

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 5

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

M. CLEROT GREGOIRE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 février 2025

L'utilisation de cannabidiol chez les sportifs pourraient-elle être une porte d'entrée vers une conduite dopante ?
Enquête sur sa dispensation en officine

JURY

Président : M. CLASTRE Marc, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Mme MAVEL Sylvie, Maîtresse de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours

Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Tours

M. SALEM Philippe, Pharmacien d'Officine à Blois

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 GIRAUDAU, 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
GIRAUDAU	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-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

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

Mise à jour - septembre 2024



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 : Le 10 février 2025

L'étudiant

CLEROT GREGOIRE

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier particulièrement Mme Mavel, ma directrice de thèse, pour m'avoir fait confiance et accompagné dans l'écriture de ce travail.

Je tiens à remercier aussi M. Clastre en tant que président du jury ainsi que Mme Boudesocque-Delaye et M. Salem de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

A ma famille, en particulier mes parents et ma sœur, merci de m'avoir soutenu et d'avoir été patients pendant toutes ces années d'études et Dieu sait qu'elles furent longues.

Merci à Audrey, de m'avoir supporté depuis huit ans et de m'avoir toujours soutenu.

Merci à toutes ces belles personnes que j'ai rencontrées pendant ces années de fac et qui m'ont permis de passer de merveilleux moments.

Pour finir, merci aux personnes rencontrées durant mes différents stages et travaux, me permettant ainsi d'améliorer mes connaissances.

Table des matières

Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	9
1. Généralités sur le cannabidiol	11
1.1. L'histoire du chanvre (production / utilisation / histoire / forme disponible). 11	
1.2. Description botanique du chanvre cultivé.....	13
1.3. Description chimique de la plante.....	17
1.3.1. Le métabolisme des cannabinoïdes du <i>Cannabis Sativa</i> L.	18
1.3.2. Les différents phytocannabinoïdes	19
1.3.3. Variabilité des concentrations en phytocannabinoïdes du <i>Cannabis sativa</i> L. 20	
1.4. Le système endocannabinoïde	21
1.4.1. Les récepteurs cannabinoïdes	24
1.4.2. Les endocannabinoïdes.....	28
1.5. Principaux phytocannabinoïdes du <i>Cannabis Sativa</i> L.....	28
1.5.1. Le CBD	28
1.5.2. Le THC	29
1.5.3. Les autres principaux phytocannabinoïdes	30
1.6. Les cannabinoïdes de synthèse.....	30
2. Le cannabidiol.....	31
2.1. Les effets pharmacologiques du CBD	31
2.2. Les interactions médicamenteuses du CBD.....	35
2.3. Les effets indésirables du CBD	39
2.4. Législation du CBD en France	39
3. Le CBD dans le sport, vers une conduite dopante ?.....	41
3.1. Description de sportif (amateur et professionnel)	41
3.2. Psychologie du dopage	42

3.2.1.	La légitimité	42
3.2.2.	Un sport propre.....	43
3.2.3.	La rationalisation	45
3.3.	Qu'est-ce qu'une conduite dopante ?	45
3.4.	Les facteurs de risque emmenant à une conduite dopante ou au dopage .	46
3.5.	Les cas de conduites dopantes et les molécules utilisées	47
3.6.	Pourquoi le CBD pourrait donner lieu à une conduite dopante ?.....	49
3.7.	Limites de l'utilisation du CBD dans le sport.....	49
4.	Le dopage	50
4.1.	Les organisations	51
4.2.	Les lois antidopage concernant le CBD	51
4.3.	Les risques d'utilisation du CBD lors des contrôles antidopage	52
4.4.	Les limites de ces contrôles et la dégradation du CBD	53
5.	Pharmacie/pharmacologie.....	54
5.1.	Indications médicales du cannabidiol	54
5.2.	Conseils associés à la vente de CBD	56
5.3.	Intérêt de sa dispensation en officine ou d'un professionnel de santé.....	59
5.4.	Les différents produits existant en pharmacie à l'heure actuelle	60
5.5.	Pourquoi pourrait-on délivrer du CBD à un sportif ?.....	62
5.6.	Limites de sa délivrance	63
6.	Enquête auprès de pharmacies françaises.....	65
6.1.	Présentation générale des réponses	65
	Conclusion	78
	Bibliographie.....	80
	Annexe 1	98

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel
AEA : Anandamide
AFLD : Agence française de lutte contre le dopage
AMA : Agence mondiale antidopage
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AUT : Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques
CBC : Cannabichromène
CBD : Cannabidiol
CBDV : Cannabidivarine
CBG : Cannabigérol
CBGA : Acide cannabigérolique
CBN : Cannabinol
ITA : Agence de contrôles internationale
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
RAA : Résultat d'analyse anormal
SNC : Système nerveux central
THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol
2-AG : 2-arachidonylglycérol

Introduction

Le chanvre est une plante utilisée depuis longtemps pour de nombreuses indications, renfermant un grand nombre de composants.

Le cannabidiol (CBD), composant non psychotrope issu du chanvre, connaît un essor considérable dans le domaine sportif et est consommé de plus en plus pour les vertus qui lui sont attribuées. Contrairement au Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC), le CBD n'entraîne pas d'effets euphorisants et est désormais perçu comme un complément potentiellement bénéfique pour les athlètes. Ses propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques en font une option intéressante pour améliorer la récupération musculaire, gérer les douleurs chroniques ou diminuer le stress lié aux compétitions.

En 2018, l'Agence mondiale antidopage (AMA) a décidé de retirer le CBD de la liste des substances interdites, marquant un tournant pour son usage dans le monde du sport. Cette décision a ouvert la voie à une utilisation plus répandue du CBD parmi les sportifs, suscitant de nombreux débats sur la sécurité et la légitimité de cette pratique. Bien que le CBD soit légal dans de nombreux pays et se présente sous différentes formes (huiles, crèmes, comprimés, etc.), son lien avec le THC, ainsi que la complexité de son action sur l'organisme, soulèvent plusieurs questions. En effet, certains produits à base de CBD peuvent contenir des traces de THC, augmentant le risque de tests antidopage positifs. De plus, les études sur ses effets à long terme restent limitées, alimentant les préoccupations quant à sa sécurité pour la santé des sportifs.

L'aspect psychologique de l'usage du CBD chez les sportifs mérite également une attention particulière. Les motivations des athlètes à utiliser le CBD sont diverses : certains y voient un moyen d'améliorer leur bien-être, tandis que d'autres pourraient l'envisager comme une méthode pour optimiser leur performance, désirant obtenir le dernier produit miracle et légal. Se pose alors la question de savoir si le CBD peut être perçu comme une forme de dopage masqué, influençant indirectement les performances sportives par une meilleure gestion de la douleur ou du stress.

L'objectif de cette thèse est d'analyser l'impact du CBD chez les sportifs, en tenant compte à la fois de ses effets pharmacologiques et des motivations psychologiques qui expliquent son usage. De plus, il sera étudié si le CBD peut constituer un facteur de risque favorisant le recours à d'autres substances et donc être une porte d'entrée

vers une conduite dopante. Pour renforcer cette analyse, une enquête a été menée auprès des personnels d'officine afin de faire l'état des lieux des connaissances sur le CBD.

Le pharmacien occupe aussi une place essentielle dans cette étude et peut jouer un rôle important dans la délivrance du CBD. Ils doivent non seulement s'assurer de la qualité des produits, mais aussi veiller à leur conformité légale et conseiller les sportifs sur leur usage approprié.

Cette démarche permet de mieux cerner les enjeux entourant l'utilisation du CBD chez les sportifs, de proposer des recommandations à la fois pour les sportifs et les professionnels de santé.

1. Généralités sur le cannabidiol

Le CBD est extrait du chanvre comme d'autres molécules. Cette plante, utilisée depuis longtemps, est riche et complexe, possédant de nombreuses utilités et vertus. Elle contient plus de 400 composants chimiques, dont 80 molécules pharmacologiquement actives. Parmi ces dernières, le CBD est particulièrement notable, mais d'autres molécules d'intérêt sont également présentes dans le chanvre. Ces molécules exercent un large éventail d'effets physiologiques.

1.1. L'histoire du chanvre (production / utilisation / histoire / forme disponible)

L'histoire du chanvre remonte à des temps très anciens, c'est l'une des plantes les plus anciennement connues par l'homme et particulièrement en Asie centrale, là où elle a été découverte (1). Des traces de son usage médical avant l'an 0 apparaissent en Chine, en Égypte et en Grèce, ainsi que plus tard dans l'Empire romain notamment avec Pline l'Ancien ou Galien (2).

Un regain de son utilisation médicale et récréative en France a suivi la campagne d'Égypte de Bonaparte, où certains soldats français ont consommé du chanvre, tandis que des médecins, à leur retour en France, ont introduit l'usage du haschich. Haschich est un mot qui provient de la langue arabe et qui correspond à la résine des fleurs femelles du cannabis (3). Vers 1840, Jacques Joseph Moreau de Tours (1804-1884), un jeune médecin français, élève de Bretonneau a, par la suite, fait des auto-expérimentations avec du cannabis et aurait rapporté une meilleure qualité de sommeil, une diminution de l'anxiété ainsi qu'une augmentation de l'appétit (1).

Le chanvre était principalement utilisé pour prévenir des maladies infectieuses comme la rage ou le tétanos mais avec l'apparition des vaccins, son intérêt a diminué. De plus, avec l'apparition de nouveaux analgésiques au début du XX^{ème} siècle, tels que l'aspirine ou l'hydrate de chloral, son usage a également diminué dans ce domaine (4).

En France, l'achat, la vente et l'usage en société du haschich et de ses préparations ont été interdits en 1916 (5). Finalement le chanvre indien ou *Cannabis*

sativa subsp. *indica*, plante dont est extrait le haschich, fut classé comme stupéfiant en 1925 par la Convention de Genève ce qui conduisit à sa prohibition (6). La pharmacopée française supprimera le cannabis à la suite du décret du 27 mars 1953 (7).

En 1939, il fut demandé à Roger Adams, chimiste américain, d'isoler les principes actifs contenus dans la marijuana (8), qui est un mélange de fleurs et de feuilles séchées du cannabis (3). Le cannabinoïde (CBN) fut la première substance isolée par Adams en 1940 à partir de fibres de chanvre. Il parvint ensuite à isoler le CBD la même année. Le THC fut finalement isolé, à partir du chanvre indien, en 1964 par Raphael Mechoulam en Israël, même s'il fut décrit 20 ans plus tôt par Adams. Mechoulam découvrit la formule chimique brute du CBD ($C_{21}H_{30}O_2$) en 1963 (figure 1) (9). Un an plus tard, il découvre également la structure chimique du THC, isomère du CBD, ayant donc la même formule chimique que ce dernier (8).

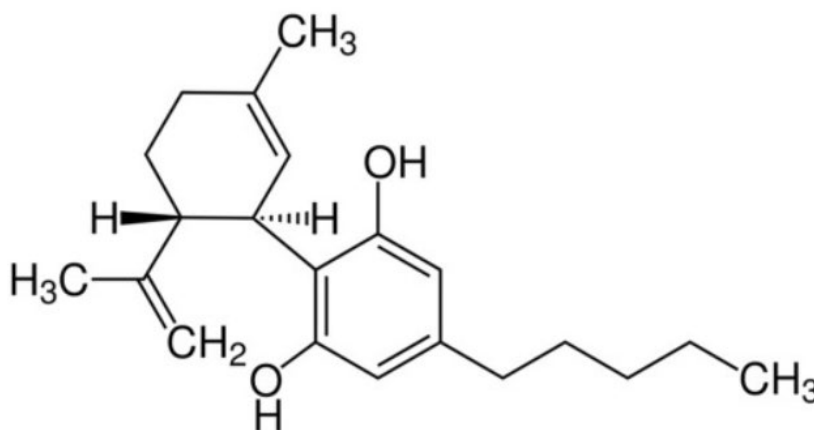


Figure 1 : Formule chimique du cannabidiol (9)

Le chanvre reste très cultivé en France, notamment pour le textile ou l'isolation, même si sa culture a failli disparaître avec l'apparition de la pétrochimie au XX^{ème} siècle (10). En 2022, plus de 22000 hectares sont cultivés en France. C'est une plante qui n'appauvrit que très peu les sols, et est considérée comme une des plantes les plus polyvalentes (11).

La différence d'utilisation des mots cannabis et chanvre réside de nos jours en la composition de ces derniers en cannabinoïdes. Le chanvre correspondra à la plante

qui a le droit d'être cultivée, dont la concentration en THC du produit brut qui en découle, ne doit pas dépasser 0,3% en France. Il sera considéré comme étant le chanvre industriel (*Cannabis sativa* subsp. *sativa*). A contrario, les variétés de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* possédant plus de 0,3% de THC, appelés cultivar, seront alors considérées comme du « cannabis ». Ces variétés sont utilisées à des fins récréatives, ayant un taux de THC généralement compris entre 5% et 20%, dû aux diverses hybridations réalisées par l'Homme (12).

La confusion entre le CBD et le THC persiste également, en raison des allégations les concernant, ce qui peut entraîner une augmentation de la consommation, bien que les deux substances n'aient pas les mêmes propriétés (13).

1.2. Description botanique du chanvre cultivé

Le chanvre cultivé (*Cannabis sativa* L.), aussi appelé vulgairement chanvre ou cannabis, est une espèce appartenant à la famille des Cannabinacées. Sa sous-espèce utilisée à des fins médicales étant le *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, qui est le chanvre dit industriel, utilisé pour le textile ou l'agriculture. Les autres sous-espèces faisant partie du genre *Cannabis sativa* L. sont le *Cannabis sativa* subsp. *indica* ou chanvre indien, ainsi que le *Cannabis sativa* subsp. *ruderalis* ou chanvre sauvage, qui est lui parfois considéré comme une espèce à part entière, parfois comme une variété (14,15). La classification de ce genre reste toutefois discutée (16,17).

Une grande confusion demeure encore pour le grand public, pouvant entraîner un quiproquo entre chanvre (*sativa*) et cannabis (*indica*), due à leurs ressemblances morphologiques (figure 2) (11).

