

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année. 2024 -2025

N° , 72

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

LASQUELLEC Justine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 octobre 2024

**LE CBD DANS LES MALADIES CHRONIQUES : FOCUS SUR LA DOULEUR ET L'ÉPILEPSIE ET SA
DÉLIVRANCE A L'OFFICINE**

JURY

Président : Mr BREDELOUX Pierre, Maitre de conférences, titulaire de l'HDR, docteur en pharmacie

Membres : – UFR TOURS

Mme OUDIN Audrey, Maitre de conférences - UFR TOURS

Mme SAINT JEVIN Delphine, docteur en pharmacie - CHATELLERAULT Mr BESSON Pierre,
Maitre de conférences – UFR TOURS

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-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-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	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-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
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
VERCOILLIE	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
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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 : 15/10/2024

L'étudiant

LASQUELLEC Justine

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, Mme OUDIN, Mr BREDELOUX, Mr BESSON et Mme SAINT JEVIN
Merci d'avoir accepté de faire de ce projet une thèse,

A ma famille,
Merci de m'avoir soutenue dans toutes les décisions que j'ai pu prendre,
A mes parents,
Sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui,
A mon frère,
Qui, n'importe où je sois sera toujours à mes côtés,

A Vincent,
Merci d'être rentré dans ma vie et de me soutenir chaque jour,
A Delphine,
Merci de m'avoir prise sous ton aile autant sur le plan professionnel que personnel,

Aux girls, Clémence, Kenza, Éloïse, Sibylle, Lucie
Sans qui toutes ces années d'études auraient été moins joviales,
Et à toi Charlotte,
Mon pilier depuis ce fameux appel téléphonique pour être mon binôme de TP geste de
base,
Je vous remercie

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
CHAPITRE 1 : LE CANNABIS, DE SA DECOUVERTE AUX ASPECTS BIOCHIMIQUES... 11	
I. HISTOIRE ET DECOUVERTE	11
1. Période néolithique	11
2. Antiquité.....	11
3. Moyen Age	12
4. Renaissance.....	13
5. XIXe siècle	13
6. Xxe siècle	13
II. CANNABIS SATIVA.....	14
1. Classification	14
2. Description botanique.....	14
3. Description biochimique	16
A. Les alcaloïdes.....	17
B. Les flavonoïdes	17
C. Acides aminés et oligo- éléments.....	17
D. Les terpènes	18
a. Le pinène	18
b. Le limonène	19
c. Le Mycènes	19
d. Le bêta-caryophyllène	19
e. Le linalol.....	19
E. Phytocannabinoïdes	20
a. Le THC.....	21
b. Le CBD.....	21
III. EXTRACTION DU CBD	21
IV. LE CBD DE SYNTHÈSE	24
CHAPITRE 2 : LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET SES ACTEURS 25	
I. LES ENDOCANNABINOÏDES, DES LIGANDS ENDOGÈNES	25
1. Anandamide.....	26
2. 2-AG.....	27
II. BIOSYNTHESE DES ENDOCANNABINOÏDES.....	27
III. RECEPTEURS AUX ENDOCANNABINOÏDES	28
1. Récepteur CB1.....	29
A. Généralités.....	29
B. Signalisation.....	29
a. Voie de l'adénylate cyclase : CB1 principalement.....	30
b. Voie des canaux ioniques : CB1.....	30
2. Récepteur CB2.....	30
A. Généralités.....	30
B. Signalisation.....	31
IV. LES ENZYMES.....	31
1. FAAH.....	31
2. MAGL.....	32

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR ET DE L'EPILEPSIE.....	33
I. LA DOULEUR.....	33
1. Définition	33
2. Différents types de douleur.....	33
3. Physiopathologie de la douleur nociceptive.....	34
4. Modulation de la douleur nociceptive.....	35
A. Contrôle segmentaire.....	35
B. Contrôle inhibiteur descendant (CID)	36
II. L'EPILEPSIE	36
1. Définition	36
2. Différents types et syndromes.....	37
3. Physiopathologie.....	37
CHAPITRE 4 : MODE D'ACTION DU CBD.....	40
I. ACTION PHYSIOLOGIQUE	40
1. Inhibiteur de la FAAH.....	40
2. Propriétés anti oxydantes.....	41
II. ACTION DU CBD DANS LA DOULEUR (FIGURE 20).....	41
1. Récepteurs CB1 : modulateur allostérique négatif.....	41
2. Récepteurs CB2 : agoniste inverse	41
3. Récepteurs TRPV1 : agoniste	42
4. Récepteurs PPAR gamma : agoniste	42
5. Efficacité du cannabidiol sur un modèle canin présentant de l'arthrose.....	43
III. ACTION DU CBD DANS L'EPILEPSIE (FIGURE 21)	43
1. Canaux TRPV1	43
2. GPR55.....	44
3. Inhibition de la recapture de l'adénosine	44
4. Efficacité du cannabidiol dans les syndromes de Dravet et de Lennox Gastaut et place dans la stratégie thérapeutique	44
CHAPITRE 5 : CBD ET OFFICINE.....	47
I. LEGISLATION	47
1. Arrêté du 30 décembre 2021.....	47
2. Arrêté du 24 janvier 2022 (74).....	47
II. VOIES D'ADMINISTRATION ET DOSAGE	48
1. Absorption.....	48
A. Inhalation / voie respiratoire.....	48
B. Orale	49
C. Sublinguale	50
D. Cutanée.....	50
2. Distribution.....	51
3. Métabolisme et élimination.....	51
III. BON USAGE DU CBD.....	51
1. Contre-indications	51
2. Interactions médicamenteuses.....	52
A. Anticoagulant.....	52
B. Antiépileptique	52
3. Effets indésirables	54
IV. CONCLUSION.....	55

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Shennong bencao jin	12
Figure 2 : Illustration de Cannabis sativa - hashmuseum collection cannabis sativa	15
Figure 3 : Principaux terpènes de Cannabis sativa– terpènes et modulation des effets du cannabis	18
Figure 4 : Biosynthèse des principaux cannabinoïdes. (d'après Bonini et al. 2018)	20
Figure 5 : Structure chimique du THC.....	21
Figure 6 : Structure chimique du CBD.....	21
Figure 7 : Diagramme de phase du CO2	22
Figure 8 : Schéma explicatif du protocole d'extraction au CO2	23
Figure 9 : Schéma du procédé d'hivernage	23
Figure 10 : Schéma représentant les principaux éléments du système endocannabinoïde dans le cerveau.....	25
Figure 11 : Structure chimique de l'AEA (A) et structure chimique du 2-AG (B)	26
Figure 12 : Métabolisme de l'anandamide – Science direct : focus sur le système endocannabinoïde	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13 : Métabolisme du 2-AG – Science direct : focus sur le système endocannabinoïde	27
Figure 14 : Localisations principales des récepteurs CB1 et CB2 – Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes.....	28
Figure 15 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB1. Erreur ! Signet non défini.	
Figure 16 : Voies intracellulaires du CB2R dans les microglies et régulation de l'expression des médiateurs inflammatoires. (23).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 17 : Trajet de la douleur nociceptive (31)	34
Figure 18 : Schéma représentatif d'un potentiel d'action	38
Figure 19 : The Cannabidiol, mechanism of action (45)	40
Figure 20 : The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy (60).....	43
Tableau 1 : classification de Cannabis sativa	14
Tableau 2 : récapitulatif des composants de Cannabis sativa	16
Tableau 3 : Récapitulatif des principaux récepteurs et actions menées par le CBD	46
Tableau 4 : tableau représentatif de la titration des doses d'Epidiolex selon les semaines	49
Tableau 5 : Tableau représentatif des concentrations des huiles de CBD selon le poids et l'intensité des symptômes (5)	50
Tableau 6 : tableau résumé des principales interactions en fonction de la nature de l'enzyme (80)	53
Tableau 7 : Événements indésirables rapportés dans les essais cliniques du cannabidiol (Epidiolex) pour un dosage de 20mg/kg/j comparé au groupe placebo. (80)	54

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonylglycérol
AC : adenylate cyclase
AEA : anandamide
AMPc : adenosine monophosphate cyclique
ARNm : acide ribonucléique messenger
ATP : adénosine triphosphate
CBD : cannabidiol
CBDA : acide cannabidiolique
CBG : cannabigérol
CBGA : acide cannabigérolique
CBN : cannabinol
CID : contrôle inhibiteur diffus
CDME : corne dorsale de la moelle épinière
GABA : acide gamma aminobutyrique
GPR55 : protéine G couplée aux récepteurs 55
GTP : guanosine triphosphate
HAS : Haute Autorité de Santé
EMT : endocannabinoid membranal transporter
FAAH : fatty acid amine hydrolase
FAN : factor associated with neutral sphingomyelinase activation
GRD : ganglion de la racine dorsale
IASP : international association for the study pain
IL : interleukines
LPI : lysophosphatidylinositol
MAPk : motigen activated protein kinases
NAPE : N-acyl-phosphatidylethanolamine
PKA : protéine kinase A
PLC : phospholipase C
PPAR : peroxisome proliferator activated receptors
PPSE : potentiel post synaptique exciteur
PPSI : potentiel post synaptique inhibiteur
RCB1 : récepteur CB1
RCB2 : récepteur CB2
RCPG : récepteur couplé aux protéines G
SEC : système endocannabinoïde
SGPA : substance grise périaqueducule
THC : delta 9 tétrahydrocannabinol
THCA : tétrahydrocannabinolique
TNF alpha : tumor necrosis factor alpha
TRPV1 : transient receptor potential vanilloid type 1

INTRODUCTION

Malgré de nombreuses controverses à son sujet *Cannabis sativa* (également appelée chanvre), est sans doute l'une des plus anciennes plantes médicinales. Cette plante est employée depuis le Néolithique pour la production de papier, de cordages et de vêtements. Depuis longtemps, elle est présente dans la vie de l'homme, qui la consomme également à des fins récréatives ou spirituelles. Grâce à l'avancée de la filière scientifique et des nouvelles recherches effectuées, les connaissances, à la fois biochimiques de la plante et celles sur le système moléculaire du corps humain se sont précisées. Il en ressortira une plante complexe avec de nombreux composants, dont le plus connu est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC).

Depuis le 19^e siècle, cette plante suscite un intérêt de plus en plus grandissant, notamment grâce à la découverte d'un système endocannabinoïde capable d'interagir avec les constituants de la plante, mais également grâce à la découverte d'un autre composant majeur, le cannabidiol (CBD), une molécule non addictive et non psychotrope. Depuis, les recherches et les nouvelles indications notamment dans le domaine de la santé s'amplifient. Le CBD pourrait être une thérapeutique contre l'anxiété, les douleurs, l'épilepsie multi-résistante, les troubles du sommeil et même un enjeu dans la crise des opioïdes.

De plus, au vu du potentiel qui concerne le cannabidiol, les laboratoires pharmaceutiques ont créé leur gamme de CBD en libre-accès disponible en pharmacie. Cependant l'automédication étant de plus en plus présente et les patients s'orientant de plus en plus vers des thérapeutiques naturelles, le conseil associé à la délivrance est indispensable. Les effets indésirables ainsi que les interactions médicamenteuses existent et les posologies qui concernent chaque pathologie sont différentes. Le rôle du pharmacien d'officine est donc de pouvoir adapter son conseil à chaque patient.

Nous pouvons nous demander comment le CBD, grâce à son système de transduction qui lui est propre, réussi à avoir une action là où les thérapeutiques allopathiques existantes n'en ont pas ou de manière moins efficace. Également, comment les pharmaciens gèrent l'affluence de la demande et le conseil associé pour éviter le mésusage du produit. C'est ce que nous allons voir plus en détail au cours de cette thèse et plus particulièrement dans l'accompagnement de la prise en charge de la douleur et de l'épilepsie.

CHAPITRE 1 : LE CANNABIS, DE SA DECOUVERTE AUX ASPECTS BIOCHIMIQUES

I. HISTOIRE ET DECOUVERTE

1. Période néolithique

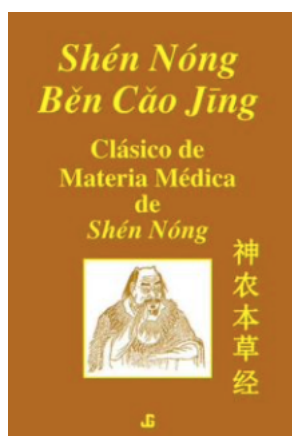
Les premières espèces domestiquées de *C. sativa* ont disparu, mais les espèces sauvages maintenant présentes en Chine sont leurs plus proches descendants. Il semble que cette domestication ait eu lieu il y a environ 12 000 ans avant Jésus-Christ (J.-C.). Dès lors, la culture du chanvre s'est peu à peu répandue à travers le monde. De la céramique a été découverte lors des fouilles du site néolithique de Xianrendong (Jiangxi), daté de 8000 av. J.-C., où certains pots ornés de fibres spiralées de chanvre ont été retrouvés. Il s'agirait donc d'une des premières plantes domestiquées par l'homme, à la fois pour ses fibres solides, ses graines oléagineuses nourrissantes et les propriétés médicinales de sa résine. (1)

Ainsi, le chanvre est consommé et commercialisé dès le début de l'âge de Bronze, il y a environ 5000 ans. Il était principalement employé comme tissu, mais il a également pu être utilisé à des fins médicales et psychoactives lors de célébrations et de rites religieux.

2. Antiquité

Les premières traces d'un usage thérapeutique de cette plante en Chine sont retrouvées dans un traité de plantes médicinales, le *Shennong bencao jing*¹ (Figure 1). Déjà à cette époque, une distinction se fait entre les différentes espèces de la plante, notamment sur la sévérité des effets psychoactifs. Les propriétés de *C. sativa* étaient utilisées dans de nombreuses pathologies comme le paludisme, la goutte, la constipation, les troubles de l'appétit ou encore les rhumatismes.

Cette plante était également utilisée à des fins non médicales et servait notamment dans le textile car ses fibres sont extrêmement résistantes. L'empire Chinois à cette époque était notamment connu sous le nom de « pays du chanvre et du murier »



¹ *Le Classique de la matière médicale du Laboureur Céleste*, est le plus ancien ouvrage chinois traitant des drogues végétales, animales et minérales

Figure 1 : Shennong bencao jin (2)

Par la suite, trois papyrus de l'Égypte antique mentionnèrent ses usages dans diverses indications. Il s'agit des papyri Ramesseum, que les conservateurs du British Museum (Londres) ont qualifié de « la plus précieuse découverte de papyri de l'Égypte pharaonique ». Ce dossier médical est l'un des plus anciens jamais retrouvé (vers 1750 avant J.-C.), il s'agit sans doute d'une accumulation des techniques de guérison des générations précédentes. Selon la plaque A26 du papyrus Ramesseum III, un traitement pour les yeux à base de céleri et de cannabis était préparé. Les deux produits étaient broyés et infusés pendant une nuit avant d'être appliqué sur les yeux du patient.

Le papyrus d'Ebers, écrit vers 1500 avant J.-C. décrit les remèdes médicaux les plus populaires de son époque. Dans un extrait de ce dernier, nous retrouvons une formule pour la santé féminine : « Formule n° 821 : le Shemshemet² devait être « moulu dans du miel ; introduit dans le vagin pour refroidir l'utérus et éliminer sa chaleur ». Enfin les papyrus de Berlin, (~1300 avant J.-C.) indiquent l'évolution du cannabis comme médicament. Non seulement utilisé pour pallier aux problèmes oculaires ou féminins, le cannabis pouvait également être utilisé pour traiter la fièvre et les inflammations. La 81e formule du papyrus explique que le cannabis était prescrit comme « onguent pour préparer la fuite de la fièvre ».

Dans ses écrits, l'historien et géographe grec Hérodote raconte comment le chanvre était cultivé et brûlé comme de l'encens dans des chambres closes. L'intoxication provoquait l'oubli. Selon ces fondements, il est possible d'imaginer que le chanvre fût le premier anesthésique inhalé. L'autre technique supposée était de supprimer la douleur : les « chirurgiens » assyriens asphyxiaient à moitié les enfants en les étranglant, avant de les circoncire. Le geste était en lui-même plus barbare que l'opération elle-même. En 450 av J.-C. Hérodote décrit également que les Scythes, des peuples nomades indo-européens, utilisaient les fibres de la plante de chanvre pour faire des vêtements. (5) La plante connaît alors un grand succès, ce qui mènera les Carthaginois et les Romains à se livrer à de nombreuses guerres dans le but d'obtenir le monopole sur la route des épices et du chanvre en Méditerranée.

3. Moyen Age

Au Moyen Âge, la culture du chanvre sera très encouragée par l'empereur Charlemagne. Il s'agit d'une denrée stratégique, gage de prospérité, en raison des nombreuses utilisations permises par sa fibre. (3)

À la même période, les Arabes reçoivent des prisonniers de guerre chinois l'instruction sur la fabrication du papier. Il est fabriqué avec de l'écorce de mûrier et des fibres de chanvre. Ainsi, une deuxième vague de diffusion de la culture du chanvre suivra les invasions arabes, peuple qui a développé la technique de production. Les manuscrits arabes seront alors diffusés par le biais du papier, ainsi que de nombreux textes scientifiques (mathématiques, astronomiques, médecins, etc.), littéraires ou philosophiques. L'action du chanvre et son potentiel thérapeutique sont décrits de façon approfondie dans les traités médicaux arabes et perses. (3)

² Shemshemet : le cannabis

Bien que la plante ait reçu de nombreuses louanges, c'est en terre d'Islam qu'est établie la première interdiction du cannabis. En 1378, l'émir Soudoun Sheikouni interdit la culture du cannabis en Égypte, à Joneima, et condamne ceux pris en train d'en consommer.

4. Renaissance

La Renaissance marque un tournant dans l'histoire de la plante. En effet le chanvre a permis à tous les navigateurs et explorateurs du 16^e et 17^e siècle, de naviguer sur les océans. En effet, les voiles, les cordages, les haubans et les échelles des navires, étaient tous fabriqués avec sa fibre. On estime que pour un navire de l'époque, 70 tonnes de chanvre étaient nécessaires pour la réalisation de l'équipement. En 1492, Christophe Colomb emporte avec lui du chanvre, en direction du Nouveau Monde.

Toujours à la même époque en 1564, le Roi d'Espagne, Philippe II, ordonne de cultiver le chanvre dans tout son empire colonial, qui s'étend de l'Argentine jusqu'au nord du Mexique. Au XVII^e siècle le chanvre est alors utilisé comme monnaie dans toutes les colonies d'Amérique.

5. XIX^e siècle

Si l'utilisation du chanvre a joué un rôle important jusqu'au XVIII^e siècle environ, la situation a changé avec l'industrialisation. Le coton a pris place dans la production de textile, le jute dans la réalisation de cordage et de voile pour les navires, et la cellulose a remplacé son utilité dans la production de papier. Au fil du temps, l'utilisation du chanvre a été fortement réduite.

