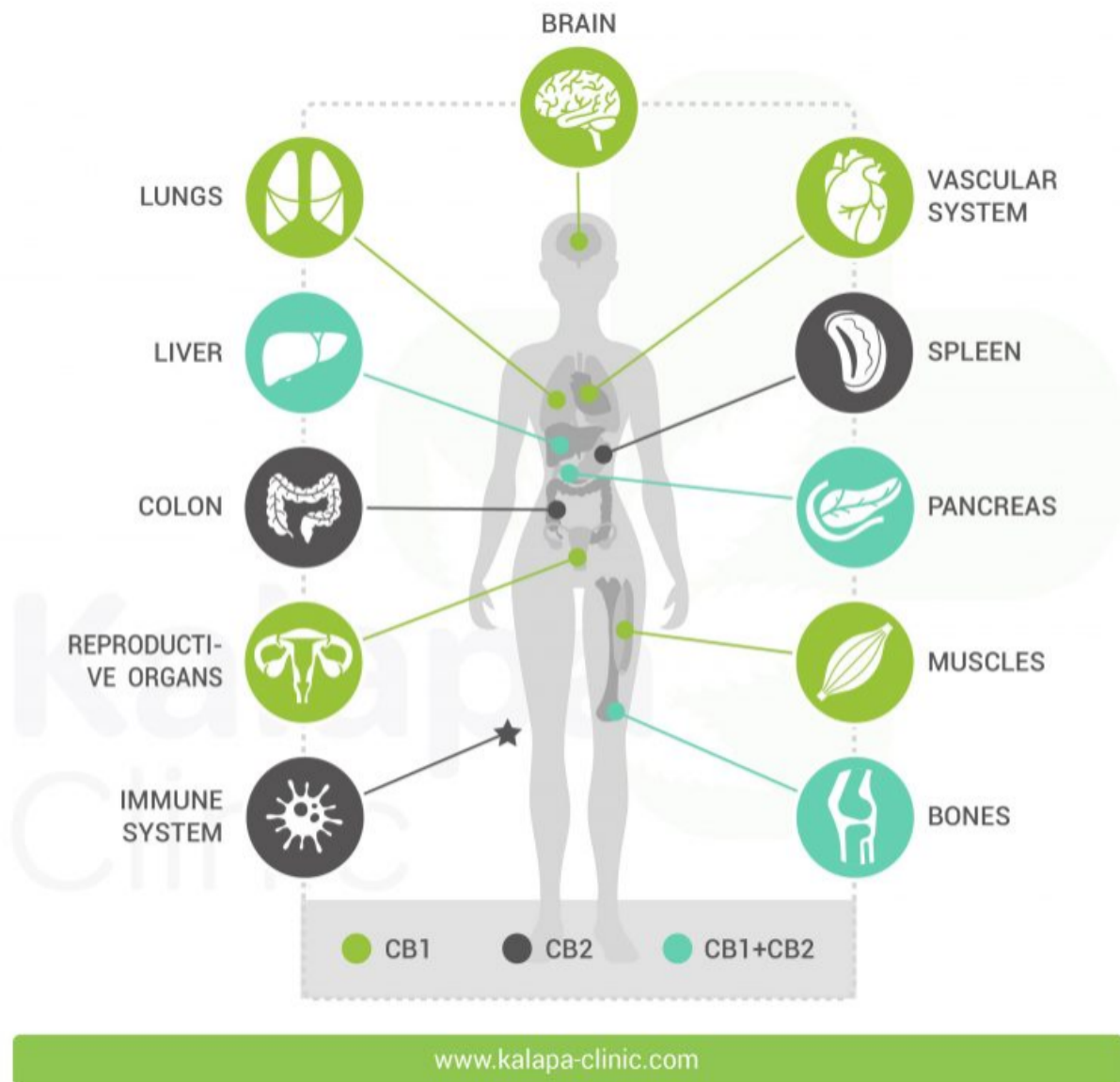


Figure 9 : Répartition des récepteurs du système endocannabinoïde (*kalapi-cliniq.com*)

A travers ses récepteurs cannabinoïdes, des ligands endogènes et des enzymes, le SEC est impliqué dans la synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes (Figure 10).

Les endocannabinoïdes sont des dérivés d'acides gras à longue chaîne membres de la super famille des eicosanoïdes (32). Ils sont ainsi nommés parce qu'ils ont été identifiés pour la première fois comme activant les mêmes récepteurs que les cannabinoïdes, les principaux composants psychoactifs dérivés de la plante de *Cannabis sativa L.* L'Anandamide (AEA) ou « arachidonoyléthanolamide », est le plus étudié des endocannabinoïdes, il est d'ailleurs capable de réguler l'expression des gènes de différenciation de la peau (33). D'autres exemples sont le 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ou encore le Virodamine (32). L'Anandamide et le 2-AG exercent bon nombre de leurs actions par l'intermédiaire des sous-types de récepteurs cannabinoïdes CB1 ou CB2.

La synthèse des endocannabinoïdes est contrôlée par une classe spécifique d'enzymes qui maintiennent les niveaux physiologiques de cette molécule. Sont trouvés notamment l'amide hydrolase d'acide gras (34), la lipase de monoglycéride et l'amidase d'acide hydrolysant la N-acylethanolamine (35).

Les endocannabinoïdes sont d'ailleurs responsables de nombreuses régulations dans le corps car ils agissent comme des agents neuromodulateurs ou immunomodulateurs chez l'homme. Par exemple, ils exercent un contrôle des aspects sensorimoteurs et motivationnels du comportement (36) ou bien encore la modulation de la réponse immunitaire (37). De plus, les endocannabinoïdes peuvent influencer de manière significative la biologie de la peau et peuvent également potentiellement exercer des activités thérapeutiques.

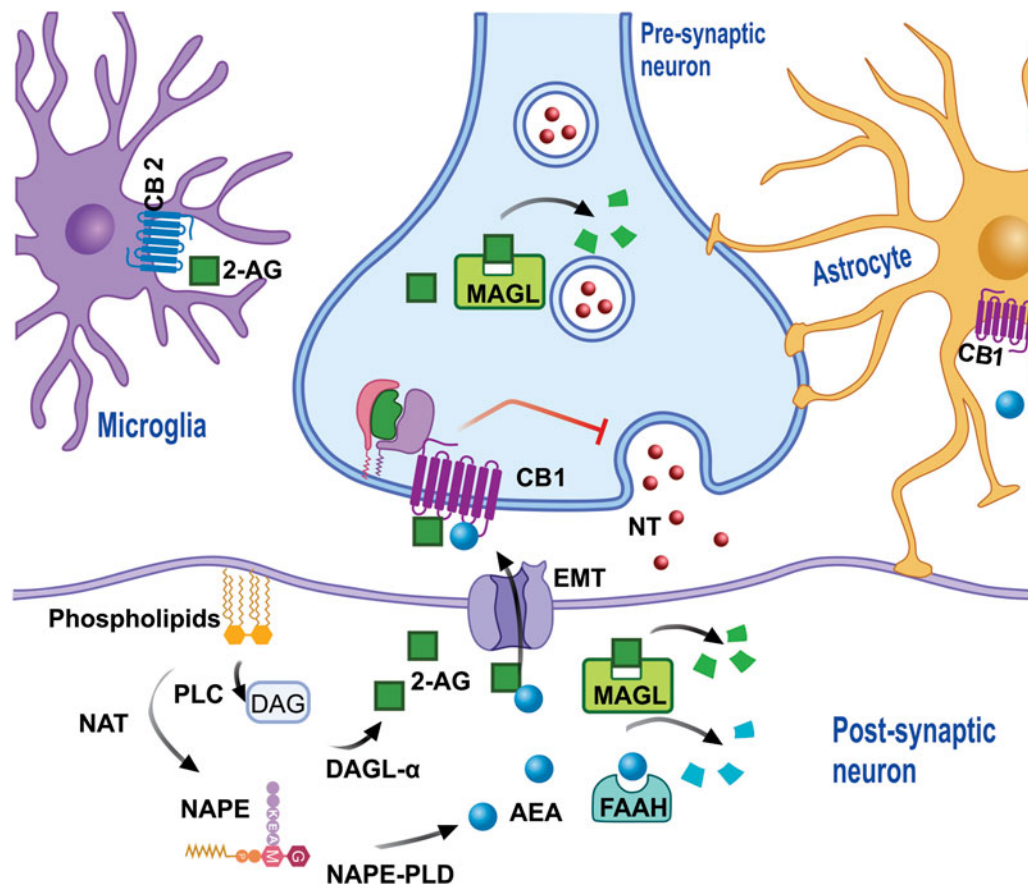


Figure10 : Implication du SEC dans la synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes (27)

b. Le système endocannabinoïde cutané

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain, dont la structure, par sa complexité, permet, entre autres, de maintenir l'homéostasie du corps. En effet, il s'agit d'un organe sensoriel qui assure une fonction protectrice des influences externes, une fonction de réservoir à nutriments et d'eau, d'évacuation des déchets par la transpiration, ayant pour conséquence positive de réguler la température corporelle (38). De plus, la peau est le siège de la synthèse de la vitamine D3 (39).

La composition de la peau peut être schématiquement décrite de la façon suivante (38,40,41).

Une coupe de peau se divise en trois couches (Figure 11) :

- La couche la plus superficielle : l'épiderme,
- La couche moyenne : le derme,
- La couche la plus profonde : l'hypoderme.

L'épiderme est un tissu épithélial d'environ 50 µm caractérisé par une organisation en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes, de la zone la plus profonde à la zone la plus superficielle.

On distingue 4 couches au sein de l'épiderme (Figure 11) :

- La couche basale, ou *stratum germinativum*, est constituée de kératinocytes à larges noyaux, en division.
- La couche spinieuse, ou *stratum spinosum*, est composée de 5 à 15 assises de kératinocytes volumineux.
- La couche granuleuse, ou *stratum granulosum*, comporte 1 à 3 assises de kératinocytes aplatis et fusiformes disposés parallèlement à la surface cutanée. Ils contiennent des grains de kératohyaline, un assemblage de protéines riches en histidine et de filaments de kératine.
- La couche cornée, ou *stratum corneum*, est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle est composée de 5 à 10 assises kératinocytaires anucléées et aplaties dénommées les cornéocytes.

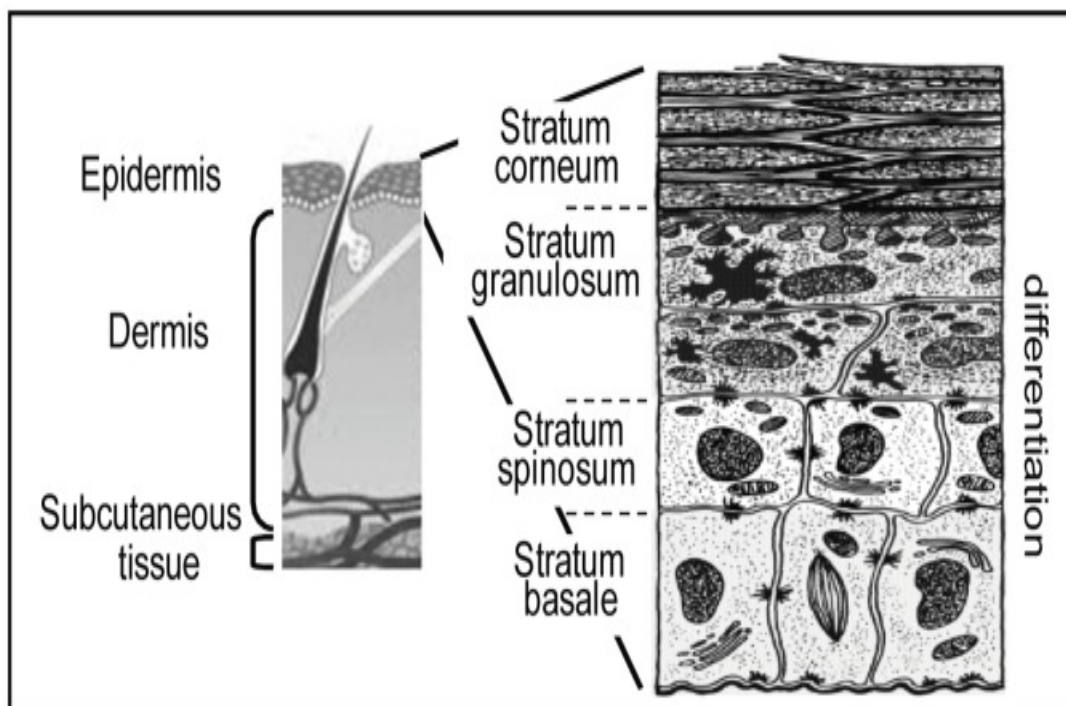


Figure 11 : Structure de la peau (42)

L'épiderme abrite 4 types cellulaires majeurs :

- Les kératinocytes (environ 95% des cellules), dont le renouvellement et la transformation incessante (kératinisation) permettent l'édification du tissu, ont une signature biochimique propre, et présentent une grande richesse en protéines insolubles nommées les kératines.
- Les mélanocytes (environ 3%) sont les cellules en charge de la production de la mélanine, chaque mélanocyte assurant le transfert de ces pigments, via des mélanosomes, à une trentaine de kératinocytes environnants, sous forme de grains plus ou moins compacts ou diffus.