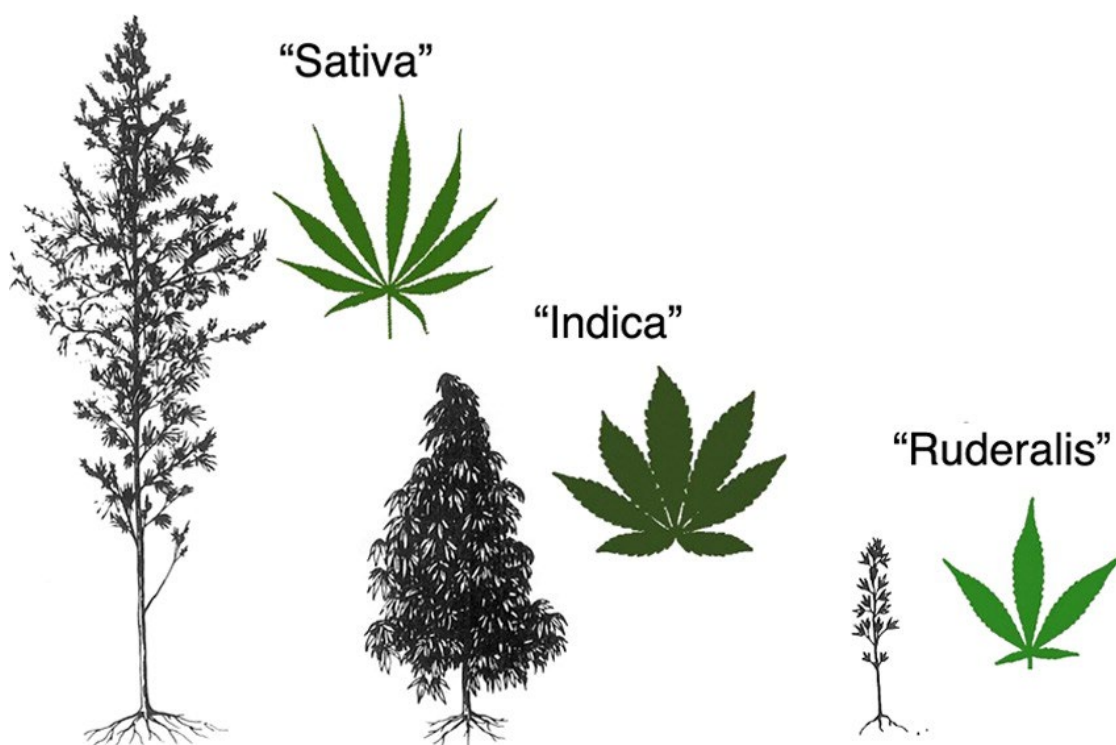


Figure 2 : Taxonomie vernaculaire du Cannabis entre les 3 sous-espèces de *Cannabis sativa* L. (11)

Le chanvre est le nom français dérivé du latin *Cannabis sativa* L., le L correspondant à Carl von Linné, botaniste ayant caractérisé la plante en premier en 1753 (18).

C'est une plante à fleurs sans pétales, avec des feuilles disposées en main ouverte qui poussent opposées les unes aux autres (figure 3) (19). C'est une plante qui est naturellement dioïque, composée de plants femelles et de plants mâles (20) ou monoïque, avec des fleurs femelles et mâles sur le même plant (21). Botaniquement, les « fleurs » sont en réalité des infrutescences parthénocarpiques facultatives. Cela signifie que la plante a la capacité de produire des fruits, avec ou sans graines, à partir d'une fleur femelle non fécondée (22). La culture industrielle du chanvre repose essentiellement sur les variétés monoïques, permettant une production de graines sur toutes les tiges, une meilleure productivité de fibres, ainsi qu'une maturité de toutes les plantes en même temps, ce qui permet une meilleure homogénéité des récoltes. En effet, les pieds mâles meurent dans la culture avant les pieds femelles, produisant moins de fibres et ne produisant pas de graines (21,23).

Les variétés dioïques, utilisées particulièrement pour leurs plants femelles qui produisent des fleurs riches en phytocannabinoïdes sont exemptées de graines. La présence de plants mâles oblige leurs suppressions afin d'éviter la pollinisation des plants femelles (23). La fécondation de la fleur entraîne une diminution de la quantité de phytocannabinoïdes dans la plante (24). Sa production est dédiée principalement au chanvre dit « bien-être », pour sa concentration supérieure en phytocannabinoïdes (25).



Figure 3 : Planche botanique de *Cannabis sativa* (19)

Les feuilles et les fleurs du chanvre sont riches en phytocannabinoïdes, notamment en cannabidiol, et peuvent être utilisées dans l'alimentation, la cosmétique et l'industrie pharmaceutique. On retrouve la fleur sous forme d'infusion, de complément alimentaire ou d'huile essentielle (figure 4) (26).

Les graines, appelées aussi chènevis, contiennent des protéines de haute valeur biologique, possédant donc tous les acides aminés essentiels, en quantité élevée et dans un rapport optimal entre eux. Elles contiennent aussi des fibres, ce qui est idéal pour l'alimentation, en particulier des animaux, mais aussi des humains. Elles peuvent être aussi dérivées en huile végétale à la suite d'une pression à froid. Cette huile est particulièrement utilisée dans les industries alimentaires et cosmétiques. Elle possède un rapport oméga 6/oméga 3 de 3/1, ce qui correspond à des proportions idéales pour la santé humaine, rapport compris entre 4/1 et 1/1 (27).

La tige ou paille, riche en fibres, est utilisée dans la fabrication de cordes, textiles ou même papier, ainsi que dans l'industrie automobile. La tige nécessite d'être décortiquée pour obtenir cette fibre. Le bois entourant la tige est appelé la chènevotte. Elle est utilisée pour produire des litières pour animaux ou du paillage, et dans le bâtiment comme granulats, permettant de fabriquer des bétons végétaux (28).

La poussière de chanvre, composée de miettes de feuilles, de particules de tiges, permet de produire de l'énergie verte, sous forme de granulés. Elle peut aussi servir comme compost ou comme litière (29).

La racine de chanvre n'a été que très peu étudiée, n'ayant que très peu de cannabinoïdes. Pourtant, plus de 20 métabolites secondaires y sont présents, dont certains ont une activité antioxydante (30).

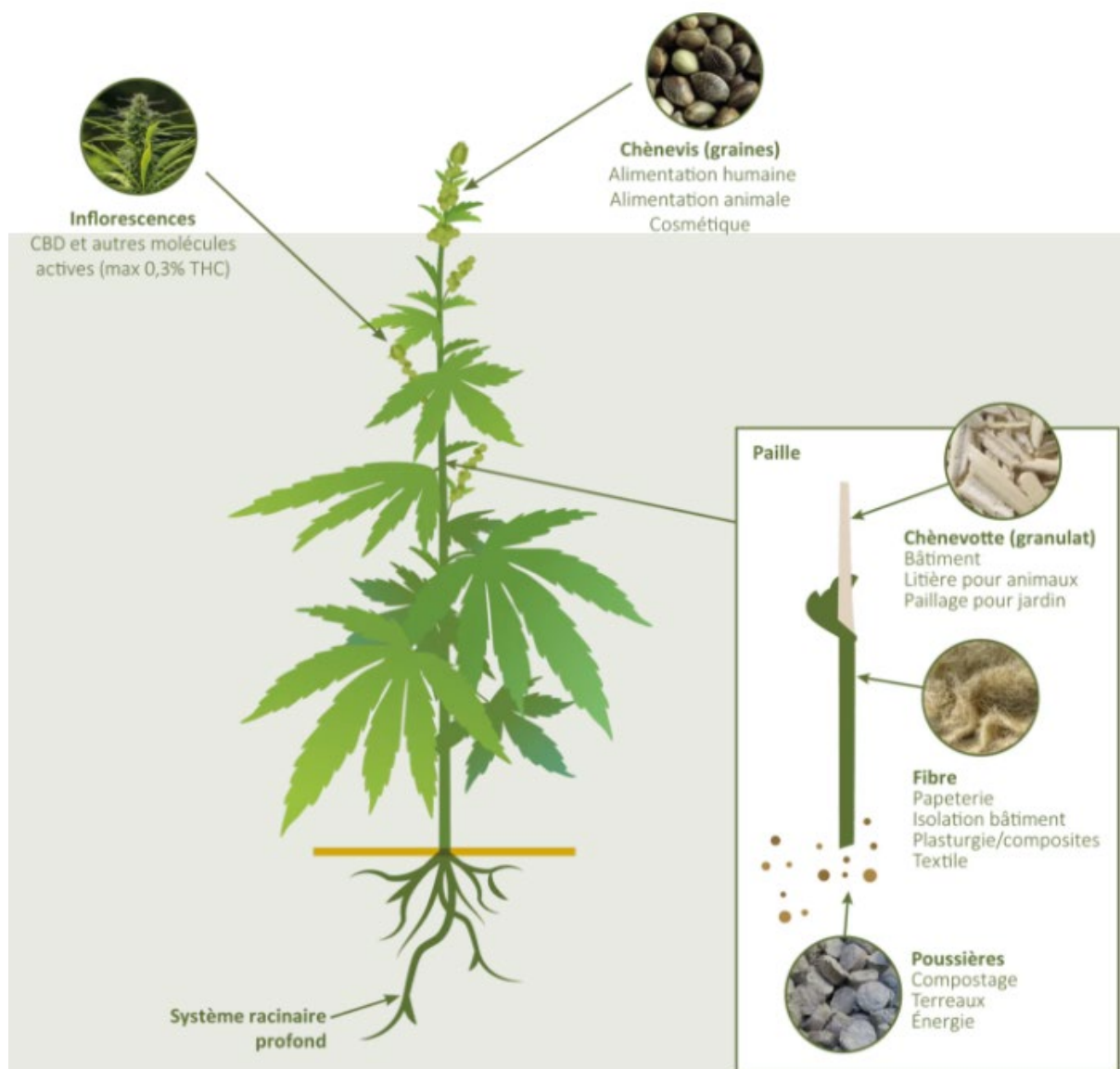


Figure 4 : Les différentes utilisations du chanvre (29)

1.3. Description chimique de la plante

Le chanvre est une plante possédant de nombreux composés chimiques comme des phytocannabinoïdes, ainsi que des terpènes, des alcaloïdes et des composés phénoliques (31).

Plus d'une centaine de phytocannabinoïdes sont présents dans la plante, la composition en phytocannabinoïdes variant entre les différentes variétés de chanvre (31).

1.3.1. Le métabolisme des cannabinoïdes du *Cannabis sativa* L.

L'acide cannabigérolique (CBGA) est le précurseur commun de tous les phytocannabinoïdes (figure 5) (31). Il est produit à partir de deux fragments liés. Le géranyle, obtenu à partir du pyrophosphate de géranyle via la voie de biosynthèse des terpènes, ainsi que l'acide olivétolique, qui est lui formé à partir de la voie de biosynthèse des polycétides. L'obtention de plus de 60 cannabinoïdes est due à des réactions de décarboxylation, d'oxydation et d'isomérisation. Les trois enzymes connues dans la biosynthèse des cannabinoïdes sont l'acide cannabidiolique synthase, l'acide tétrahydrocannabinolique synthase et l'acide cannabichroménique synthase. Ils convertissent respectivement l'acide cannabigérolique en formes acides du cannabidiol, du tétrahydrocannabinol et du cannabichromène (CBC) (32). Ces trois acides cannabinoïdes peuvent subir une décarboxylation thermique photochimique ou en conditions alcalines, afin d'obtenir le CBD, le THC et le CBC. Le cannabigérol (CBG) est, lui, directement obtenu à la suite d'une décarboxylation thermique à partir du CBGA. Le THC peut ensuite subir différentes réactions chimiques, comme une isomérisation donnant le Δ -8-tétrahydrocannabinol ou une oxydation donnant le cannabinol (CBN). Le cannabicyclol est quant à lui obtenu par photocyclisation du CBC par la lumière naturelle (Figure 5) (31,33).

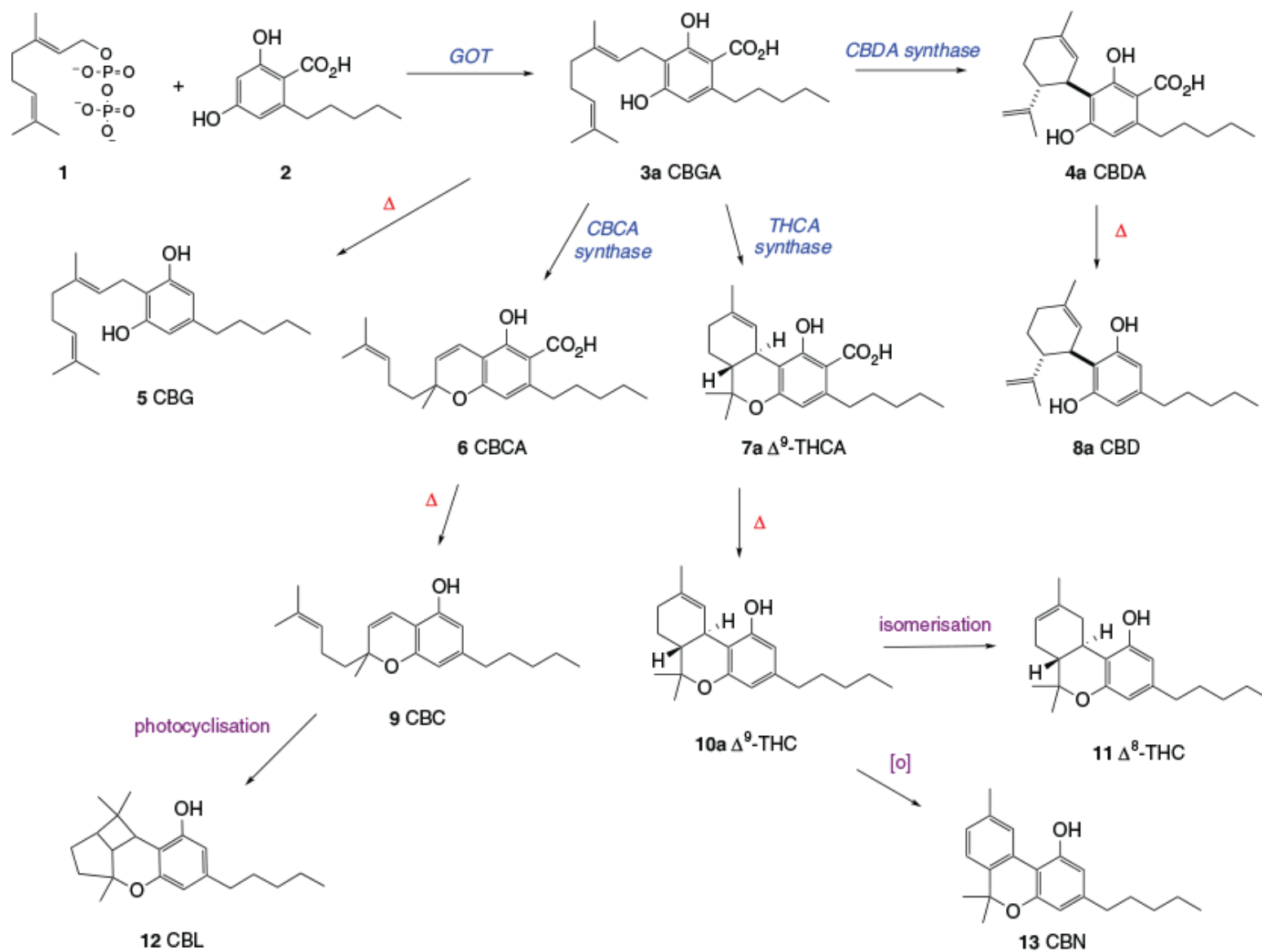


Figure 5 : Formation des phytocannabinoïdes majeurs (31) (Δ = Décarboxylation thermique)

1.3.2. Les différents phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des terpénoïdes bioactifs, c'est-à-dire, des hydrocarbures naturels ayant une activité biologique potentiellement bénéfique pour la santé (34). Leurs actions sont variables, modulant un grand nombre de cibles pharmacologiques. Ils présentent une capacité antioxydante élevée due à leurs structures phénoliques et la présence de groupes hydroxyles. Étant donné leurs structures lipophiles, ils peuvent facilement passer la barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait des candidats thérapeutiques dans le traitement des troubles du système nerveux central (SNC). En effet, ils pourraient être utilisés grâce à leurs capacités anti-inflammatoires ainsi que pour moduler la réponse immunitaire. Le CBD et le THC sont les deux phytocannabinoïdes les plus étudiés du *Cannabis sativa* L., cependant plus de 120 phytocannabinoïdes en ont été isolés (35).