Au 19^e siècle, le psychiatre Jacques Joseph Moreau de Tours (1808 – 1884) découvre les effets psychotropes du chanvre indien au cours d'un voyage au moyen Orient. Il étudiera alors ses effets sur lui-même et les décrira dans son ouvrage « du Haschich et de l'aliénation mentale ». Sa thèse décrira que les effets psychotropes de la plante sont un moyen d'exploration du psychisme humain.

L'histoire de cette plante suit son chemin en Europe en 1839 où William B. O'Shaughnessy publie une étude sur les effets thérapeutiques de la plante. Ce médecin et chercheur Irlandais est l'investigateur des premières études sur la plante dans le contexte de médicament. C'est en 1899 que le cannabinoïde (CBN) a été le premier cannabinoïde isolé à partir du plant de *Cannabis sativa* grâce aux travaux de Thomas Wood, W.T. Spivery et Thomas Easterfield.

6. XX^e siècle

En 1942, le chimiste américain Roger Adams poursuit les découvertes sur cette plante en étant le premier à isoler le cannabidiol. Il extrait ce cannabinoïde désormais connu dans le monde entier à partir des fleurs de chanvre sauvage du Minnesota. La poursuite des recherches sur le cannabidiol continue grâce au Dr Raphaël Mechoulam, qui en 1963 réussit à identifier la stéréochimie du CBD. Quelques années plus tard, une nouvelle avancée lui est attribuée quand il réussit à décoder la stéréochimie du delta-9-tétrahydrocannabinol.

Au cours des siècles, le chanvre a été considéré comme une super plante qui couvre notamment quatre besoins : se nourrir, se loger, s’habiller et se soigner. De plus la plante en totalité peut être exploitée (racines, feuilles, tiges, fleurs, graines). Les progrès scientifiques de ces dernières années ont ensuite permis de faire ressortir deux molécules principales parmi celles que contient la plante, le CBD et le THC. Face à ces découvertes concernant les composants de la plante, les scientifiques se sont attardés sur sa structure botanique afin de savoir quelles parties de *Cannabis sativa* produisait les composants qui nous intéressent.

II. CANNABIS SATIVA

1. Classification

L’unique espèce du genre Cannabis a été décrite par Carl von Linné en 1753, sous le nom latin de *Cannabis sativa*. Le reste de la classification botanique se décline comme suit :

Tableau 1 : classification de Cannabis sativa

Règne végétal	Plante
Embranchement	Spermatophytes (plantes à graines)
Sous embranchement	Angiospermes (plantes à ovaires)
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Archichlamydées (plantes à pétales séparées)
Ordre	Rosales
Famille	Cannabacées
Genre	Cannabis
Espèce	Sativa

2. Description botanique

Dans sa description générale, *Cannabis sativa* peut atteindre plusieurs mètres de haut et son identification est assez aisée grâce à l’aspect caractéristique de ses feuilles se développant abondamment. (4)

Cannabis sativa est une plante dioïque, c’est donc une espèce composée de plants mâle et femelle. Le plant mâle produit du pollen en abondance afin de féconder les plants femelles. Si la plante femelle est fécondée, elle donnera alors des graines qui sont riches en protéine et en huile. Dans le cas où la plante femelle n’est pas fécondée, celle-ci produira des fleurs riches en trichomes qui contiennent des cannabinoïdes en quantité suffisante pour créer un effet psychotrope ou thérapeutique. La tige de la plante est droite, dressée, cannelée, plus ou moins ramifiée et possède un diamètre pouvant atteindre entre 1 à 3 centimètres. Ses feuilles sont épineuses et possèdent des bords dentés. Elles sont palmées en 5 à 7 segments inégaux et s’insèrent sur la tige selon une disposition opposée tous les 10 à 30 cm (Figure 2).

Les pistils ⁵ de la plante ne sont retrouvés que sur les plants femelles et prennent la forme de petits poils de couleurs orangé, blanc ou rouge. Leur présence sur la plante sert à attraper les pollens des plants mâles et joue un rôle crucial dans la reproduction. Les fleurs femelles sont dépourvues de pétales. Leur calice⁶, pas plus long que 3-6 mm, enveloppe l'ovaire renfermant un seul ovule. Le calice est complètement entouré d'un carpelle. Les fleurs femelles apparaissent par paire, à l'aisselle des bractées. Au niveau de ces bractées⁷ sont concentrés de nombreux trichomes⁸ glandulaires où s'accumulent les cannabinoïdes.

Tout comme trois cents autres plantes, le *Cannabis sativa* comporte des trichomes à la surface de ses feuilles, ses tiges et de ses bractées. Les trichomes ne sont donc pas une exclusivité de cette plante. Les trichomes sont visibles un peu partout sur la plante notamment sur les fleurs et les feuilles. Ces cristaux contiennent des quantités variables de différents cannabinoïdes, dont le cannabidiol, ainsi que des terpènes et des flavonoïdes. Les trichomes se trouvent sous forme résineuse et servent initialement à protéger la plante contre certains insectes et champignons. Ces protubérances en surface de la plante se divisent en deux types : les trichomes glandulaires et les non- glandulaires. La plante cannabis présente ces deux types de trichomes. Les trichomes glandulaires lui permettent de se protéger de l'environnement et d'interagir avec les insectes. Ce sont eux qui sont responsables de la production de phytocannabinoïdes et de terpènes.



Figure 2 : Illustration de Cannabis sativa - hashmuseum collection cannabis sativa (5)

⁵ Pistils : organe femelle des plantes à fleurs, renfermant l'ovaire

⁶ Calice : enveloppe extérieure de la fleur

⁷ Bractée : feuille qui accompagne la fleur

⁸ Les trichomes sont des poils qui tapissent la surface d'un organe végétal (en densité variable selon les espèces et les organes considérés)

3. Description biochimique

Au cours de différentes recherches sur plusieurs variétés de cannabis, les chercheurs ont déterminé que cette plante produisait plus de sept cents composés chimiques notamment une centaine de phytocannabinoïdes, plus de deux cents terpénoïdes ou encore des flavonoïdes (tableau 2). Les phytocannabinoïdes sont des cannabinoïdes d'origine végétale produits par les trichomes glandulaires qui recouvrent la surface de la plante. Ils se différencient donc des cannabinoïdes endogènes faisant partie du système endocannabinoïde, constitué de récepteurs cannabinoïdes et de leurs ligands naturels.

Ces deux familles de substances chimiques (terpènes et flavonoïdes) expliquent d'une part les effets de la plante mais également ses arômes et parfums. D'autres classes de substances ont également été retrouvées tels que les acides aminés, les protéines, les sucres, les alcools et les acides gras.

Tableau 2 : récapitulatif des composants de Cannabis sativa

	Classe chimique	Connu
1	Cannabinoïdes	± 120
2	Composés azotés	27
3	Acides aminés	18
4	Protéines, glycoprotéines et enzymes	11
5	Sucres et composés annexes	34
6	Hydrocarbures	50
7	Alcools simples	7
8	Aldéhydes simples	12
9	Cétones simples	13
10	Acides simples	21
11	Acides gras	22
12	Esters et lactones simples	13
13	Stéroïdes	11
14	Terpènes	+ 200
15	Phénols non cannabinoïdes	25
16	Flavonoïdes	21
17	Vitamines	1
18	Pigments	2
19	Éléments	9
	Total	Environ 600

En plus des cannabinoïdes, des constituants non cannabinoïdes ont été isolés et/ou identifiés à partir de la plante. Ces non-cannabinoïdes appartiennent à diverses classes chimiques. Les principaux constituants non cannabinoïdes sont classés en trois grandes catégories : les alcaloïdes, les flavonoïdes et les terpènes.

A. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques d'origine végétale, contenant au moins un atome d'azote dans la molécule. Seuls deux alcaloïdes de spermidine (un polyamine retrouvé à la fois dans le corps humain et dans de nombreux animaux et végétaux) ont été identifiés dans *Cannabis sativa*. Le premier alcaloïde de spermidine a été isolé en 1975 d'un extrait méthanolique de racines de cannabis d'une variante mexicaine cultivée dans le Mississippi, et a été identifié comme cannabissativine. Un an après cette découverte, le deuxième alcaloïde de spermidine, à savoir l'anabolabisativine, a été isolé des feuilles sèches et des petites tiges de cannabis de la variété mexicaine cultivée dans le Mississippi. Leurs structures présentaient un large éventail d'activités biologiques telles que la neuroprotection, un effet antioxydant, anti-inflammatoire et antimicrobien.

B. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des substances de la famille des polyphénols. Ils ne participent pas seulement aux couleurs et aux arômes de la plante, mais participent aussi à sa pollinisation et à sa protection contre les rayonnements ultra-violet et les agents microbiens. On les retrouve essentiellement avec les terpènes et les phytocannabinoïdes dans les fleurs et les feuilles. Les recherches scientifiques ont permis d'établir que les principaux flavonoïdes retrouvés dans *Cannabis sativa* sont les cannaflavines A, B et C, la vitexine, l'isovitexine, l'apigénine, le kaempférol, la lutéoline et l'orientine. (6) Les cannaflavines A, B et C sont des flavonoïdes spécifiques du chanvre dont la A posséderait une activité anti inflammatoire trente fois plus puissante que celle de l'aspirine. La vitexine possède une activité antioxydante et l'isovitexine une activité antioxydante, anti-inflammatoire, anti cancéreuse, antidiabétique, neuroprotectrice et antinociceptive. L'apigénine et l'orientine possèdent une activité principalement anti inflammatoire contrairement au kaempférol et la lutéoline qui possèdent une activité principalement anti oxydante.

C. Acides aminés et oligo- éléments

La plante se compose également d'acides aminés essentiels (acides aminés qui ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme humain et doivent être apportés par l'alimentation). Nous retrouvons principalement le tryptophane, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la valine, la thréonine, la leucine et l'isoleucine. Les acides aminés sont les bases unitaires de la fabrication des protéines et jouent un rôle essentiel. Sont également retrouvés dans la plante des minéraux tels que le calcium, le phosphore, le magnésium, le zinc, le fer ou potassium ainsi que des vitamines notamment les vitamines A, D, E, B1, B6 ou B2. (7)

D. Les terpènes

Les terpènes, sont une famille de métabolites spécialisés retrouvés chez de nombreuses espèces. Parmi plus de trente milles composés, certaines molécules ont des propriétés odorantes et aromatiques et entrent dans la composition des huiles essentielles.

Dans les plants de cannabis, plus de deux cents terpènes ont été décelés, plus particulièrement présents dans les fleurs (tableau 2). Les phytocannabinoïdes n'ont ni goût ni odeur, ce sont donc les terpènes qui permettent de différencier les variétés de cannabis en fonction de leurs arômes et de leurs parfums. Les composés sont actifs à faible concentration et agissent sur une multitude de récepteurs du corps humain. Les plants de cannabis sont composés de cinq principaux terpènes. (Figure 3)

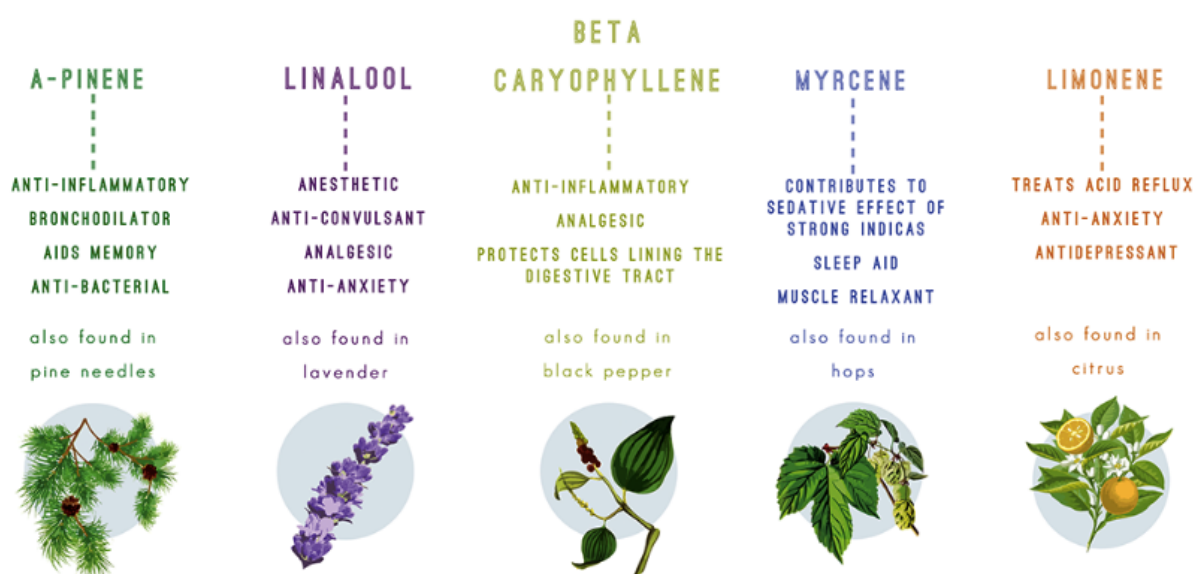


Figure 3 : Principaux terpènes de Cannabis sativa– terpènes et modulation des effets du cannabis

a. Le pinène

Le pinène présente deux formes, en fonction de l'isomère, le parfum diffère. En présence d' α -pinène, l'odeur sera proche de celle du pin et du romarin. D'autre part, s'il s'agit du β -pinène, le parfum sera semblable à celui du houblon ou du basilic. L'odeur familière des pins et des sapins, et plus particulièrement de leur résine, est due au pinène. Il est employé en tant qu'expectorant, bronchodilatateur, anti-inflammatoire et antiseptique local dans le domaine médical. Il est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique où il joue un rôle d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase. De cette manière, il prévient la dégradation des molécules de transfert d'information, ce qui entraîne une amélioration de la mémoire. (Figure 3)

b. Le limonène

Cette famille dégage une fragrance caractéristique d'agrumes. Le limonène est un agent antifongique, antibactérien et anti-cancéreux. En effet, il bloque la cascade du gène RAS⁹, qui encourage la prolifération tumorale, et assure également la protection contre le champignon *Aspergillus*.

La barrière hémato-encéphalique est rapidement traversée par le limonène, ce qui entraîne une augmentation de la pression sanguine systolique. On utilise fréquemment le limonène en spray pour traiter la dépression et l'anxiété. Cette famille possède également un intérêt dans la stimulation du système immunitaire. (Figure 3)

c. Le Myrcènes

Le myrcène est reconnaissable grâce à son odeur particulière ponctuée de notes épicées et d'agrumes rappelant le clou de girofle. Ce terpène possède une action analgésique médiée par la libération d'opioïdes endogènes dans le système nerveux, ainsi que des propriétés anti-inflammatoire et sédative. (8) (Figure 3)

d. Le bêta-caryophyllène

L'arôme du bêta caryophyllène peut rappeler une odeur de poivre et de girofle, avec des notes épicées et boisées. C'est l'un des terpènes les plus communs et les plus abondants dans le cannabis. L'intérêt du caryophyllène vient de la possibilité de ce terpène à interagir avec les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (RCB2) sans interagir avec le type 1 (RCB1). Par conséquent, il n'aura aucun effet psychoactif ni aucune sensation euphorique, mais offrira bien les bienfaits associés à l'activation de ces récepteurs, comme la réduction de l'inflammation. (9) (Figure 3)

C'est le seul des terpènes à pouvoir activer directement les RCB2 et a donc été étudié pour le traitement de nombreuses maladies. Plus de 500 publications scientifiques ont rapporté que son activité possédait des propriétés analgésiques très importantes, agissant en tant que protecteur pour plusieurs pathologies liées au système nerveux, notamment les douleurs.

e. Le linalol

Le linalol présente un parfum et une saveur florales. Il est associé par certains à l'arôme de la lavande, avec une note épicée. Les plantes riches en linalol sont couramment employées comme des produits sédatifs et tranquillisants afin de favoriser la détente. Le composé était réputé pour son effet bénéfique sur le sommeil et pour son effet anti-inflammatoire utilisé pour soulager la douleur. (Figure 3)

D'un point de vue pharmacologique, les flavonoïdes et les terpènes sont deux familles de composés actifs produisant des effets par eux-mêmes, mais agissent également en synergie avec les cannabinoïdes. Ensemble ils alimentent les effets holistiques des extraits de chanvre à spectre complet. Ce principe est connu sous le nom d'effet entourage.

⁹ Gène RAS : gène fortement incriminé dans la genèse de certain cancers

L'effet d'entourage est un mécanisme par lequel les cannabinoïdes et ses composés sont plus efficaces lorsqu'ils sont consommés ensemble car ils agissent en synergie. Plus la plante possédera de composés et plus l'interaction entre les composés sera puissante.

E. Phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des molécules ayant un cœur terpénique et sont stockés dans les trichomes des plants femelle de *Cannabis sativa*. Ils jouent un rôle de défense contre les agressions environnementales que subit la plante. Au niveau de leur structure chimique, les phytocannabinoïdes sont classés en deux catégories : les cannabinoïdes acides, possédant un groupement carboxylique et les cannabinoïdes neutres qui n'ont pas de groupement carboxyle. Ils sont synthétisés et accumulés dans la plante sous forme acide puis sont ensuite décarboxylés.

Leur biosynthèse débute par la conversion de l'acide olivétolique et du géranyl diphosphate en acide cannabigérolique (CBGA), le précurseur central des principaux phytocannabinoïdes. (Figure 4). Suite à l'action de cannabinoïde synthases, le CBGA génère le CBDA, le CBCA et le Δ -9-THCA qui seront ensuite décarboxylés pour former les formes neutres correspondantes.