- Les cellules de Langherans (environ 2%), d'origine non cutanée (moelle osseuse), sont des sentinelles immunitaires en charge de la détection de structures étrangères et/ou allergisantes.
- Les cellules de Merkel (environ 0,5%) assurant la perception et la conduction des différents influx nerveux transmis par quelques 2 millions de récepteurs répartis sur toute la peau.

Le derme est un tissu conjonctif dense contenant des fibroblastes. Il est richement vascularisé, innervé et héberge les annexes cutanées. La jonction dermo-épidermique le sépare de l'épiderme. De plus, l'épaisseur du derme est variable selon les différentes régions du corps.

Deux couches composent le derme :

- Le derme superficiel ou papillaire comprenant les papilles dermiques,
- Le derme profond ou réticulaire qui est 10 à 20 fois plus épais.

Contrairement à l'épiderme, le derme est doté de réseaux sanguins et lymphatiques qui assurent sa nutrition. La présence de terminaisons nerveuses sensibles, de cellules musculaires lisses et de fibres musculaires striées est également à noter.

Le derme abrite plusieurs types de structures :

- Les fibroblastes, qui représentent la principale population cellulaire dermique, ils sont liés les uns aux autres soit par leurs prolongements, soit au travers de la substance fondamentale.
- Les cellules mobiles (leucocytes et macrophages), qui assurent la protection du derme face aux micro-organismes.
- Les fibres de la matrice extracellulaire.

L'hypoderme est la couche la plus profonde mais aussi la plus épaisse de la peau. Il est relié au derme par des fibres d'élastine et de collagène. Il est constitué d'adipocytes et de tissu conjonctif. La fonction principale de l'hypoderme est avant tout sa réserve en énergie. En effet, il assure le stockage (lipogenèse) et la libération de l'énergie sous forme de lipides (lipolyse). Le maintien de l'homéothermie ainsi que la protection contre les chocs font également partie de ses fonctions.

La peau est innervée par le système endocannabinoïde pour lequel les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimés dans différentes structures cutanées telles que la couche épidermique, les glandes sébacées et les follicules pileux (Figure 12).

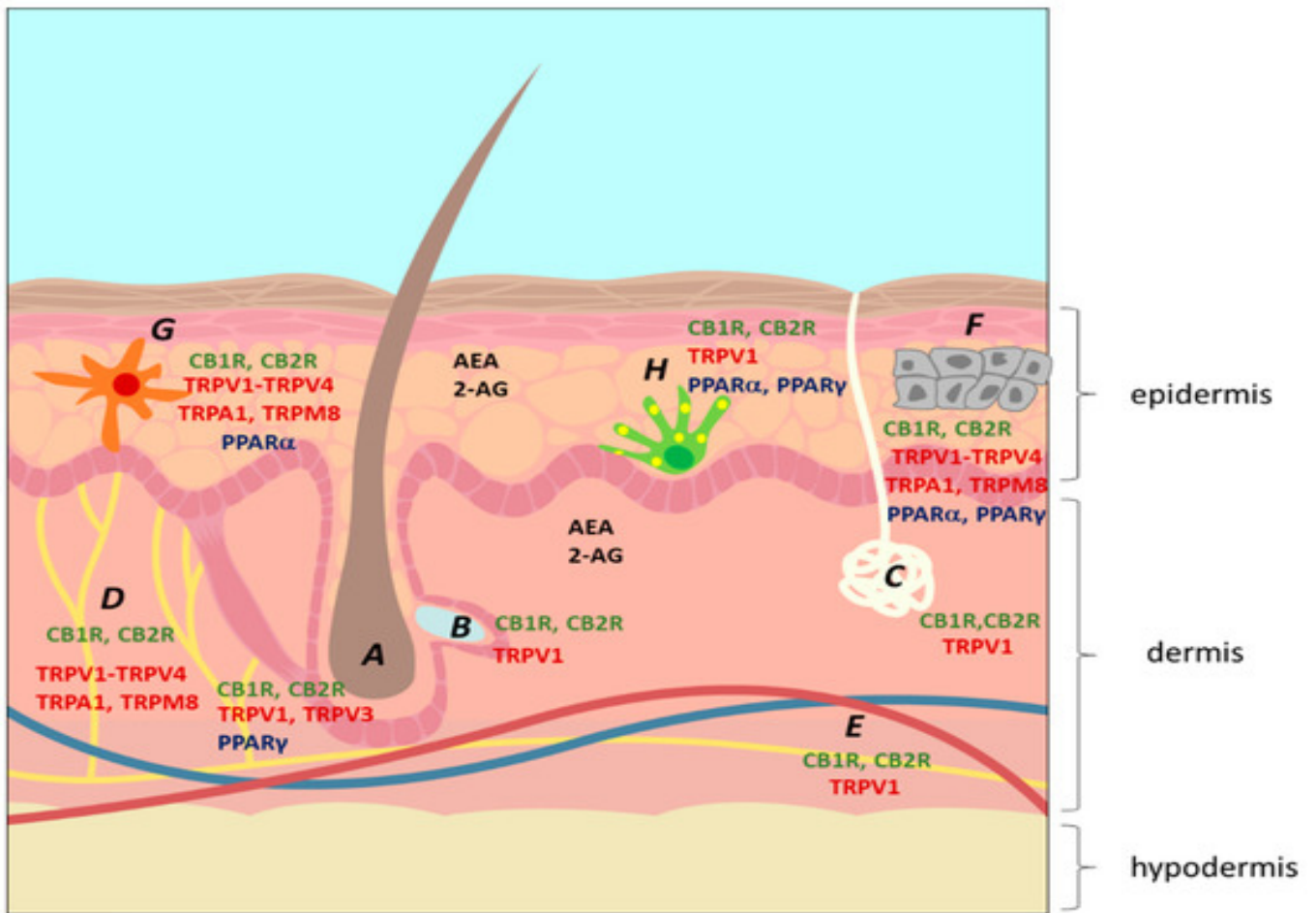


Figure 12 : L'emplacement du système endocannabinoïde sur la peau (43)

- A Follicule pileux
- B Glande sébacée
- C Glande sudoripare
- D Nerf
- E Vaisseaux sanguins
- F Kératinocytes
- G Cellule de Langerhans (immunocyte)
- H Mélanocytes

Une étude immunohistochimique décrit précisément la présence et la distribution des récepteurs cannabinoïdes dans le tissu cutané humain, ainsi que leur localisation sur les nerfs sensoriels primaires, les macrophages cutanés et les mastocytes de la peau (44).

Cette étude révèle la distribution et l'expression des récepteurs CB1 dans la peau comme suit :

- *Dans les cellules* : immunoréactivité observée dans les kératinocytes du stratum spinosum et du stratum granulosum de l'épithélium, ainsi que dans tous les mastocytes de la peau normale.
- *Dans les fibres nerveuses* : immunoréactivité observée dans les fibres nerveuses épidermiques simples, petits nerfs sous-épidermiques non myélinisés, grands nerfs dermiques myélinisés.
- *Dans les annexes structurelles de la peau* : immunoréactivité observée dans les follicules pileux, et le feuillet interne de la racine du cheveu, dans les cellules différenciées des glandes

sébacées, dans les cellules myoépithéliales des glandes sudoripares eccrines, dans le canal des glandes sudoripares, dans les mastocytes, dans les macrophages.

Cette étude révèle que la distribution et l'expression des récepteurs CB2 dans la peau comme suit :

- *Dans les cellules* : immunoréactivité observée dans les kératinocytes du stratum germinativum.
- *Dans les fibres nerveuses* : dans les fibres nerveuses épidermiques simples, petits nerfs sous-épidermiques non myélinisés, ainsi que dans les grands nerfs dermiques myélinisés.
- *Dans les annexes structurelles de la peau* : immunoréactivité observée dans les cellules sébacées indifférenciées, dans les cellules indifférenciées du follicule pileux infundibulaire, dans les cellules myoépithéliales des glandes sudoripares eccrines, dans le conduit des glandes sudoripares, dans les mastocytes, ainsi que dans les macrophages.

Ces données immunohistologiques montrent qu'une activation des récepteurs cannabinoïdes cutanés par l'administration topique d'agonistes sélectifs des récepteurs pourrait être une cible thérapeutique envisageable pour les produits de soins.

D'autres récepteurs déclenchés par les cannabinoïdes ont été mis en évidence dans les tissus cutanés. Sont retrouvés par exemple des canaux ioniques de la famille TRP, les kératinocytes expriment notamment le TRPV1 (récepteurs ionotropes activés par des molécules de la famille des vanilloïdes). Il a également été démontré que les kératinocytes humains expriment les récepteurs PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ (récepteur $\alpha/\gamma/\delta$ activé par les proliférateurs de peroxyssomes) et la GPR55 (protéine G couplée au récepteur 55). (43)

De toutes les implications du SEC dans les divers processus physiologiques de la peau, nous trouvons notamment sa participation à la croissance et la différenciation cellulaire, au maintien de l'homéostasie cutanée, à la réponse immunitaire, à la mélanogénèse, à la réponse inflammatoire, au maintien de la réponse redox en réponse à l'exposition aux UV, à la cicatrisation des plaies, à la croissance des cheveux ou encore à la production de sébum (45-47).

D'ailleurs, en raison des multiples effets des récepteurs activés par les cannabinoïdes dans la peau, le système endocannabinoïde cutané a été appelé de manière appropriée le système "c(ut)annabinoïde" dans une récente revue complète des effets des cannabinoïdes dans la peau (47).

Au vu de la distribution et du mécanisme d'action du SEC cutané et de ses ligands, il est possible de supposer que la perturbation de ce système peut être impliquée dans les maladies de peau et constituer ainsi une cible thérapeutique. C'est pourquoi, l'activation ou l'inactivation des récepteurs CB1 et CB2 par des agonistes ou antagonistes sélectifs ont été proposées comme agents thérapeutiques potentiels pour traiter différentes maladies de peau (45).

c. Bioactivités du CBD

Le CBD possède de nombreux mécanismes d'actions dépendants mais aussi indépendants du système endocannabinoïde (Figure 13). Il est important de noter que l'action du CBD sera dépendante du contexte et de sa concentration, mais également du phénomène d'effet d'entourage.

Tout d'abord, les effets du CBD dépendants du SEC se produisent via les récepteurs CB1, CB2 et TRPV-1, tout comme son interaction avec l'enzyme FAAH (Hydrolase des amides d'acides gras).

Le CBD exerce un effet agoniste sur les récepteurs PPAR γ (48-50), TRPV1, TRPV2, CB1 et CB2, en inhibant l'enzyme qui dégrade l'AEA et le FAAH, conduisant à une augmentation de la concentration d'AEA et à une plus grande interaction avec lesdits récepteurs. De plus, le CBD active les courants de Ca²⁺ dépendants de TRPV3 (51-55).

De plus, le CBD inhibe le GPR55 et le TRPM8 et exerce un effet en tant qu'antagoniste inverse sur les récepteurs GPR3, GPR6, GPR12, GPR18, CB1 et CB2 ; de plus, dans CB1 et CB2, il peut fonctionner comme un modulateur allostérique négatif, qui est impliqué dans le blocage des effets du THC. (48,56,57).

Le CBD agit comme un modulateur allostérique du GABA-A (gamma-aminobutyric acid) (58).