Ils sont aussi présents dans certaines espèces de rhododendrons, de légumineuses, ainsi que dans certaines hépatiques du genre *Radula* et certains champignons. Les phytocannabinoïdes les plus étudiés sont ceux du genre *Cannabis sativa* L. (36).

1.3.3. Variabilité des concentrations en phytocannabinoïdes du *Cannabis sativa* L.

La concentration en phytocannabinoïdes est variable d'une plante à l'autre. Cette variabilité existe notamment dans la même variété de *Cannabis sativa*.

Il existe une fluctuation saisonnière de la concentration en cannabinoïdes dans le *Cannabis sativa* L.. En effet, les cannabinoïdes sont en plus faible quantité dans les semis et sont au niveau le plus élevé avant la floraison. Puis, ils sont retrouvés à un niveau intermédiaire jusqu'à la maturité physiologique de la plante. Les cannabinoïdes vont progressivement se concentrer dans les fleurs au détriment des autres parties de la plante. Le stress environnemental, tels que le manque ou l'excès d'eau, une forte ou faible luminosité ainsi que de fortes ou faibles températures, peuvent modifier la concentration en cannabinoïdes de la plante (37).

Cette variabilité existe aussi entre les différentes variétés de *Cannabis sativa* L., ce qui peut être expliqué par les différentes hybridations, qu'elles soient naturelles

(dus à un déficit en certaines synthèses cannabinoïdes (38)) ou provoquées par l'Homme. Le rapport THC/CBD a permis l'élaboration d'un chémotype donnant lieu à une classification des différentes variétés de *Cannabis sativa* L. à travers le monde. Le chémotype de type 1 correspond à un rapport THC/CBD supérieur à 1, donc une concentration majoritaire de THC. Le type 2 présente un rapport équilibré entre le THC et le CBD. Le type 3 possède un rapport inférieur à 1 donc une concentration majoritaire en CBD (figure 6) (39).

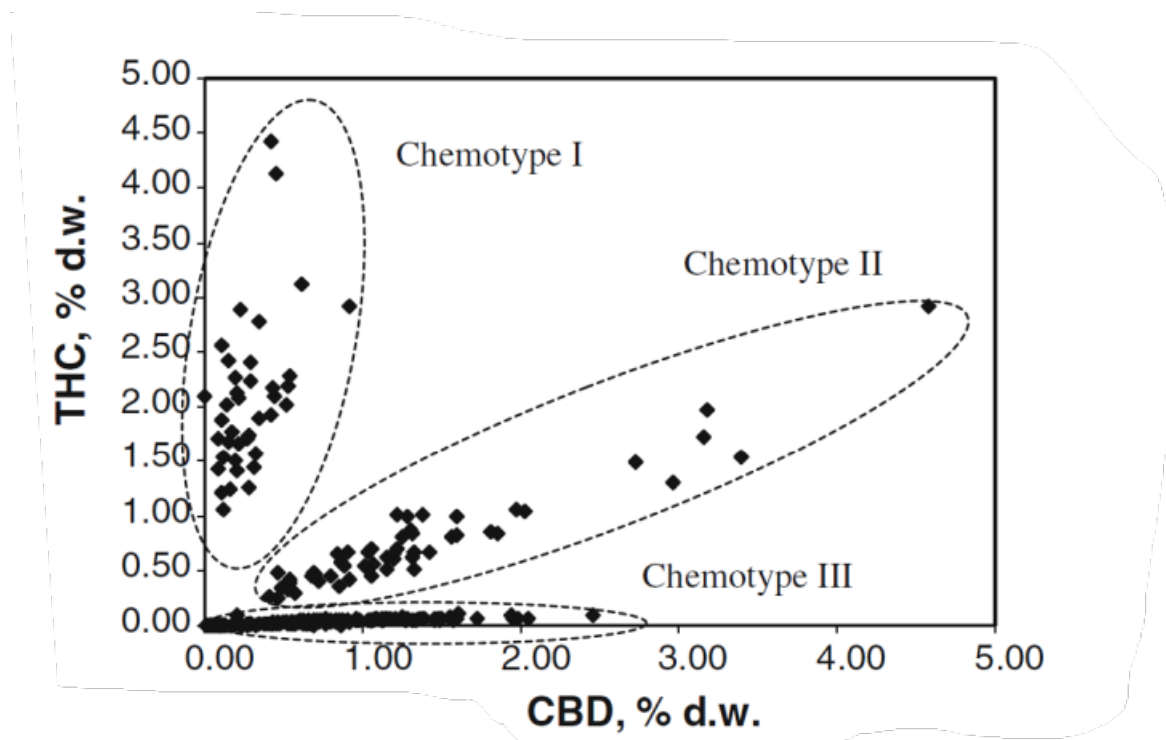


Figure 6 : Graphique représentant le rapport THC/CBD des différents chémotypes du *Cannabis sativa* L. (39)

1.4. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est un système biologique complexe, découvert en 1988. Il suscite un intérêt important actuellement, pouvant être la cible pharmacologique d'un grand nombre de maladies (40).

Il s'agit d'un réseau modulateur, qui joue un rôle majeur dans la régulation de nombreux processus physiologiques et cognitifs, ainsi que dans le développement du SNC (41). Le système endocannabinoïde comprend des cannabinoïdes endogènes,

aussi appelés endocannabinoïdes, qui interagissent avec des récepteurs cannabinoïdes. Il est également composé de protéines qui transportent, dégradent et synthétisent les endocannabinoïdes (41).

Il existe différentes substances ayant une affinité pour les récepteurs endocannabinoïdes, les phytocannabinoïdes, les endocannabinoïdes et les cannabinoïdes synthétiques (figure 7) (42). Ces récepteurs sont présents, chez l'Homme, dans certains organes comme l'intestin, la vessie et l'utérus, ainsi que dans le système nerveux périphérique (SNP) et le SNC (42).

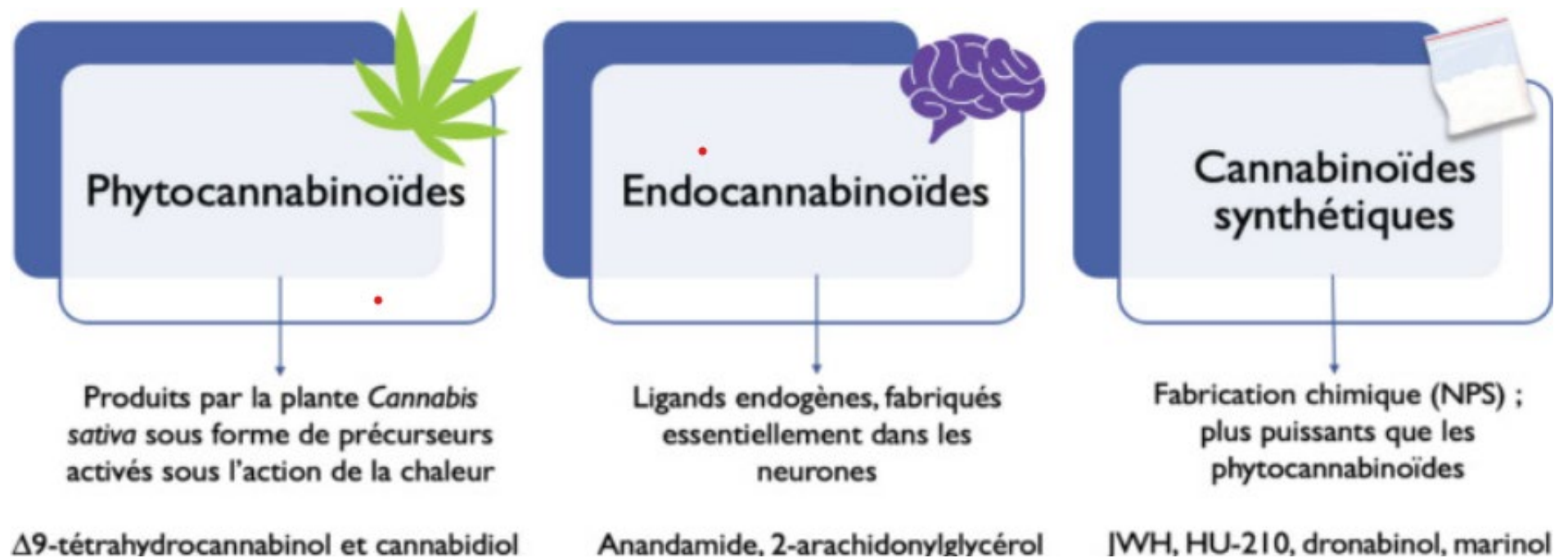


Figure 7 : Molécules ayant une affinité pour les récepteurs endocannabinoïdes (42)

1.4.1. Les récepteurs cannabinoïdes

On dénombre deux récepteurs endocannabinoïdes, CB1 et CB2, qui sont tous les deux des récepteurs couplés à une protéine G. Leur activité est modulée par la protéine inhibitrice Gi/o ainsi que par la β -arrestine. De par leurs conformations, ils peuvent accueillir un ligand en leur centre, ce qui entraîne par la suite une cascade de signalisation (43).

Les récepteurs CB1 sont retrouvés principalement dans les neurones du SNC ainsi qu'au niveau de la moelle épinière et dans tout le tractus gastro-intestinal. Ils sont aussi retrouvés au niveau périphérique dans les neurones sensoriels et les ganglions de la racine dorsale (figure 8) (figure 9) (44).

L'activation des récepteurs CB1 par certains cannabinoïdes entraîne, par exemple, des effets psychotropes tels que l'amélioration de la perception sensorielle, l'antinociception, l'euphorie ou les troubles de la mémoire (45). La liaison du THC au récepteur CB1 est responsable de ces effets, mais aussi des effets secondaires psychiatriques qui peuvent être délétères (45).

L'activation des récepteurs CB1 au niveau des terminaisons présynaptiques entraîne l'inhibition de l'adénylate cyclase, de la protéine kinase A et donc de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). En conséquence, la concentration d'AMPC sera fortement diminuée. Cela conduit à l'inhibition de divers neuromodulateurs et neurotransmetteurs (46).

Les récepteurs CB1 interviennent dans la modulation de l'activité des canaux ioniques et la variation de perméabilité membranaire. L'action des endocannabinoïdes sur les récepteurs CB1 entraîne une inhibition des canaux potassiques de type M ainsi que des canaux de fuite sensibles aux protons (K-TASK1). Les canaux calciques de type T seront aussi inhibés, de manière directe et indirecte (47).

Ces récepteurs sont présents sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques. L'activation de la protéine Gi provoque un blocage des canaux calciques, ce qui diminue la libération de GABA ou de glutamate, selon la localisation des neurotransmetteurs sur une synapse excitatrice ou inhibitrice (48).

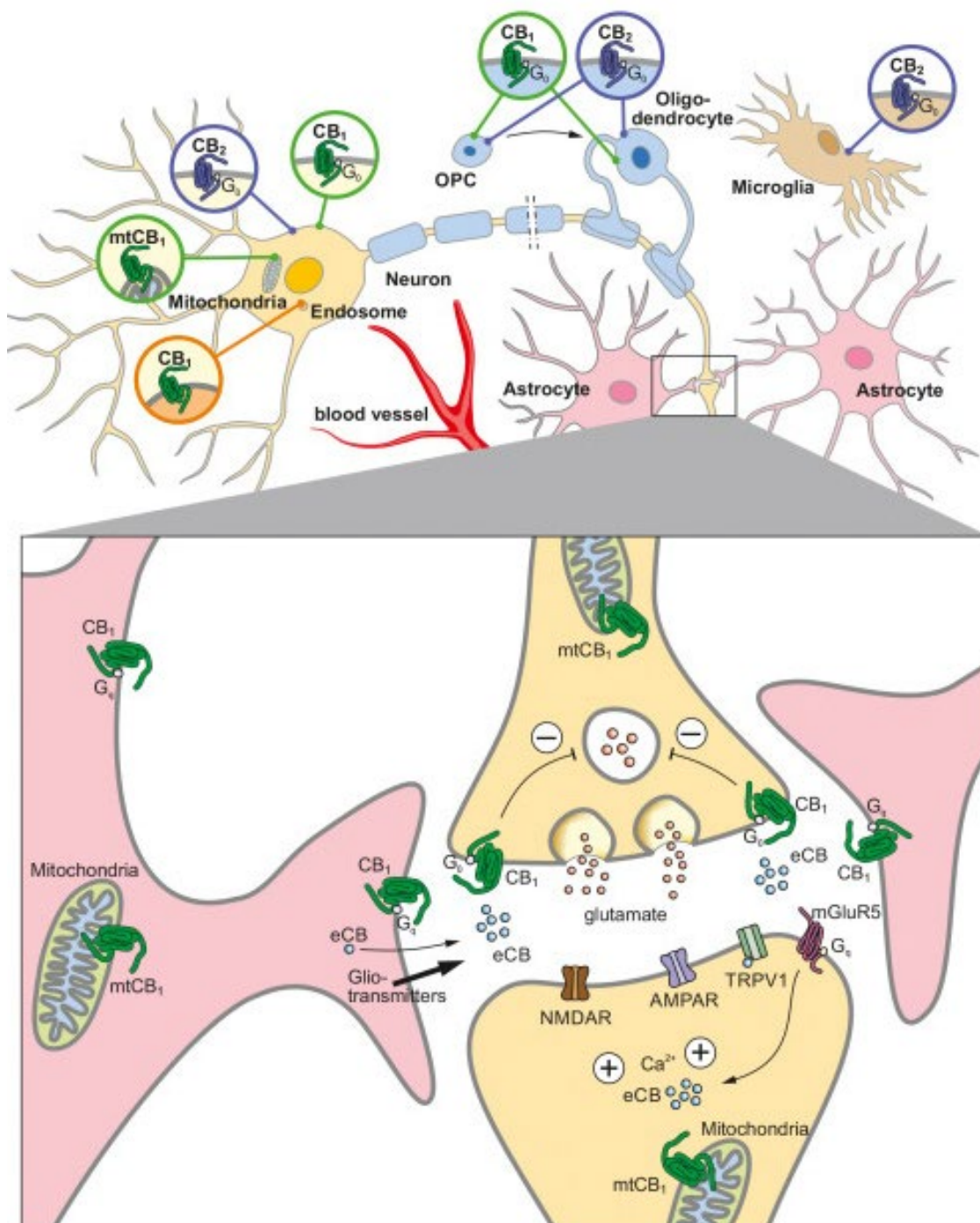


Figure 8 : Expression des récepteurs cannabinoïdes dans le tissu nerveux (44)

Les récepteurs CB2 se retrouvent principalement au niveau du système immunitaire, notamment dans la rate, le thymus, les amygdales, les lymphocytes et les macrophages, où ils exercent un effet de modulation immunitaire (49). Il a été aussi démontré plus récemment, qu'ils sont présents dans les neurones de l'hippocampe et des cellules microgliales, à de faibles concentrations (figure 8) (50).