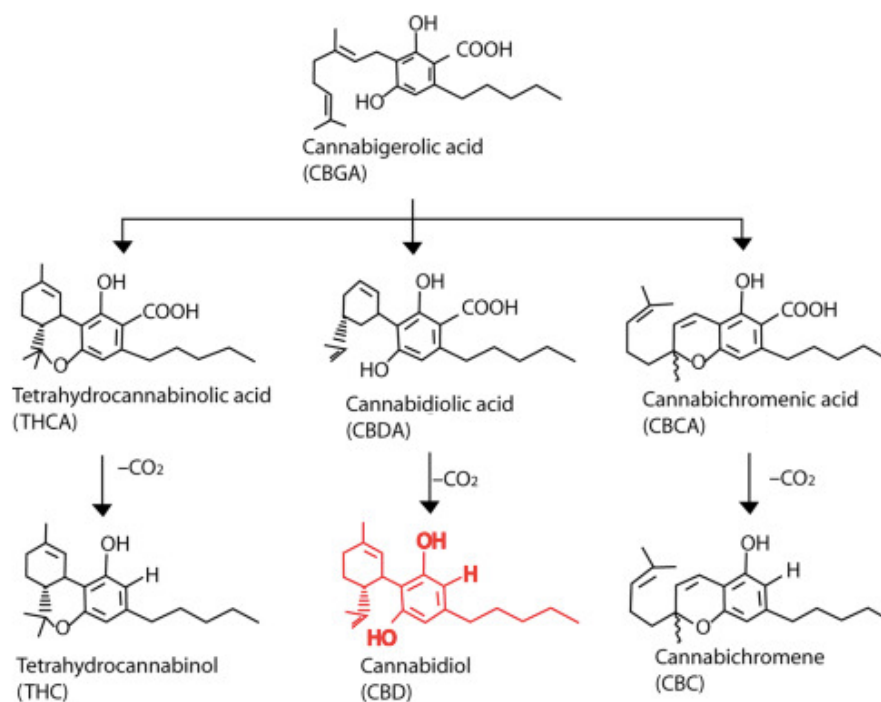


Figure 4 : Biosynthèse des principaux cannabinoïdes. (10)
 THCA, CBDA, CBCA sont les formes acides respectives de THC, CBD et CBC

Si *Cannabis sativa* produit plus de cent phytocannabinoïdes, une grande majorité de ces éléments sont détectables à de très faible concentration rendant leur intérêt négligeable. Parmi eux, le THC et le CBD sont les plus abondants et les plus étudiés.

a. Le THC

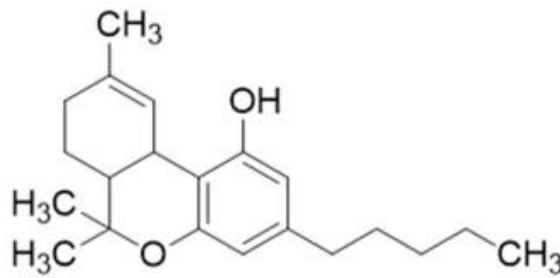


Figure 5 : Structure chimique du THC (11)

Le THC (Figure 5) est la molécule principale responsable de l'effet psychoactif du cannabis, via son action sur le récepteur CB1. De plus, le THC interagit avec les récepteurs de type TRP (transient potential receptor), GPCR (orphan G protein-coupled receptor) et PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) (12).

Toutefois, les études expérimentales montrent que jusqu'à, la moitié des individus en bonne santé consommant du THC présente des symptômes psychiatriques aigus et des troubles cognitifs transitoires dose-dépendants, incluant les troubles de la mémoire et de la concentration. L'utilisation du THC en tant que médicament est donc soumise à des restrictions sévères.

b. Le CBD

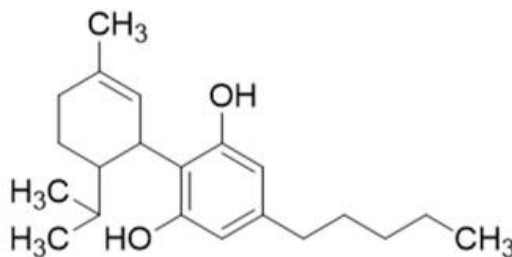


Figure 6 : Structure chimique du CBD (11)

Le CBD (Figure 6), très abondant dans la plante, ne possède pas d'effets psychoactifs comme le THC. Il n'endommagerait donc pas le système nerveux et même au contraire, pourrait le protéger des effets du THC ou d'autres facteurs. Le CBD peut moduler un grand nombre de cibles pharmacologiques qui seront détaillées un peu plus tard dans ce manuscrit.

III. EXTRACTION DU CBD

Actuellement, le CBD est utilisé en officine sous différentes formes et notamment sous forme d'huile. Le passage de la plante à cette forme nécessite plusieurs étapes. Les procédés d'extraction sont divers et nombreux (extraction à base d'huile, de solvant etc.) et possèdent des avantages ainsi que des inconvénients. Cependant un procédé se démarque des autres : l'extraction au CO2 supercritique.

Cette approche date des années 70, afin de proposer une alternative aux solvants utilisés précédemment. La méthode d'extraction au CO₂ supercritique reste la méthode la plus efficace et la plus respectueuse de la plante et de l'environnement. L'avantage de cette extraction elle qu'elle permet la conservation des molécules de cannabinoïdes en jouant sur des variations de température et de pression. Ce procédé d'extraction est le plus efficace et permet d'avoir un produit de haute qualité avec une pureté inégalée.

L'extraction du CBD au CO₂ peut se faire de deux façons, soit une extraction avec état supercritique, soit une extraction avec état sous critique. Nous détaillerons ici la méthode au CO₂ supercritique.

Selon des conditions de température et de pression le dioxyde de carbone (CO₂) possède plusieurs états :

- À température et niveau de pression « standards » le CO₂ est un gaz.
- A une unité de pression de 60.4 PSI le CO₂ est liquide
- A une pression standard et une température de -78°C le CO₂ devient solide

Lorsque ce gaz est chauffé à une température supérieure à 31,10 °C soit environ 300 kelvin (température critique) et qu'il est soumis à une pression de 73 bar (pression critique) il combine les propriétés du gaz et du liquide. Il devient alors un fluide supercritique. Pour le dioxyde de carbone, l'état supercritique est donc caractérisé par une pression de 73 bars et une température de 31,1°C. (Figure 7)

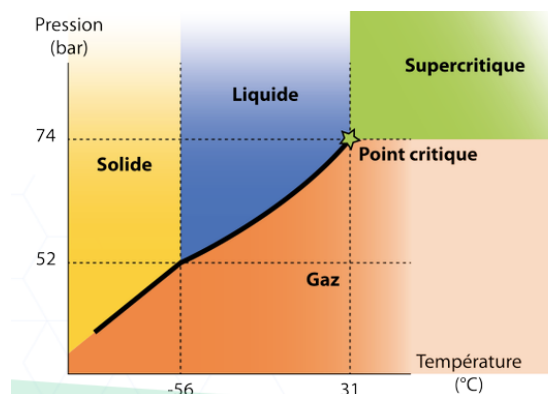


Figure 7 : Diagramme de phase du CO₂ (13)

Lorsqu'il est supercritique, les caractéristiques du solvant se modifient afin de rassembler les bénéfices des phases gazeuse et liquide. L'avantage que procure l'utilisation de l'état supercritique est qu'il permet un transfert de masse plus rapide ce qui participe à une dissolution efficace des substances. Pour commencer les cannabinoïdes doivent passer l'étape de décarboxylation comme vu précédemment pour passer de l'état inactif (CBDA) à l'état actif (CBD). Le matériel végétal doit être débarrassé de l'humidité afin d'éviter la formation d'acide carbonique, qui se forme au contact du CO₂ et de l'eau.

Nous pouvons décomposer les différentes étapes de l'extraction du CBD à partir du chanvre. Premièrement, les feuilles de chanvre sont déposées dans un autoclave relié à une cuve contenant du CO₂ liquide. Le CO₂ sera porté à la température et pression critique et entrera ensuite en contact avec le matériel végétal à l'état supercritique.

Le dioxyde de carbone commence alors à dissoudre les cannabinoïdes, les terpènes et les composants de la matière végétale (Figure 8)

Par la suite le CO₂ supercritique transporte les particules d'huile de cannabis à travers une valve de relâchement de pression vers un séparateur. Dans ce même séparateur, la pression est plus faible. On observe alors que le CO₂ et l'huile de cannabis se séparent. Le CO₂ sous forme de gaz va alors remonter vers le réservoir prévu à cet effet ou il peut ensuite être réutilisé car il sera retourné à l'état liquide. (Figure 8)

L'huile de cannabis, les cires et les résines descendent ensuite dans le séparateur où elles tombent dans un récipient de collecte. Cette substance est ensuite convertie en différents produits, comme l'huile de cannabis, qui contient une grande quantité de CBD, exempte de tout solvant. De manière générale, le circuit d'extraction au CO₂ supercritique est un circuit fermé.

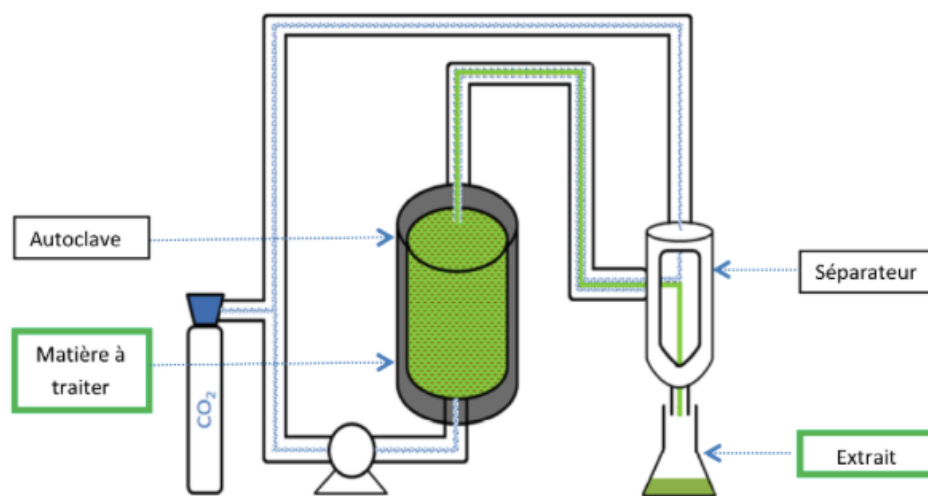


Figure 8 : Schéma explicatif du protocole d'extraction au CO₂ (13)

Mais souvent ce n'est pas la fin car après cette extraction, on procède souvent à une deuxième extraction au moyen d'autres solvants comme les alcools : "le winterizing" qui signifie l'hivernage. (Figure 9) L'hivernage est le processus consistant à éliminer les composés comme les graisses, les lipides, les cires et la chlorophylle. Ce processus consiste à diluer une substance non polaire (notre huile) dans un solvant polaire comme l'éthanol à des températures inférieures à zéro. Cette étape constitue un mélange appelé miscella, qui doit être maintenu à ces températures inférieures à zéro afin que les composés à éliminer puissent coaguler et être filtrés. En dernier lieu l'éthanol est évaporé sous vide.(14)



Figure 9 : Schéma du procédé d'hivernage

En résumé, l'utilisation du processus d'extraction au CO₂ supercritique permet d'obtenir un extrait de CBD stérile avec un rendement de pureté satisfaisant et respectueux de l'environnement. En revanche cette méthode est onéreuse et nécessite d'avoir certaines connaissances.

IV. LE CBD DE SYNTHÈSE

Une molécule synthétique à la différence d'une molécule artificielle, est une molécule créée en laboratoire mais qui existe à l'état naturel. Un CBD de synthèse est un CBD qui a été créé en laboratoire, les cannabinoïdes ont été synthétisés et ne proviennent pas de la plante. Certains cannabinoïdes de synthèse ont été développés comme agents thérapeutiques comme le Marinol (THC de synthèse) ou l'Épidyolex (CBD de synthèse). Epidyolex est indiqué, en association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus et dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus. (15)

Cannabis sativa est donc une plante connue et utilisée depuis de nombreuses années pour ces propriétés entre-autre médicales. A la suite des découvertes sur ces nombreux composants, les scientifiques ont cherché à comprendre comment les actifs pouvaient interagir avec nos récepteurs.

CHAPITRE 2: LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET SES ACTEURS

Le système endocannabinoïde (SEC) est un système de régulation très complexe de l'organisme. Le SEC a été défini comme un ensemble de différents récepteurs appelés CB1 et CB2, de ligands et d'enzymes. (Figure 10)

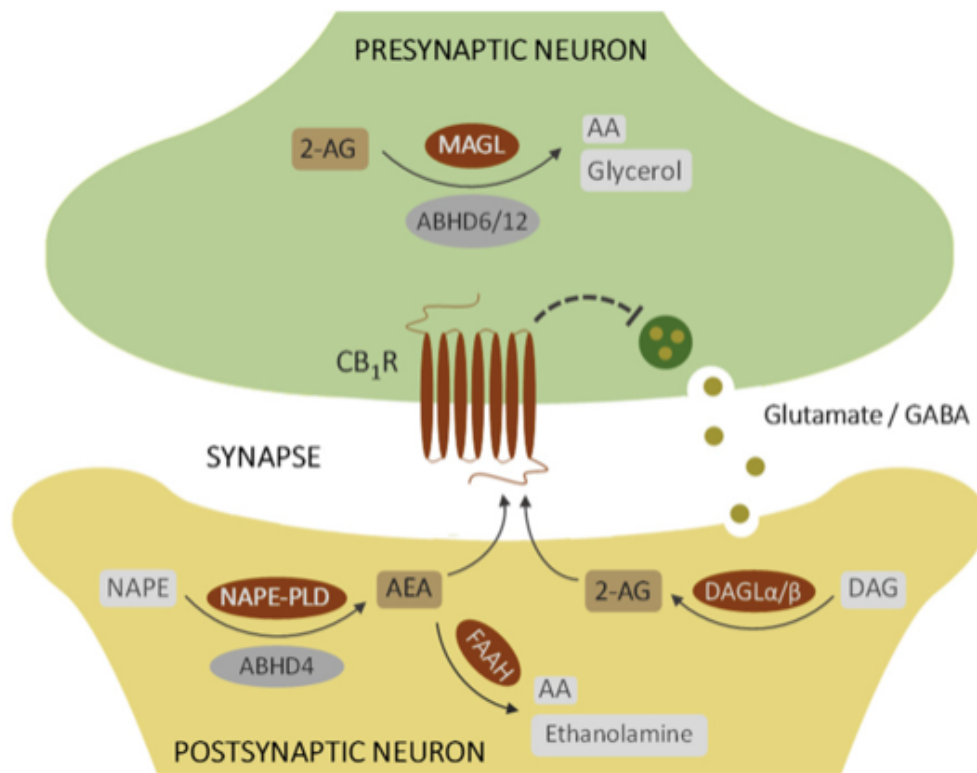


Figure 10 : Schéma représentant les principaux éléments du système endocannabinoïde dans le cerveau. La fonction synaptique des endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) et des protéines impliquées dans leur signalisation (CB₁R), leur synthèse (NAPE-PLD, DAGLα/β, ABHD4) et leur dégradation (FAAH, MAGL, ABHD6, ABHD12) (16)

I. LES ENDOCANNABINOÏDES, DES LIGANDS ENDOGÈNES

Le corps humain possède la capacité de fabriquer et dégrader les endocannabinoïdes, des ligands dits endogènes. Ces molécules endogènes sont synthétisées dans les neurones et les astrocytes « à la demande », après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires.

Du fait de leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques, et diffusent librement après leur production. Ils sont capables de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur. (17) Bien que plusieurs endocannabinoïdes fassent partie du SEC, les deux principaux fabriqués par nos cellules sont l'anandamide (AEA), découvert en 1992 et le 2-arachidonylglycerol (2-AG) (figure 11), découvert en 1995.

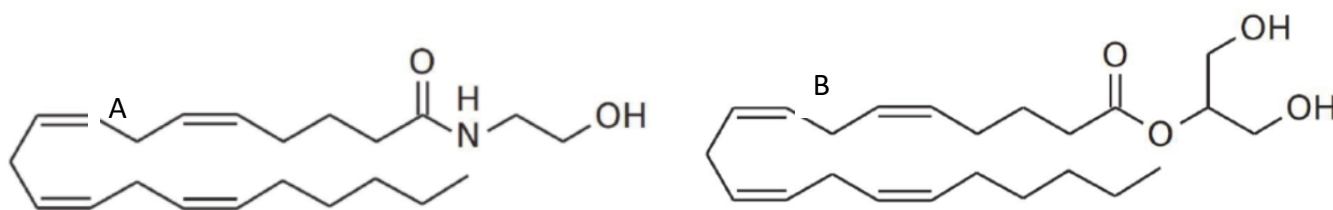


Figure 11 : Structure chimique de l'AEA (A) et structure chimique du 2-AG (B) (18)

1. Anandamide

L'anandamide est principalement synthétisée à partir de son précurseur membranaire, la N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine (NAPE) qui est clivée par une phospholipase D (NAPE-PLD) (figure 12). Sa diffusion hors des cellules se fait de manière passive à travers la bicouche lipidique de la membrane cellulaire ou de manière active via le transporteur Endocannabinoid Membranal Transporter (EMT). (19) L'AEA est synthétisée dans certaines zones du cerveau impliquées dans la gestion de la mémoire, la motivation, du contrôle des mouvements mais joue aussi un rôle dans la douleur, l'appétit ou la fertilité. L'AEA possède une affinité moindre pour le CB1 et très faible pour le CB2, ce qui expliquerait que l'AEA puisse activer d'autres récepteurs. L'AEA est donc un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 et est rapidement dégradée par la Fatty acid amine hydrolase (FAAH) qui l'hydrolyse en éthanolamine et en acide arachidonique (19).