Les effets anti-inflammatoires du CBD fonctionnent en diminuant directement la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL6) et en augmentant la synthèse des cytokines anti-inflammatoires. Le CBD réduit également l'inflammation en stimulant PPAR γ .

Une partie de ses effets antioxydants est obtenue via l'activité accrue des complexes mitochondriaux I, II, II-III et IV.

Enfin, des preuves rapportent que le CBD affecte le SNC en agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1A}, agoniste faible des récepteurs 5-HT_{2A}, et antagoniste non compétitif des récepteurs 5-HT_{3A} (59) et en activant les récepteurs A_{2A} de l'adénosine et en agissant comme agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D₂ (27, 60).

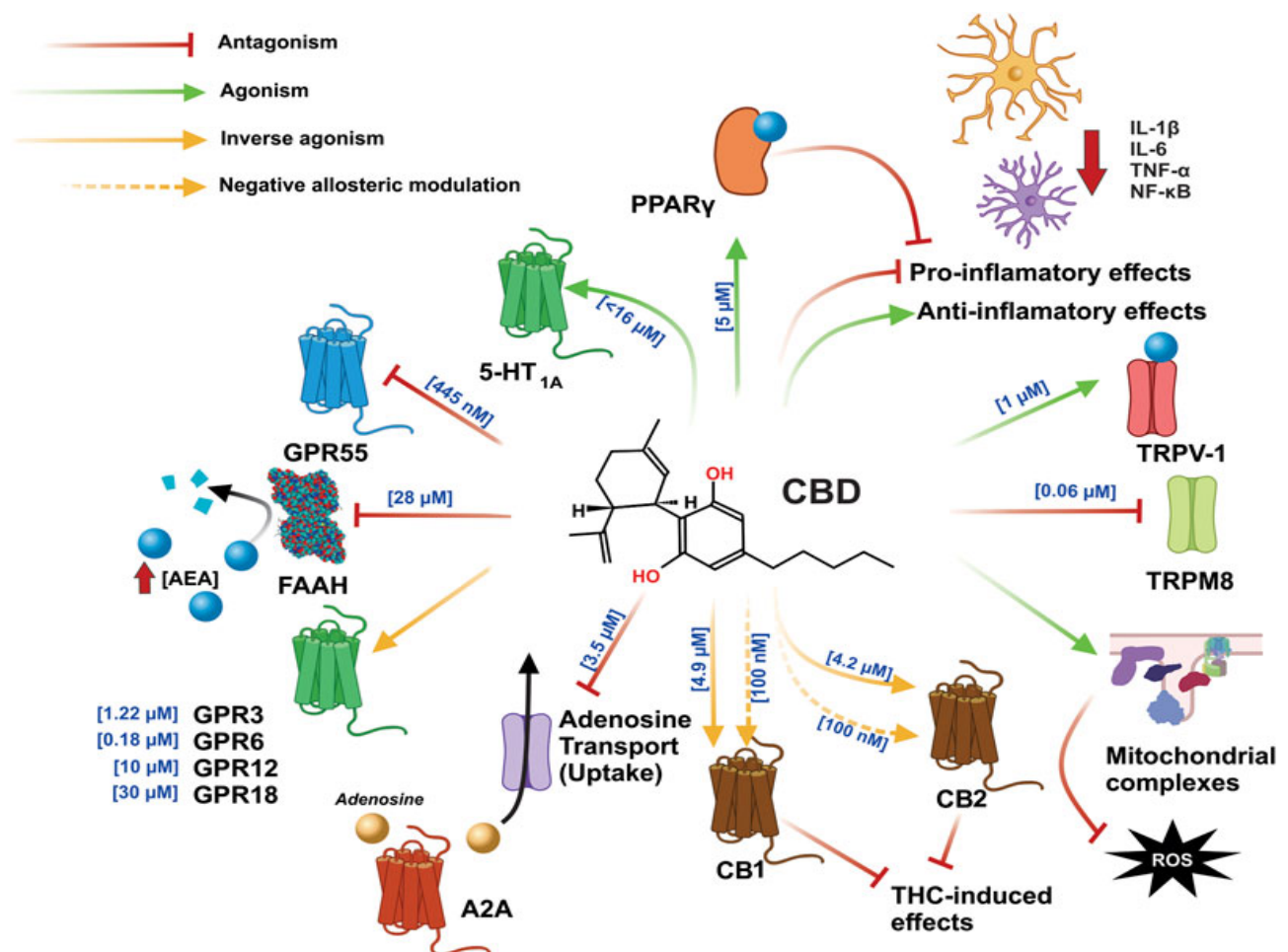


Figure 13 : Le cannabidiol comme cible thérapeutique : preuves de sa fonction neuroprotectrice et neuromodulatrice dans la maladie de Parkinson (27)

CBD, cannabidiol ;
 PPAR γ , récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes γ ;
 TRPV1, récepteur de potentiel transitoire V1;
 CB1, récepteur cannabinoïde de type 1;
 CB2, récepteur cannabinoïde de type 2;
 AEA, anandamide;
 FAAH, hydrolase d'amide d'acide gras;
 GPR55, récepteur couplé à la protéine G 55;
 TRPM8, récepteur de potentiel transitoire M8;
 GPR3, récepteur 3 couplé à la protéine G;
 GPR6, récepteur 6 couplé à la protéine G;
 GPR12, récepteur couplé à la protéine G 12;
 THC, tétrahydrocannabinol.

2) Activités thérapeutiques cutanées du CBD

a. Maintien de l'homéostasie cutanée

L'homéostasie est le processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales ; ou encore la caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements (perturbations) et conserve un état d'équilibre. Cet équilibre repose sur une lutte contre différents dérèglements cutanés et attaques extérieurs. Comme processus homéostatiques nous pouvons trouver la régulation du pH, la régulation de la température corporelle, du niveau d'eau, d'oxygène ou encore de la glycémie... et l'ensemble de ces paramètres peuvent influencer et agir sur l'état de notre peau. C'est ainsi que notre système cutané, afin de se protéger et de maintenir un certain équilibre, garantit la production de sébum, ou encore une sudation efficace, et se régénère en quelques semaines...

Le système endocannabinoïde a été identifié dans la peau et à travers son activation par le CBD, ses divers effets entraînant l'inhibition ou l'activation de la prolifération des kératinocytes, la production de sébum, la production de poils et l'inflammation, et permettant le maintien de la barrière cutanée, font de lui un acteur important dans de nombreux aspects de l'homéostasie cutanée (46,47).

Dans une étude récente, il a été constaté que le CBD augmentait l'expression de l'aquaporine 3 (AQP3) dans la peau des souris, ce qui joue un rôle important dans la rétention d'eau dans la peau et est donc probablement responsable de l'effet hydratant du CBD (61). Ici, l'expression de l'AQP3 induite par le CBD a été associée à une augmentation de la teneur en eau de la peau sans aucun changement dans la perte d'eau transépidermique, ce qui indique le maintien de la fonction barrière normale. Cependant, cette étude n'a pas recherché dans quelle mesure les récepteurs déclenchés par les cannabinoïdes contribuent à cet effet, ce qui constitue un point à éclaircir.

Une étude a également révélé que les souris Knock-out PPAR- γ présentent une perturbation de la perméabilité de la barrière cutanée (62). Étant donné que le CBD agit comme agoniste des PPAR- γ , il serait intéressant qu'une étude in vivo d'application topique de CBD soit faite afin d'établir son potentiel intérêt dans le maintien de la fonction de la barrière cutanée.

En conclusion, aux vues des résultats présentés ci-dessus, le Cannabidiol semble présenter une action bénéfique sur l'équilibre homéostatique cutané, et plus précisément sur l'état d'hydratation cutané par action sur les aquaporines. Il pourrait potentiellement être valorisé comme actif cosmétique ayant l'allégation d'actif « hydratant ». Deux autres allégations cosmétiques pourraient trouver leur place, à savoir « entretien de la barrière cutanée », ou encore « maintien du bon état de la peau ».

Cependant, pour toute allégation cosmétique, une étude d'efficacité cosmétique sera nécessaire.

b. Diminution de l'inflammation cutanée

Une inflammation est la réaction localisée d'un tissu, consécutive à une agression, et qui se manifeste par quatre signes principaux : rougeur, chaleur, tuméfaction (gonflement), et douleur. En effet, lorsqu'un tissu subit une agression ou fait l'objet d'une affection cutanée inflammatoire, un certain nombre de réponses aberrantes des cellules immunitaires et de la signalisation immunitaire se mettent en place dans la peau. Le système endocannabinoïde présentant un rôle dans la réponse inflammatoire des kératinocytes et des cellules immunitaires dermiques, il offre, à travers une activation par le CBD, des cibles potentielles pour la gestion de nombreuses affections inflammatoires de la peau (63,64).

De nombreuses études suggèrent l'activité anti-inflammatoire du CBD. Et si le système endocannabinoïde présente un rôle dans la régulation des processus inflammatoires de la peau, et notamment dans les maladies inflammatoires (65), le système endocannabinoïde étendu compte des cibles tels que les canaux TRP, PPAR, GPR55, et FAAH qui représentent également des cibles potentielles du CBD dans le traitement des processus inflammatoires.

Les propriétés anti-inflammatoires sous-jacentes du CBD peuvent être attribuées à l'agonisme du récepteur potentiel transitoire vanilloïde 1 (TRPV1), en entraînant une régulation ascendante de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (66) ; à l'inhibition de la Janus kinase/des transducteurs de signal et des activateurs de la transcription (JAK/STAT) tels que le TNF- α , l'interféron- γ (IFN- γ), l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-2 et l'IL-6 in vitro et in vivo ; et à la signalisation et l'inhibition de l'activation du complexe inflammasome des récepteurs de type domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides (NLR) (54,67,68) ; à l'inhibition de l'absorption de l'adénosine par le transporteur de nucléosides en équilibre (ENT) et à la promotion de la signalisation de l'adénosine par le récepteur de l'adénosine (A_{2A}) (69,70) (Figure 14).

De plus, dans une étude est observée une réduction de l'activité du PLA2 dans les kératinocytes de la peau du rat irradié par les UVA et UVB ayant reçu une application topique de CBD ce qui indique l'effet anti-inflammatoire du CBD (71).

Enfin, les propriétés anti-inflammatoires du CBD (1 μ M) en tant qu'inhibiteur du NF κ B dans les kératinocytes irradiés ont été démontrées en concomitance avec les effets antioxydants de la molécule (72).

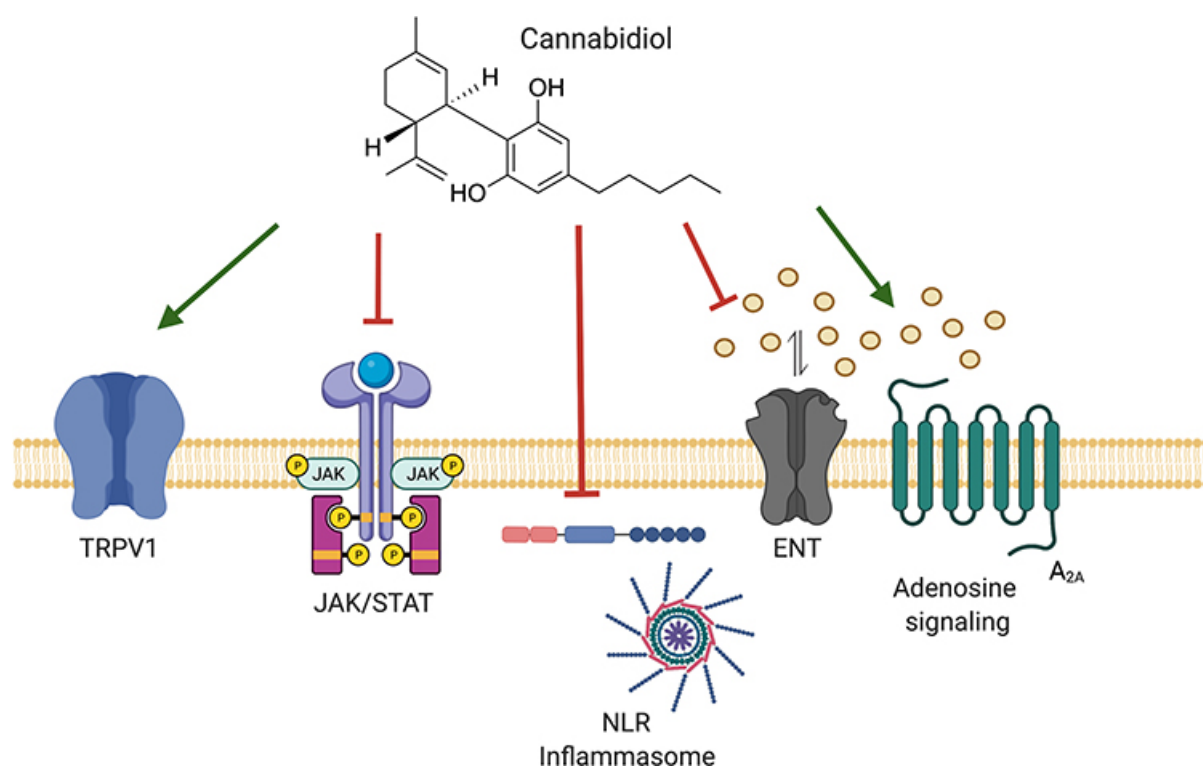


Figure 14 : Cibles moléculaires et de signalisation du CBD dans un processus anti-inflammatoire (73)

Le CBD topique a été depuis plusieurs années maintenant étudié en pathologie inflammatoire cutanée.