Ils possèdent un rôle sur la nociception, la neuroprotection, la neuro-inflammation et les troubles de l'humeur au niveau neuronal (51). L'activation des récepteurs CB2 inhibe l'adénylate cyclase et initie la protéine kinase activée par un mitogène, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de calcium intracellulaire (50). Son activation permet également d'induire l'apoptose, d'inhiber la prolifération cellulaire, de diminuer les processus inflammatoires et de supprimer les auto-anticorps (52).

Les récepteurs CB2 sont aussi retrouvés dans les neurones dopaminergiques qui jouent un rôle important dans les troubles de l'alimentation, la toxicomanie, les troubles du spectre autistique, la plasticité synaptique et la dépression (53).

Des interactions entre CB1/CB2 et le récepteur couplé à la protéine G55 (RCPG55) ont été mises en évidence, formant un récepteur hétéromère. La liaison d'un ligand cannabinoïde sur ces sites peut, entre autres, activer la voie des MAP-kinases, augmenter le calcium intracellulaire et diminuer la production du facteur de transcription (BCL6) (43,54). L'activation de la voie des MAP-kinases intervenant, par exemple, par la phosphorylation de la kinase régulée par signal extracellulaire 2 (ERK2). D'autres cascades de signalisation de la voie des MAP-kinases sont associées aux ligands cannabinoïdes, comme la voie de signalisation Jun N-terminal kinase (JNK) et la voie de signalisation p38 (55). Pour l'instant, RCPG55 est encore considéré comme un récepteur orphelin, même s'il est activé par des ligands cannabinoïdes, qu'ils soient synthétiques, naturels ou endogènes, mais il est parfois considéré comme le troisième récepteur cannabinoïde (56).

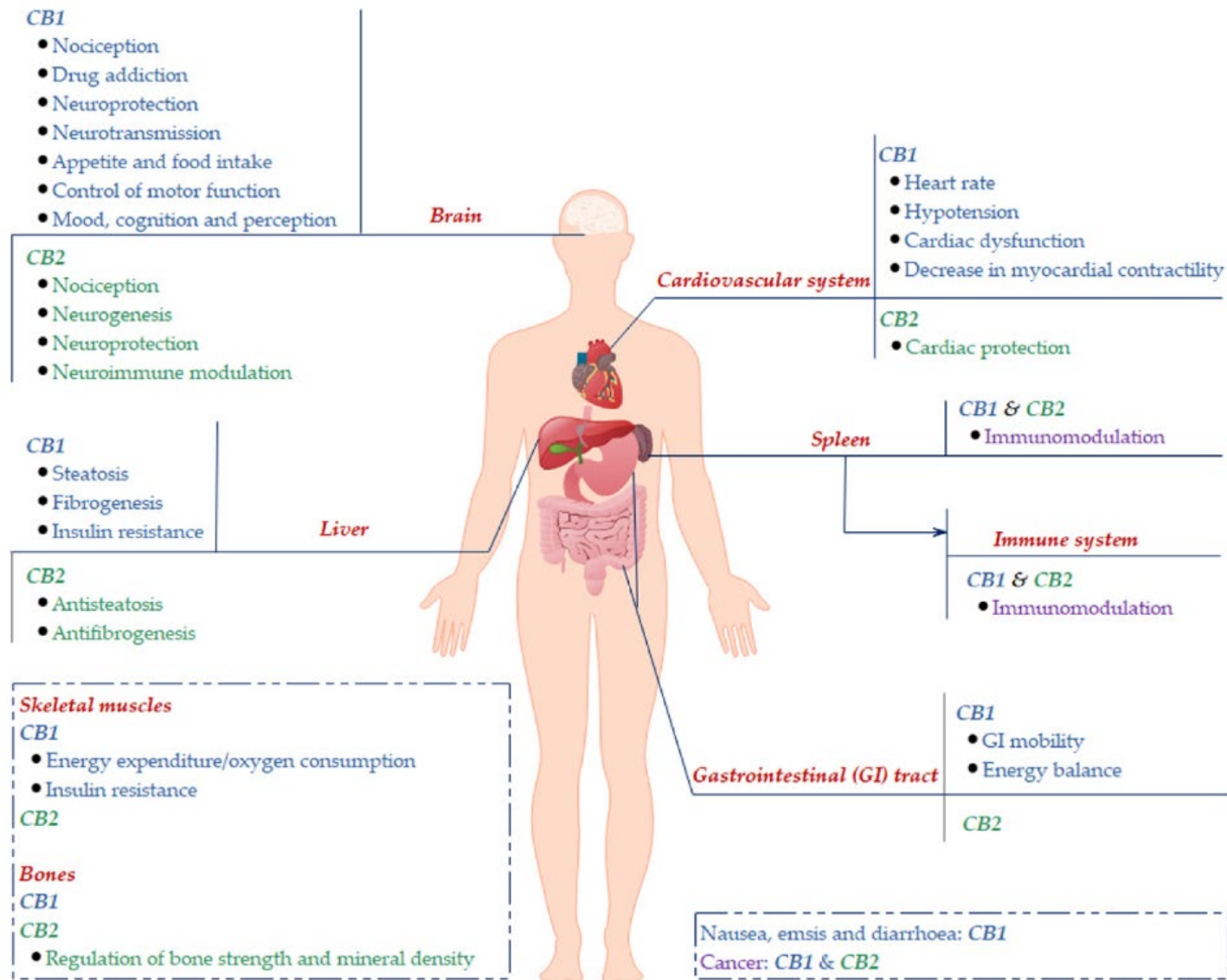


Figure 9 : Localisation principale et actions associées aux récepteurs CB1 et CB2 (49)

1.4.2. Les endocannabinoïdes

Les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes les plus importants sont le 2-arachidonylglycérol (2-AG) et l'anandamide (AEA). Ils sont dérivés de l'acide arachidonique. Ils activent le système endocannabinoïde, déclenchant des cascades de signalisation cellulaire, citées précédemment. Ce sont des neurotransmetteurs lipidiques, responsables de diverses actions, mais leurs mécanismes d'actions diffèrent. Ce sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés, synthétisés à la demande, et qui ont une transmission de courte durée. Leurs actions sont considérées comme synergiques (57). Ils interagissent principalement avec les récepteurs CB1 et CB2 mais possèdent aussi des actions sur les récepteurs vanilloïdes, sur les canaux calciques de type L, des changements transitoires du calcium intracellulaire et le déséquilibre de la fonction des jonctions communicantes (58). Ils sont synthétisés dans les neurones postsynaptiques à la suite d'un stimulus de neurotransmetteurs et agissent de façon rétrograde en stimulant leurs récepteurs présynaptiques. Ils ne sont donc pas stockés dans les vésicules synaptiques, à cause de leur nature lipidique (59).

Le 2-AG agit comme un agoniste complet sur les récepteurs CB1 et CB2, l'AEA est surtout un agoniste partiel des récepteurs CB1 mais peut aussi interagir avec CB2 (60). Le 2-AG est 170 fois plus présent que l'AEA au niveau du cerveau et possède une affinité bien plus importante pour les récepteurs cannabinoïdes que l'AEA (61).

1.5. Principaux phytocannabinoïdes du *Cannabis sativa* L.

Les phytocannabinoïdes du *Cannabis sativa* L., produits naturels et bioactifs, sont des méroterpénoïdes, c'est-à-dire des métabolites secondaires issus de voies de biosynthèse mixtes, produits à partir d'un cosubstrat (62).

1.5.1. Le CBD

Le CBD est l'un des principaux phytocannabinoïdes du *Cannabis sativa* L. C'est une substance très lipophile, un modulateur allostérique non compétitif du récepteur CB1, ainsi qu'un agoniste inverse du récepteur CB2, agissant en tant que ligand

exogène. Il peut également interagir avec d'autres récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamine (5-HT_{1A}), les récepteurs vanilloïdes TRPV1, les récepteurs de l'adénosine A_{2A}, entre autres, ce qui entraîne un large éventail d'actions et donc d'effets pharmacologiques, grâce à ses nombreuses cibles variées (figure 10) (50).

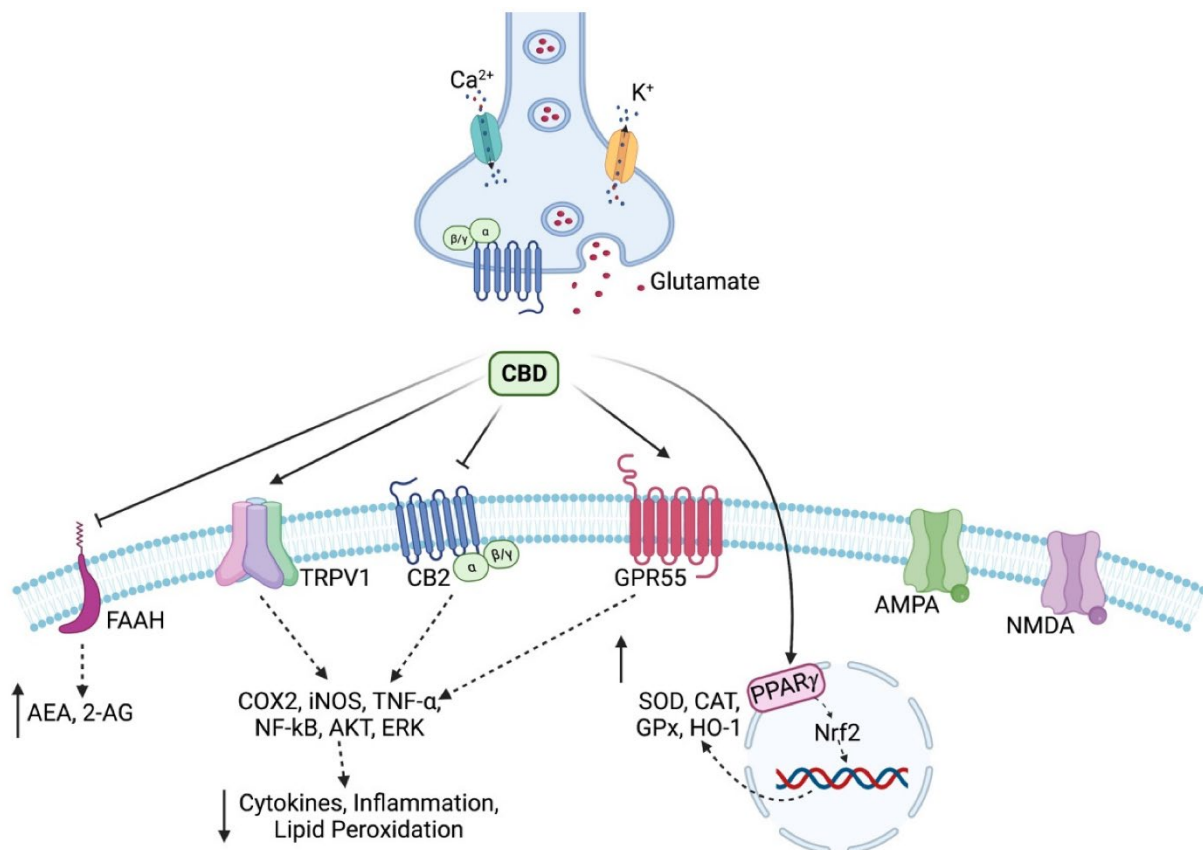


Figure 10 : Activité du CBD sur différents récepteurs (39)

1.5.2. Le THC

Le THC est une substance lipophile et constitue le principal produit psychoactif du *Cannabis sativa* L.. Cette molécule est considérée comme une drogue, et son usage est interdit, à l'exception de certains médicaments en contenant. Elle se stocke majoritairement dans les tissus en particulier dans les graisses, mais peut aussi passer dans le cerveau en franchissant la barrière hémato-encéphalique (63). C'est un agoniste partiel des récepteurs CB₁ et CB₂. La liaison du THC avec les récepteurs CB₁ présynaptiques neuronaux entraîne les effets psychoactifs, comme la sédation,

la somnolence et l'euphorie (64). Le THC possède de puissantes propriétés immunomodulatrices, en lien avec les récepteurs CB2 (65).

Le THC est une molécule intéressante, possédant de nombreuses propriétés comme des effets antiémétiques, stimulant l'appétit ou antispastiques. Il peut aussi interagir avec d'autres systèmes que le système endocannabinoïde, comme les systèmes dopaminergique et sérotoninergique (64,66).

1.5.3. Les autres principaux phytocannabinoïdes

Le cannabigérol (CBG) provient du CBGA (acide cannabigérolique), précurseur du CBD et du THC. Il présente une affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 inférieure à celle du THC mais supérieure à celle du CBD. Il possède également des interactions semblant être uniques pour les récepteurs α -2 adrénergiques et 5-HT1A (67).

Le cannabinol (CBN) est un produit de la dégradation du THC. Il possède moins d'effets psychoactifs que le THC. Il a une affinité moins marquée que le THC pour les récepteurs CB1 et une affinité semblable à celle du THC pour le CB2. Peu d'études sur le CBN existent, et ses mécanismes restent encore à explorer (68).

Le cannabichromène (CBC) est une molécule possédant une activité supérieure sur les récepteurs CB2 comparée à celle du THC, mais le CBC n'a aucune activité sur les récepteurs CB1. On lui confère aussi des propriétés antinociceptives chez le rat (69), ainsi que des propriétés anti-inflammatoires modestes. De plus, il potentialise certains effets du THC *in vivo* (70).

Le cannabidivarine (CBDV) est un cannabinoïde ne possédant pas une grande affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, tout comme le CBD. Il possède néanmoins d'autres activités, indépendantes de ces récepteurs, comme des effets agonistes sur les récepteurs TRPV1 et TRPV2. Il possède aussi des effets anticonvulsivants, sans en connaître exactement le (ou les) mécanisme(s) (71).