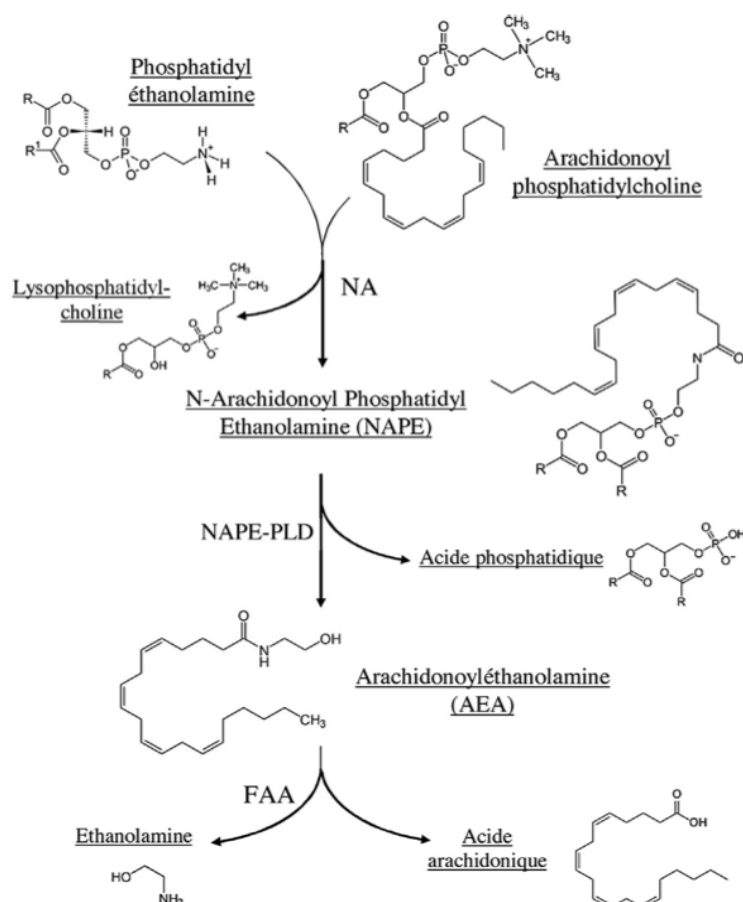


Figure 12 : Métabolisme de l'anandamide (20)

2. 2-AG

La principale voie de biosynthèse du 2-AG implique l'hydrolyse du phosphatidylinositol par la phospholipase C (PLC), produisant du 1,2-diacylglycérol (DAG), qui est ensuite transformé en 2-AG (figure 13). Le 2-AG est l'endocannabinoïde le plus abondant du corps humain, et, à l'instar de l'anandamide, on suppose qu'il joue un rôle important dans la régulation de l'appétit, dans les fonctions du système immunitaire et dans la gestion de la douleur. La dégradation par hydrolyse du 2-AG en acide gras et glycérol est principalement due à trois enzymes : la monoacylglycérol lipase et les lipases ABDH6 et 12. (19)

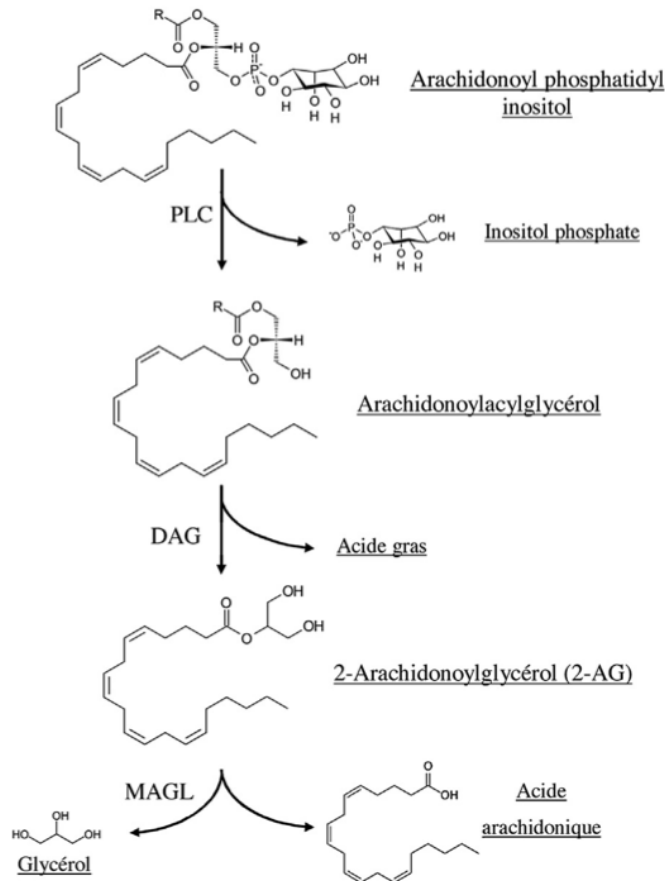


Figure 13 : Métabolisme du 2-AG (20)

II. BIOSYNTHESE DES ENDOCANNABINOIDES

La biosynthèse des neurotransmetteurs dits « classiques » tels que la dopamine, l'acétylcholine, la noradrénaline le GABA etc. s'effectue du neurone pré-synaptique vers le neurone post-synaptique. Ces derniers sont synthétisés dans le corps cellulaire des neurones, sont internalisés dans des vésicules synaptiques et transportés vers des terminaux axonaux pour y être stockés en attendant leur libération lors de la propagation d'un potentiel d'action. L'arrivée du potentiel d'action en pré-synaptique permet l'ouverture des canaux calciques. L'entrée de calcium induit une dépolarisation qui permet l'avancée des vésicules pré-synaptiques (renfermant les neurotransmetteurs) vers la membrane en vue de l'exocytose. Les neurotransmetteurs seront ainsi libérés dans la fente synaptique pour se lier à leur récepteurs en post-synaptique.(27)

A l'instar des neurotransmetteurs classiques, les endocannabinoïdes sont synthétisés de manière rétrograde, c'est-à-dire du neurone post-synaptique vers le neurone pré-synaptique. De plus, la structure lipidique des endocannabinoïdes induit qu'ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques mais produits à la demande directement par hydrolyse des lipides de la membrane. Leur synthèse est induite par une stimulation du neurone post synaptique à la suite d'une augmentation du calcium intracellulaire. (27). Cette augmentation induit la synthèse de l'AEA et du 2-AG qui seront libérés dans la fente synaptique pour agir au niveau de leur récepteurs cibles (CB1 et CB2) en pré-synaptique. (Figure 10) (16) La signalisation rétrograde des endocannabinoïdes est ensuite rapidement terminée par les enzymes dégradantes.

III. RECEPTEURS AUX ENDOCANNABINOIDES

Les endocannabinoïdes agissent sur deux récepteurs présents dans le corps : CB1 et CB2

Les récepteurs cannabinoïdes sont membres de la famille des récepteurs couplés aux protéines de classe A (RCPG) et possèdent environ 44 % de similitude des acides aminés. Les deux récepteurs partagent une caractéristique commune des GPCR de classe A. En effet on retrouve un domaine amino-terminal extracellulaire glycosylé (N-term) et un domaine carboxy-terminal intracellulaire (terme C). Ces deux extrémités sont reliées par sept domaines transmembranaires (TM1 ... TM7), trois boucles extracellulaires (ECL1, ECL2 et ECL3) et trois boucles intracellulaires (ICL1, ICL2 et ICL3) (Figure 14). (21) La troisième boucle intracellulaire, de même que la séquence C-terminale, sont les sites impliqués dans les interactions avec les protéines G.

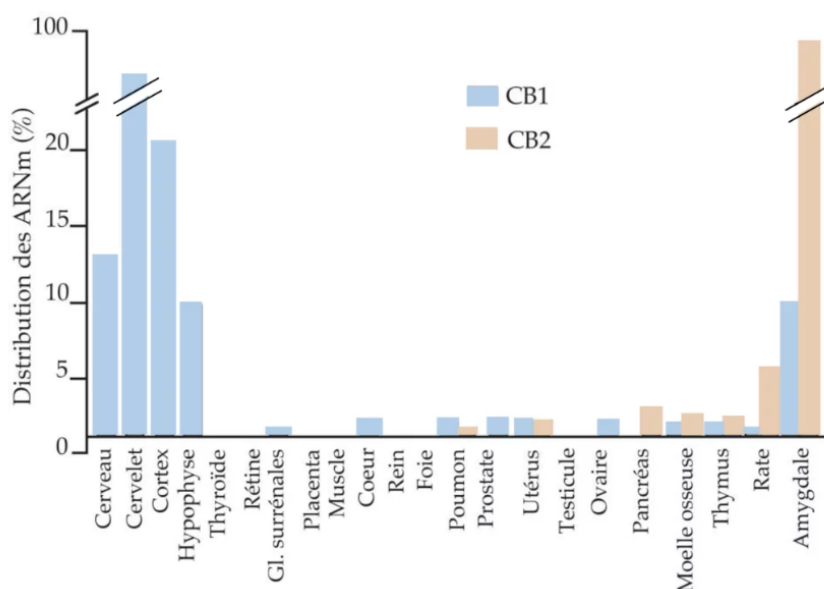


Figure 14 : Localisations principales des récepteurs CB1 et CB2 – Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes (22)

Les récepteurs CB1 et CB2 montrent des similitudes au niveau de leurs structures et de leurs voies de transduction, comme l'inhibition de l'adénylate cyclase et la stimulation d'une protéine kinase. Le récepteur CB1 agit aussi sur les canaux ioniques ce qui n'est toutefois pas le cas du récepteur CB2. (22)

1. Récepteur CB1

A. Généralités

Le récepteur CB1 a été identifié en 1990 à partir du cerveau de rat (Matsuda et coll., 1990), c'est un récepteur dit ubiquitaire qui est majoritairement exprimé dans le système nerveux central et périphérique (Figure 15). Les récepteurs CB1 se trouvent à des niveaux significativement plus élevés sur les neurones GABAergiques que sur les neurones glutamatergiques dans diverses régions du cerveau (Katona et al., 2001 ; Katona et al., 1999 ; Puighermanal et al., 2009). Les récepteurs CB1 sont également présents sur les astrocytes, où ils sont exprimés à des niveaux beaucoup plus faibles que sur les neurones ; mais où il a été démontré qu'ils modulent la transmission synaptique et la plasticité (Han et al., 2012)(23)

B. Signalisation

Une fois les endocannabinoïdes fixés sur leurs récepteurs cibles, ces derniers s'activent et exercent une action sur trois voies majeures. Le principal effet physiologique de l'activation du RCB1 dans le système nerveux central est de moduler la communication synaptique entre les neurones. Cela se produit principalement via la régulation pré-synaptique de la libération des neurotransmetteurs (Freund et al., 2003). Le récepteur CB1 est généralement couplé aux protéines G_i , ce qui entraîne une diminution de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et une inhibition des canaux Ca^{2+} de type N et P/Q, ce qui entraîne une diminution de l'afflux de Ca^{2+} lors de la stimulation.

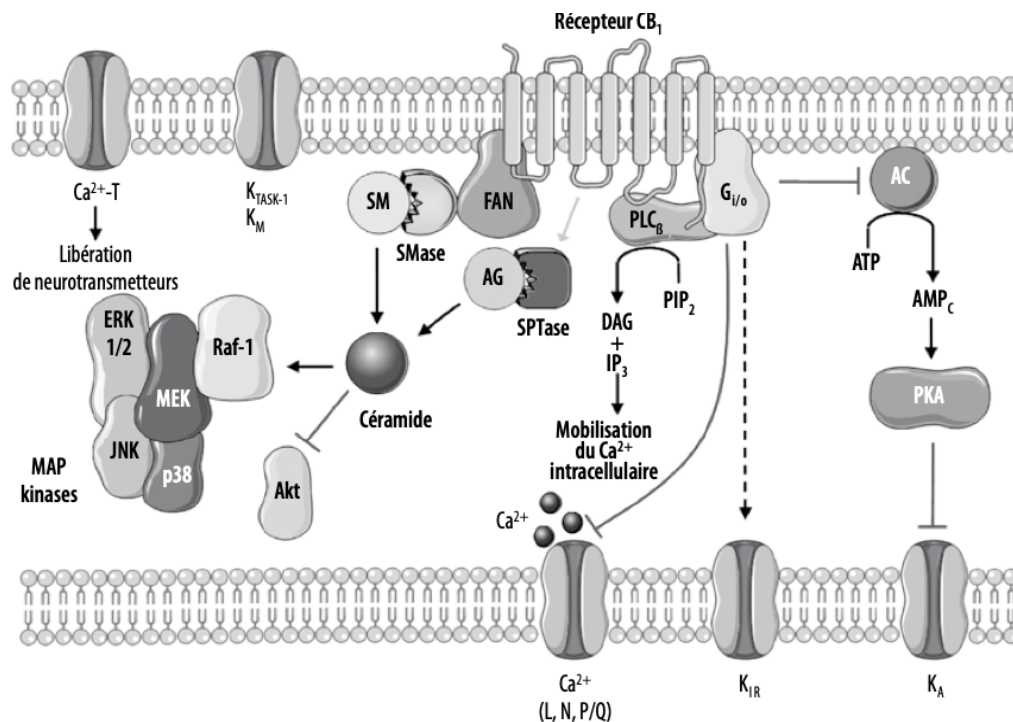


Figure 15 : Principales voies de transduction liées au récepteur CB1 (19) - AC (adénylate cyclase) – AMPc (adénosine monophosphate cyclique) – ATP (adénosine triphosphate) – DAG (1,2-diacylglycérol) – ERK (extracellular signal regulated kinase) – FAN (factor associated with neutral sphingomyelinase activation) – PKA (protéine kinase A) – PLC (phospholipase C)

a. Voie de l'adénylate cyclase : CB1 principalement

L'adénylate cyclase (AC) est une enzyme qui synthétise l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). L'AMPc fonctionne comme un second messenger pour relayer les signaux extracellulaires aux effecteurs intracellulaires, en particulier à la protéine kinase A. (Figure 16) La fixation d'un agoniste au niveau du récepteur CB1 va entraîner la dissociation de la sous-unité α_i de la protéine G. Cette dissociation va entraîner une cascade de réaction, notamment l'inhibition de l'AC ce qui entraînera une diminution de l'accumulation de l'AMPc. In fine, les protéines kinases A (qui sont AMPc dépendantes) ne pourront pas s'activer et exercer leurs rôles. Les protéines kinases représentent l'une des plus grandes super familles de protéines encodées par le génome humain. Elles agissent à la manière d'interrupteurs moléculaires qui permettent d'activer ou de désactiver la majorité des processus biologiques. Ainsi, les protéines kinases jouent un rôle critique pour la survie et la régularisation cellulaire.

b. Voie des canaux ioniques : CB1

Comme vu précédemment le récepteur CB1 régule de manière négative l'activation des protéines kinases de type A. Ces dernières régulent à leur tour la phosphorylation des canaux potassiques, ainsi si les PKA ne peuvent plus fonctionner, les courants potassiques seront inhibés. (Figure 16)

Au sein des neurones, le récepteur CB1 peut également jouer un rôle dans la mobilisation du calcium intra cellulaire. La libération des protéines Go et Gi aboutit à la fermeture des canaux calciques interrompant ainsi l'exocytose des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés (glutamate, GABA, noradrénaline...) au niveau des terminaisons neuronales. (29)

2. Récepteur CB2

A. Généralités

Les récepteurs CB2 ont été identifiés en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60. On retrouve principalement le récepteur CB2 dans le système immunitaire au niveau des amygdales, des ostéoblastes et des ostéoclastes (Figure 15). (22) Malgré le fait que les premiers rapports n'aient pas mis en évidence l'ARNm ou le CB2R dans un cerveau sain (Brown et al. 2002, Griffin et al. 1999) d'autres conclusions montrent que le CB2R est effectivement présent dans le cerveau en bonne santé. Enfin des études plus récentes suggèrent bien que le récepteur CB2 est régulé à la hausse en réponse à l'activation et à l'inflammation des cellules immunitaires (Klein, 2005;Stella, 2010). Bien que ce récepteur soit plus présent en périphérie, il est également surexprimé dans les neurones et les cellules gliales lors d'une inflammation induite par les maladies neurodégénératives chroniques. L'activation RCB2 régule à la baisse l'expression génique des médiateurs inflammatoires via la signalisation PI3K.

B. Signalisation

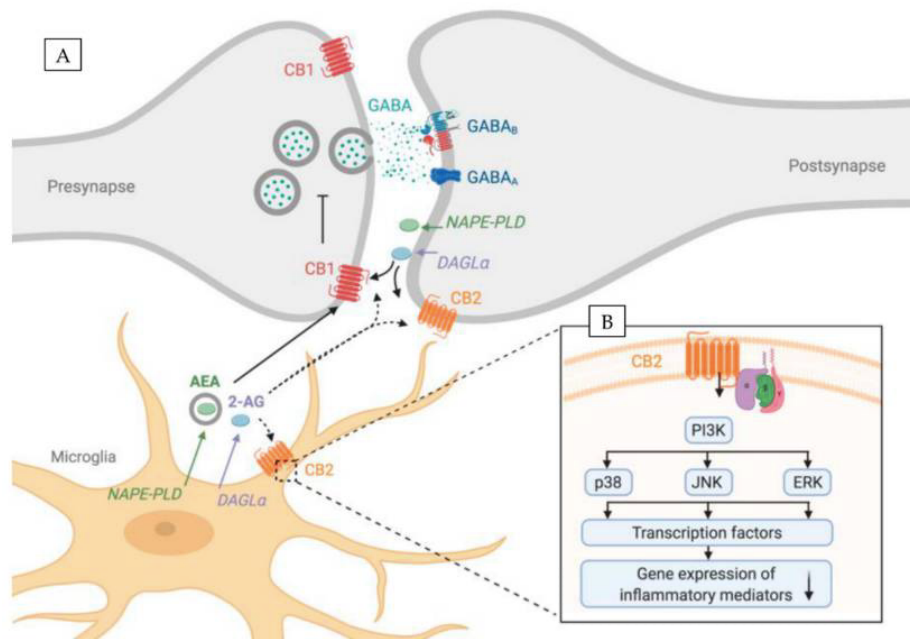


Figure 16 : Voies intracellulaires du CB2R dans les microglies et régulation de l'expression des médiateurs inflammatoires. (30)

Semblable à CB1, CB2 est un récepteur couplé à la protéine G couplé par $G_{i/o}$ et, en tant que tel, inhibe l'adénylate cyclase. En outre, il peut également favoriser l'activation du MAPK, PI3K, la production de céramide et la transcription des gènes. (Figure 17) Les voies de signalisation MAPK sont composées d'une succession de protéines kinases pouvant relayer des signaux extracellulaires aux différentes cibles intracellulaires localisées dans la membrane plasmique, le cytoplasme, le cytosquelette ou le noyau. L'action des endocannabinoïdes sur la voie des MAP kinases constitue un champ de recherche extrêmement prometteur au niveau thérapeutique car cette voie intervient dans le devenir de la cellule (processus de différenciation morphologique et de survie neuronale) (17) Le SEC est donc un système composé de différents acteurs permettant aux molécules de *Cannabis sativa* d'interagir avec le corps humain et de produire un effet. Son spectre d'action étant large il a permis aux chercheurs de pouvoir l'étudier dans de nombreuses pathologies.

IV. LES ENZYMES

Bien que l'AEA et le 2-AG contiennent de l'acide arachidonique, leurs voies de dégradation sont différentes et médiées par des enzymes distinctes. Suite à leur synthèse, ils sont ensuite dégradés par leur enzymes.

1. FAAH

L'activité biologique de l'AEA prend fin par son absorption cellulaire par un transporteur suivi d'une dégradation enzymatique. L'enzyme en cause a été identifiée comme la protéine membranaire intégrale de l'acide gras amide hydrolase. (24) La FAAH dégrade l'AEA en éthanolamine et en acide arachidonique. (Figure 12)

2. MAGL

Le 2-AG est synthétisé dans le neurone postsynaptique par DAGL. À la suite de sa synthèse, il diffuse dans la fente synaptique et active les récepteurs CB1. La signalisation du 2-AG prend fin par l'action de la MonoAcylGlycérol Lipase, une enzyme qui entraîne la dégradation du 2-AG en glycérol et acide arachidonique. (25) (Figure 13)

Le SEC joue un rôle important dans la neuroprotection comme l'ont montré diverses études. Les endocannabinoïdes sont capables de protéger les neurones contre diverses agressions, comme un épisode excito-toxique (excès de libération de glutamate), un traumatisme ou une ischémie. Les mécanismes précisément impliqués restent encore mal connus, mais il est généralement accepté que les effets neuroprotecteurs sont liés à une augmentation du tonus GABAergique, une diminution de l'activité glutamergique ainsi qu'à une inhibition de la production de monoxyde d'azote et de TNF- alpha. (26)

Les études sur des modèles murins de douleur arthritique se sont également révélées très prometteuses. Dans un modèle animal, il a été démontré que les cannabinoïdes inhibent la nociception neuropathique causée par des lésions nerveuses traumatiques (Rahn E.J., Hohmann A.G. Les cannabinoïdes comme pharmacothérapies pour la douleur neuropathique 2009)(27)

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR ET DE L'EPILEPSIE

I. LA DOULEUR

1. Définition

L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ». (31) La douleur est donc une expérience liée à un message, un stimulus nociceptif transmis par le système nerveux. C'est une information permettant à la conscience de faire l'expérience de l'état de son corps pour pouvoir y répondre et n'est donc pas présente uniquement pour faire mal. Les différents types de douleurs se distinguent d'une part en fonction de leur durée (douleur aiguë et chronique) et d'autre part en fonction de leur physiopathologie (douleur nociceptive, neuropathique...).