Parmi les maladies inflammatoires cutanées les plus étudiées se trouve l'acné, une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un excès de sébum, une inflammation des glandes sébacées, une accumulation de bactéries *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* et *Malassezia furfur* à l'unité pilosébacée, et l'hyperkératinisation des kératinocytes folliculaires (74-76) (Figure 15). Le CBD exerce des effets sébostatiques et anti-inflammatoires sur les sébocytes humains *in vitro* via l'activation de TRPV4 (77). De plus, PPAR γ stimule la production de sébum (77), stimule la prolifération des sébocytes et inhibent la différenciation terminale et l'apoptose, empêchant ainsi la libération de lipides associés à l'acné (78). En outre, il est important de noter que le CBD ne réduit pas simplement la production de lipides, mais qu'il est plutôt capable de normaliser la lipogenèse dans un état de déséquilibre. Enfin, le CBD inhibe l'inflammation induite par les vésicules extracellulaires de *Cutibacterium acnes* (79-81).

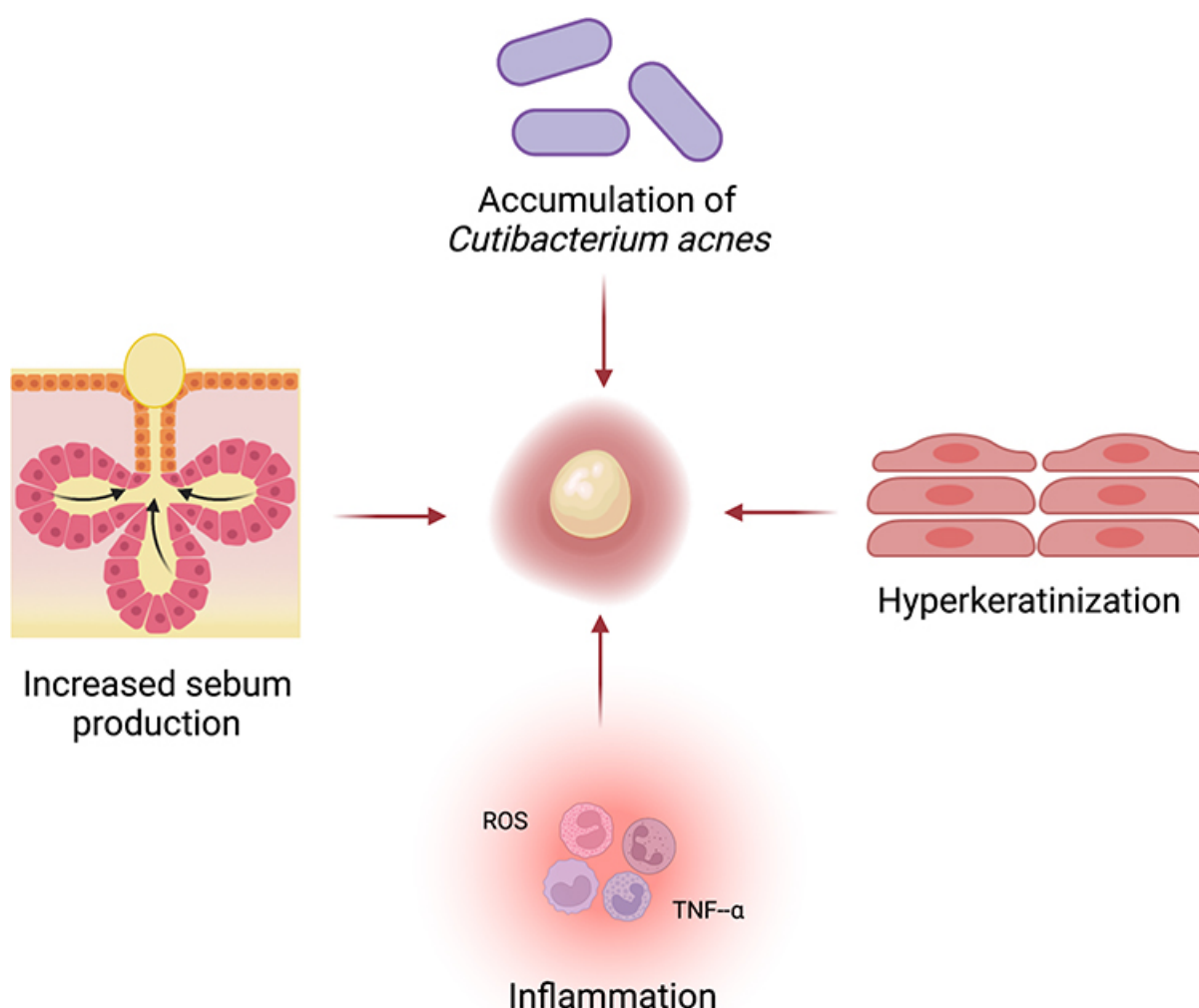


Figure 15 : Pathogénicité de l'acné (73)

L'épidermolyse bulleuse est un groupe de maladies génétiques congénitales rares caractérisées par la présence de cloques douloureuses de la peau et des muqueuses causées par des frictions mineures (82). La plupart des études concernant l'application de Cannabidiol dans le traitement d'épidermolyse bulleuse sont anecdotiques ou observationnelles. Une seule étude (83) décrit 3 cas d'utilisation d'huile de CBD topique contre l'épidermolyse bulleuse. Au cours de l'étude, les membres de la famille ont

noté moins d'ampoules, un temps de guérison plus court et un besoin moindre d'analgésiques, mais ces résultats nécessitent d'être vérifiés à travers une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée.

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire chronique ayant des composants génétiques et immunologiques qui se caractérise le plus généralement par des plaques squameuses érythémateuses et prurigineuses (83). Tout d'abord, une étude de 2019 a été réalisée sur 5 patients atteints de psoriasis (85) traités avec du Cannabidiol topique. Il est important de noter que le produit topique utilisé contenait de l'huile CBD dont le pourcentage n'est pas renseigné dans l'étude, contenait également d'autres ingrédients cosmétiques tels que *Mangifera Indica*, *Calendula officinalis*, *Lavendula officinalis*, *Chamomile*, *Amyris Balsamifera*, et *Butyrospermum shea butter*. L'étude montre que les patients ont présenté une résolution des plaques de psoriasis. En revanche, le nombre important d'ingrédients naturels ne permet pas de conclure à l'efficacité d'un ingrédient spécifique et exclut donc un lien précis avec l'efficacité du CBD. De plus, il a été constaté que le CBD réduisait le déséquilibre redox dans les kératinocytes rayonnés par les UV isolés des tissus cutanés humains en diminuant les niveaux de ROS, pourtant une étude datant de 2020 démontre une tendance du CBD à augmenter l'état oxydatif et inflammatoire dans les kératinocytes des patients atteints de psoriasis, en particulier après l'irradiation UV (86). Ces résultats indiquant que le CBD peut augmenter le stress oxydatif dans les kératinocytes des patients atteints de psoriasis furent confortés par une étude de 2021 (87). Dans cette étude, le traitement des kératinocytes et des fibroblastes de patients atteints de psoriasis avec du CBD a entraîné une réduction des niveaux de toutes les classes évaluées de phospholipides membranaires qui sont abaissés pendant le développement du psoriasis. Par conséquent, cette diminution peut être considérée comme une continuation des changements pro-apoptotiques observés dans ces cellules pendant le développement du psoriasis. Si des preuves anecdotiques suggèrent que le CBD pourrait être indiqué pour le traitement des plaques psoriasiques, il est important de garder à l'esprit que le psoriasis est caractérisé par une hyperprolifération des kératinocytes, et par conséquent, il faut considérer que l'utilisation du CBD dans le psoriasis doit être prise avec prudence en raison de ses effets pro-prolifératifs *in vivo*. D'autres essais sont nécessaires pour déterminer l'effet du traitement par CBD dans les lésions psoriasiques *in vivo*.

L'inflammation du cuir chevelu est couramment associée au psoriasis du cuir chevelu ou à la dermatite séborrhéique et est caractérisée par des démangeaisons et des brûlures gênantes. Une étude récemment publiée sur 50 sujets atteints de psoriasis du cuir chevelu léger à modéré ou de dermatite séborrhéique, a révélé qu'un shampoing contenant 0,075% de CBD réduisait considérablement la gravité et les symptômes de l'inflammation du cuir chevelu en deux semaines avec une excellente tolérance (88). Cependant, il faut mentionner que cette étude n'inclut pas de comparaison ou de contrôle placebo, ce qui affecte de manière significative les conclusions tirées de ses résultats.

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par une démangeaison intense, des lésions eczémateuses récurrentes et des rougeurs, et associée à des causes multifactorielles telles qu'une fonction de barrière cutanée endommagée ou encore un déséquilibre du microbiome, une prédisposition génétique ou encore une réponse immunitaire altérée (89). Une étude prospective faite en 2022, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez des chiens atteints de dermatite atopique dans laquelle une huile mixte à base de CBD et d'acide cannabidiolique a été testée. Bien qu'une amélioration du prurit ait été observée, l'étude n'a pas pu conclure à une différence significative dans la diminution des lésions cutanées entre les deux groupes (90). En revanche dans une étude récente de Petrosino et al, il a été démontré que le CBD présentait des propriétés anti-inflammatoires dans un modèle expérimental de dermatite de contact allergique (91). L'efficacité du CBD dans la prise en charge de la dermatite atopique doit être cliniquement validée.

En conclusion, seules les études sur l'acné vulgaris semblent proposer des résultats prometteurs pour le CBD en tant que substance active pharmaceutique anti-acnéique. Pour se positionner sur la sphère

de l'actif cosmétique, le Cannabidiol pourrait porter l'allégation d'actif cosmétique « anti-sébum ». De plus, vue l'action du CBD sur l'inflammation cutanée et ce à travers divers mécanismes, cela permet d'envisager de confirmer des allégations cosmétiques telles qu'actif cosmétique « calmant » ou encore « apaisant ».

c. Activité anti-oxydante du CBD

Le stress oxydatif est défini comme le déséquilibre entre la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et les défenses antioxydantes, en faveur des ROS, causant des dommages à tous les composants de la cellule, y compris les protéines, les lipides, l'ADN, ou encore les neurones, y compris les nerfs sensitifs cutanés. La peau étant la première barrière contre les agressions extérieures, elle est constamment confrontée à l'irradiation aux ultra-violets, à des agents chimiques, à la pollution, au tabac qui perturbent l'équilibre redox, et les kératinocytes y sont particulièrement sensibles. Le stress oxydatif aura donc un impact sur le film hydrolipidique cutané, la tonicité et l'élasticité de la peau dues à l'altération du collagène et du tissu élastique, sur le vieillissement prématuré des cellules (92) et sur la bonne réparation des tissus.