1.6. Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes synthétiques sont des molécules agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes dans l'organisme mais possèdent des effets plus puissants

et entraînent plus d'effets indésirables que le THC. De plus, ils possèdent des métabolites biologiquement actifs (72). Ils ont été développés par l'industrie pharmaceutique dans le but de créer des substances similaires au THC, mais dépourvues de ses effets indésirables (73). Cependant, depuis une dizaine d'années, ils sont plus retrouvés sur le marché noir où ils sont vendus illégalement à des fins récréatives en tant que drogue. Ils sont généralement pulvérisés sur des mélanges d'herbes (72,74). Ils sont responsables de nombreuses hospitalisations dues à leur toxicité, probablement causée par leur action en tant qu'agonistes directs sur les récepteurs cannabinoïdes. Ils stimulent principalement les récepteurs CB1 et, dans une moindre mesure, les récepteurs CB2 (73).

Le Marinol® (dronabinol) est un médicament stupéfiant, dérivé synthétique de même formule brute que le THC. Il est seulement disponible en France dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) (75). Les critères d'octroi du dronabinol incluent les douleurs neuropathiques centrales et périphériques, ainsi que l'échec de certains traitements de première et de deuxième ligne dans la douleur ou la dépression. Sa prescription est réservée aux médecins exerçant dans un centre anti-douleur (76).

2. Le cannabidiol

Le CBD est une molécule intéressante, notamment sur le plan pharmacologique, possédant de nombreux effets, qu'ils soient bénéfiques ou non. C'est une substance encore très peu connue et sa législation en tant que médicament ou produit en vente libre est en constante évolution. De nombreuses questions se posent encore à son sujet, nécessitant davantage de recherches, l'utilisation du CBD sous sa forme isolée étant encore relativement récente.

2.1. Les effets pharmacologiques du CBD

Le CBD est une molécule possédant de nombreuses activités, certaines n'étant même pas encore découvertes, étudiées ou exploitées mais le CBD est décrit comme

ayant un large spectre d'effets sur l'anxiété, l'inflammation, les douleurs neuropathiques ou bien l'épilepsie (77).

. Il peut augmenter la concentration d'AEA par l'inhibition de sa principale enzyme de dégradation, l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) ainsi que le blocage de sa recapture. Par cette action, il module par l'intermédiaire des récepteurs CB1 la libération de certains neurotransmetteurs dans le cerveau. Il bloque les effets du THC et ses effets psychotiques en diminuant l'excitabilité neuronale par la réduction de la libération de glutamate (78). L'action du CBD sur CB2 peut contribuer aux effets anti-inflammatoires ainsi qu'inhiber la migration des cellules immunitaires (79).

Le système endocannabinoïde et le CBD jouent un rôle dans la régulation du système immunitaire et de l'inflammation. Les cellules immunitaires peuvent interagir avec des cannabinoïdes (80). Le CBD, par son action antagoniste des récepteurs CB1 et CB2, peut induire des effets anti-inflammatoires par inhibition de la migration des cellules immunitaires. De plus, par son action sur la suppression de la production d'interleukine-2, qui a été démontré *in vitro*, il a été prouvé qu'il supprime la fonction des lymphocytes T dans l'immunité (80).

Des effets bénéfiques sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde ont également été rapportés, par diminution des lymphocytes Th1 (81). Le CBD possède aussi des propriétés antioxydantes. Il permet donc de lutter contre le stress oxydatif (comme lors d'une pratique intense du sport, en compétition par exemple, le corps fabrique des radicaux libres et donc un stress oxydatif), qui est en lien avec l'inflammation. Le stress oxydant et l'inflammation étant intimement liés, les deux s'alimentant entre eux. Une atténuation des lésions gastro-intestinales post-exercice physique, induite par le stress oxydatif, peut être attribuée au CBD, permettant une meilleure récupération post exercice physique (82).

Le CBD réduit l'expression et la libération de la cyclooxygénase pro-inflammatoire 2 (COX2). Les COX sont des médiateurs essentiels dans les processus inflammatoires, catalysant la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique (83).

Une utilisation du CBD pourrait permettre une meilleure récupération, notamment au niveau musculaire, en luttant contre ce stress oxydatif (84). Bien que les actions du CBD sur l'inflammation soient nombreuses, peu ont encore été vérifiées *in vivo*, des études supplémentaires étant nécessaires (85).

Le CBD présente également des effets neuroprotecteurs d'après des études réalisées sur des modèles animaux (86,87). Les commotions cérébrales pourraient par exemple être atténuées par la prise de CBD, réduisant les lésions neurologiques. Une utilisation au préalable du CBD, avant l'apparition de l'événement traumatique, permettrait une meilleure réponse clinique. Ses mécanismes d'actions ne sont pas encore complètement compris mais semblent liés, avec l'inflammation et le stress oxydatif qui sont importants à la suite d'une commotion (82). Il pourrait aussi avoir un effet positif sur la neurogenèse, ce qui lui permettrait de lutter contre la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer d'après une étude menée sur des souris (88).

Des études sur des modèles animaux ont également rapporté que le CBD permettait d'améliorer la guérison de fractures, en améliorant les propriétés biomécaniques de l'os. L'hypothèse d'une suppression de la résorption osseuse et d'une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau local a été proposée pour expliquer cette action du CBD (89).

Le CBD pourrait jouer un rôle dans la fonction cardiovasculaire, des études ont démontré une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle dans des situations où le système cardiovasculaire est déjà altéré (90). Mais des effets opposés ont été démontrés dans d'autres études, avec une réduction de la pression artérielle au repos et une augmentation dans des situations de stress (91). L'impact du CBD sur les performances physiques n'est pas très clair au niveau du système cardiovasculaire et nécessite des études supplémentaires à ce sujet.

Les effets du CBD sur l'alimentation méritent d'être explorés davantage, notamment en comparaison avec ceux du THC car ce dernier induit une hyperphagie lorsqu'il est utilisé. Le CBD posséderait des effets anorexigènes par diminution des apports alimentaires. La ghréline, hormone responsable de la sensation de faim, pourrait jouer un rôle dans ce processus. En effet, des interactions entre CB1/CB2 et les récepteurs de la ghréline GHS-R1a existent (92,93).

Le CBD pourrait être utile dans la gestion de l'anxiété, avec une diminution significative des symptômes liés à l'anxiété qui a été démontrée, en particulier dans le trouble affectif saisonnier et le trouble anxieux généralisé (94). Le CBD n'aurait toutefois que peu d'effet anxiolytique chez les personnes en bonne santé dans des conditions de stress relativement faible (95). Très peu d'effets indésirables autres que la sédation et la fatigue ont été recensés, comparativement à d'autres médicaments

habituellement utilisés pour traiter l'anxiété (94). L'activité anxiolytique du CBD pourrait être attribuée à sa capacité d'inhibition sur l'inactivation de l'AEA, ainsi que de l'interaction du CBD avec les récepteurs 5-HT1A ou encore de son activité avec les récepteurs TRPV1 (96). La réponse au stress est diminuée par le CBD, notamment en inhibant la production de cortisol, qui est une hormone médiatrice de la réponse au stress. Le CBD influence aussi l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui est essentiel pour l'organisme dans la réponse au stress (97).

Les effets anxiolytiques du CBD pourraient être dose-dépendants et différents selon les individus et leurs niveaux d'anxiété. Une dose plus importante de CBD n'entraînant pas forcément plus d'effets anxiolytiques (98).

Le CBD pourrait aussi réguler l'humeur, en rétablissant les neurotransmissions dégradées du système sérotoninergique et aidant la transmission de sérotonine en se fixant sur ses récepteurs (97).

La gestion du stress et de l'anxiété sont des facteurs importants de réussite chez le sportif, notamment l'anxiété entourant une compétition. Une bonne connaissance de soi, aidée ou non par des produits exogènes comme peut l'être le CBD, peut être un facteur de réussite (99).

Le CBD, présent dans le médicament Sativex® en association avec le THC, permet de traiter les douleurs neuropathiques périphériques et centrales (100). Son action analgésique n'est pas encore démontrée malgré différentes hypothèses, notamment en lien avec la sérotonine, ce qui pourrait être utile pour le traitement de douleurs dites inflammatoires comme des courbatures ou des blessures (101).

Le CBD est aussi décrit comme pouvant atténuer les sensations subjectives de douleur ainsi que procurer un effet de plaisir pendant l'exercice physique (101). L'effet analgésique du CBD pourrait dépendre de la quantité de CBD prise ainsi que du type de douleur ressenti (82).

Certains facteurs comme l'anxiété ou la pratique sportive importante peuvent induire un sommeil de mauvaise qualité. Le CBD interagit avec les récepteurs de l'adénosine, augmentant sa signalisation, ce qui favorise la préparation au sommeil et augmente la tranquillité. L'action du CBD avec les neurotransmissions GABAergiques permet une amélioration du sommeil en diminuant l'excitabilité neuronale, favorisant ainsi un sommeil plus profond (102).

Le CBD aurait donc un rôle à jouer dans la qualité du sommeil et la récupération, influençant le cycle veille/sommeil. Son action sur le sommeil n'étant pas encore

démontrée, il pourrait n'agir qu'en favorisant le sommeil des personnes ayant certaines comorbidités, comme l'anxiété (82).

Globalement, certaines études tendent à montrer des effets pharmacologiques du CBD, mais peu d'études le prouvent encore, nécessitant plus de recherches à ce sujet.

2.2. Les interactions médicamenteuses du CBD

Le CBD est un inhibiteur puissant des cytochromes enzymatiques CYP450, tels que les CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 d'après des études expérimentales réalisées *in vitro* (103,104).

Des interactions ont notamment été notées avec des médicaments substrats de ces cytochromes, tels que des antiépileptiques, des antidépresseurs, la méthadone, des anti-inflammatoires, des anticoagulants, ainsi que des immunosuppresseurs (104).

Le CBD, substrat du cytochrome CYP3A4, pourrait donc interférer avec le métabolisme de certains xénobiotiques. L'utilisation de la rifampicine, qui est un inducteur puissant du CYP3A4, de manière concomitante au CBD a, par exemple, réduit de manière significative la concentration maximale du CBD. L'utilisation de kétoconazole, qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, associée au CBD, a quasiment doublé la concentration plasmatique maximale du CBD (105).

Il est déconseillé de consommer du jus de pamplemousse conjointement à la prise de CBD. Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur enzymatique du CYP3A4, la biodisponibilité du CBD serait donc grandement augmentée (106).

La prise concomitante de CBD avec des médicaments à marge thérapeutique étroite n'est pas conseillée, en raison de l'absence d'informations concernant ces associations. En effet, cela pourrait conduire à une inefficacité du traitement ou à une augmentation des effets indésirables (104).

Concernant les médicaments antiépileptiques, les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. Il a été démontré qu'en les associant avec l'Epidyolex® (cannabidiol), dans certains cas d'épilepsies rares, des interactions médicamenteuses ont été retrouvées. Des interactions potentielles entre de nombreuses molécules utilisées dans le traitement de l'épilepsie et le CBD ont été

identifiées, comme avec le lévétiracétam, le topiramate, le valproate de sodium, le phénobarbital ou le clobazam (107,108).

Le clobazam, notamment, et le CBD sont tous les deux des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA, ce qui constitue une interaction pharmacodynamique. Le clobazam est métabolisé par le CYP3A4, son métabolite, le N-desmethyloclobazam (N-CLB), est rendu inactif par l'action du CYP2C19 (109). Le CBD inhibant le CYP2C19, cela provoque une augmentation de la concentration de N-CLB au niveau plasmatique. Il existe donc une interaction à la fois au niveau de leur site d'action (pharmacodynamique) et au niveau de la métabolisation (pharmacocinétique), ce qui augmente la fréquence des effets secondaires chez les patients, tels que la sédation, la léthargie ou la somnolence (108).

Cependant, il a été démontré lors d'une étude, que l'association de 20mg/kg/jour de CBD conjointement au clobazam, présente un profil de sécurité acceptable chez des patients adultes atteints d'épilepsie (110). Une réduction de la dose de clobazam peut néanmoins être proposée en cas d'effets indésirables détectés (110). Néanmoins, une importante réduction de la fréquence des crises a été enregistrée lorsque le CBD est associé au clobazam, comparé à d'autres antiépileptiques (111).

Des interactions médicamenteuses avec des anti-inflammatoires stéroïdiens doivent être prises en compte. La prednisolone et l'hydrocortisone sont métabolisés par le CYP3A4 et le CBD inhibe cette enzyme (112). Des études *in vitro* ont démontré une augmentation des effets secondaires systémiques de ces corticoïdes, notamment une altération de la fonction rénale et des paramètres sanguins (113).

Le naproxène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, est métabolisé dans le foie par le CYP2C9. Le CBD, *in vitro*, inhibe le CYP2C9, ce qui peut, en théorie, augmenter le risque d'effets indésirables et d'accumulation du naproxène *in vivo* (112).

Concernant les médicaments antidépresseurs, le CBD inhibant le CYP2D6, cela peut provoquer une augmentation dans le sang des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ainsi que des antidépresseurs tricycliques (114).

Avec la sertraline, qui est un ISRS, son association au CBD a produit une action synergique des deux substances, dans un modèle murin, sur les troubles cognitifs et émotionnels, réduisant les anxiétés sévères ainsi que les comportements agressifs (115). Il a été noté une interaction au niveau du métabolisme avec deux autres ISRS,

l'escitalopram et le citalopram, par l'intermédiaire du CYP3A4 et du CYP2C19. L'association avec du CBD entraîne une augmentation significative de la concentration plasmatique de ces antidépresseurs (116). Le CBD n'a eu que très peu d'impact sur le métabolisme de la fluoxétine.

Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline est métabolisé par le CYP2D6 et le CYP3A4, et le CBD inhibe ces enzymes. Une augmentation des effets indésirables tels que l'apparition d'un syndrome cholinergique, l'allongement de l'intervalle QT et la somnolence est à prévoir (114).

Les effets indésirables de ces antidépresseurs, métabolisés par ces enzymes seront probablement augmentés. Il est donc nécessaire de bien choisir l'antidépresseur et d'en adapter les posologies si le patient est traité conjointement avec du CBD (116). Ces interactions font partie des interactions répertoriées par l'ANSM, dans le thésaurus des interactions médicamenteuses (tableau 1) (117).

Tableau 1 : Extrait du référentiel des interactions médicamenteuses de l'ANSM (09/23) (117)

INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS		
(apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, fosphenytoine, phenobarbital, phenytoine, primidone)		
+ CANNABIDIOL		
	Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.	Association DECONSEILLEE
RIFAMPICINE		
Voir aussi : inducteurs enzymatiques		
+ CANNABIDIOL		
	Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.	Association DECONSEILLEE
MILLEPERTUIS		
Voir aussi : médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique		
+ CANNABIDIOL		
	Diminution des concentrations plasmatiques de cannabidiol avec risque de perte d'efficacité.	CONTRE-INDICATION

2.3. Les effets indésirables du CBD

Pour l'instant, la littérature décrit le CBD comme étant bien toléré, avec peu d'effets secondaires (118). Cependant, le CBD n'est pas une molécule sans risque. Les études chez les animaux ont démontré certains effets indésirables, à des doses bien supérieures à celles recommandées pour la pharmacothérapie humaine, comme des lésions hépatocellulaires, une réduction de la spermatogenèse, une altération du poids des organes, une hypotension, des altérations du système reproducteur masculin et une mortalité embryo-fœtale (119).