2. Différents types de douleur

La douleur aiguë peut s'apparenter à un signal d'alarme utile pour déclencher une réponse appropriée. Elle est de courte durée puisque physiologiquement elle disparaît en quelques heures ou quelques semaines. La douleur est due à une cause précise connue ou non et disparaît dès lors qu'on supprime cette cause. Elle dépend de nocicepteurs¹⁰ essentiellement mécaniques ou thermiques. (32) C'est une douleur ressentie en moins de 0.1 seconde après la stimulation. Les fibres permettant le cheminement du potentiel d'action sont les fibres A delta. Ce sont des fibres de petit diamètre, myélinisées, pour lesquelles la vitesse de propagation des potentiels d'action est d'environ 12 à 30 mètres par seconde. (33) À la suite de cela, la douleur s'atténue et disparaît dès que le stimulus disparaît.

La douleur chronique (aussi appelée douleur tardive ou sourde), correspond cliniquement à l'installation durable ou à la récurrence de la douleur depuis plus de trois mois. (34) Elle fait intervenir des nocicepteurs mécaniques, thermiques et chimiques. Les douleurs chroniques ne sont plus considérées comme une alarme. D'un point de vue physiologique la douleur chronique s'installe en quelques minutes. Les douleurs chroniques ont des conséquences sur la qualité de vie : perte d'autonomie, handicap, isolement, dépression... (35) Cette douleur est véhiculée par des fibres de type C. Ce sont des fibres de petit diamètre, non myélinisées dont la propagation est d'en moyenne 1 mètre par seconde. (33)

L'IASP divise la douleur en trois groupes : nociplastique, neuropathique et nociceptive. L'objectif de ces catégories est de fournir des renseignements sur les mécanismes à l'origine de la douleur, qui servent de cibles aux traitements médicamenteux ou non.

La douleur nociplastique est due à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur. Ces douleurs sont difficiles à diagnostiquer car les examens cliniques ne révèlent pas de lésions.

¹⁰ Nocicepteurs : récepteurs à la douleur

La douleur neuropathique a été décrite par l'IASP en tant que « douleur survenant comme une conséquence directe d'une lésion ou de maladies affectant le système somatosensoriel » (36). Cette douleur émane d'une lésion ou d'une anomalie du système nerveux, plus que d'une excitation des récepteurs de la douleur. Le diagnostic est posé par une évaluation clinique et identifié par les symptômes caractéristiques. Le traitement fait intervenir préférentiellement des antalgiques adjuvants (anti-dépresseurs, antiépileptiques) plutôt que sur les antalgiques opiacés ainsi que des traitements non médicamenteux comme la kinésithérapie. (37)

On associe une douleur chronique nociceptive à la stimulation d'une zone spécifique du corps. Cette stimulation peut-être soit mécanique (déclenchée par un mouvement), soit inflammatoire. La stimulation à l'origine de la douleur est captée par des récepteurs appelés récepteurs nociceptifs. Ce type de douleur, qui est lancinante le plus souvent, répond aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux opioïdes. C'est sur cette douleur que nous allons nous concentrer dans cette thèse, afin de comprendre le rôle du CBD dans la composante inflammatoire.

3. Physiopathologie de la douleur nociceptive

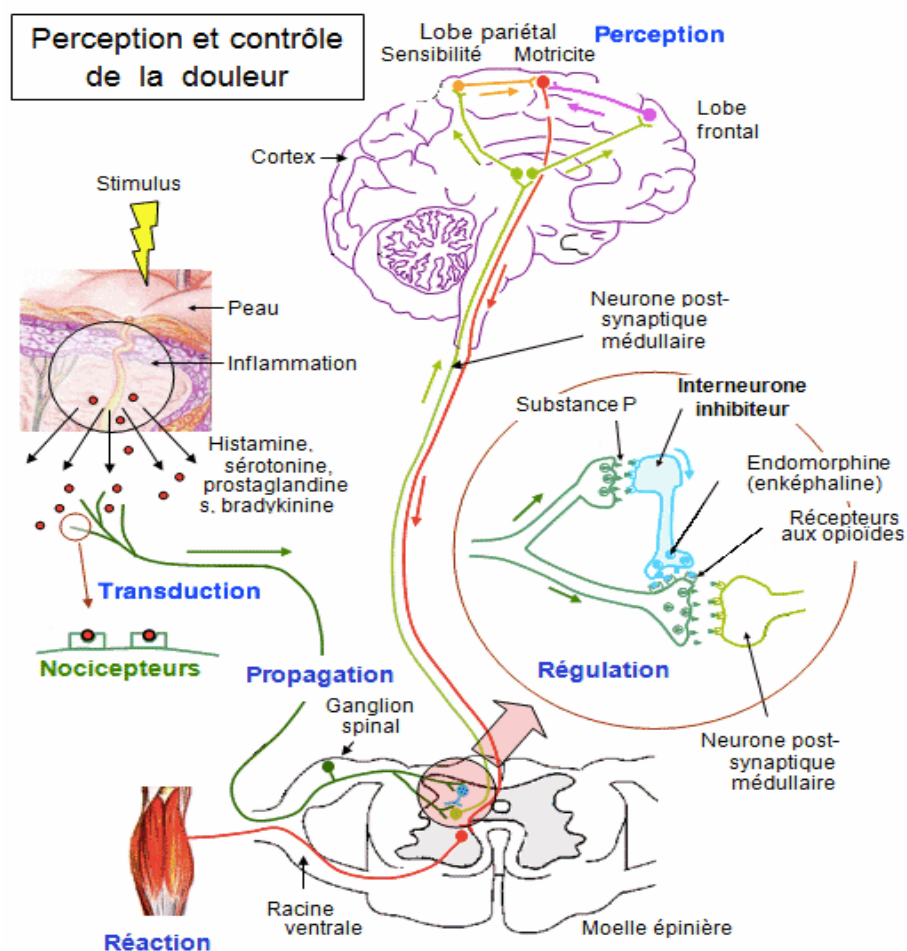


Figure 17 : Trajet de la douleur nociceptive (38)

Les informations nociceptives de la douleur sont générées en périphérie par une lésion déclenchant une réaction inflammatoire. Celle-ci sera à l'origine de la libération de nombreuses substances chimiques comme la bradykinine ou l'histamine. La fibre nerveuse afférente primaire (axone du neurone sensoriel primaire) détecte les stimuli environnementaux et traduit cette information en courant électrique. (39) Elle générera et véhiculera l'information sensorielle au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (CDME) où se trouve son corps cellulaire. (40) (Figure 18)

Dans la CDME, le neurone de premier ordre se divise et fait synapse avec le neurone post-synaptique médullaire et un interneurone inhibiteur à enképhaline qui aura pour rôle de réguler le message douloureux. Le neurone post synaptique reçoit ensuite les informations et véhicule le message aux différents noyaux relais du cerveau. Une fois intégré, l'influx nerveux quitte le cerveau par une voie motrice descendante, parcourt la moelle épinière en passant par la racine ventrale et provoque une réaction.

L'intégration de l'information douloureuse se fait donc en trois étapes. (Figure 18)

- La première est l'acheminement de l'information vers la corne postérieure de la moelle épinière
- La deuxième est l'acheminement de l'information de la moelle vers le thalamus
- La troisième est l'acheminement de l'information du thalamus vers le cerveau

4. Modulation de la douleur nociceptive

L'intensité de la douleur peut être régulée à l'aide de différents mécanismes situés dans le système nerveux. Quand l'influx nerveux progresse, son intensité peut augmenter ou diminuer.

A. Contrôle segmentaire

La CDME n'est pas qu'un simple relais de transmission de l'information douloureuse entre les fibres sensorielles périphériques et les structures supra-spinales. En effet, en 1965, le psychologue Ronald Melzack et le physiologiste Patrick David Wall ont élaboré la « théorie du Portillon », appelée en anglais « Gate control ». Cette théorie nous indique que deux récepteurs somatiques influencent le système nerveux central (SNC). D'une part, on retrouve les nocicepteurs qui détectent les informations dites « nocives » qui ont le potentiel d'endommager nos tissus. Ces informations sont véhiculées par des fibres de petit diamètre (A delta et C). D'autre part, on retrouve les mécanorécepteurs, activés par la déformation physique des tissus qui transmettent l'information mécano-réceptive par des fibres de grand diamètre (A alpha et A bêta). (41)

De plus, il existe un équilibre entre ces deux afférences somatiques, où l'afférent le plus dominant peut déterminer l'état fonctionnel du SNC. Enfin les fibres de grand diamètre grâce à leur vitesse plus rapide inhibent les fibres de petit diamètre ce qui permet une fermeture « du portillon » à la nociception. En revanche dans un état de stress chimique par exemple, le portillon s'ouvre ce qui entraîne un état nociceptif et donc la perception de la douleur. (42)

Cette théorie du « gate control » repose donc sur l'équilibre entre deux types d'activités exercées sur les neurones nociceptifs non spécifiques :

- Les unes sont activatrices véhiculées par les fibres nociceptives de petit diamètre.
- Les autres sont excitatrices (stimulent un interneurone inhibiteur à enképhaline) véhiculées par les fibres non nociceptives de la sensibilité tactile légère de gros diamètre.

La douleur n'est ressentie que lorsque la balance penche en faveur des activités activatrices.

B. Contrôle inhibiteur descendant (CID)

Les CID sont issus de structures du tronc cérébral dont l'origine est la substance grise périaqueducule (SGPA) mésencéphalique. La stimulation de ces neurones et de ceux des structures en aval sérotoninergiques (noyaux du Raphé Magnus, noyaux paraventriculaire et gigantocellulaire) est à l'origine d'effets analgésiques résultant de la mise en jeu de voies descendantes exerçant un contrôle inhibiteur sur les neurones nociceptifs non spécifiques de la CDME, bloquant la transmission des messages nociceptifs. Associés aux contrôles inhibiteurs sérotoninergiques on retrouve des contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques (locus coeruleus et du locus subcoeruleus), qui fonctionnent sur le même modèle. Ces contrôles permettent en partie d'expliquer l'utilisation de molécules ayant une action centrale à la fois sérotoninergique et noradrénergique, comme certains antidépresseurs, pour obtenir des effets analgésiques dans la douleur chronique neuropathique.

II. L'EPILEPSIE

1. Définition

L'épilepsie est l'un des troubles neurologiques les plus courants. C'est une maladie chronique qui se caractérise par la répétition spontanée de crises imprévisibles, soudaines, souvent très brèves qui prennent des formes diverses, c'est la raison pour laquelle il faut parler « des » épilepsies. On retrouve notamment la présence d'une prédisposition cérébrale à générer ces crises d'épilepsie et des conséquences associées variables survenant au cours de l'évolution de la maladie. On estime que 600 000 personnes souffrent d'épilepsie en France dont près de la moitié d'entre elles sont âgées de moins de 20 ans. (43)

Les crises épileptiques résultent d'une activité anormale, excessive et non maîtrisée d'un ensemble de neurones plus ou moins important. Les symptômes, en fonction de la zone du cerveau touchée par la décharge épileptique, peuvent inclure des pertes de connaissance soudaines, des problèmes de langage, de vision ou d'audition, des mouvements anormaux, voire d'autres manifestations.

Il y a donc de nombreuses affections épileptiques de différentes gravités et classées en fonction de :

- L'âge d'apparition des crises d'épilepsie ;
- Leur cause sous-jacente ;
- La nature et la fréquence des crises épileptiques ;
- La réponse au traitement antiépileptique

2. Différents types et syndromes

Les classifications distinguent différents types de crises épileptiques : les crises partielles, les crises généralisées et l'état de mal épileptique. De moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour, leur fréquence peut varier. Les symptômes des crises d'épilepsie varient selon les individus. (44)

La crise généralisée touche l'ensemble du cerveau et peut être décomposée en quatre sous catégories, les absences (période de non-réceptivité de courte durée), les crises tonico-cloniques (perte de conscience et secousses musculaires), les crises atoniques (perte musculaire provoquant une chute) et les crises myocloniques (secousses incontrôlées accompagnées de contractions musculaires sans perte de connaissance). Les crises d'épilepsie partielles ne touchent quant à elle qu'une seule partie du cerveau et peuvent être décomposées en deux parties ; celles avec perte de conscience et celles sans perte de conscience. De plus les caractéristiques de la crise vont dépendre de la zone du cerveau touchée.

Au-delà des symptômes cités précédemment, les épilepsies peuvent entraîner des complications physiques ou sociales. En effet, dans certaines formes d'épilepsies comme la crise tonico-clonique, la perte de connaissance peut engendrer des traumatismes liés à la chute, la destruction de cellules liée à la contraction intense de ces derniers, un manque d'apport en oxygène qui pourrait entraîner des séquelles neurologiques ou dans des cas plus rares le décès de la personne. Au niveau social, l'épilepsie peut aussi avoir des répercussions. Certaines activités peuvent être déconseillées, l'apprentissage peut être plus compliqué si le patient présente des absences et l'autonomie plus difficile à avoir si les crises ne sont pas stabilisées. (45)

Le traitement de ces épilepsies repose sur des molécules ayant des propriétés antiépileptiques, cependant certains syndromes présentent une résistance aux molécules. Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique caractérisé par des crises d'épilepsie, un électroencéphalogramme caractéristique de cette maladie, un retard psychomoteur et des troubles du comportement. La maladie survient généralement avant huit ans avec un pic d'apparition entre trois et cinq ans. (46) Le syndrome de Dravet est une maladie génétique où l'on retrouve une délétion du gène SCNA1 sur le chromosome 2, nécessaire au bon fonctionnement du canal sodique voltage dépendant. (47)

3. Physiopathologie

L'épilepsie est une maladie qui se manifeste par des crises marquées par un changement brusque et temporaire du fonctionnement physiologique du cerveau. Le cerveau est constitué de millions de cellules nerveuses interconnectées appelées neurones. Ces neurones communiquent constamment entre eux en envoyant des signaux par le biais de connexions nommées axones et dendrites. Les neurones génèrent de manière physiologique environ 80 impulsions par secondes versus 500 lors d'une crise d'épilepsie.

Le contrôle de l'excitabilité neuronale dépend notamment des neurotransmissions glutamatergiques générant des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et des neurotransmissions GABAergiques générant des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI). Le déclenchement du potentiel d'action (PA) qui est un phénomène électrique régénératif observé sur les membranes cellulaires excitables. Il permet la propagation des signaux sans atténuation et résulte d'une sommation des PPSE et des PPSI, jusqu'à une valeur de -70mV correspondant au potentiel de membrane (différence de potentiel électrique d'une part et d'autre d'une membrane séparant deux solutés de concentration différente). (48)

Physiologiquement, le PA consiste en une dépolarisation de la cellule provoquée par une augmentation rapide du potentiel membranaire qui ouvre les canaux sodiques de la membrane cellulaire entraînant un important flux d'ions sodium. Vient ensuite la repolarisation de la membrane qui découle d'une inactivation rapide des canaux sodiques ainsi que d'un important efflux d'ions potassium résultant de l'activation des canaux potassiques. L'hyperpolarisation engendre ensuite une réduction du potentiel membranaire provoquée par l'efflux d'ions potassium (Figure 19). Cette période est suivie de la période réfractaire (la membrane ne peut pas subir de nouveau un PA car les canaux potassiques ne sont pas fermés)(49) Enfin, au niveau de la terminaison nerveuse les canaux calciques voltage dépendant (VOC) vont s'ouvrir pour permettre l'exocytose des neurotransmetteurs.

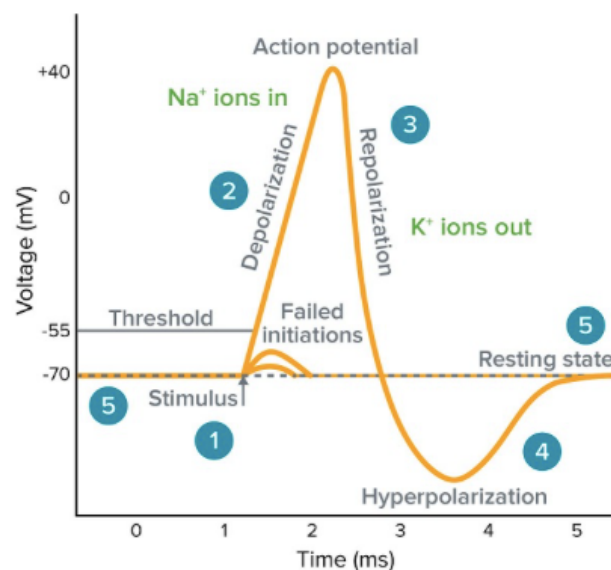


Figure 18 : Schéma représentatif d'un potentiel d'action

Lorsqu'il y a une crise d'épilepsie, les neurones sont hyperexcitables, c'est-à-dire qu'une seule stimulation ne provoque pas un potentiel d'action, mais une succession de train de potentiels d'action, sans période de repos. En général, la membrane devient trop perméable empêchant le retour à un potentiel de repos. L'épilepsie résulterait en partie d'anomalies concernant l'activation des canaux ioniques (sodiques ou potassiques) ou celle des neurotransmetteurs. Par conséquent, lors d'une crise, le taux de GABA (un neurotransmetteur inhibiteur) est inférieur au taux habituel, tandis que celui du glutamate (excitateur) est anormalement élevé. (50)

Les mécanismes non liés aux canaux sodiques voltage dépendants qui contribuent à l'augmentation de l'excitabilité neuronale comprennent l'amélioration des actions du glutamate, un neurotransmetteur commun du SNC sécrété dans les fentes synaptiques en plus grande quantité dans certaines épilepsies. (51) L'augmentation de la concentration fait que plus de neurotransmetteurs se lient à leurs récepteurs glutamatergiques dans les neurones post-synaptiques. En conséquence, les ions Ca^{2+} provoquent une dépolarisation toujours plus grande dans la membrane.

En comparaison, les mutations peuvent provoquer un défaut dans les actions du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur cérébral commun, qui amène normalement le potentiel membranaire à des potentiels hyperpolarisés. Dans ces types d'épilepsie, le GABA est inefficace, ce qui entraîne la dépolarisation des neurones post-synaptiques. Ce mécanisme est connu comme le gain et la perte de fonction, dans lesquels les voies excitatrices sont stimulées et les voies inhibitrices sont inhibées.(52)

Le traitement médicamenteux de l'épilepsie repose sur la prise de molécules par voie orale. Les anti-épileptiques sont divisés en deux groupes, ceux de première génération et ceux de deuxième génération. Leur action repose principalement sur quatre lignes directrices.

Certaines molécules ont une action propre et d'autres peuvent modifier l'état de plusieurs canaux. On retrouve notamment :

- Les bloqueurs des canaux calciques (Ethosuximide, Zonisamide)
- Les bloqueurs des canaux sodiques (Carbamazepine, Valproate, Lamotrigine)
- Ceux qui induisent une diminution des transmissions glutamatergiques (Perampanel)
- Ceux qui induisent une augmentation des transmissions gabaergiques (Clonazepam, Valproate)

Les différents types d'épilepsies peuvent être prise en charge grâce à des traitements antiépileptiques comme vu précédemment. Cependant certaines formes sont dites « pharmaco-résistantes ». Une épilepsie est dite pharmaco-résistante lorsque les crises d'épilepsie persistent malgré l'administration de deux molécules antiépileptiques adaptées, à posologie efficace et bien tolérées. C'est notamment le cas dans le syndrome de Lennox Gastaut (LGS) et du syndrome de Dravet. De nouvelles voies thérapeutiques doivent donc être considérées pour limiter l'apparition des crises. La mise sur le marché de l'Epidiolex (en association au clobazam) a permis de constater les effets anticonvulsivants puissants du CBD sur des syndromes ne répondant pas aux traitements dits classiques.