Tout d'abord, il a été montré que le CBD réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) en chélatant les ions de métaux de transition impliqués dans la réaction de Fenton pour former des radicaux hydroxyle extrêmement réactifs (93,94); grâce à ses radicaux cationiques libres, qui lui permettent de capturer les radicaux libres ou de les transformer en formes moins actives (95) ; et par sa capacité à réduire les niveaux d'activité d'enzymes pro-oxydantes chez le rat (96). En revanche, une étude pilote comparative du Δ^9 -THC et du CBD sur la mélanogénèse dans les mélanocytes épidermiques humains à partir de différents phototypes de pigmentation datant de 2022 suggère que les personnes atteintes de mélanocytes pigmentés foncés peuvent être protégées du stress oxydatif induit par la lumière UV après un traitement au THC et au CBD, tandis que chez les personnes ayant une peau pigmentée claire, une pigmentation cutanée accrue est associée à un stress oxydatif plus élevé lorsqu'elles sont exposées au THC ou au CBD (97). Ces résultats qui diffèrent portent à croire que l'usage du CBD en application cutanée cosmétique doit faire l'objet d'une étude d'efficacité ainsi que de l'étude de l'impact du produits cosmétique sur les différents phototypes de peau. Ensuite, le CBD active la défense anti oxydative en augmentant le niveau d'ARNm de la superoxyde dismutase (SOD) et l'activité enzymatique de Cu, Zn- et Mn-SOD (responsables du métabolisme des radicaux superoxydes chez la souris (98); en activant le facteur de transcription sensible à l'oxydoréduction appelé facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf2) (responsable de la transcription des gènes cytoprotecteurs, y compris les gènes antioxydants (99)) ; en empêchant une réduction des niveaux de micro-éléments (par exemple, Zn ou Sn) des enzymes antioxydantes ; et en ciblant la protéine régulatrice de la transcription BACH1 (100). Enfin, si les études *in vivo* sont peu nombreuses, l'une d'entre elles a caractérisé l'effet antioxydant du CBD dans les kératinocytes humains (100), démontrant que cette molécule agit en conduisant à l'expression de gènes antioxydants. Les auteurs ont d'ailleurs observé une augmentation de l'épaisseur de la peau *in vivo*, due à une hyperprolifération des kératinocytes, après le traitement topique de souris avec du CBD (0,1 – 10%).

En conclusion, à travers l'analyse des différentes activités du Cannabidiol contre le stress oxydatif et ses effets néfastes pour la peau, et tout en sachant que le CBD présente une activité antioxydante beaucoup plus importante (30 à 50 %) que l' α -tocophérol ou la vitamine C (101), cela fait de cette molécule une substance active d'intérêt pour la dermocosmétique et la cosmétique en tant qu'actif cosmétique « antioxydant », comme « aidant à ralentir l'oxydation des cellules cutanées » ou bien encore en tant qu'actif cosmétique « anti-âge », en présentant le CBD comme un « protecteur des nerfs sensitifs contre les effets du stress et de l'âge ». En effet, l'utilisation du CBD en cosmétique semble être un actif efficace pour améliorer la qualité globale de la peau, y compris les rides statiques et dynamiques comme le suggère une étude de 2022 évaluant une combinaison topique de rétinol et CBD sur la peau du visage (102).

d. Défense contre les effets néfastes des UVA et UVB

Le rayonnement ultraviolet (UV) est le rayonnement électromagnétique de plus haute énergie émis par le Soleil qui atteint la surface de la Terre. Le rayonnement UVB qui pénètre notre peau peut endommager l'ADN, provoquant des effets néfastes sur nos cellules. Et les UVA et UVB peuvent générer des ROS dans une peau exposée ainsi que des changements dans le profil phospholipidique des kératinocytes (71). Même si les mélanocytes situés à la base de l'épiderme produisent des mélanosomes, eux-mêmes lieu de synthèse et de stockage d'un pigment nommé la mélanine, qui sont transférés aux kératinocytes pour assurer la pigmentation de l'épiderme et sa photoprotection contre les rayons ultraviolets (102,103), une surexposition aux UV mène aux dommages cutanés cités ci-dessus.

Tout d'abord, le Cannabidiol a montré un effet protecteur dose-dépendant à la fois sur les kératinocytes et la viabilité des mélanocytes irradiés par les UVB *in vitro* (104). Le CBD ne démontre pas d'absorption dans les spectres UVB, il ne serait donc pas utilisable comme filtre solaire, cependant, l'étude suppose que l'effet protecteur du CBD pour les cellules irradiées serait dû à la réduction des espèces réactives de l'oxygène. De plus, une étude de l'action du CBD dans un modèle de cellules cutanées multicouches soumis à une irradiation UVA et UVB montre une activité protectrice du CBD pour les fibroblastes cutanés, capable de prévenir la dégradation du collagène, et a confirmé l'effet protecteur du CBD contre la peroxydation lipidique (105). Ensuite, le CBD a réduit le déplacement de l'équilibre redox vers le stress oxydatif dans les cultures de kératinocytes, causé par l'exposition aux UVB/péroxyde d'hydrogène ; et a protégé les kératinocytes en empêchant les changements dans la composition de la membrane cellulaire et en empêchant la réduction de la taille de ces kératinocytes induite par cette même exposition aux UVB et le peroxyde d'hydrogène (106). Enfin, une première étude *in vivo* démontre que le CBD maintient la protéostase des kératinocytes de peau de rats irradiés aux UVA et UVB et qu'il empêche les changements métaboliques induits par les UVA et UVB dans les kératinocytes (107) ; tandis qu'une autre étude *in vivo*, toujours chez le rat exposé aux UVA et UVB, démontre que l'application topique de CBD a diminué la teneur en lysophosphatidylcholine, a augmenté la teneur en Phosphatidylethanolamine ainsi qu'en Phosphatidylsérine et a réduit l'activité de la Phospholipase A2 (71). Si la plupart des auteurs se sont concentrés sur le rôle du CBD pour les fonctions des kératinocytes et des fibroblastes, une étude *in vitro* a également démontré que le CBD peut également influencer la mélanogénèse (108). En particulier, le CBD 6 μ M qui a été capable d'augmenter les niveaux de mélanine dans les mélanocytes.

En conclusion, la protection fournie par les mélanocytes de la peau est limitée et des barrières chimiques et physiques au soleil (écrans solaires) sont souvent utilisées pour améliorer la protection contre les UV. D'après les différentes études mentionnées, le CBD se présente potentiellement comme une substance active protectrice contre les dommages induits par les UV utiles pour traiter les troubles cutanés tels que le photovieillissement ou le vieillissement de la peau. Ainsi, l'ensemble des résultats évoqués ci-dessus suggèrent que le Cannabidiol pourrait être envisagé comme actif cosmétique ayant l'allégation cosmétique d'« apaisant après-soleil » ou d'« anti-âge après-soleil ».

e. Cicatrisation des plaies

La cicatrisation est un processus dynamique et interactif impliquant une cascade bien coordonnée d'événements cellulaires et moléculaires dans lesquels des processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire jouent un rôle clé. De nombreux types de cellules, y compris les cellules épithéliales et mésenchymateuses, sont concernées. La réparation des plaies cutanées peut être décrite comme un processus en trois étapes : un stade inflammatoire initial suivi d'une phase de prolifération et de réparation se terminant par un stade de remodelage, qui se chevauchent dans le temps (Figure 16). Un grand nombre de facteurs diffusibles (cytokines, facteurs de croissance...) réglementant ces différents stades ont été caractérisés (109,110).

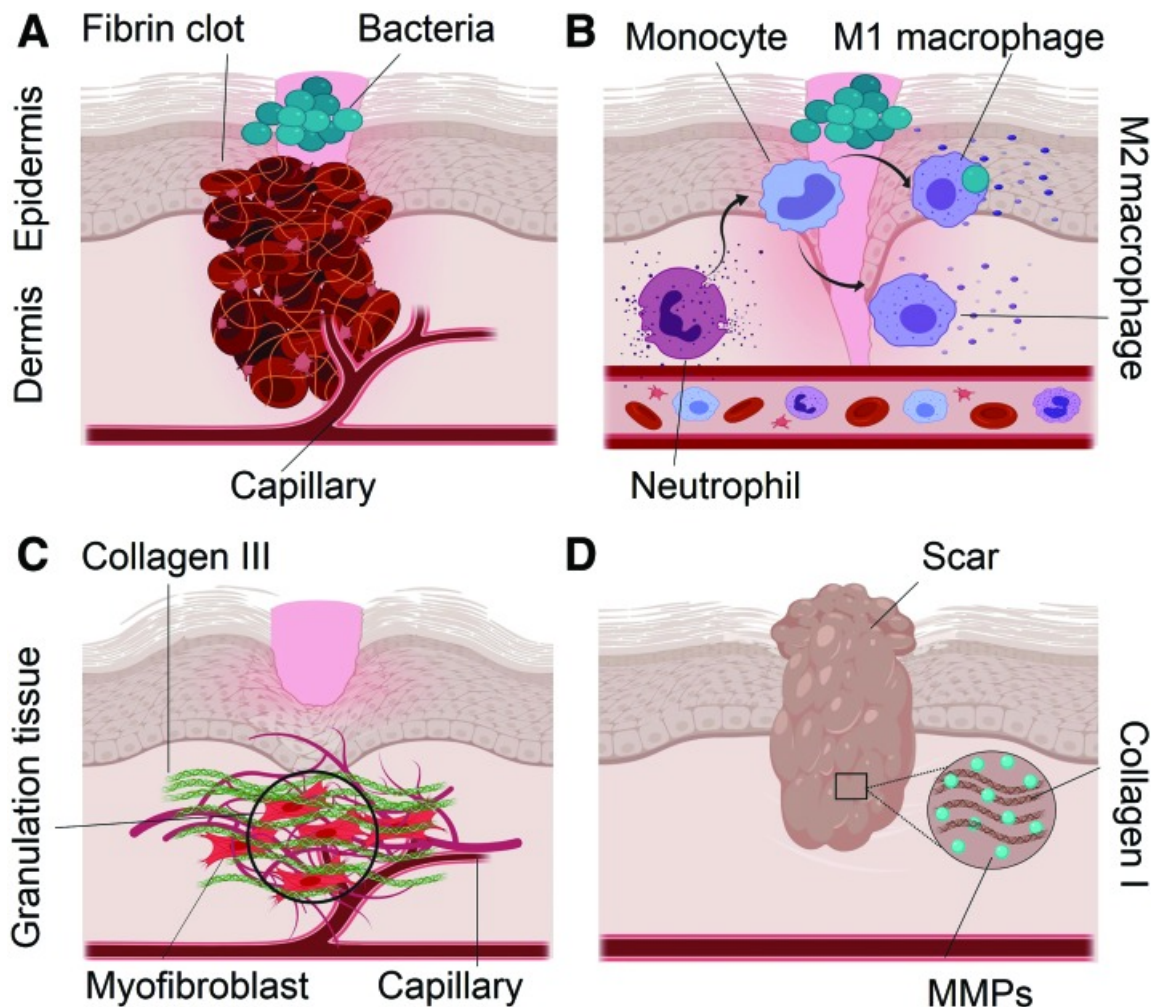


Figure 16 : Stades de cicatrisation des plaies (111)

A Coagulation: les plaquettes en présence de fibrine forment un caillot stable. Les plaquettes produisent également un facteur de croissance dérivé des plaquettes qui, avec les produits bactériens, attire les cellules inflammatoires sur le site de la blessure.

B Inflammation: les neutrophiles sont recrutés dans le lit de la plaie. Les leucocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- α qui exacerbent l'inflammation. Les macrophages M2 se trouvent principalement dans la phase tardive de l'inflammation et produisent la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

C Prolifération: le tissu de granulation est la marque de ce stade, qui est composé de myofibroblastes, de nouveaux capillaires et de collagène III.

D Remodelage: c'est la dernière étape de la cicatrisation des plaies dans laquelle le collagène III est remplacé par les faisceaux plus rigides de collagène I avec les MMP (métalloprotéinases matricielles) principaux effecteurs. Le résultat final de la réparation de la plaie est la formation de cicatrices sur le site de la blessure.