Les principaux effets indésirables recensés à la suite de la prise d'Epidyolex® étaient la somnolence, des troubles digestifs, une perte d'appétit, des élévations des transaminases, une asthénie, un sommeil de mauvaise qualité et des éruptions cutanées (120).

Ces effets indésirables proviennent majoritairement d'expériences réalisées avec de l'Epidyolex®, où des dosages importants de CBD sont utilisés, pouvant aller jusqu'à 25 mg/kg/jour (120). Une consommation raisonnée de CBD de façon non médicamenteuse ne devrait pas permettre d'atteindre ces dosages et donc, ces effets indésirables seraient diminués, voire inexistants. Cependant, à l'heure actuelle, le marché n'est pas contrôlé et n'importe quel dosage de CBD peut exister.

La somnolence et la diarrhée restent les deux effets indésirables les plus fréquents pour le CBD, peu importe le dosage (121,122).

Des produits contenant du CBD sont pourtant vendus librement dans des commerces en France, sans pour autant qu'il y ait d'informations concernant ces effets indésirables connus et leurs interactions médicamenteuses (123).

En comparaison, le THC est responsable de bien plus d'effets indésirables graves à long terme que le CBD, en particulier au niveau cardiovasculaire et neuropsychologique (120).

2.4. Législation du CBD en France

Depuis le 22 août 1990, l'importation, l'utilisation et la culture industrielle et commerciale du chanvre furent limitées aux graines de la plante ainsi qu'à sa fibre. Mais le 19 novembre 2020, la Cour de justice de l'Union européenne à travers un arrêt

(124), considère que le CBD n'est pas un produit stupéfiant et donc que sa libre circulation n'est plus interdite, ce à quoi la France est obligée de se conformer. La commercialisation du CBD issu de la plante entière devient donc légale (125).

Le 30 décembre 2021, un arrêté interdit la vente de fleurs et de feuilles de chanvre contenant du CBD, que ce soit seules ou mélangées à d'autres ingrédients, ayant un taux de THC supérieur à 0,3% (126). Le taux était limité à 0,2% auparavant. La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle de *Cannabis sativa* L. doivent être obligatoirement effectuées à partir d'espèces et de variétés inscrites au catalogue officiel des plantes cultivées en France. Les feuilles et les fleurs ne doivent être utilisées que pour la production industrielle. La vente aux consommateurs de feuilles brutes et de fleurs, sous toutes leurs formes, seules ou mélangées à d'autres produits, ainsi que leur détention et leur consommation, sont interdites (127).

Le 24 janvier 2022, le Conseil d'État reviendra sur cet arrêté, jugeant illégale l'interdiction générale et absolue de leur commercialisation (128).

Dans le secteur médical, la production de cannabis à usage médical à partir de l'espèce *Cannabis sativa* L. est régie par le décret du 17 février 2022 qui autorise sa production et sa culture mais selon certaines conditions. Les variétés de chanvre autorisées pour la culture en France proviennent de semences qui doivent faire partie du Catalogue officiel européen des variétés (129). Celui-ci est alimenté par les catalogues nationaux des différents États membres de l'Union européenne (130). L'agriculteur en France doit être considéré comme un agriculteur actif (131), selon la réglementation européenne, pour pouvoir cultiver du chanvre (132). Il est cependant nécessaire d'obtenir une licence permettant de cultiver du chanvre en France (133).

L'arrêté du 27 mars 2024, relatif aux conditions de prise en charge de l'assurance maladie des médicaments à base de cannabis, a décrété une prise en charge par l'assurance maladie pour ces médicaments (134).

Dans le cadre non médical, le CBD est considéré comme un nouvel aliment par la Commission européenne (135). La Commission européenne a ensuite demandé l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Cet organisme a identifié plusieurs dangers potentiels liés à la consommation de CBD. L'EFSA a donc conclu que la sécurité du CBD en général, en tant que nouvel aliment, ne pouvait pas être établie à l'heure actuelle en raison du manque de données concernant le CBD. Il garde tout de même le statut de nouvel aliment mais reste sous surveillance renforcée (135).

La législation n'est pas la même dans les pays de l'Union européenne concernant le taux de THC. Il doit, par exemple, être inférieur à 1% en Suisse pour le produit brut (136). Ce produit peut intégrer le marché français, mais il va devoir subir différents lavages, qu'ils soient chimiques ou naturels, pour diminuer le taux de THC de la substance afin d'entrer en conformité avec la loi française. Pour une meilleure sécurité d'utilisation, il est recommandé de ne prendre que des produits provenant de France, qui ne nécessitent donc que très peu l'utilisation de ces solvants (137).

Tous les cannabinoïdes présents dans le cannabis restent des produits très contrôlés, ainsi que leurs dérivés comme l'hexahydrocannabinol (HHC), l'hexahydrocannabinol-O-acétate (HHCO) ou l'hexahydrocannabiphorol (HHCP), qui ont été interdits en France depuis le 13 juin 2023 (138).

3. Le CBD dans le sport, vers une conduite dopante ?

Le sportif, qu'il soit professionnel ou amateur, peut vouloir performer dans son sport, mais certains facteurs peuvent l'en empêcher. Se tourner vers des produits visant à maximiser ses performances est l'un des moyens les plus simples de franchir certaines barrières qui pourraient bloquer le sportif dans ses objectifs. Des produits légaux sont donc régulièrement pris par les sportifs, mais peuvent parfois conduire à la prise de produits considérés comme dopants.

3.1. Description de sportif (amateur et professionnel)

Deux catégories de sportifs se distinguent, d'une part les sportifs « amateurs » qui ne sont pas rémunérés pour pratiquer leur sport et d'autre part, les sportifs « professionnels » qui sont rémunérés dans l'optique d'avoir des résultats. Il existe pourtant des catégories de sport où amateurs et professionnels peuvent se rencontrer avec un même objectif, bien que le sportif amateur soit, par définition sociologique, un sportif « désintéressé » (139).

Le sportif professionnel peut être décrit, par rapport au sportif amateur, comme une personne ayant un talent ou des capacités, voulant s'évaluer avec d'autres sportifs

professionnels, animé par un désir infini d'amélioration constante de ses performances (140).

La frontière entre amateur et professionnel pourrait aussi résider dans le fait que le professionnel travaille pour vivre, alors que l'amateur pratiquerait pour la gloire (141).

Rien n'empêche l'amateur de vouloir devenir professionnel. Cependant, même en pratiquant un sport dans un niveau inférieur au professionnalisme, il peut vouloir performer à son échelle.

En prenant l'exemple du cyclisme, le cycliste peut désirer gagner des courses tout en restant un sportif amateur et non professionnel. Pour arriver à ce résultat, la pratique sportive est essentielle, avec en premier lieu la répétition des entraînements. Toutefois, il existe des sportifs qui souhaitent aller plus loin que la pratique sportive, en voulant maximiser leurs chances de gagner et en utilisant tous les moyens possibles, légaux ou illégaux. Ces pratiques se retrouvent d'ailleurs assez régulièrement dans le monde du sport.

3.2. Psychologie du dopage

Le dopage correspond à l'utilisation de substances ou de procédés interdits, par une personne dans le but d'améliorer ses performances sportives (142).

Plusieurs notions et facteurs de risque peuvent être analysés pour tenter d'expliquer pourquoi un sportif pourrait en venir à prendre des substances considérées comme dopantes.

3.2.1. La légitimité

La légitimité de la lutte contre le dopage repose sur la volonté de préserver l'intégrité et l'esprit du sport, le dopage en étant l'antithèse (140).

Cette légitimité est déterminée par un système réglementaire, l'Agence mondiale antidopage (AMA). Le Code mondial antidopage est le document officiel, qui accorde les politiques, règlements et règles antidopage (143). Les athlètes et leurs entourages doivent normalement s'y conformer afin d'éviter des sanctions.

Le système normatif désigne les normes et les habitudes en matière de lutte contre le dopage. Les normes morales et éthiques collectives dans le sport constituent le principe de la légitimité du système normatif de la lutte contre le dopage. Les athlètes et leurs entourages vont se conformer aux règles parce qu'ils adhèrent à une croyance collective au sein du sport, comme un esprit d'équipe. Ils considèrent cela comme la meilleure chose à faire (140).

Le système cognitif est composé des croyances, de l'identité et des hypothèses d'un individu. La légitimité de ce système repose sur les systèmes culturels et les micro-environnements entourant les athlètes. Les athlètes ne se dopent pas car cela fait partie de leurs identités d'être un sportif « propre » (140).

Ces trois systèmes peuvent être remis en cause par l'athlète, ce qui pourrait le conduire vers le dopage. Une éducation antidopage plus ciblée et axée sur la prise de décision individuelle pourrait être une solution efficace (140).

3.2.2. Un sport propre

Un sport propre pourrait être défini par l'absence de dopage, mais d'autres problèmes d'intégrité peuvent également être pris en compte. Si l'on pousse cette définition à l'extrême, on pourrait dire l'absence de toutes substances. Cette définition de sport propre ne correspond qu'à une infime partie des sportifs. Une substance comme la caféine, qui est librement accessible, est pourtant une substance améliorant les performances, notamment au niveau de la concentration. Pourtant, elle n'est pas interdite par l'AMA (140).

Pour aller encore plus loin, il pourrait être interdit d'utiliser des moyens exogènes d'améliorations des performances, comme une modification de son régime alimentaire, des aides à l'entraînement licites ou une supplémentation en produits licites (144).

Le fait de vouloir une amélioration de ses performances ne doit pourtant pas être perçu comme un comportement indésirable, sauf s'il est obtenu par des moyens interdits. L'AMA définit un sport propre comme étant un sport sans utilisation de substances ou de méthodes interdites, ces règles étant soumises à des contrôles antidopage, afin de sanctionner les athlètes ne se pliant pas à son code. L'AMA décide donc des substances interdites et introduit de cette manière la notion de tricherie et de

violation des règles. Un sportif propre respecterait les règles du sport, et seules ses capacités naturelles et l'effort le mènerait à la victoire. Le dopage serait alors une infraction aux règles dans ce modèle et donc il n'y aurait pas de différence entre le dopage et les autres formes de tricheries (140).

Il existe néanmoins différents types d'athlètes pratiquant un sport propre. Certains athlètes se trouvent à la limite des règles mais sans les transgresser, voulant fortement une amélioration de leurs performances. La violation de l'esprit du sport peut être une façon de transgresser dans les règles, comme le fait de se faire prescrire de la Ventoline® par un médecin sans être asthmatique. A l'inverse, il existe des athlètes qui ne modifient rien dans leur mode de vie pour pratiquer leur sport. Ils ne sont pas guidés par le cadre réglementaire mais par leurs limites personnelles (140).

Le comportement des athlètes dans la zone propre peut évoluer au fil du temps, selon ce qui est considéré comme acceptable pour eux. Le but étant de garder une image positive de soi. Tant que l'on peut rationaliser et/ou justifier ce comportement, même si cela peut enfreindre les normes morales d'une autre personne, un désengagement moral peut survenir, des suites de facteurs contextuels, comme le fait de voir un autre athlète utiliser des produits éthiquement discutables tout en gardant un comportement propre (140).

L'estime de soi et la peur de l'échec pourrait avoir une relation, car la norme sociale est de réussir et de performer (145).

Ces changements de comportement au fil du temps peuvent être liés à une volonté d'amélioration des performances sportives, les athlètes ajustant leur perception de ce qu'est un sport propre pour eux. Les pratiques routinières non interdites d'amélioration des performances pourraient favoriser une évolution vers le dopage. La supplémentation vitaminique ou la prise de compléments alimentaires peuvent ainsi constituer une passerelle vers le dopage (146).

Définir un sport propre comme un sport sans dopage pousse les sportifs, notamment au niveau pharmacologique, à se maintenir à la limite de ce qui est légal. Les techniques de microdosage ou la prise de compléments alimentaires visent à maximiser les performances sans pour autant être considérées comme dopantes, car elles ne dépassent pas les taux maximums recommandés par l'AMA (140).

3.2.3. La rationalisation

La rationalisation peut être définie comme la réduction du corps à son versant organique avec une évacuation de la subjectivité, de l'émotion et du hasard dans la performance sportive, au profit d'un évitement des aléas grâce à la planification. Le savoir et les connaissances pourraient avoir un rôle à jouer dans cet aspect de rationalisation, notamment concernant les risques pour la santé de prendre certaines substances. La rationalisation pourrait être expliquée par une justification logique et consciente d'un comportement relevant d'autres motivations non conformes à la morale ou d'intentions inconscientes (147).

Ces définitions de la rationalisation modifient la vision du sportif vis-à-vis du dopage, qui ne se limite pas seulement à la prise de médicaments ou de substances améliorant les performances. C'est un processus psychique qui permet de rassurer l'athlète face à l'inconnu auquel il est confronté et qui le met psychiquement en danger. Ce processus est perçu comme sécuritaire pour le sportif. Tous les sportifs n'ont pas pour autant la même sensibilité psychique vis-à-vis du dopage. Tout dépend du sens qu'ils attribuent à leur pratique sportive : est-elle destinée à la reconnaissance et à la performance ou simplement au bien-être et à l'exercice physique (147) ?

3.3. Qu'est-ce qu'une conduite dopante ?

La conduite dopante est quelque chose d'assez répandue dans la vie en général et particulièrement dans le sport. Cela peut être décrit par la consommation de substances à des fins de performance (masse musculaire, mémoire) ou en diminuant ce qui la gêne (fatigue, anxiété), dans le but d'affronter un obstacle réel ou ressenti que l'on rencontre dans la vie comme dans une compétition sportive (148).

Le passage à une conduite dopante pourrait s'expliquer par un changement d'implication dans la pratique sportive, le sportif passe d'une pratique pour le plaisir à une pratique à des fins de progression et de réussite. Cette progression intervient en utilisant des moyens exogènes (149). Les pratiques de conduites dopantes représentent des facteurs de risques importants menant vers le dopage, notamment la prise de compléments alimentaires, qui constitue l'une des principales portes d'entrée (150).

Une conduite dopante ne comprend donc pas la consommation de substances catégorisées comme dopantes, comme pourrait l'être le THC avec la consommation de cannabis.

Le CBD, quant à lui, n'est pas interdit en compétition en France par l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) et pourrait être considéré comme un produit visant à améliorer les performances (151).

Le simple fait de prendre du paracétamol avant une course améliore les performances. Il peut être associé de plus à de la codéine ou de la caféine dans le but de pouvoir augmenter la charge de travail ou bien en masquant les signaux physiologiques d'alerte tels que la fatigue ou la douleur, à des fins de conduite dopante (152).

Le paracétamol, la codéine ou bien la caféine ne sont pas des substances dopantes, tout comme le CBD (153). La codéine n'est pas un produit dopant, mais son métabolite, la morphine, en est un (154,155). La caféine et la codéine sont néanmoins des substances incluses dans le programme de surveillance de l'AMA en 2024. Ce programme permet un suivi statistique de certaines substances, pour en déterminer la prévalence potentielle d'usage dans le sport (156).