CHAPITRE 4 : MODE D'ACTION DU CBD

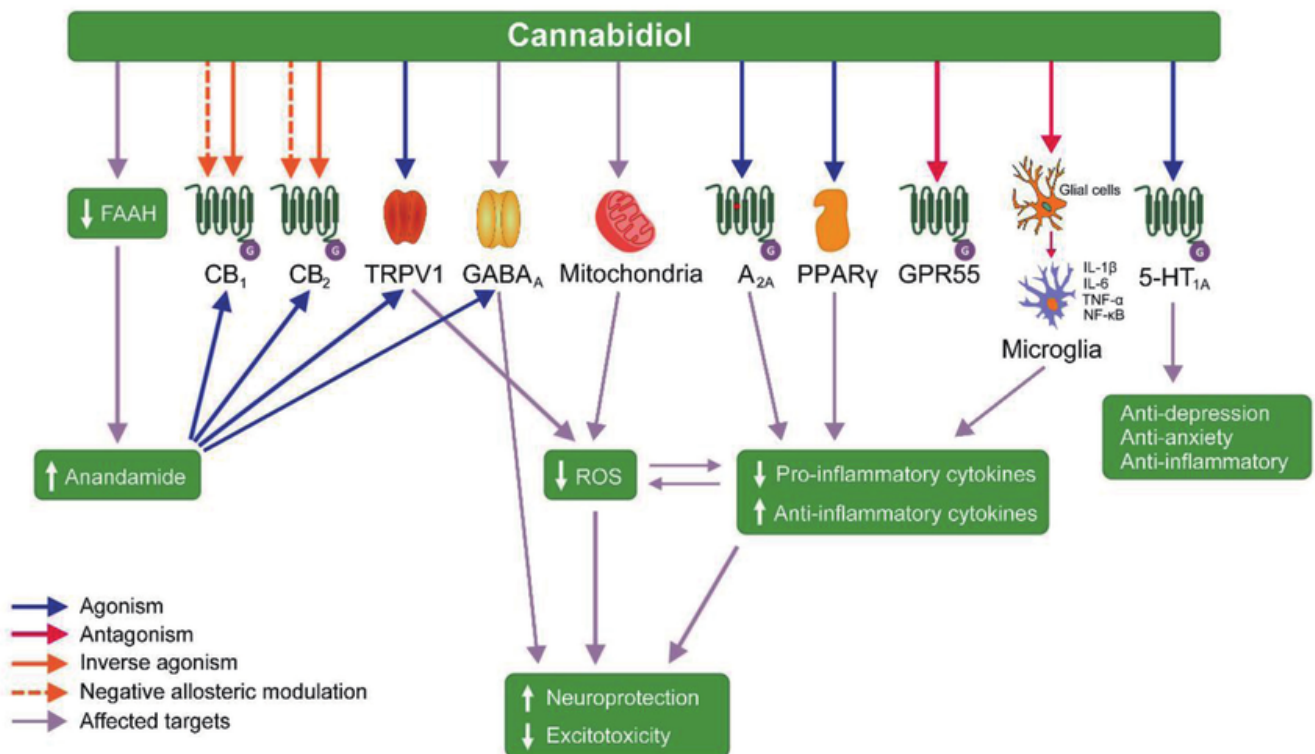


Figure 19 : Le CBD mécanisme d'action (53)

I. ACTION PHYSIOLOGIQUE

Le CBD est une molécule complexe à cibles multiples, ce qui signifie qu'il peut exercer différents effets pharmacologiques en interagissant avec des cibles moléculaires très diverses. Le CBD peut se comporter comme un agoniste, agoniste inverse, ou antagoniste sur différents récepteurs. Le CBD peut également se comporter comme un modulateur allostérique négatif (NAM) ou positif (PAM).

1. Inhibiteur de la FAAH

Parmi les multiples actions du CBD sur le système endocannabinoïde ce dernier agit comme un inhibiteur de l'enzyme FAAH, responsable de la dégradation de l'anandamide. Par cette action le CBD est capable d'augmenter le taux d'anandamide pour renforcer son action ou éventuellement pallier un déficit.

L'inhibition de l'activité de la FAAH conduit à une augmentation de la concentration de l'AEA, qui, lorsqu'elle interagit avec ses récepteurs, augmente la transmission neuronale pour réduire la douleur, la neuro-inflammation, l'anxiété et la dépression et contrecarre la dépendance à la nicotine. (54)

2. Propriétés anti oxydantes

Des études ont également permis de découvrir les propriétés antioxydantes du CBD. Un déséquilibre dans les échanges d'oxydo-réduction entraîne des changements de structures moléculaires qui peuvent perturber les transductions de signaux. Le CBD permet de réduire les états oxydatifs en empêchant la formation de radicaux superoxydes ainsi que la production d'espèces réactives d'oxygène. (Pan H., Mukhopadhyay P., Rajesh M., Patel V., Mukhopadhyay B., Gao B., Haskó G., Pacher P ; 2008). (55)

II. ACTION DU CBD DANS LA DOULEUR (FIGURE 20)

Les propriétés antalgiques et anti inflammatoires du CBD résident sur son action au niveau de différents récepteurs tels que les TRPV1, les récepteurs CB1 et CB2 ou encore le PPAR γ . Le CBD agit également en inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α), d'interleukines (IL-6 et IL-1 β) et en augmentant la libération de facteurs anti-inflammatoires (cytokines IL-4 et IL-10).

1. Récepteurs CB1 : modulateur allostérique négatif

Le CBD est pourvu d'une très faible affinité pour le récepteur CB1, il ne mime pas l'effet du cannabis. Il a été démontré que le CBD agit comme un modulateur allostérique négatif non compétitif du récepteur CB1. Un ligand allostérique est un ligand se fixant sur le récepteur au niveau d'un autre site que celui de l'agoniste physiologique. Cette fixation va entraîner un changement de conformation du récepteur ayant pour conséquence soit une augmentation (effecteur positif), soit une diminution (effecteur négatif) de l'activité de l'agoniste physiologique. (56) Hohmann et Herkenham (1999) ont montré que les cellules ganglionnaires de la racine dorsale, source d'entrée afférente primaire dans la moelle épinière, synthétisent les RCB1.

Le récepteur CB1 module la transduction des stimuli nociceptifs périphériques en signal douloureux au niveau du système nerveux central. Au niveau de la moelle épinière, les RCB1 peuvent augmenter ou diminuer la propagation du signal douloureux vers l'encéphale et peuvent activer les voies inhibitrices descendantes ou inhiber les voies descendantes facilitatrices de la douleur.

2. Récepteurs CB2 : agoniste inverse

Le CBD est un agoniste inverse du récepteur CB2. Un agoniste inverse est un agent qui interagit avec le récepteur de l'agoniste physiologique mais produit l'effet pharmacologique opposé. L'activation du récepteur CB2 peut entraîner une inhibition de la production de molécules pro-inflammatoires, telles que les cytokines et les chimiokines, ce qui a pour conséquence la réduction de l'inflammation et de la douleur. De plus, le récepteur CB2 peut également réguler la survie cellulaire et la neuroprotection en modulant l'expression de différents gènes impliqués dans ces processus. Le mode d'action du récepteur CB2 reste encore mal connu de nos jours, mais l'on sait que ce récepteur agit en s'opposant aux effets liés à l'activation du récepteur CB1. (57)

3. Récepteurs TRPV1 : agoniste

Le transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) est une sous-famille de récepteurs/canaux TRP sensibles aux vanilloïdes, appartenant à la superfamille des transient receptor potential (TRP). Il s'agit d'un récepteur non sélectif qui, à la suite d'un stimulus, provoque l'entrée de cations (principalement de calcium et de sodium). Les cations introduits provoquent alors une dépolarisation de la cellule. Deux types de molécules influencent l'état du canal : les agents qui encouragent l'ouverture du canal, appelés activateurs (chaleur, milieu acide, molécules de l'inflammation), et les agents qui l'empêchent de se refermer ou de s'ouvrir, appelés inhibiteurs.

La production et l'accumulation de composants inflammatoires dans le tissu après une lésion tissulaire entraînent l'activation et la sensibilisation de TRPV1. La douleur persiste lorsque les médiateurs inflammatoires activent ou potentialisent l'activité de TRPV1 à travers des messagers secondaires. (58)

La douleur inflammatoire chronique est médiée par la sensibilisation du TRPV1 par divers mécanismes, y compris sa phosphorylation. En présence de médiateurs inflammatoires, les cannabinoïdes et l'anandamide bloquent le courant provoqué par l'activation de TRPV1. Étant donné que les RCB1 sont négativement couplés à l'AMPc via Gi, la déphosphorylation médiée par RCB1 du TRPV1 peut affecter indirectement les effets en aval du TRPV1 par le CBD. (59)

Il a été prouvé que le CBD exerce des avantages anti-hyperalgésiques qui peuvent résulter de l'activation et de la désensibilisation sous-jacentes du TRPV1 au niveau périphérique et de la colonne vertébrale. Cela suggère que le CBD peut avoir un potentiel thérapeutique contre les douleurs chroniques inflammatoires (De Petrocellis et al., 2011). (60)

4. Récepteurs PPAR gamma : agoniste

Les PPAR sont une famille de récepteurs nucléaires aux hormones possédant trois isoformes (α , δ et γ). Les PPAR forment des hétérodimères avec le récepteur rétinol X et se lient à des séquences d'ADN appelées éléments de réponse PPAR, ce qui modifie la transcription des gènes cibles. (61).

Dans le cerveau, le PPAR γ joue un rôle anti-inflammatoire et neuroprotecteur en inhibant des facteurs régulateurs de divers gènes qui codent des protéines de l'inflammation (NFkB, TNF α), des protéines activatrices (AP-1), des activateurs de transcription (STAT) et des inhibiteurs de la nitric oxyde synthase (iNOS). (62) Dans les cellules cardiovasculaires, le CBD stimule l'expression des cytokines anti-inflammatoires, inhibe l'expression des iNOS et réduit la réponse inflammatoire grâce à la PPAR γ . Le CBD réduit également l'adhérence des monocytes et la migration trans-endothéliale. (Maguire R.F., Wilkinson D.J., Angleterre T.J., O'Sullivan S.E. *Cannabinoïdes du cannabis*. 2021). (63) En résumé, les preuves suggèrent que le PPAR γ est un facteur clé de la capacité du CBD à supprimer la réponse inflammatoire.

5. Efficacité du cannabidiol sur un modèle canin présentant de l'arthrose

Une recherche a été menée sur des modèles canins atteints d'arthrose afin de vérifier l'efficacité du CBD dans la diminution de la boiterie causée par la maladie. 20 individus ont été randomisés dans l'un des 4 groupes suivants : placebo, dose quotidienne de CBD nu de 20 mg/jour, 50 mg/jour ou 20 mg/jour de CBD liposomal. Avant le début du traitement, le vétérinaire a mesuré la mobilité des chiens à l'aide d'une échelle de 1 à 5 et au jour 30. On a constaté que la prise d'un placebo ou d'une dose de CBD nu de 20mg/j n'a pas eu de changement significatif dans les symptômes ; cependant, l'administration de 50 mg/jour de CBD nu ou de 20 mg/jour de CBD sous forme liposomale a entraîné des réductions significatives de la douleur jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement. (64)

III. ACTION DU CBD DANS L'ÉPILEPSIE (FIGURE 21)

D'autre part, l'efficacité du CBD dans le syndrome de Lennox Gastaut dans le syndrome de Dravet repose principalement sur l'action au niveau des canaux TRPV1, du récepteur GPR55 et sur une modulation de la signalisation de l'adénosine. (Figure 25)

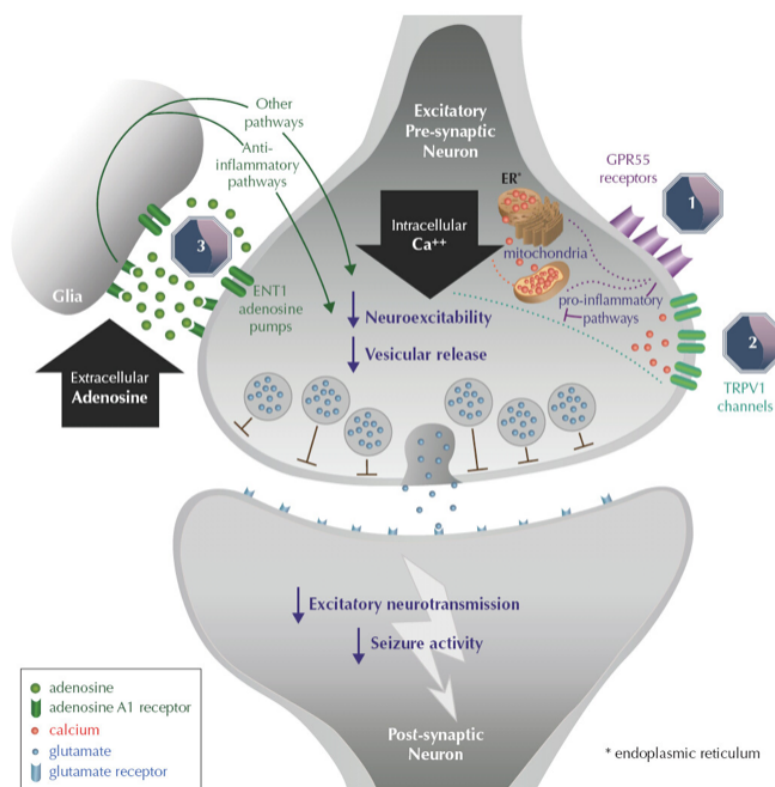


Figure 20 : Proposition des mécanismes d'action du CBD dans l'épilepsie (65)

1. Canaux TRPV1

Comme vu précédemment, le TRPV1 est un canal non sélectif qui montre une perméabilité élevée au Ca^{2+} qui est impliqué dans la modulation des crises et dans l'épilepsie. Lorsque le canal est actif, il favorise la libération de glutamate et l'augmentation du Ca^{2+} , avec une excitabilité neuronale conséquente.

Cependant, il a été observé que l'action agoniste du CBD vers le TPRV1 détermine une désensibilisation de ces canaux avec une normalisation conséquente du Ca^{2+} intracellulaire.

Les canaux calciques de type T sont une autre classe de canaux ioniques avec lesquels le CBD interagit. Ces canaux contrôlent les pics de Ca^{2+} dans les neurones et sont impliqués dans la régulation de l'excitabilité cellulaire. L'interaction du CBD avec les canaux de Ca^{2+} de type T provoque un blocage de ces canaux, qui pourrait être en partie responsable de l'action antiépileptique, même s'il n'y a pas d'études disponibles pour le confirmer à ce jour. (66)

2. GPR55

Le CBD joue également un rôle antagoniste du GPR55 en interférant avec le lysophosphatidylinositol lipidique (LPI). Le LPI est un agoniste endogène du GPR55. Il provoque la libération de Ca^{2+} médiée par le GPR55 dans les corps des cellules neuronales et des terminaux excitateurs présynaptiques de l'hippocampe, produisant un effet pro-excitatif global. Le CBD empêche la libération élevée présynaptique de Ca^{2+} causée par le LPI. (67)

3. Inhibition de la recapture de l'adénosine

Les niveaux élevés d'adénosine semblent jouer un rôle important dans la protection contre les dommages cellulaires. En outre, il a été démontré que l'adénosine joue un rôle à la fois dans la régulation des processus physiopathologiques, mais aussi dans la modulation des processus physiologiques normaux. Un certain nombre de données suggèrent que la surexpression de l'ADK (Adenosine Kinase) astroglial et le manque d'adénosine sont des signes pathologiques du cerveau épileptique. (70) Dans les épilepsies, le métabolisme de l'adénosine est modifié de manière inadaptée, avec une activation accrue de l'enzyme astrogliale ADK qui joue un rôle important dans l'épileptogénèse. En augmentant l'ADK, l'excitabilité neuronale augmente, tandis que en diminuant l'ADK, le cerveau est plus résistant aux convulsions. En augmentant la concentration extracellulaire d'adénosine par inhibition de sa recapture par les récepteurs ENT-1, une action anti-convulsivante expliquerait le mécanisme d'action du CBD. (68)

4. Efficacité du cannabidiol dans les syndromes de Dravet et de Lennox Gastaut et place dans la stratégie thérapeutique

Depuis le siècle dernier, les effets anticonvulsivants du cannabis ont été décrits de manière anecdotique dans de petites études sur des patients atteints d'épilepsie réfractaire (Szaflarski JP, Martina BE. 2014) (69). Le cannabidiol hautement purifié (approuvé comme Epidiolex® aux États-Unis et comme EPIDYOLEX de l'agence de l'UE) a démontré son efficacité avec un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ou de Dravet.

Publié en 2017 “Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome” représente un essai en double aveugle, comprenant 120 sujets recevant soit du cannabidiol à 20 mg/kg/j soit un placebo.

L'essai comprenait une période de référence de 4 semaines, une période de traitement de 14 semaines (2 semaines d'augmentation de la dose et 12 semaines de maintien), une période de réduction progressive de 10 jours et une période de suivi de sécurité de 4 semaines. L'ensemble des doses était donné deux fois par jour.

La fréquence médiane des crises convulsives par mois est passée de 12,4 à 5,9 avec le cannabidiol vs 14,9 à 14,1 avec le placebo. 43% des patients ont eu une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises avec le cannabidiol contre 27% des patients avec le placebo. De plus la fréquence des crises totales de tous types a été significativement réduite avec le cannabidiol, mais l'essai n'a pas révélé de réduction significative des crises non convulsives.

A la suite du traitement par l'Epidyolex®, 5% des patients ont cessé les convulsions contre 0 % avec le placebo. Au vu des résultats, cet essai a montré que le cannabidiol réduisait la fréquence des convulsions chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet sur une période de 14 semaines, mais était associé à des événements indésirables tels que des vomissements, de la fatigue, de la somnolence ou des infections. (70)

Publié en 2018 « Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome » est un essai en double aveugle comparant le taux de réduction des crises entre trois groupes référence (dosage du CBD à 20mg, 10mg et groupe placebo).

La construction de l'essai se fait sur le même schéma de semaines que pour le syndrome de Dravet. Le cannabidiol ou le placebo a été administré par voie orale deux fois par jour.