Les cannabinoïdes amélioreraient la cicatrisation des plaies en affectant la fibrogenèse et la réépithélisation ainsi qu'en réduisant l'inflammation comme l'indique une étude de 2020 (112). D'ailleurs, une étude (113) a démontré chez la souris que les ratios moyens des cellules effectrices identifiées comme porteuses du récepteur CB2 étaient supérieurs à 50% 5 jours après la blessure, alors qu'ils étaient inférieurs à 50% en post traumatisme. Les récepteurs CB2 peuvent ainsi servir de marqueurs pour déterminer l'âge d'une plaie. Dans une première étude *in vitro* de prolifération et de

fermeture des plaies, un extrait hydrophobe de fibres de lin contenant du CBD (de 0,1 à 0,2 µg/mL) a activé le remodelage de la peau ainsi que la migration et la prolifération des cellules (kératinocytes et fibroblastes). Tout d'abord, l'étude montre que le CBD a altéré les inhibiteurs de la métalloprotéase matricielle TIMP1/2 et l'expression du collagène dans les fibroblastes ; elle montre également que l'expression des cytokines a été diminuée ; et enfin, que le CBD a inhibé l'expression de l'IL-6 induite par les Lipopolysaccharides LPS dans les fibroblastes, mais cette fois, pas dans les kératinocytes (114). Dans une seconde étude qui a servi de système *in vitro* pour démontrer les effets régénératifs du CBD, il a été rapporté que le CBD induisait la migration des cellules souches *via* l'activation du récepteur CB2 et l'antagonisation du GPR55, conduisant à l'activation en aval de p42/44 MAPK, qui a finalement augmenté la capacité migratoire des cellules (115). En revanche, il est important de noter que les cellules utilisées dans cette étude n'étaient pas dérivées du tissu cutané. De plus, une étude sur l'implication de la FAAH dans les processus de cicatrisation des plaies a démontré que la perturbation génétique ou pharmacologique de l'activité de la FAAH accélère la cicatrisation des plaies cutanées *in vivo* et stimule la motilité des kératinocytes humains (116). En revanche, afin d'établir si le CBD est en capacité de potentialiser la cicatrisation des plaies *via* l'inhibition de la FAAH, l'étude de son mécanisme d'action doit être complétée. En 2018, dans une étude observationnelle, sont rapportés 3 cas d'utilisation topique de cannabidiol auto-initiée chez des patients atteints d'épidermolyse bulleuse. Les 3 patients ont rapporté notamment une cicatrisation plus rapide des plaies (83). Enfin, de plus en plus de nouvelles formulations prometteuses sont en cours de développement. Ainsi, en 2022, un pansement hydrogel contenant du CBD, basé sur l'interaction réticulée entre les ions Zn²⁺ et le polymère d'alginate, a permis d'accélérer la cicatrisation *in vivo* en contrôlant l'infiltration inflammatoire, en favorisant le dépôt de collagène et la formation de vaisseaux sanguins (117).

En conclusion, des résultats prometteurs sur l'activité du Cannabidiol comme substance active cicatrisante permettent d'envisager son utilisation dans des produits topiques pharmaceutiques. En termes d'allégation cosmétique, le CBD pourrait donc éventuellement être proposé comme actif « améliorant l'aspect esthétique des cicatrices », encore une fois validé par des études d'efficacité cosmétique, ou bien « soin de la peau ».

f. Modulation de la croissance du cheveu

L'être humain possède plus de 120 000 cheveux sur sa tête qui ont une durée de vie de 2 à 6 ans, et dont la perte quotidienne se situe entre 100 à 150 cheveux.

3 types de cheveux peuvent être nommés :

- Les cheveux asiatiques (raides, très solides, au follicule rond et gros, au blanchiment tardif, et aux écailles très organisées),
- Les cheveux caucasiens (raides ou ondulés voir bouclés, au follicules rond, sensibles à la calvitie et au blanchiment),
- Les cheveux africains (épais et bouclés, au follicule très aplati, très secs et fragiles).

Le cheveu se compose de 3 couches : la cuticule (couche externe), le cortex (couche intermédiaire) et la moëlle (couche interne). La cuticule est constituée de plaques cornées en forme d'écailles qui se recouvrent partiellement. Elle a pour rôle de protéger le cheveu et lui donner brillance et souplesse. La kératine est le composant principal du cheveu. Le cortex est composé de protéines et de cellules pigmentées (gorgées de mélanine), il donne sa couleur au cheveu et lui confère la plupart de ses propriétés physiques et mécaniques. La moëlle est composée également de protéines et n'est pas forcément présente (absente des cheveux très fins).

Le cycle du cheveu se compose de 3 phases :

- La phase anagène (phase de croissance du cheveu, concerne 85% de la masse de la chevelure, et qui dure 2 à 5 ans),
- La phase catagène (phase inactive, arrêt de la croissance, concerne 1% de la chevelure, et qui dure 2 à 3 semaines),
- La phase télogène (phase de chute du cheveu, il se détache du bulbe et est expulsé à la surface de l'épiderme, concerne 13 à 15% de la chevelure, et qui dure 2 à 4 mois).

Une fonction attribuée au système endocannabinoïde dans la peau peut être le contrôle de la croissance du cheveu. En effet, une étude a montré que les follicules pileux sont la cible d'endocannabinoïdes et de phytocannabinoïdes, et que les récepteurs CB1 étaient exprimés de manière dépendante du cycle folliculaire dans l'épithélium des follicules humains (118). Par ailleurs, la détection des constituants et des métabolites du cannabis dans les cheveux est une procédure établie pour fournir la preuve de l'exposition au cannabis. Une étude sur 10 volontaires rapporte d'ailleurs la détection de phytocannabinoïdes dont le CBD après application quotidienne de 2mL d'une huile de chanvre pendant 6 semaines (119), en revanche une autre étude, cette fois-ci sur 3 volontaires qui ont fait usage quotidien d'un shampoing à l'huile de chanvre pendant 2 semaines ne rapporte pas de cas de phytocannabinoïdes détectés (120). Une étude *ex vivo* a révélé que la concentration élevée de CBD (10 μ M) activait les récepteurs TRPV4 réduisant significativement le développement de la tige capillaire, induisait le développement de la morphologie catagène ainsi que l'apoptose. Cependant, à une faible concentration (0,1 μ M), le CBD a augmenté l'allongement de la tige du cheveu sans moduler le follicule pileux, peut-être via le récepteur de l'adénosine (121). Ces résultats ont été validés en 2021 par une étude *in vivo* qui démontre que les effets du CBD sur la croissance des cheveux sont dose-dépendants et des doses plus élevées peuvent entraîner une entrée prématurée dans la phase catagène via un récepteur connu sous le nom de récepteur TRPV4 (122). Cette même étude explique que l'un des mécanismes d'action du CBD étant d'être un agoniste du TRPV1, l'activation du TRPV1 ayant un impact négatif sur la croissance des cheveux, le CBD devrait avoir un effet négatif sur la croissance du cheveu, pourtant une activation excessive semble désensibiliser le récepteur et peut indirectement aider à la croissance des cheveux (122). Étant donné que le récepteur CB1 qui est exprimé dans les follicules pileux humains entrave l'allongement de la tige du cheveu, réduit la prolifération de kératinocytes et entraîne une régression du follicule pileux, le CBD en tant que modulateur allostérique négatif pourrait favoriser la croissance du cheveu (118). Toujours d'après ces mêmes études, il semblerait que le maintien en phase anagène de croissance du cheveu par le CBD soit également être permis par sa capacité à différencier les cellules dermiques pro-génitrices en nouveaux follicules pileux par la voie Wnt/ β -caténine (famille de protéines qui jouent un rôle essentiel dans le développement embryonnaire et l'homéostasie des tissus adultes) (122,123). De plus, de nombreuses études constatent que la perte de PPAR γ dans l'épiderme influencerait négativement la biologie du follicule pileux, et serait notamment la cause d'une alopecie (62, 124, 125), ce qui place le CBD comme un actif d'intérêt de fonction modulante pour le traitement de l'alopecie causée par une voie hormonale ou un excès de voie de signalisation et être une application prometteuse pour le traitement de l'alopecie (126). Enfin, l'étude menée sur 35 patients atteints d'alopecie androgénétique (28 hommes, 7 femmes) a montré que l'application une fois par jour d'huile de chanvre riche en CBD pendant six mois (3-4 gm/jour) augmentait le nombre de cheveux de 93,5 % (122).

En conclusion, les préparations topiques et cosmétiques capillaires à base de Cannabidiol nécessiteraient d'autres études pour déterminer leur profil d'innocuité et d'efficacité. En effet, compte tenu de la complexité de la dynamique de la croissance des cheveux, des recherches supplémentaires sont nécessaires, y compris des essais cliniques, pour déterminer si le CBD peut être un traitement topique efficace pour traiter la perte de cheveux ou les conditions de croissance excessive des cheveux.

De plus, lesdites préparations devraient contenir du CBD à la bonne concentration, qui peut être dépendante du type de cheveu, et surtout ne pas contenir d'autres phytocannabinoïdes qui risqueraient d'entraîner une perte de cheveux (127). Des études plus approfondies pour déterminer les différentes concentrations en fonction du type de cheveu seraient donc à prendre en compte dans la conception d'un produit cosmétique capillaire à base de CBD.

g. Application potentielle en soins buccodentaires

Il y a peu de publications sur l'utilisation du CBD dans les soins bucco-dentaires. La plaque dentaire est associée à plusieurs maladies dentaires et doit être régulièrement éliminée à l'aide de moyens mécaniques (brosse à dents, fil dentaire) et chimiques (bains de bouche). La plaque dentaire est un biofilm complexe qui agit comme un réservoir de plusieurs microbes adhérant à la surface des dents et à la ligne gingivale. Les micro-organismes formant le biofilm de la plaque dentaire sont des bactéries Gram-positives, telles que *Streptococcus mutans*, des bactéries Gram-négatives et plusieurs autres anaérobies telles que *Fusobacterium* et *Actinobacteria*. En 2019, Stahl et al ont évalué l'efficacité des cannabinoïdes (CBGA, CBN, CBG, CBD, CBC) par rapport aux produits d'hygiène bucco-dentaire commerciaux. Les cannabinoïdes étaient plus efficaces pour réduire la teneur en bactéries de la plaque dentaire que les produits d'hygiène bucco-dentaire synthétiques disponibles dans le commerce (128,129).

En conclusion, le CBD pourrait être utilisé comme traitement efficace pour éliminer les bactéries buccales associées à la plaque dentaire et être employé dans des produits dentifrices et soins dentaires.

III. Conclusion

Le Cannabis sativa L. est une plante qui offre un large champ d'étude et d'application, notamment dans le domaine cosmétique. En effet, la présence du système endocannabinoïde au niveau cutané est une cible prometteuse pour un usage topique du Cannabidiol.

Ce qu'il faut retenir du Cannabidiol et de son intérêt en cosmétique et dermo-cosmétique :

Tout d'abord, il s'agit d'une substance active cosmétique d'intérêt pour le marché français de la cosmétique dont la filière est en pleine expansion.

De plus, cette substance active cosmétique permet d'atteindre une population cible relativement étendue, permettant un discours marketing cosmétique varié tant que les allégations ne franchissent pas la limite d'une allégation thérapeutique, et restent conformes, véridiques, probantes et sincères.

Son utilisation est d'ailleurs facile à intégrer en formulation, et est régulée par la législation cosmétique, ce qui offre aux formulateurs et marques cosmétiques une substance active d'intérêt pour les soins cosmétiques de la peau.

De tous ses bénéfices récapitulés en Figure 17, au niveau cutané repose sur le maintien de l'homéostasie cutanée en favorisant l'équilibre de la peau et donc son bel aspect, ou en en modifiant l'aspect en diminuant l'inflammation ou par son action anti-oxydante.

Ainsi, à travers l'activité de maintien de l'homéostasie cutanée du CBD, on pourra le trouver en tant qu'ingrédient Hydratant, entretien de la barrière cutanée, maintien du bon état de la peau.

A travers son activité de diminution de l'inflammation cutanée, on pourra le trouver comme ingrédient Anti-acné, anti-sébum, apaisant, calmant, anti-rougeurs.

De par son activité anti-oxydante, nous pourrions trouver le CBD comme ingrédient Anti-oxydant, qui ralentit l'oxydation des cellules, anti-âge, anti-rides.

A travers son activité de défense contre les effets néfastes des UVA et UVB, nous pourrions trouver le CBD comme ingrédient qui Lutte contre le photovieillissement, ou dans les soins après-solaire.

Enfin, de par sa participation au processus de cicatrisation, il sera possible de trouver le CBD comme ingrédient qui Améliore l'aspect esthétique des cicatrices, soin de la peau.