3.4. Les facteurs de risque menant à une conduite dopante ou au dopage

Différents facteurs sont susceptibles d'influencer un athlète et de le mener vers une conduite dopante et le dopage (157).

Des facteurs environnementaux peuvent entrer en compte tels qu'une mauvaise influence d'un entraîneur, de parents ou de l'entourage sur l'athlète. L'un des facteurs de risque important étant la pression que peuvent mettre les parents sur un jeune sportif (158). La prise de certains produits est répandue dans différents sports, comme celles des antalgiques dans des sports d'endurance à l'image du cyclisme ou de la course de fond. L'athlète peut ressentir une pression collective et se sentir obligé de prendre ces produits pour performer et suivre le mouvement (157).

Des facteurs individuels peuvent influencer une conduite dopante, principalement d'ordre psychologique. Des antécédents familiaux d'addictions ainsi que des événements de vie négatifs sont des facteurs de risque. Une mauvaise estime de soi peut aussi pousser à vouloir se montrer et à performer, avec un besoin de

reconnaissance sociale (157). Un manque d'informations concernant les produits qui sont consommés peut entraîner une conduite dopante. La prise de compléments alimentaires tout particulièrement, peut poser des problèmes. Certains de ces produits contenant même des substances dopantes à l'insu de leur plein gré, celles-ci n'étant pas spécifiées sur l'étiquette du complément alimentaire (158). Le fait de passer du monde amateur au monde professionnel, entraînant un surinvestissement pour se faire remarquer et souvent une peur de l'échec sont des facteurs de risque notables (157).

3.5. Les cas de conduites dopantes et les molécules utilisées

Des cas de conduites dopantes sont régulièrement documentés. Un sport d'endurance comme le cyclisme, où la notion de douleur physique rentre en jeu, que ce soit lors de l'entraînement ou lors d'une course, pousse ces sportifs à se supplémenter en différentes substances à des fins d'amélioration de performances (159).

Cela peut concerner des produits de phytothérapie, des compléments alimentaires, des médicaments avec ou sans ordonnance ainsi que des molécules synthétiques.

Au niveau des médicaments, l'utilisation de Thyrax® (lévothyroxine) est retrouvé par exemple dans le cyclisme professionnel. C'est un médicament délivrable uniquement sur ordonnance et indiqué dans l'hypothyroïdie, exclusivement destiné à des patients atteints de cette pathologie. Pourtant, son utilisation est de plus en plus fréquente au sein du cyclisme professionnel (160). L'intérêt de la lévothyroxine est d'avoir des effets stimulants, anabolisants et amaigrissants pouvant permettre une plus grande intensité des entraînements ainsi qu'une diminution de la masse grasseuse (161).

La caféine retarde l'effet de la fatigue sur l'organisme durant un exercice d'endurance. Son mécanisme n'est pas encore connu mais ses effets sur l'augmentation de l'endurance à l'effort physique le sont, probablement dus à l'économie de glycogène et à l'augmentation de la concentration plasmatique de d'épinéphrine (162).

Sa consommation existe sous différentes formes, que ce soit en barre protéinée, expresso ou bien encore associée à certaines molécules comme le paracétamol pour ses effets antalgiques. Il existe des cas de consommation de Claradol-Caféine® (paracétamol et caféine) par exemple, qui est un médicament vendu sans ordonnance en pharmacie (163). C'est un médicament qui est couramment utilisé à des fins de conduites dopantes pour booster les performances.

L'utilisation d'antihistaminiques est courante, pensant que cette prise améliorerait les performances. De plus, ces molécules peuvent être vendues librement en pharmacie comme la cétirizine ou le Fervex® (paracétamol, vitamine C et phéniramine). Les antihistaminiques n'ont pourtant aucun impact sur les performances sportives chez un sportif qui n'a pas d'allergie (164).

La Ventoline® (salbutamol) est un agoniste des récepteurs β -2-adrénérgiques, indiqué chez les personnes asthmatiques lors des traitements de la crise d'asthme ou dans la prévention de l'asthme d'effort, et est interdit par l'AMA. C'est un produit listé (liste II), délivrable uniquement sur ordonnance en officine (165).

Le salbutamol est considéré comme une molécule anabolisante et stimulante, permettant d'accroître fortement la masse musculaire à forte dose (166). Pourtant, il sera surtout utilisé pour favoriser la décontraction des muscles bronchiques, permettant ainsi une dilatation des voies respiratoires pour favoriser une meilleure expiration, *in fine* une meilleure oxygénation du sang et donc une plus grande capacité respiratoire (167).

Il existe une exception des règles antidopage pour le salbutamol utilisé par voie inhalée. En effet, la dose journalière ne doit pas être supérieure à 1600 microgrammes, répartie en doses individuelles, sans dépasser 600 microgrammes toutes les 8 heures. Sa concentration dans les urines lors d'un contrôle antidopage ne doit pas excéder 1000 ng/ml (168). C'est un médicament qui nécessite une Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT), lorsqu'il doit être pris à des posologies supérieures à celles indiquées précédemment, car il est considéré comme un médicament permettant d'améliorer les performances. Cette autorisation permet au sportif de l'utiliser pendant une compétition sportive en toute légalité, tant qu'il respecte les doses maximales inhalées réglementées. L'AUT doit être envoyée en France à l'AFLD (169).

Cette liste de molécules n'est pas exhaustive, de nombreuses autres sont également utilisées. En effet, de nouvelles substances sont régulièrement recherchées et testées par les sportifs dans le but d'améliorer leurs performances.

3.6. Pourquoi le CBD pourrait-il donner lieu à une conduite dopante ?

Le CBD est une substance qui est entrée dans les mœurs désormais. Son utilisation à des fins relaxantes est largement décrite sur internet (170). C'est un phénomène de société qui, de plus, est accessible en libre-service dans des boutiques spécialisées ainsi que dans les bureaux de tabac, présent sous différentes formes. L'influence sociale a son rôle à jouer dans la prise de nouvelles substances telles que le CBD (171).

Pour donner lieu à une conduite dopante, il faudrait que ce produit soit pris à des fins de bénéfices pour surmonter un obstacle par exemple. Le CBD pourrait améliorer la récupération musculaire ainsi qu'atténuer les douleurs, ce qui pourrait pousser un sportif à l'utiliser dans ce but (172,173).

Les allégations à son sujet et sa simple accessibilité permettent au CBD d'être une substance utilisable facilement, mais non sans risque. Il faut rappeler que seuls les médicaments autorisés par la Commission européenne et/ou l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) peuvent revendiquer des allégations thérapeutiques pour les produits contenant du CBD, sous peine de sanctions pénales (132).

Selon sa provenance, le CBD n'est pas toujours pur et peut être associé à d'autres substances, comme d'autres cannabinoïdes, qui ne sont pas nécessairement spécifiés sur l'étiquetage. Cela peut augmenter les effets bénéfiques que le sportif recherche et donc augmenter ses pratiques de conduite dopante (158).

3.7. Limites de l'utilisation du CBD dans le sport

Les effets annoncés du CBD tels que les propriétés anti-inflammatoires, la diminution de la douleur ainsi que l'amélioration de la récupération après les entraînements ne sont pas encore prouvées. Son utilisation à l'heure actuelle n'aurait que peu d'effets bénéfiques sur la santé ainsi que chez le sportif, d'après la littérature. Néanmoins, seules quelques études pré-cliniques existent sur le CBD chez le sportif ainsi que très peu d'études cliniques, ce qui ne permet pas d'avoir suffisamment de preuves scientifiques pour pouvoir recommander à un sportif la prise de CBD (174,175) .

Certaines études tentent néanmoins de montrer que le CBD peut avoir un intérêt pour le sportif comme la diminution de l'anxiété, notamment avant une compétition, ainsi que l'extinction des souvenirs de peur, suite à une blessure ou un échec par exemple (176).

De plus, la qualité du produit est à prendre en compte. Il peut exister en tant que complément alimentaire, produit cosmétique ou encore sous forme d'huile de CBD. Les produits à « extrait à spectre complet » par exemple, sont interdits par l'AMA car contenant les autres cannabinoïdes en quantité supérieure à la réglementation. Un contrôle adéquat doit être réalisé sur le produit pour qu'il soit conforme à la législation (THC < 0,3%) et correspondant à son étiquette, ce qui n'est pas forcément le cas. Ceci pourrait entraîner des contaminations nocives par d'autres endocannabinoïdes tels que le CBN par exemple (177).

Il existe aussi des informations sur certains effets indésirables comme une hépatotoxicité, une influence sur la fertilité masculine, des troubles digestifs, de la somnolence et de la fatigue, ce qui indiquerait une faible balance bénéfice-risque de la substance pour le sportif au regard du peu d'effets bénéfiques prouvés (178). Ces effets indésirables surviendraient surtout à des doses supérieures à celles recommandées pour la pharmacothérapie humaine. La présence d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments, notamment dans les troubles psychiatriques ou l'épilepsie, est également à prendre fortement en considération (178).

4. Le dopage

Différents acteurs et différentes lois régissent le dopage dans le monde. Certains produits sont considérés comme dopants, tandis que d'autres ne le sont pas. Des tests antidopage de plus en plus pointus voient le jour et sont de plus en plus réalisés. Le risque de contamination d'un sportif par une substance dopante est fréquent de nos jours, le CBD pouvant en être une cause.

4.1. Les organisations

En France, l'AFLD est une autorité publique indépendante créée en 2006. Elle est active au niveau national ainsi que dans certaines compétitions internationales présentes sur le sol français, dans les actions de lutte contre le dopage. Elle coopère avec l'AMA qui agit quant à elle au niveau international, ainsi qu'avec les différentes organisations signataires du Code mondial antidopage (179).

Au niveau international donc, l'AMA fut créée en 1999 en tant qu'agence internationale indépendante dans le but de mener un mouvement collaboratif pour un sport sans dopage. Son financement et sa gouvernance sont fondés sur un partenariat entre les gouvernements et le mouvement sportif (180).

L'AMA travaille principalement avec l'Agence de Contrôles Internationale (ITA), une organisation à but non lucratif basée en Suisse, opérationnelle depuis juillet 2018. L'ITA est sous la supervision du Comité International Olympique (CIO) et de l'AMA. Son rôle est de gérer les programmes de lutte contre le dopage de manière indépendante des politiques et des instances sportives pour le compte des Fédérations internationales (FI) ainsi que d'organismes de grands événements et d'autres organisations qui le demandent. L'ITA organise donc les contrôles antidopage dans la plupart des compétitions officielles internationales et travaille avec des laboratoires accrédités par l'AMA pour analyser les échantillons prélevés (181). En France, le Laboratoire antidopage français (LADF) a obtenu cette accréditation depuis les Jeux olympiques de Paris 2024, après s'être affranchi de l'AFLD afin de respecter le code mondial antidopage (182).

Ce mouvement a été créé afin d'éviter des conflits d'intérêts avec des fédérations utilisant leur propre agence nationale d'antidopage (181).

4.2. Les lois antidopage concernant le CBD

À partir des années 60, l'usage de substances dopantes dans les compétitions sportives n'a cessé de progresser. Le Comité international olympique a établi en 1967 une liste de composés soumis à restriction pendant les épreuves sportives et a mis en place des tests pour contrôler les athlètes. Cette liste est régulièrement mise à jour, incluant de nombreuses molécules comme les diurétiques et bêtabloquants en 1985

ou les hormones peptiques en 1989. Les produits contenant du cannabis y ont également été inscrits en 1989, mais seuls certains sports les interdisaient à l'époque. En 2004, la liste des méthodes et substances interdites a été officialisée et confiée à l'AMA, l'usage des cannabinoïdes en compétition devient donc interdit dans tous les sports (183).

L'AMA a supprimé de sa liste des substances interdites le CBD en 2018. L'usage des autres substances contenue dans le genre *Cannabis* est pour l'instant encore interdit en compétition par l'AMA (184).

4.3. Les risques d'utilisation du CBD lors des contrôles antidopage

L'AFLD précise qu'il faut faire attention à certains produits comme les huiles, extraits ou autres produits à base de CBD qui pourraient contenir d'autres cannabinoïdes, qu'ils soient naturels ou synthétiques, et qui sont, quant à eux, encore interdits en compétition pour les sportifs. L'AFLD rappelle que la prise de compléments alimentaires peut amener le sportif à adopter une conduite à risque pouvant l'entraîner vers l'usage de produits dopants ou de méthodes dopantes. La prise de ces compléments alimentaires pourrait conduire à un contrôle positif et entraîner des sanctions, du fait de leur contamination volontaire ou accidentelle (185).

D'après une étude de 2022, sur 131 personnes consommant des produits à base de CBD, que ce soit de l'herbe, des feuilles, des inflorescences, de l'e-liquide ou de l'huile, obtenus sur internet ou en magasin, une analyse sur matrice biologique a été positive au THC pour 11 cas, ainsi que 4 cas sur le dispositif SINTES. Ceci pourrait alors entraîner un dépistage positif lors d'un contrôle routier ou un contrôle positif chez le sportif (186), d'où l'importance de s'assurer de la qualité du produit avant sa consommation. Ce fut le cas par exemple pour la triathlète Lauren Gross, suspendue six mois pour un contrôle antidopage positif au 11-nor-delta-9-carboxy-tétrahydrocannabinol-9-carboxylique (THC-COOH), qui aurait été causé par une pommade contenant dix fois plus de THC que ce qui était indiqué.

Le CBD peut être consommé par inhalation sous forme de joints ou bien par vapotage, avec une cigarette électronique. Il est sensible à la lumière et à la température. Il a été rapporté que fumer un produit riche en CBD dans une cigarette, contenant un taux de THC inférieur à la réglementation, entraîne des concentrations

de THC supérieures à la limite légale, en raison de la transformation du CBD par la pyrolyse en THC (187).

Les cigarettes électroniques contiennent un liquide, appelé e-liquide, composé de différentes substances. Dans ces e-liquides au CBD, du propylène glycol et de la glycérine végétale, ainsi que des arômes et du THC sont retrouvés (188). Il est donc possible d'ingérer du THC par le vapotage d'e-liquide contenant du CBD (189).

On observe une réduction du temps de suspension sportive lors d'un contrôle antidopage positif au THC. En effet, la durée de suspension est passée de 4 à 2 ans en 2021, puis à 3 mois désormais s'il est prouvé par le sportif que le THC a été consommé hors compétition et sans chercher une amélioration des performances sportives (190). Cette sanction peut être réduite à 1 mois si le sportif suit un programme de traitement contre les substances d'abus approuvé par l'organisation antidopage (191). Des substances telles que l'ecstasy, la cocaïne ou l'héroïne, sont également considérées comme des substances d'abus, souvent utilisées dans la société en dehors du contexte sportif (190).