La réduction médiane de la fréquence des crises était de 41,9 % dans le groupe 20 mg/kg/j de cannabidiol, de 37,2 % dans le groupe 10 mg/kg/j de cannabidiol et de 17,2 % dans le groupe placebo. Durant la période de traitement, 39% des patients du groupe 20mg/kg/j, 36% des patients du groupe 10mg/kg/j et 14% des patients du groupe placebo ont présenté une baisse d'au moins 50% de la fréquence des crises. Cet essai impliquant des enfants et des adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut a montré qu'une administration de 10 mg ou 20 mg par kilogramme de cannabidiol par jour, entraînait une réduction significativement plus importante de la fréquence des crises que le placebo. (71)

Le 19 septembre 2019, la spécialité Epidyolex a eu son autorisation de mise sur le marché comme option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées aux syndromes de Lennox Gastaut et de Dravet chez les patients de plus de deux ans dans un cadre de pharmacorésistance. (72)

C'est la première spécialité à base de cannabidiol commercialisée en France. Avant cette commercialisation « officielle », le produit a été disponible dès 2018 en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), puis en autorisation d'accès compassionnel (AAC) qui a pris fin le 21 décembre 2022. Cette spécialité était disponible en pharmacie hospitalière uniquement jusqu'en janvier 2024. Désormais la délivrance d'Epidyolex se fait dans les officines de ville sur présentation d'une ordonnance d'un neurologue ou d'un neuropédiatre. (73)

Tableau 3 : Récapitulatif des principaux récepteurs et actions menées par le CBD

Récepteurs	Action	Conséquences
CB1	Modulateur allostérique négatif	
CB2	Agoniste inverse	Anti inflammatoire
TRPV1	Agoniste	Antalgique Anti inflammatoire Anti-épileptique
GABA - A	Agoniste	Anxiolytique Sédatif Anticonvulsivant
GPR55	Antagoniste	Antiprolifératif Anti-épileptique Antalgique
PPAR γ	Agoniste	Antiprolifératif Diminution des cytokines pro- inflammatoires Augmentation des cytokines anti- inflammatoires
FAAH	Antagoniste	Augmentation des concentrations d'AEA

L'action du CBD dans les pathologies comme la douleur ou l'épilepsie montre des résultats. Le développement de nouveaux conditionnements fait son apparition et le CBD en vente libre arrive en pharmacie. Cependant le CBD reste un médicament, il possède donc des effets indésirables et des contre-indications, il est donc important que le pharmacien sache le conseiller et le déconseiller si cela est nécessaire.

CHAPITRE 5 : CBD ET OFFICINE

I. LEGISLATION

Depuis 2021 les officines françaises sont autorisées à vendre des produits à base de CBD, cependant, la vente est très encadrée et nécessite de respecter plusieurs points précis. Les produits doivent être présentés en utilisant un argumentaire qui ne se base pas sur les propriétés thérapeutiques du CBD. De plus les produits vendus doivent respecter le cadre légal habituel, c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas dépasser une teneur de THC de plus 0,3 %. Enfin, concernant le pharmacien, les produits à base de cannabidiol doivent être considérés comme les autres produits en pharmacie : il doit remplir pleinement son rôle de conseiller en informant clairement la clientèle sur la posologie, les caractéristiques des différents types (crèmes, gel, patch, huile, etc.).

1. Arrêté du 30 décembre 2021

La mise en place de ce nouveau cadre réglementaire vise à permettre le développement sécurisé en France de la filière agricole du chanvre, de ses activités économiques et de sa commercialisation. Il permet également de garantir une protection envers le consommateur et une lutte contre les stupéfiants.

Concernant la culture, il est nécessaire que la plante de chanvre contienne un taux de THC inférieur à 0,3%. Tous les produits contenant un pourcentage supérieur seront considérés comme stupéfiants et donc interdits. Les variétés de plantes autorisées sont les variétés inscrites au catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles ou au catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France. Il est interdit de collecter, d'importer ou d'utiliser les fleurs et les feuilles destinées à la fabrication industrielle d'extraits de chanvre. Cela entraîne notamment l'interdiction de vendre aux consommateurs des fleurs ou des feuilles brutes sous toutes leurs formes et de les consommer. Cette interdiction est principalement motivée par des raisons de santé.

S'il n'est pas considéré comme un stupéfiant, les produits contenant du CBD doivent respecter les réglementations sectorielles spécifiques à chaque catégorie de produits. Plus précisément, le CBD étant perçu comme un nouvel aliment, il est interdit de le commercialiser et de vendre les denrées alimentaires qui en contiennent sans qu'elles aient été évaluées et autorisées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments.

À moins qu'ils n'aient été autorisés comme médicaments, les produits contenant du CBD ne peuvent, sous peine de sanctions pénales, faire valoir des allégations thérapeutiques. En effet, les allégations thérapeutiques, hors médicament autorisés, sont purement spéculatives à ce stade et risquent de détourner les usagers d'une prise en charge éprouvée (arrêt de leur traitement médicamenteux au profit du CBD ou "automédication").

2. Arrêté du 24 janvier 2022 (74)

Le 24 janvier 2022, le Conseil d'État a censuré l'arrêté du 30 décembre 2021 interdisant de vendre des fleurs et feuilles de cannabis ayant un taux de THC inférieur à 0,3 %. Le Conseil d'état relève que le CBD, n'ayant pas d'effet psychotrope et ne provoquant pas de dépendance, ne peut être considéré comme un produit stupéfiant.

Il souligne que l'utilisation des fleurs et des feuilles de ces variétés de cannabis à faible taux de THC ne présenterait pas de danger pour la santé publique. Il juge illégale en conséquence l'interdiction générale et absolue de leur commercialisation, telle que posée par cet arrêté interministériel du 30 décembre 2021.

La Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a mis au point une fiche d'information sur les produits à base de CBD actuellement autorisés. Il en retourne que seuls les graines, les fibres de chanvre ainsi que les produits dérivés sont autorisés en tant que denrées alimentaires (comprenant les compléments alimentaires), aliments pour animaux ou en tant qu'ingrédients de ces produits. De plus le CBD pur et les dérivés du cannabis (conformément aux interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques) sont autorisés comme composant dans les produits cosmétiques.

Enfin Les liquides de vapotage contenant du CBD sont habilités, sous réserve qu'importateurs et cédants se soient assurés que leurs approvisionneurs se soient conformés aux obligations de déclaration au titre de la réglementation européenne (REACH). (75)

II. VOIES D'ADMINISTRATION ET DOSAGE

Quelle que soit la galénique utilisée, il est essentiel de mettre en œuvre une prise en charge individuelle afin de fournir un conseil optimal et d'adapter la posologie à chaque individu et à sa pathologie. Le CBD est un composé lipophile de petite taille, ce qui signifie qu'il est stocké dans les tissus adipeux et pénètre dans les tissus très vascularisés (comme le tissu adipeux, le cœur, le cerveau, le foie, les poumons et la rate). C'est pourquoi, l'absorption, la distribution, le métabolisme, les effets et l'élimination du CBD sont grandement influencés par sa composition pharmaceutique, sa méthode d'administration, son rythme de prise (dose unique ou dose multiple).

1. Absorption

A. Inhalation / voie respiratoire

L'inhalation correspond à une absorption du CBD par les voies aériennes. Cette approche d'absorption offre une efficacité rapide. Il existe différentes méthodes pour l'inhalation notamment un vaporisateur ou un nébuliseur. Le vaporisateur est un accessoire facile d'utilisation qui permet d'inhaler une fumée de CBD totalement saine et contrôlée. La plupart des vaporisateurs classiques sont compatibles avec les fleurs et les résines de CBD. Le nébuliseur est un accessoire particulièrement recommandé dans le monde médical. Il permet de bénéficier d'un effet rapide, sans combustion et donc sans aucun risque pour la santé. Son mode de fonctionnement se base sur des ultrasons qui transforment le CBD en particules ultra fines. Ces dispositifs de vaporisation sont accessibles aux pharmacies à usage intérieur dans le cadre d'une expérimentation sur le cannabis mise en place par l'ANSM qui s'achèvera fin 2024.

B. Orale

L'absorption du CBD par voie orale est beaucoup plus longue qu'avec la méthode de l'inhalation, car les cannabinoïdes doivent atteindre le système digestif pour être assimilés. La prise de CBD par voie orale permet d'obtenir des effets relaxants dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'ingestion, et peuvent durer jusqu'à 6 heures. L'absorption du CBD par voie orale est particulièrement accrue lorsqu'il est ingéré au cours d'un repas riche en graisses grâce à sa forme lipophile. Plusieurs formes orales sont disponibles pour la prise du CBD, nous pouvons retrouver les pastilles, les gummies ou thés et infusions. (76) Cependant, la biodisponibilité orale du CBD est limitée et est estimée à 6 %. Les études provenant de formulations de CBD administrées par voie orale confirment une bonne tolérance, avec quelques événements indésirables légers à modérés fortement liés à la posologie. (77)

La spécialité Epidiolex® est une forme de solution buvable ayant eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2019 dans le cadre de deux syndromes vu précédemment. Le dosage de cette spécialité se fait grâce à une titration en fonction du poids du patient et de la dose cible. La dose cible est déterminée de manière croissante selon la tolérance et la réponse clinique au fil des semaines.(78)

Tableau 4 : tableau représentatif de la titration des doses d'Epidiolex selon les semaines

Semaine 1	Semaine 2	Selon les réponses individuelles en termes de réponse clinique et de tolérance
Posologie de départ recommandée	Posologie d'entretien recommandée	Augmentation de la posologie jusqu'à la dose maximale recommandée
2.5mg/kg deux fois par jour (soit 5mg/kg/j)	5mg/kg deux fois par jour (soit 10mg/kg/j)	10mg/kg deux fois par jour (soit 20mg/kg/j)

Selon la réponse interindividuelle, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par pallier de 2.5mg/kg deux fois par jour jusqu'à la dose maximale recommandée de 10mg/kg deux fois par jour.

Le calcul de cette dose repose sur la multiplication du poids du patient en kg par la dose cible en mg/kg deux fois par jour. Le résultat nous donne une dose quotidienne en milligrammes qu'il faudra diviser par 100 pour obtenir in fine la dose en millilitres à administrer.

$\begin{aligned} \text{Poids du patient (kg)} \times \text{dose cible (mg/kg)} &= \text{dose quotidienne (mg)} \\ \text{Dose quotidienne (mg)} : 100 &= \text{dose quotidienne (ml)} \end{aligned}$

Par exemple, pour un patient de 20kg ayant une dose cible de 10mg/kg deux fois par jour, la dose à administrer se calcul de la manière suivante :

$$20 \text{ (poids du patient)} \times 10 \text{ (dose cible)} = 200\text{mg (dose quotidienne)}$$

$$200\text{mg} / 100 = 2 \text{ mL deux fois par jour}$$

C. Sublinguale

Les huiles de CBD se présentent sous forme de flacon pipette pour une consommation sublinguale. Le flacon doit être agité avant ouverture. On dépose le nombre de gouttes souhaité sous la langue (dans les recommandations de l'indication), on laisse agir quelques instants avant d'ingérer (30 à 60 secondes) puis on referme le flacon. Avec cette méthode, les cannabinoïdes mettent environ 5 à 20 minutes pour atteindre le système sanguin et produire des effets ce qui est plus rapide qu'avec une consommation par voie orale. Le flacon doit être conservé à température ambiante, à l'abri de la lumière, du froid et de la chaleur. Les huiles peuvent posséder différentes concentrations en CBD, plus les concentrations augmentent et plus le dosage augmente. Une approche progressive est recommandée pour définir le dosage optimal, de plus la détermination de la posologie prendra en compte l'indication, la concentration en CBD et le poids de la personne.

Tableau 5 : Tableau représentatif des concentrations des huiles de CBD selon le poids et l'intensité des symptômes (7)

Poids en kg	Symptômes légers à modérés		Symptômes modérés à intenses	
	Huile à 10% Soit 5mg/ goutte	Huile à 20% Soit 10mg/goutte	Huile à 30% Soit 15mg/goutte	Huile à 40% Soit 20mg/ goutte
40 – 50	X		X	
50 – 60	X		X	
60 – 70	X		X	
70 – 80		X		X
80 – 90		X		X
100 - 110		X		X

Par exemple une femme de 65kg se plaignant d'arthrose avec des symptômes légers pourra utiliser par voie sublinguale une huile concentrée à 10% avec pour posologie 2 à 3 gouttes trois fois par jour. Elle pourra également utiliser une crème à base de CBD en association à appliquer de manière locale.

D. Cutanée

Enfin, le CBD peut être appliqué par voie cutanée par le biais de crèmes, d'huiles et de soins. Le SEC est également présent au niveau de la peau et du tissu conjonctif. Des récepteurs aux endocannabinoïdes (notamment CB1 et CB2) ont été retrouvés au niveau des kératinocytes, des fibres nerveuses cutanées, des cellules du derme ou encore dans les follicules pileux.

Ces derniers permettent la régulation de nombreuses fonctions nécessaires à l'équilibre de la peau de la fonction cutanée comme la croissance et la différenciation cellulaire. En choisissant cette voie d'administration, l'effet du CBD restera local, puisque les cannabinoïdes ne pourront pas atteindre le système sanguin. De ce fait, les crèmes à base de CBD sont idéales pour les douleurs localisées ou encore les inflammations osseuses et articulaires.(79)

2. Distribution

Les cannabinoïdes (molécules lipophiles), se distribuent rapidement et possèdent un volume de distribution élevé ce qui indique que la molécule est bien absorbée et reste peu dans le sang. La distribution peut être affectée par la taille et la composition du corps, et par les états de maladie influençant la perméabilité des barrières physiologiques comme le syndrome de l'intestin perméable.

3. Métabolisme et élimination

Le métabolisme du CBD est similaire à celui du THC, il se déroule au niveau du foie avec une oxydation primaire du carbone numéro 9 à l'alcool et à l'acide carboxylique, ainsi que l'oxydation de la chaîne latérale. Le CBD est soumis à un effet de premier passage hépatique important. Le CBD est principalement métabolisé en 7-OH-CBD par le CYP2C19 et en minorité en 6-OH-CBD par le CYP3A4. Des études ont ainsi démontré certaines interactions médicamenteuses entre le CBD dans différentes populations. (80) Les métabolites qui en résultent sont excrétés dans les fèces et, dans une bien moindre mesure, dans l'urine. La demi-vie terminale du CBD chez l'homme est estimée entre 18 à 32 heures.

III. BON USAGE DU CBD

Comme pour chaque prise de médicament, certaines contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses sont à prendre en compte ainsi que l'apparition de potentiels d'événements indésirables. Il est indispensable de questionner le patient et de l'informer sur le sujet pour qu'il puisse réagir face à certaines situations.

1. Contre-indications

Pour débiter un traitement avec du CBD il est nécessaire de contrôler que le patient ou la patiente ne soit pas concerné par les contres indications. On retrouve notamment l'hypersensibilité médicamenteuse, qui peut entrainer de graves manifestations allergiques chez les personnes hypersensibles à la molécule. De plus les insuffisances hépatiques modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) sont également un motif de contre-indication à l'instauration d'un traitement à base de cannabidiol tout comme des antécédents d'idées suicidaires.

En l'absence de données concrètes sur le sujet, l'utilisation du CBD pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

2. Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction entre le CBD et les autres médicaments est essentiellement lié au processus de métabolisation des médicaments par les enzymes du foie : les cytochromes P450. Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments. Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes. Une trentaine de ces isoenzymes ont été identifiées dans l'espèce humaine au niveau du foie et aussi au niveau intestinal. Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont désignées en général par les termes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Un inducteur enzymatique va avoir pour effet de métaboliser plus rapidement les médicaments et donc de diminuer leur demi-vie plasmatique. L'effet du médicament sera alors diminué. A l'inverse un inhibiteur enzymatique va ralentir le processus de métabolisation et augmenter la demi-vie d'un médicament. Un inducteur est donc à risque de sous dosage médicamenteux et un inhibiteur de surdosage. (81) Des études expérimentales *in vitro* ont montré que le CBD est un puissant inhibiteur de plusieurs cytochromes enzymatiques et notamment des cytochromes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A4, qui sont des voies métaboliques de nombreux médicaments.

Le CBD interagit avec environ 60% des médicaments classiques sur ordonnance de la même manière que le pamplemousse. Le meilleur moyen de prévenir cette interaction est d'espacer les prises de médicaments et de CBD de plusieurs heures.

D'après une étude du Penn State College of Medicine in Hershey publiée dans "Medical Cannabis and Cannabinoids" le CBD et le THC pourraient perturber l'action de 57 médicaments. Parmi les 57 molécules certaines interactions sont considérées plus dangereuses, notamment les interactions avec la warfarine et les anticonvulsivants.(82)

A. *Anticoagulant*

La warfarine est l'un des anticoagulants le plus couramment utilisé. C'est un inhibiteur puissant du complexe de la vitamine K époxyle réductase, perturbant la production de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. La warfarine est métabolisée via le complexe enzymatique hépatique CYP450 et éliminée par le système rénal. En conséquence, les facteurs qui ont un impact sur l'enzyme CYP2C9 modifient l'activité de la warfarine. En raison de son indice thérapeutique étroit et de la variabilité inter individuelle, une surveillance fréquente de l'INR est nécessaire pour obtenir et maintenir des effets anticoagulants appropriés sur le sang. Il a été démontré que le CBD en tant que puissant inhibiteur compétitif, pourrait nuire à la dégradation de la warfarine entraînant une variation des valeurs de l'INR et de ce fait une augmentation du risque de surdosage et donc d'hémorragie.(83)

B. *Antiépileptique*

Parmi les anticonvulsivants retenus dans les interactions nous retrouvons le clobazam. Le clobazam appartient à la famille des benzodiazépines et est généralement utilisé dans l'épilepsie réfractaire pour ses propriétés anti-convulsivantes. Ce médicament est métabolisé par les isoenzymes du CYP450 : majoritairement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19 et le CYP2B6. Son métabolite principal, le N-desméthylclobazam, est exclusivement métabolisé par le CYP2C19.