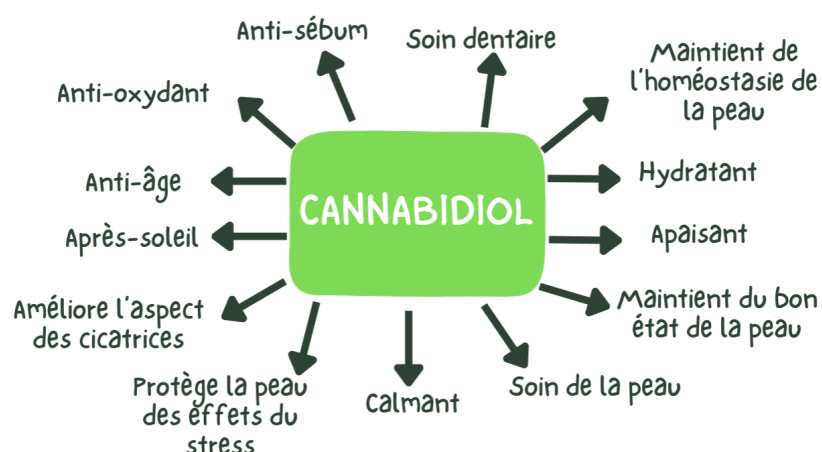


Figure 17 : Conclusion des propriétés cosmétiques du CBD

Les limites qui ressortent de cette étude bibliographique des effets du CBD au niveau cutané sont tout d'abord, le manque d'essais cliniques qui est un obstacle dans la bonne interprétation des résultats d'efficacité du CBD.

Ensuite, le passage possible du CBD dans le derme pose le problème d'une potentielle action systémique qui doit être élucidée afin de déterminer le CBD comme un actif cosmétique ou pharmaceutique.

IV. Bibliographie

- (1) Brand, E. J., & Zhao, Z. « Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? » *Frontiers in pharmacology*, (2017) 8, 108.
- (2) Farinon B, et al. « The Seed of Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. » *Nutrients*. (2020);12(7):1935.
- (3) Kim -S-S, et al. «Biological Activities of Korean Citrus obovoides and Citrus natsudaoidai Essential Oils against Acne-Inducing Bacteria.» *Biosci Biotechnol Biochem*. (2008); 72(10):2507–2513.
- (4) Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. « The Cannabis Terpenes. *Molecules* . » (2020);25(24):5792.
- (5) Small E. « Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. » *Bot Rev*. (2015);81(3):189-294.
- (6) Gülk T, et al. « Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis » *Trends in Plant Science*, (2020), Volume 25, Issue 10, 985 – 1004
- (7) Taura F, et al. « First direct evidence for the mechanism of .DELTA.1-tetrahydrocannabinolic acid biosynthesis » *American Chemical Society*, 1995, 117, 38, 9766–9767
- (8) Taura F, et al. « Purification and characterization of cannabidiolic-acid synthase from Cannabis sativa L - Biochemical analysis of a novel enzyme that catalyzes the oxidocyclization of cannabigerolic acid to cannabidiolic acid. » *J Biol Chem*. (1996);271(29):17411-6.
- (9) Morimoto S, et al. « Purification and characterization of cannabichromenic acid synthase from Cannabis sativa. » (1998);49(6):1525-9.
- (10) Yamauchi T, et al. « Tetrahydrocannabinolic acid, a genuine substance of tetrahydrocannabinol.» *Chem Pharm Bull* (1967);15(7):1075-6.
- (11) Kimura M, Okamoto K. « Distribution of tetrahydrocannabinolic acid in fresh wild cannabis ». *Experientia*. (1970);26(8):819-20.
- (12) Citti C, et al. « Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA) ». *J Pharm Biomed Anal*. 5 févr 2018;149:532-40.
- (13) Marzorati S, et al. « Cannabidiol from inflorescences of Cannabis sativa L.: Green extraction and purification processes ». *Ind Crops Prod*. 1 nov 2020;155:112816.
- (14) Gaoni Y, et al. « The isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols ». *Tetrahedron*. 1 janv 1966;22(4):1481-8.
- (15) Webster GR, Sarna L, Mechoulam R. « Conversion of cbd to delta8-thc and delta9-thc ». *US20040143126A1*, 2004
- (16) Watanabe K, et al. « Conversion of cannabidiol to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice ». *Forensic Toxicol*. 1 juin 2007;25(1):16-21.
- (17) Luo, X., et al. « Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast ». *Nature*, 2019,567(7746), 123–126.
- (18) Sirikantaramas S, et al. « Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes ». *Plant Cell Physiol*. Sept 2005;46(9):1578-82.
- (19) Dayanandan P, Kaufman PB. « Trichomes of Cannabis sativa L. (Cannabaceae) ». *Am J Bot*. 1976;63(5):578-91.
- (20) Kim ES, Mahlberg PG. « Immunochemical localization of Tetrahydrocannabinol (THC) in Cryofixed Glandular Trichomes of Cannabis (Cannabaceae) ». *Am J Bot*. 1997;84(3):336-42.
- (21) ElSohly MA, Gul W. “Constituents of Cannabis Sativa.” In: Pertwee R, éditeur. *Handbook of Cannabis* [Internet]. Oxford University Press; 2014
- (22) Jones PG, Falvello L, Kennard O, Sheldrick GM, Mechoulam R. Cannabidiol. *Acta Crystallogr Sect B*. 1977;33(10):3211-4.
- (23) Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 22 déc 2005;78(5):539-48.

- (24) Baek SH, et al. « Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent.: An improved synthesis of cannabidiol ». *Tetrahedron Lett.* 1 janv 1985;26(8):1083-6.
- (25) Odi R, et al. « A perspective on the physicochemical and biopharmaceutic properties of marketed antiepileptic drugs-From phenobarbital to cenobamate and beyond ». *Epilepsia.* Août 2020;61(8):1543-52.
- (26) (-)-Cannabidiol Supplier | CAS 13956-29-1 | CBD. Tocris Bioscience.
- (27) Patricio F, et al. « Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease » *Front. Pharmacol.*, 15 December 2020 Sec. Neuropharmacology Volume 11 – 2020
- (28) Fraguas-Sánchez AI, et al. « Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies ». *J Chromatogr B.* 1 août 2020; 1150:122188.
- (29) Song YX. « Integrated Cannabinoid Extraction-Purification Process by Nonionic Surfactant ». Polytechnique Montréal; 2020
- (30) Mackie K. « Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do ». *J Neuroendocrinol.* 2008;20(s1):10-4.
- (31) Breivogel CS, et al. « Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain ». *Mol Pharmacol.* Juill 2001;60(1):155-63.
- (32) Burstein SH, Zurier RB. « Cannabinoids, Endocannabinoids, and Related Analogs in Inflammation ». *AAPS J.* 6 févr 2009;11(1):109.
- (33) Pucci M, et al. « Epigenetic control of skin differentiation genes by phytocannabinoids ». *Br J Pharmacol.* oct 2013;170(3):581-91.
- (34) Puffenberger RA. « Molecular biology of the enzymes that degrade endocannabinoids ». *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* déc 2005;4(6):625-31.
- (35) Ueda N, et al. « A second N-acyl ethanolamine hydrolase in mammalian tissues. » *Neuropharmacology.* juin 2005;48(8):1079-85.
- (36) Giuffrida A et al. « The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control » – ScienceDirect – Chemistry and Physics of Lipids, volume 108, issue 1-2, (2000), page 151-158
- (37) Parolaro D, et al. « Endocannabinoids in the immune system and cancer ». *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids PLEFA.* 1 févr 2002;66(2):319-32.
- (38) Kanitakis J. « Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin ». *Eur J Dermatol EJD.* août 2002;12(4):390-9; quiz 400-1.
- (39) Tissandié E, et al. « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées » 1 déc 2006;22(12):1095-100.
- (40) Arda O, et al. « Basic histological structure and functions of facial skin ». *Clin Dermatol.* févr 2014;32(1):3-13.
- (41) Wong R, et al. « The dynamic anatomy and patterning of skin ». *Exp Dermatol.* Févr 2016;25(2):92-8.
- (42) Goto-Inoue N, Hayasaka T, Zaima N, Nakajima K, Holleran WM, et al. « Imaging Mass Spectrometry Visualizes Ceramides and the Pathogenesis of Dorfman-Chanarin Syndrome Due to Ceramide Metabolic Abnormality in the Skin ». *PLOS ONE* 2012,7(11)
- (43) Martins Ana M, et al. « Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review » *Pharmaceutics* 2022, 15(2), 210;
- (44) Ständer S, Schmelz M, Metze D, Luger T, Rukwied R. « Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin ». *J Dermatol Sci.* 1 juin 2005;38(3):177-88.
- (45) Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. « The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities ». *Trends Pharmacol Sci.* Août 2009;30(8):411-20.
- (46) Sheriff T, Lin MJ, Dubin D, Khorasani H. « The potential role of cannabinoids in dermatology. » *J Dermatol Treat.* déc 2020;31(8):839-45.

- (47) Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. « Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System ». *Molecules*. 6 mars 2019;24(5):918.
- (48) Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ, Kim ED, Frank CS, Black T, et al. « In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* ». *Sci Rep*. 23 nov 2020;10:20405.
- (49) Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. « Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson’s Disease ». *Front Pharmacol*. 15 déc 2020;11:595635.
- (50) Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. « Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors ». *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. févr 2006;372(5):354-61.
- (51) Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. « Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia ». *Transl Psychiatry*. mars 2012;2(3):e94.
- (52) Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. « Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide ». *Br J Pharmacol*. oct 2001;134(4):845-52.
- (53) De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. « Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes ». *Br J Pharmacol*. août 2011;163(7):1479-94.
- (54) Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. Cannabidiol as a Novel Therapeutic for Immune Modulation. *ImmunoTargets Ther*. 18 août 2020;9:131-40.
- (55) Osafo N, Yeboah OK, Antwi AO. Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Mol Biol Rep*. avr 2021;48(4):3665-80.
- (56) Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. « The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor ». *Br J Pharmacol*. déc 2007;152(7):1092-101.
- (57) McHugh D, Page J, Dunn E, Bradshaw HB. « Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells ». *Br J Pharmacol*. avr 2012;165(8):2414-24.
- (58) Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. « The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors ». *Pharmacol Res*. mai 2017;119:358-70.
- (59) Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. « Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors ». *Neurochem Res*. août 2005;30(8):1037-43.
- (60) Seeman P. « Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D₂ receptors, predicting its antipsychotic clinical dose ». *Transl Psychiatry*. 18 oct 2016;6(10):e920.
- (61) Ikarashi N, Shiseki M, Yoshida R, Tabata K, Kimura R, Watanabe T, et al. « Cannabidiol Application Increases Cutaneous Aquaporin-3 and Exerts a Skin Moisturizing Effect ». *Pharm Basel Switz*. 30 août 2021;14(9):879.
- (62) Konger RL, Derr-Yellin E, Zimmers TA, Katona T, Xuei X, Liu Y, et al. « Epidermal PPAR γ Is a Key Homeostatic Regulator of Cutaneous Inflammation and Barrier Function in Mouse Skin ». *Int J Mol Sci*. 11 août 2021;22(16):8634.
- (63) Milando R, Friedman A. « Cannabinoids: Potential Role in Inflammatory and Neoplastic Skin Diseases ». *Am J Clin Dermatol*. 1 avr 2019;20(2):167-80.
- (64) Wang LL, Zhao R, Li JY, Li SS, Liu M, Wang M, et al. « Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing ». *Eur J Pharmacol*. 5 sept 2016;786:128-36.
- (65) Ramer R, Hinz B. « Cannabinoid Compounds as a Pharmacotherapeutic Option for the Treatment of Non-Cancer Skin Diseases ». *Cells*. 16 déc 2022;11(24):4102.

- (66) Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. « Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype ». *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. Déc 2013;8(5):1265-76.
- (67) Liu C, Ma H, Slitt AL, Seeram NP. Inhibitory Effect of Cannabidiol on the Activation of NLRP3 Inflammasome Is Associated with Its Modulation of the P2X7 Receptor in Human Monocytes. *J Nat Prod*. 26 juin 2020;83(6):2025-9.
- (68) Libro R, Scionti D, Diomede F, Marchisio M, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol Modulates the Immunophenotype and Inhibits the Activation of the Inflammasome in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Front Physiol*. 24 nov 2016;7:559.
- (69) Gonca E, Darıcı F. The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. janv 2015;20(1):76-83.
- (70) Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiol Dis*. 1 nov 2013;59:141-50.
- (71) Łuczaj W, Domingues M do R, Domingues P, Skrzydlewska E. Changes in Lipid Profile of Keratinocytes from Rat Skin Exposed to Chronic UVA or UVB Radiation and Topical Application of Cannabidiol. *Antioxidants*. 25 nov 2020;9(12):1178.
- (72) Jastrząb A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Regulates the Expression of Keratinocyte Proteins Involved in the Inflammation Process through Transcriptional Regulation. *Cells*. 3 août 2019;8(8):827.
- (73) Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. The Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol (CBD) on Acne. *J Inflamm Res*. 2022;15:2795-2801
- (74) Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. The Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol (CBD) on Acne. *J Inflamm Res*. 3 mai 2022;15:2795-801.
- (75) Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. avr 2007;5(4):316-23.
- (76) Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
- (77) 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*. 2 sept 2014;124(9):3713-24.
- (78) Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Increase Human Sebum Production. *J Invest Dermatol*. 1 sept 2006;126(9):2002-9.
- (79) Schuster M, Zouboulis CC, Ochsendorf F, Müller J, Thaçi D, Bernd A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators protect sebocytes from apoptosis: a new treatment modality for acne? *Br J Dermatol*. Janv 2011;164(1):182-6.
- (80) Jiang Z, Jin S, Fan X, Cao K, Liu Y, Wang X, et al. Cannabidiol Inhibits Inflammation Induced by Cutibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles via Activation of CB2 Receptor in Keratinocytes. *J Inflamm Res*. 2022;15:4573-83.
- (81) Blaskovich MAT, Kavanagh AM, Elliott AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol*. 19 janv 2021;4:7.
- (82) Hon KL, Chu S, Leung AKC. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(3):182-90.
- (83) Chelliah, MP, Zinn, Z, Khuu, P, Teng, JMC. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35: e224– e227.
- (84) Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 mars 2019;20(6):1475.
- (85) Palmieri B, Laurino B, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter*. 30 avr 2019;(2):93-9.

- (86) Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Effects on Phospholipid Metabolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules*. 28 févr 2020;10(3):367.
- (87) Szachowicz-Petelska B, Łuczaj W, Wroński A, Jastrząb A, Dobrzyńska I. The Differential Effect of Cannabidiol on the Composition and Physicochemical Properties of Keratinocyte and Fibroblast Membranes from Psoriatic Patients and Healthy People. *Membranes*. 4 févr 2021;11(2):111.
- (88) Vincenzi C, Tosti A. Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. *Skin Appendage Disord*. nov 2020;6(6):355-61.
- (89) Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 21 juin 2018;4(1):1.
- (90) Loewinger M, Wakshlag JJ, Bowden D, Peters-Kennedy J, Rosenberg A. The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. août 2022;33(4):329-e77.
- (91) Petrosino S, Verde R, Vaia M, Allarà M, Iuvone T, Di Marzo V. Anti-inflammatory properties of cannabidiol, a nonpsychotropic cannabinoid, in experimental allergy contact dermatitis. *J Pharmacologie thérapeutique expérimentale*. 2018; 365(3):652–663.
- (92) Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7370642.
- (93) Hamelink C, Hampson A, Wink DA, Eiden LE, Eskay RL. Comparison of Cannabidiol, Antioxidants, and Diuretics in Reversing Binge Ethanol-Induced Neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. août 2005;314(2):780-8.
- (94) Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J Neurochem*. avr 2004;89(1):134-41.
- (95) Borges RS, Batista J, Viana RB, Baetas AC, Orestes E, Andrade MA, et al. Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants. *Mol Basel Switz*. 14 oct 2013;18(10):12663-74.
- (96) Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 25 déc 2019;9(1):21.
- (97) Goenka S. Comparative Study of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Melanogenesis in Human Epidermal Melanocytes from Different Pigmentation Phototypes: A Pilot Study. *J Xenobiotics*. 10 juin 2022;12(2):131-44.
- (98) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkaí S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 14 déc 2010;56(25):2115-25.
- (99) Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int J Mol Sci*. 20 déc 2017;18(12):2772.
- (100) Casares L, García V, Garrido-Rodríguez M, Millán E, Collado JA, García-Martín A, et al. Cannabidiol induces antioxidant pathways in keratinocytes by targeting BACH1. *Redox Biol*. 5 sept 2019;28:101321.
- (101) Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):139-54.
- (102) Few, J., Lee, M. J., Semersky, A., Mariscal, E., & Vachon, G. (2022). A Single-Center Study Evaluating the Effects of a Novel Retinol and Cannabidiol Combination Topical on Facial Skin. *Aesthetic surgery journal*. Open forum, 4, ojac002.
- (102) Delevoeye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci MS*. févr 2011;27(2):153-62.
- (103) Solano, F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* 2020, 25, 1537.

- (104) Gohad P, McCoy J, Wambier C, Kovacevic M, Situm M, Stanimirovic A, et al. Novel cannabidiol sunscreen protects keratinocytes and melanocytes against ultraviolet B radiation. *J Cosmet Dermatol*. 16 sept 2020;
- (105) Gęgotek A, Atalay S, Domingues P, Skrzydlewska E. The Differences in the Proteome Profile of Cannabidiol-Treated Skin Fibroblasts following UVA or UVB Irradiation in 2D and 3D Cell Cultures. *Cells*. 28 août 2019;8(9):995.
- (106) Atalay S, Dobrzyńska I, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol protects keratinocyte cell membranes following exposure to UVB and hydrogen peroxide. *Redox Biol*. 23 juin 2020;36:101613.
- (107) Atalay S, Gęgotek A, Wroński A, Domigues P, Skrzydlewska E. Therapeutic application of cannabidiol on UVA and UVB irradiated rat skin. A proteomic study. *J Pharm Biomed Anal*. 5 janv 2021;192:113656.
- (108) Hwang YS, Kim YJ, Kim MO, Kang M, Oh SW, Nho YH, et al. Cannabidiol upregulates melanogenesis through CB1 dependent pathway by activating p38 MAPK and p42/44 MAPK. *Chem Biol Interact*. 1 août 2017;273:107-14.
- (109) Ortonne JP, Clévy JP. [Physiology of cutaneous cicatrization]. *Rev Prat*. 1 sept 1994;44(13):1733-7.
- (110) Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 2 sept 1999;341(10):738-46.
- (111) Mehri M, et al. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part B*, 2019 Aug 1; 25(4): 294–311.
- (112) Weigelt MA, Sivamani R, Lev-Tov H. The therapeutic potential of cannabinoids for integumentary wound management. *Exp Dermatol*. févr 2021;30(2):201-11.
- (113) Cannabinoid receptor type 2 is time-dependently expressed during skin wound healing in mice | SpringerLink [Internet]. [cité 22 janv 2023].
- (114) Styrzewska M, Kostyn A, Kulma A, Majkowska-Skrobek G, Augustyniak D, Prescha A, et al. Flax Fiber Hydrophobic Extract Inhibits Human Skin Cells Inflammation and Causes Remodeling of Extracellular Matrix and Wound Closure Activation. *BioMed Res Int*. 2015;2015:862391.
- (115) Schmuhl E, Ramer R, Salamon A, Peters K, Hinz B. Increase of mesenchymal stem cell migration by cannabidiol via activation of p42/44 MAPK. *Biochem Pharmacol*. 1 févr 2014;87(3):489-501.
- (116) Sasso O, Pontis S, Armirotti A, Cardinali G, Kovacs D, Migliore M, et al. Endogenous N-acyl taurines regulate skin wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 juill 2016;113(30):E4397-406.
- (117) 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*. Mars 2022;134:112560.
- (118) 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.
- (119) Paul R, Williams R, Hodson V, Peake C. Detection of cannabinoids in hair after cosmetic application of hemp oil. *Sci Rep*. 22 févr 2019;9(1):2582.
- (120) Cirimele V, Kintz P, Jamey C, Ludes B. Are cannabinoids detected in hair after washing with Cannabio shampoo? *J Anal Toxicol*. sept 1999;23(5):349-51.
- (121) Szabó IL, Lisztes E, Béke G, Tóth KF, Paus R, Oláh A, et al. The Phytocannabinoid (–)-Cannabidiol Operates as a Complex, Differential Modulator of Human Hair Growth: Anti-Inflammatory Submicromolar versus Hair Growth Inhibitory Micromolar Effects. *J Invest Dermatol*. 1 févr 2020;140(2):484-488.e5.
- (122) Smith G, Satino J. Hair Regrowth with Cannabidiol (CBD)-rich Hemp Extract: A Case Series. *Cannabis*. 25 mars 2021;4(1):53-9. 202
- (123) Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin*. 1 oct 2017;49(10):853-66.

- (124) Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol.* mai 2009;129(5):1243-57.
- (125) Sardella C, Winkler C, Quignodon L, Hardman JA, Toffoli B, Giordano Attianese GMP, et al. Delayed Hair Follicle Morphogenesis and Hair Follicle Dystrophy in a Lipoatrophy Mouse Model of Pparg Total Deletion. *J Invest Dermatol.* mars 2018;138(3):500-10.
- (126) Park YJ, Ryu JM, Na HH, Jung HS, Kim B, Park JS, et al. Regulatory Effect of Cannabidiol (CBD) on Decreased β -Catenin Expression in Alopecia Models by Testosterone and PMA Treatment in Dermal Papilla Cells. *J Pharmacopuncture.* 30 juin 2021;24(2):68-75.
- (127) Gupta AK, Talukder M. A cannabinoid Hairy-Tale: Hair loss or hair gain? *J Cosmet Dermatol.* Déc 2022;21(12):6653-60.
- (128) Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, Stern N. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:927-942
- (129) Stahl V, Vasudevan K. Comparison of efficacy of cannabinoids versus commercial oral care products in reducing bacterial content from dental plaque: a preliminary observation. *Cureus.* 2020; 12(1):E6809.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) GABRIELLE PILLARD

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 : 21300013

N° Thèse : 102

Nom et Prénom : PILLARD Gabrielle

Sujet : État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique en application
topique cosmétique et dermocosmétique du Cannabidiol

Tours, le : 28 02 24

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

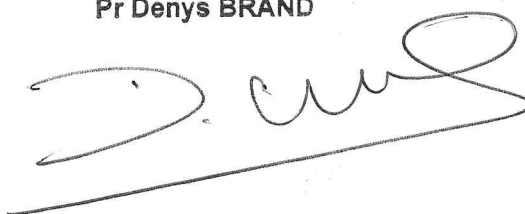
Arnaud LANOUE



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant PILLARD Gabrielle

N° 102

TITRE DE LA THÈSE

État actuel des connaissances sur le potentiel thérapeutique en application topique cosmétique et dermocosmétique du Cannabidiol

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le Cannabidiol (CBD) est une molécule chimique très étudiée au niveau cutané et de nombreuses publications suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle en application topique dans les maladies inflammatoires, allergiques, fibrotiques et prurigineuse de la peau. En parallèle, le marché cosmétique et dermocosmétique dévoile de nouvelles marques et de nombreux produits dédiés à cette molécule et qui promettent bon nombre d'allégations cosmétiques avec un intérêt commercial croissant, générant un engouement important pour la molécule. Cette thèse a pour objet de faire l'état des lieux des connaissances du Cannabidiol et d'évaluer l'impact de la molécule au niveau cutané afin de démêler les discours marketings mis en avant par l'industrie cosmétique, des avantages réels tirés de faits scientifiques et d'études.

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

Cannabidiol, CBD, Cosmétique

JURY

PRÉSIDENT : LESLIE BOUDESOCQUE-DELAYE - PROFESSEUR D'UNIVERSITÉ - TOURS
MEMBRES :

ARNAUD LANOUE - DIRECTEUR DE THÈSE - MAÎTRE DE CONFÉRENCE - TOURS
YACINE HOFFMANN - CO-DIRECTEUR DE THÈSE RÉFÉRENT EN INDUSTRIE COSMÉTIQUE - TOURS
CLÉMENCE SCHNEIDER - PHARMACIENNE D'OFFICINE - TOURS
PHILOMÈNE DOS SANTOS - PHARMACIENNE INGÉNIEURE - LANDERNEAU

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 23 NOVEMBRE 2023 - Université de Tours, UFR Pharmacie