Une accumulation sélective du métabolite et une majoration du risque de toxicité peut apparaître. Dans l'ensemble, une association entre le CBD et le clobazam est en faveur d'un surdosage en N-desméthylclobazam secondaire à une interaction avec le CBD, molécule inhibitrice du CYP2C19. L'utilisation concomitante de cannabidiol et de clobazam peut entraîner une augmentation de l'incidence de la somnolence et de la sédation. (84)

Tableau 6 : tableau résumé des principales interactions en fonction de la nature de l'enzyme (85)

Enzymes	Exemples de médicaments	Effets / recommandations
Substrats du CYP3A4	Immunosuppresseurs, chimiothérapeutiques, anti-dépresseurs, antipsychotiques, opioïdes, benzodiazépines, hypnotiques, statines, bloqueurs des canaux calciques.	Risque accru d'effets secondaires liés au substrat. Éviter la co-administration, réduire la dose de substrat, surveiller les effets indésirables et la toxicité. Éviter de prescrire une cascade avec un nouveau traitement pour les effets secondaires.
Inhibiteur du CYP3A4	Inhibiteurs de la protéase, kétoconazole, lopéramide, néfazodone, amiodarone, vérapamil, cimétidine, aprepitant, imatinib	Augmentation de la biodisponibilité du CBD, augmentation possible du risque d'effets indésirables du médicament. Réduire la dose de CBD
Inducteurs du CYP3A4	Enzalutamide, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, phénobarbital, rifampicine, éfavirenz, pioglitazone	Diminution de la biodisponibilité du CBD, diminution possible de l'efficacité du CBD. Augmenter la dose de CBD.
Substrats du CYP2C19	Antidépresseurs, antiépileptiques, inhibiteurs de la pompe à protons, clopidogrel, propranolol, carisoprodol, cyclophosphamide, warfarine	Risque accru d'effets secondaires liés au substrat. Éviter la co-administration, réduire la dose de substrat, surveiller les effets indésirables et la toxicité. Évitez de prescrire une cascade avec un nouveau traitement pour les effets secondaires.
Inhibiteurs du CYP2C19	Fluvoxamine, fluoxétine, inhibiteurs de la pompe à protons, cimétidine, kétoconazole, clopidogrel, fluconazole, éfavirenz	Augmentation de la biodisponibilité du CBD, augmentation possible du risque d'effets indésirables du médicament. Réduire la dose de CBD.
Inducteurs du CYP2C19	Rifampin, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis	Diminution de la biodisponibilité du CBD, diminution possible de l'efficacité du CBD. Augmenter la dose de CBD.

3. Effets indésirables

Les effets indésirables liés au CBD sont généralement mineurs, chez l'Homme, les effets indésirables du CBD sont dose dépendants et régressent à l'arrêt ou à la diminution des doses administrées. Ils concernent principalement :

- La sédation et la somnolence, apparaissant le plus souvent en début de traitement ; Les troubles digestifs avec notamment des vomissements et des diarrhées qui étaient constatés durant les 6 premières semaines de traitement et étaient généralement dose dépendantes ;
- La fatigue, les troubles de l'appétit avec perte de poids ;
- Une hépatotoxicité, avec une augmentation des transaminases (ALAT ET ASAT) le plus souvent au cours des deux premiers mois de traitement ;
- Une ataxie
- Un trouble de l'humeur, une dépression et un risque suicidaire.

Tableau 7 : Événements indésirables rapportés dans les essais cliniques du cannabidiol (Epidiolex) pour un dosage de 20mg/kg/j comparé au groupe placebo. (85)

Effets indésirables	Fréquence	
	Cannabidiol (Epidiolex)	Placebo
Élévation des transaminases	16%	3%
Somnolence, sédation, léthargie, fatigue	51%	15%
Diminution de l'appétit	22%	5%
Diarrhées	20%	9%
Poids diminué	5%	1%
Insomnie, troubles du sommeil	5%	4%
Troubles de la marche	2%	<1%
Infections (viraux et pneumonies)	40%	31%

IV. CONCLUSION

Pour rappel le SEC se compose d'un ensemble de récepteurs (CB1/CB2), de ligands, d'enzymes et d'endocannabinoïdes (AEA/ 2AG). Ces endocannabinoïdes peuvent se lier à un récepteur et activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur. Le récepteur CB1 est dit ubiquitaire et est majoritairement exprimé dans le système nerveux central et périphérique contrairement au CB2 qui se trouve principalement dans le système immunitaire (amygdales, ostéoblastes, ostéoclastes). Une fois les endocannabinoïdes fixés sur leurs récepteurs cibles, ces derniers s'activent et exercent une action. Le CBD est une molécule complexe à cibles multiples, ce qui signifie qu'il peut exercer différents effets pharmacologiques en interagissant avec des cibles moléculaires très diverses. Les propriétés antalgiques et anti inflammatoires du CBD résident sur son action au niveau de différents récepteurs tels que le TRPV1, les récepteurs CB1 et CB2 ou encore le PPAR γ .

D'autre part, l'efficacité du CBD dans le syndrome de Lennox Gastaut dans le syndrome de Dravet repose principalement sur l'action au niveau des canaux TRPV1, du récepteur GPR55 et sur une modulation de la signalisation de l'adénosine. Toutes les recherches et études ont amené le CBD à être un indispensable dans les officines (qu'il soit en vente libre ou en délivrance avec ordonnance). La législation du produit reste cependant très encadrée même si celui-ci n'est pas considéré comme stupéfiant. Se présentant sous plusieurs formes, le CBD peut répondre à diverses problématiques, il ne faut toutefois pas oublier que ce dernier reste un médicament et que son conseil doit donc être encadré pour ne pas entraîner d'effets indésirables.

Pour répondre la question générale de cette thèse, le CBD possède la propriété de pouvoir interagir avec un système qui lui est propre. Comme vu précédemment, de nombreuses études ont comme conclusion que le CBD possède un effet bénéfice risque favorable en ce qui concerne la douleur chronique nociceptive mais également le SLG et le SD. Ces découvertes restant nouvelles et n'ayant pas abordé tous les divers récepteurs sur lesquels le CBD pourrait agir, il est raisonnable de pouvoir se demander si son action à long terme pourrait entraîner certaines conséquences autant sur le plan physique que pathologique.

Bibliographie

1. Techno-Science.net [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Histoire du chanvre - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Histoire-du-chanvre.html>
2. Chanvre ou Cannabis sativa : bienfaits pour les douleurs, l'anxiété et le sommeil | Boiron [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/qui-sommes-nous/nos-matieres-premieres-issues-de-la-nature/chanvre>
3. vincentb5ono. Histoire du chanvre [Internet]. agoraxyz. 2015 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://agoraxyz.wordpress.com/2015/06/24/histoire-du-chanvre/>
4. Cannabis : ce qu'il faut savoir et faire savoir - Patrick Mura, Jean-Pierre Goullé, Jean Costentin [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/cannabis-ce-qu-il-faut-savoir-et-faire-savoir-9782743024826.html>
5. Cannabis Sativa L. Archives [Internet]. Hash Marihuana & Hemp Museum. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://hashmuseum.com/fr/collection/cannabis-sativa-l/>
6. Les flavonoïdes et le cannabis médicinal [Internet]. Kalapa Clinic. 2020 [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.kalapa-clinic.com/fr/flavonoides-cannabis-medicales-traitement/>
7. Livret de formation - Stilla laboratoire.
8. Qu'est-ce que le myrcène ? [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.dinafem.org/fr/blog/quest-ce-que-le-myrcene/>
9. Le caryophyllène, un terpène très spécial renfermant un grand pouvoir thérapeutique - Humboldt Seeds [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.humboldtseeds.net/fr/blog/caryophyllene-terpene-therapeutique/>
10. Olivetolic Acid - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/olivetolic-acid>
11. Govindarajan RK, Mishra AK, Cho KH, Kim KH, Yoon KM, Baek KH. Biosynthesis of Phytocannabinoids and Structural Insights: A Review. *Metabolites*. 17 mars 2023;13(3):442.
12. Wang X, Lin C, Jin S, Wang Y, Peng Y, Wang X. Cannabidiol alleviates neuroinflammation and attenuates neuropathic pain via targeting FKBP5. *Brain Behav Immun*. juill 2023;111:365-75.
13. Extraits CO2 : des huiles essentielles plus riches [Internet]. 2024 [cité 18 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.pierrefranchommelab.com/blog/p-extraits-co2-des-huiles-essentielles-plus-riches>
14. Quel est le processus d'extraction du CBD au CO2 ? [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.highsociety.fr/fr/blog/121_Quel-est-le-processus-d-extraction-du-CBD-au-.html
15. EPIDIOLEX.com [Internet]. [cité 14 janv 2024]. EPIDIOLEX® (cannabidiol). Disponible sur: <https://www.epidiolex.com/>
16. Costas-Insua C, Seijo-Vila M, Blázquez C, Blasco-Benito S, Rodríguez-Baena FJ, Marsicano G, et al. Neuronal Cannabinoid CB1 Receptors Suppress the Growth of Melanoma Brain Metastases by Inhibiting Glutamatergic Signalling. *Cancers*. janv 2023;15(9):2439.
17. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences*. 1 janv 2004;20(1):45-53.
18. ResearchGate [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Structures of AEA and 2-AG glycerol, the two best known endocannabinoids. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/figure/Structures-of-AEA-and-2-AG-glycerol-the-two-best->

known-endocannabinoids_fig1_288917658

19. Lauwagie S. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes - Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors. P Harmacologie. 2006;20:11.
20. Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O, et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépénalisation en France. Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie. avr 2020;48(4):384-92.
21. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. Curr Mol Pharmacol. août 2019;12(3):239-48.
22. [systeme-cannabinoic88de-endogene.pdf](https://leblognutrition.files.wordpress.com/2019/08/systeme-cannabinoic88de-endogene.pdf) [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://leblognutrition.files.wordpress.com/2019/08/systeme-cannabinoic88de-endogene.pdf>
23. Howlett AC, Abood ME. CB1 & CB2 Receptor Pharmacology. Adv Pharmacol San Diego Calif. 2017;80:169.
24. Ahn K, Johnson DS, Cravatt BF. Fatty acid amide hydrolase as a potential therapeutic target for the treatment of pain and CNS disorders. Expert Opin Drug Discov. juill 2009;4(7):763-84.
25. Ahn K, Johnson DS, Cravatt BF. Fatty acid amide hydrolase as a potential therapeutic target for the treatment of pain and CNS disorders. Expert Opin Drug Discov. juill 2009;4(7):763-84.
26. Scheen AJ, Seutin V, Gaal LFV. LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE DANS LE CERVEAU... ET AILLEURS. Rev Med Liege.
27. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. Handb Exp Pharmacol. 2020;258:323-53.
29. Le système endocannabinoïde [Internet]. NORML France. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/le-systeme-endocannabinoïdes/>
30. Komorowska-Müller JA, Schmöle AC. CB2 Receptor in Microglia: The Guardian of Self-Control. Int J Mol Sci. 22 déc 2020;22(1):19.
31. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
32. Inserm [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Douleur · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
33. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne [Internet]. 2013 [cité 22 oct 2023]. Les fibres nerveuses « nociceptives » : les fibres C et A Delta et leur fonction. Disponible sur: <https://palli-science.com/manuel-de-la-douleur/les-fibres-nerveuses-nociceptives-les-fibres-c-et-a-delta-et-leur-fonction>
34. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Douleur chronique - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-chronique>
35. [argumentaire_parcours_de_sante_dune_personne_presentant_une_douleur_chronique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/argumentaire_parcours_de_sante_dune_personne_presentant_une_douleur_chronique.pdf) [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/argumentaire_parcours_de_sante_dune_personne_presentant_une_douleur_chronique.pdf
36. Neuropathic Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/neuropathic-pain/>
37. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Douleur neuropathique - Troubles neurologiques. Disponible sur:

- <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique>
38. Physiologie de la douleur | Récap' IDE [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <http://recap-ide.blogspot.com/2014/11/la-douleur-physiologie.html>
 39. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 10 oct 2009;139(2):267.
 40. morgan.cahouet@capdouleur.fr. Physiopathologie de la douleur chronique par Bernard CALVINO [Internet]. CAPDouleur. 2019 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.capdouleur.fr/physiopathologie-de-la-douleur-chronique-par-bernard-calvino/?locale=fr>
 41. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum*. janv 2006;73(1):10-8.
 42. Selouani D. Physiologie de la douleur.
 43. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Inserm. [cité 8 mai 2023]. Épilepsie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>
 44. Les épilepsies | EPI Bretagne [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.epibretagne.org/connaitre-les-epilepsies/definition>
 45. VIDAL [Internet]. [cité 28 juill 2024]. Comment évolue l'épilepsie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/evolution-complications.html>
 46. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 21 nov 2023];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003277.pub3/full/fr>
 47. Le syndrome de Dravet, une maladie aux multiples symptômes [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.dravengers.fr/le-syndrome-de-dravet>
 48. Raghavan M, Fee D, Barkhaus PE. Generation and propagation of the action potential. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:3-22.
 49. Qu'est-ce qu'un potentiel d'action, un graphique de potentiel d'action, un potentiel membranaire ? | Molecular Devices [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.moleculardevices.com/applications/patch-clamp-electrophysiology/what-action-potential>
 50. Apport de l'électrophysiologie dans l'étude et le traitement des épilepsies [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://www.slideshare.net/Pasteur_Tunis/apport-de-llectrophysiologie-dans-ltude-et-le-traitement-des-epilepsies
 51. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1):3-14.
 52. Abdelsayed M, Sokolov S. Voltage-gated sodium channels. *Channels*. 1 mai 2013;7(3):146-52.
 53. ResearchGate [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Fig. 2. The cannabidiol (CBD) mechanism of action includes: (1)... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-cannabidiol-CBD-mechanism-of-action-includes-1-agonistic-activity-toward-the_fig1_372454499
 54. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*. 6 avr 2023;28(7):3271.
 55. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 25 déc 2019;9(1):21.
 56. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. janv 2008;153(2):199-215.
 57. Maison Sativa [Internet]. 2022 [cité 9 févr 2023]. Quels sont les effets démontrés scientifiquement du cannabidiol (CBD) ? Disponible sur: <https://maisonsativacbd.fr/blogs/blog/quelles-sont-les-effets-du-cannabidiol-cbd-sur->

l'organisme

58. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses - Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 juin 2013;29(6-7):597-606.
59. Louis-Gray K, Tupal S, Premkumar LS. TRPV1: A Common Denominator Mediating Antinociceptive and Antiemetic Effects of Cannabinoids. *Int J Mol Sci*. 2 sept 2022;23(17):10016.
60. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Front Mol Neurosci*. 15 janv 2019;11:487.
61. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. juin 2016;173(12):1899-910.
62. Iannotti FA, Vitale RM. The Endocannabinoid System and PPARs: Focus on Their Signalling Crosstalk, Action and Transcriptional Regulation. *Cells*. mars 2021;10(3):586.
63. Maguire RF, Wilkinson DJ, England TJ, O'Sullivan SE. The Pharmacological Effects of Plant-Derived versus Synthetic Cannabidiol in Human Cell Lines. *Med Cannabis Cannabinoids*. 29 juill 2021;4(2):86-96.
64. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):2191-202.
65. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22(S1):S10-5.
66. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*. 12 avr 2019;24(8):1459.
67. Rosenberg EC, Chamberland S, Bazelot M, Nebet ER, Wang X, McKenzie S, et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. *Neuron*. 19 avr 2023;111(8):1282-1300.e8.
68. Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia*. août 2012;60(8):1234-43.
69. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig*. 2021;41(3):211-20.
70. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 25 mai 2017;376(21):2011-20.
71. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 17 mai 2018;378(20):1888-97.
72. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 nov 2023]. EPIDYOLEX (cannabidiol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol
73. Meddispar - 3400930187968 - EPIDYOLEX [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/\(type\)/letter/\(value\)/E/\(cip\)/3400930187968](https://www.meddispar.fr/Medicaments/EPIDYOLEX-100-FL-1/(type)/letter/(value)/E/(cip)/3400930187968)
74. Landot É. Cannabis : le Conseil d'Etat autorise le flacon (CBD) tant qu'on n'a pas l'ivresse (THC) [Internet]. 2022 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://blog.landot-avocats.net/2022/12/29/cannabis-le-conseil-detat-autorise-le-flacon-cbd-tant-quon-na-pas-livresse-thc/>
75. CBD : le nouvel arrêté est paru | MILDECA [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/cbd-le-nouvel-arrete-est-paru>
76. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d->

utilisation

77. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules*. 9 août 2023;28(16):5980.
78. EPIDIOLEXhcp.com [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Dosing and Administration| EPIDIOLEX® (cannabidiol). Disponible sur: <https://www.epidiolexhcp.com/dosing/dosing-and-administration>
79. Quels sont les différents modes d'absorption du CBD ? | 321CBD [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.321cbd.com/fr/blog/23-absorption-cbd>
80. Verstuyft C. Aspects pharmacologiques du Cannabidiol. *Toxicol Anal Clin*. 1 sept 2022;34(3, Supplement):S84.
81. Le cytochrome P450 - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article465>
82. Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Drug-Drug Interactions. *Med Cannabis Cannabinoids*. 7 juill 2020;3(1):61-73.
83. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 12 oct 2017;9:10-1.
84. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. août 2015;56(8):1246-51.
85. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 8 juill 2019;8(7):989.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **LASQUELLEC Justine**

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 : 21600912

N° Thèse : 72

Nom et Prénom : LASQUELLEC Justine

Sujet :
LE CBD DANS LES MALADIES CHRONIQUES : FOCUS SUR L'ÉPILEPSIE
ET LA DOULEUR ET SA DÉLIVRANCE À L'OFFICINE

Tours, le : 29/10/24

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

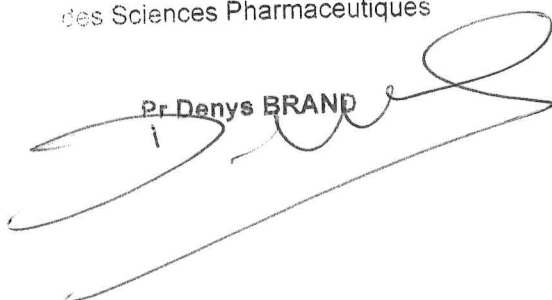
Audrey Oudin



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Nom et prénom de l'étudiant : LASQUELLEC Justine	Thèse N° : 72
<u>TITRE DE LA THESE</u> LE CBD DANS LES MALADIES CHRONIQUES : FOCUS SUR LA DOULEUR ET L'EPILEPSIE AINSI QUE SA DÉLIVRANCE A L'OFFICINE	
<u>RESUME DE LA THESE</u> Le chanvre a longtemps été considéré comme une plante ayant des propriétés médicinales et psychoactives. Cependant depuis le XIXe siècle les avancées scientifiques permettent d'isoler la partie médicinale de la plante sans avoir d'effet sur le psychisme. L'étude biochimique de la plante a révélé des molécules nommées phytocannabinoïdes dont le CBD en fait partie. Ces molécules peuvent interagir avec nos récepteurs grâce à notre système endocannabinoïde. Ce système très complexe possède ces propres endocannabinoïdes, ces propres récepteurs et son système de dégradation. La douleur chronique et les épilepsies réfractaires présentent des difficultés de réponses aux traitements qu'on pourrait considérer comme standards. Des études ont été menées dans la douleur chronique et dans les syndromes de Lennox Gastaut ainsi que dans celui de Dravet. Au cours de ces recherches, il en est ressorti que le CBD possède la capacité d'interagir avec de nombreux récepteurs. Au-delà de ces deux cadres de recherches, le CBD possède des indications dans d'autres symptomatologies et a fait son apparition dans les pharmacies à la fois en vente libre et sur ordonnance.	
MOTS CLES SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Cannabidiol, douleur, syndrome de Lennox Gastaut et de Dravet, officine	
<u>JURY</u> PRESIDENT : BREDELOUX Pierre, pharmacien, enseignant chercheur MEMBRES : Dr OUDIN Audrey, pharmacien, enseignant chercheur Dr BESSON Pierre, pharmacien, enseignant chercheur Dr SAINT-JEVIN Delphine, pharmacien	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : mardi 15 octobre 2024, faculté de pharmacie de Tours	