4.4. Les limites de ces contrôles et la dégradation du CBD

Un Résultat d'Analyse Anormal (RAA) ou Adverse Analytical Finding, montre la présence d'une ou de plusieurs substances interdites dans l'urine ou le sang d'un sportif. La découverte d'un RAA ne signifie pas pour autant une infraction aux règles contre le dopage mais uniquement la présence d'un échantillon positif à une ou plusieurs substances, qui peut être ensuite justifiée par une AUT ou d'autres explications (192).

Le THC-COOH est un métabolite inactif du THC. Il est recherché lors des analyses d'urine pendant un contrôle antidopage. Un RAA en THC-COOH correspond à une concentration supérieure à 180 ng/ml et fera l'état d'un usage abusif des cannabinoïdes (193).

Dans le cadre du sport, le THC est interdit en compétition à des taux dépassant 150 ng/ml dans les urines, ce seuil ayant été relevé en 2013 alors qu'il était à 15 ng/ml (194). Son dosage s'effectue par une méthode chromatographique couplée à une détection par spectrométrie de masse, dans le but de rechercher le THC-COOH, qui est le métabolite ultime du THC. Il persiste dans les urines pendant plusieurs jours

pour un consommateur occasionnel et pendant presque un mois pour un consommateur régulier (195). Les analyses prennent aussi en compte le THC-COOH-glucuronide, ce qui augmente significativement les concentrations de THC-COOH libre et prolonge son temps de détection. En raison de sa lipophilie, le THC se stocke dans différents organes ainsi que dans les tissus adipeux, ce qui explique sa détection prolongée dans l'urine et le sang (176).

Lors d'une étude, il a été prouvé que le CBD et ses métabolites (7-COOH-CBD et 7-OH-CBD) n'interfèrent pas avec le dosage du THC et de ses métabolites dans le plasma. En chromatographie, un épaulement du pic THC-COOH a été constaté en routine chez les consommateurs de CBD, mais il ne correspondrait ni au CBD ni à l'un de ses métabolites (196).

La mise en place de nouvelles méthodes de détection des cannabinoïdes interdits dans les urines pourrait entraîner une augmentation de RAA due à la consommation de CBD par contamination(s) au(x) CBG, CBN, CBC et CBDV par exemple. La positivité d'un échantillon urinaire résulterait pour l'instant, uniquement de la présence de THC dans le CBD consommé en quantités excessives ou d'un problème qualitatif du produit (197).

5. Pharmacie / pharmacologie

Seuls deux médicaments contenant du CBD sont disponibles en pharmacie en France sans nécessiter d'AAC ou sans être délivrés dans le cadre d'expérimentations. Le CBD est également vendu librement en officine sous différentes formes. Le pharmacien a un rôle à jouer dans sa délivrance notamment auprès des patients sportifs.

5.1. Indications médicales du cannabidiol

Tout d'abord, l'Epidyolex® est un médicament contenant uniquement du CBD et possédant deux indications en neurologie, chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies (198).

Il est en effet indiqué en association avec le clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet ainsi que dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (199). Il doit être prescrit par un neurologue ou un neuropédiatre et est disponible sous forme de solution buvable. La dose d'Epidyolex® doit être augmentée par paliers et l'arrêt du traitement doit aussi se faire progressivement par paliers. Il est inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 14 décembre 2022, et est donc pris en charge depuis cette date. Il nécessitait auparavant une AAC (199). Il possède un service médical rendu (SMR) modéré dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de 2 ans et plus avec épilepsie pharmacorésistante mais le SMR est jugé insuffisant, d'après la Commission de la Transparence, lorsque l'épilepsie est non pharmacorésistante (200).

Ensuite, le Sativex® est un extrait de *Cannabis sativa* L. (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol) (100). Ce traitement a été réévalué en juillet 2022 par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour permettre son remboursement dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques, chez les patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez lesquels une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial (201). Le traitement devra être arrêté si aucune réponse clinique n'est considérée comme suffisante au-delà de 4 semaines d'utilisation (202). Le Sativex® n'est toujours pas disponible en France en raison d'un désaccord entre les autorités de santé concernant son prix (203).

Des pharmacies à usage intérieur ainsi que des pharmacies d'officine peuvent être habilitées à dispenser du cannabis à usage médical depuis le 26 mars 2021. L'expérimentation, prévue initialement pour 2 ans, a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2024, sachant qu'aucun patient n'est autorisé à entrer dans l'expérimentation depuis le 27 mars 2024. Des autorisations étaient nécessaires au préalable pour pouvoir en dispenser. Le patient pouvait lui-même solliciter son pharmacien habituel pour s'engager dans les procédures, s'il était concerné par une prescription de cannabis médical (204).

Seulement cinq indications thérapeutiques ont été retenues pour l'expérimentation :

- les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ;
- les soins palliatifs ;
- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements ;
- certaines formes d'épilepsie sévère et résistantes aux médicaments habituels ;
- une spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Le cannabis à usage médical était disponible sous deux formes : soit par inhalation par vaporisation de sommités fleuries, soit par voie orale, sous forme d'huile ou de comprimés (205). La voie inhalée ayant été suspendue depuis le 26 mars 2024, seule la voie orale subsiste, malgré un délai d'action plus rapide mais un effet moins prolongé, ce qui peut être utile dans le cas de crises paroxystiques (206).

Il existe trois types de dosages différents pour le cannabis médical : un dosage avec un ratio équilibré entre le THC et le CBD, un dosage avec le CBD dominant et un dosage avec le THC dominant (121).

5.2. Conseils associés à la vente de CBD

Avant la délivrance de CBD, la première chose à faire serait un échange entre le patient et le professionnel de santé afin de savoir s'il prend des médicaments ou s'il a des pathologies. Le CBD étant une substance active, il comporte notamment un grand nombre d'interactions médicamenteuses, ce qui peut exposer à des risques. Il est, par exemple, déconseillé en cas d'insuffisance hépatique, de prise de traitement antiépileptique et de prise d'évérolimus (121).

En cas de prise concomitante avec d'autres médicaments, il peut être conseillé d'espacer de quelques heures la prise de CBD. C'est un conseil que l'on peut proposer devant le peu d'informations que nous avons sur l'ensemble des médicaments disponibles. Si le pharmacien est amené à refuser la délivrance de CBD, le patient pourrait facilement s'en procurer dans un magasin spécialisé. Il est donc important de

l'informer au maximum des risques concernant le CBD, de ses interactions éventuelles et ainsi expliquer le refus de délivrance.

Les effets indésirables les plus courants sont la somnolence, la perte de poids et les troubles digestifs. Le professionnel de santé doit informer le patient et lui demander de le prévenir, voire de suspendre le traitement ou la consommation, en cas d'apparition de l'un de ces effets secondaires ou tout autre effet. Le patient devra aussi indiqué au professionnel de santé à quelle dose et depuis combien de temps il prend du CBD (121).

En ce qui concerne les denrées alimentaires destinées aux sportifs et les compléments alimentaires, la norme NF EN 17444 encadre les bonnes pratiques de développement et de fabrication de ces substances afin de prévenir la présence de substances interdites par l'AMA, sans pour autant en garantir l'absence totale. Cette norme, à la fois française et européenne, devrait donc garantir une certaine sécurité pour le sportif. Les produits comportant cette norme pourront logiquement être vendus sans risque pour le sportif. Il est donc toujours important pour un sportif de bien lire l'étiquette du produit afin d'éviter un maximum le risque de contamination non désirée (207).

Un sportif professionnel peut avoir accès à un nutritionniste au sein du club ou, tout du moins, une personne ayant les compétences pour prévenir des risques de l'automédication et la prise de certains compléments, ce qui n'est pas forcément le cas d'un sportif amateur. Il est important de prévenir du risque de la consommation de CBD, notamment la contamination à d'autres cannabinoïdes dont le THC, qui est considéré comme un produit dopant et pourrait entraîner un contrôle routier positif à la recherche de stupéfiants (121).

La voie inhalée par pyrolyse serait la voie à conseiller en dernier recours et en particulier chez le sportif afin de conserver ses capacités respiratoires. Elle est à l'heure actuelle non disponible dans les pharmacies. Elle reste disponible dans les autres boutiques mais comporte un risque, le CBD pouvant générer par pyrolyse des produits contenant du THC (208).

Une sportive enceinte ou allaitante peut également souhaiter prendre du CBD pour différentes raisons. Les risques de la consommation de CBD pendant la grossesse et l'allaitement ne sont que peu documentés, et les produits disponibles en officine affichent souvent la mention « déconseillée aux femmes enceintes et allaitantes », probablement parce qu'ils n'ont pas été testés pour ces situations.

Devant le manque d'information à ce sujet et le fait que la consommation de CBD puisse entraîner l'absorption de THC, par précaution, le CBD est à déconseiller chez les femmes enceintes et allaitantes car le THC est excrété dans le lait maternel et passe dans le placenta (209).

Les produits contenant du CBD en officine et faisant partie des compléments alimentaires doivent afficher une posologie recommandée sur le flacon, comme l'oblige la loi. Pourtant, aucune posologie et aucun dosage efficace n'ont été documentés dans la littérature à des concentrations inférieures à 300-400 mg. L'efficacité du CBD augmenterait avec la dose et ne présenterait que très peu d'effets indésirables jusqu'à cette dose. Le temps de traitement n'est pas référencé non plus.

Le pharmacien pourrait donc proposer au patient d'augmenter la dose par palier, en partant de la dose la plus faible, jusqu'à trouver la dose efficace qui lui correspond pour ses symptômes, tout en ayant le moins d'effets indésirables possibles. Une diminution de la dose, une fois l'amélioration des symptômes obtenue, peut également se faire par paliers jusqu'à l'arrêt total.

L'absorption et la tolérance du CBD pouvant varier selon des facteurs intra-individuels, un suivi régulier du patient pendant sa prise de CBD pourrait être une bonne idée (210). La Food Standards Agency (FSA) préconise de ne pas prendre plus de 10 mg de CBD par jour, ce qui représente 4 gouttes d'une huile de CBD à 5% (figure 11). Des effets sur le foie et la thyroïde ayant été observés au-delà de cette dose, sur une certaine période. Auparavant, cette limite était de 70 mg mais elle a été réduite suite à de nouvelles données spécifiques à l'utilisation du CBD en tant qu'aliment (211). La concentration la plus faible où des effets toxiques sont retrouvés sont de 4.3 mg/kg par jour. Ce qui représenterait 120 gouttes d'huile de CBD, à une concentration de 5%, ayant une pureté de 98%. En comparaison, la dose de départ d'Epidiolex® est de 300mg par jour, ce qui est atteint par la consommation de 15 gouttes d'une huile de CBD à 40% (212). Le risque hépatique est donc facilement atteignable par la prise sous forme d'huile de CBD.

ADI 10 mg/day (0.14 mg/kg bw/day)	LOAEL* 300 mg/day (4.3 mg/kg bw/day)	Therapeutic dose range 600–1000 mg/day (8.6–14.3 mg/kg bw/day)
• 5% CBD oil: 4 drops • 10 % CBD oil: 2 drops • 20% CBD oil: 1 drop	• 5 % CBD oil: 120 drops • 10 % CBD oil: 60 drops • 20% CBD oil: 30 drops • 40% CBD oil: 15 drops	• 10 % CBD oil: 120–200 drops • 20% CBD oil: 60–100 drops • 40% CBD oil: 30–50 drops
Depending on the CBD content and dosage recommendations, exposure to CBD may easily exceed acceptable daily intake levels and even the LOAEL for liver toxicity. Assumption: 1 drop of CBD oil (50 µL): 2.5–20 mg CBD, depending on the CBD content (5–40 % CBD, 98% purity) *Liver toxicity. ADI: acceptable daily intake; LOAEL: lowest observed adverse effect level.		

Figure 11 : Considérations d'exposition pour la consommation d'huile présente sur le marché (212)

Une large gamme de produits contenant du CBD (plus d'une cinquantaine), est disponible en officine. Il existe des produits contenant presque exclusivement du CBD ainsi que des produits contenant d'autres substances issues du *Cannabis sativa* L.. Cette diversité permet donc au pharmacien de pouvoir chercher la meilleure solution aux symptômes du patient en utilisant le produit adéquat.

Qu'il soit ingéré, vaporisé ou inhalé, ce produit peut interagir avec de nombreux médicaments. Il est donc toujours important pour le sportif de demander conseil avant toute prise de médicament ou de complément alimentaire. Des risques de contrôle antidopage positif, d'interactions médicamenteuses, de contaminations dues à une mauvaise qualité ou d'étiquetage inexact d'un produit restent élevés et arrivent très régulièrement. Le pharmacien peut donc être amené à conseiller un autre produit ne contenant pas de CBD au patient pour sa sécurité.

5.3. Intérêt de sa dispensation en officine ou par un professionnel de santé

Le pharmacien a l'obligation de ne vendre dans son officine que des produits figurant sur la liste des marchandises autorisées, fixée par l'arrêté du 15 février 2002. Il est également responsable du référencement des produits qu'il délivre dans sa pharmacie et doit donc vérifier que le produit est bien contenu dans cette liste, ainsi que de respecter la réglementation propre à ce statut. C'est-à-dire, vérifier la

composition et les allégations du produit, tout en s'assurant de sa pertinence sanitaire et scientifique (213).

Du fait de son statut, ne s'agissant ni d'un stupéfiant ni d'un psychotrope, la vente de CBD est possible sans restriction. Sa qualité, son origine et son dosage sont rigoureusement contrôlés pour les produits disponibles en officine, contrairement à certains produits disponibles en dehors du circuit officinal, que ce soit sur internet ou en magasins (121).

La connaissance des interactions médicamenteuses ainsi que du profil du patient permet de mieux le conseiller quant à son utilisation. Le CBD est un inhibiteur enzymatique puissant et le risque d'interactions médicamenteuses n'est pas négligeable (9). Il est important pour le consommateur de privilégier un circuit d'achat permettant des conseils personnalisés et un accompagnement, notamment s'il y a l'apparition d'effets indésirables qui surviendraient suite à la prise de CBD (121). L'assurance maladie rappelle que seul un professionnel de santé est en mesure de prendre en charge et d'identifier les éventuels effets indésirables à la suite de la prise de CBD. Cet accompagnement, notamment sur la qualité et le dosage, n'étant pas garanti, que ce soit sur internet ou dans un magasin qui vend du CBD (121).

Les principaux effets indésirables connus sont neurologiques, comme la sédation et la somnolence, ainsi que digestifs, comme les diarrhées, nausées et vomissements. Un conseil sur l'automédication ainsi que sur les effets indésirables est important concernant le CBD (9).

Pour le sportif, il est important de rappeler la possible contamination à une substance dopante lors de l'utilisation des produits à base de CBD disponibles hors officine. Le taux de THC n'étant pas censé être supérieur à 0,3 %. Il est donc quand même important de rappeler que des traces de THC peuvent être présentes dans les produits disponibles en officine, ce qui pourrait entraîner un contrôle positif ou une infraction au code de la route (213).

5.4. Les différents produits existant en pharmacie à l'heure actuelle

Différents produits, sous un grand nombre de formes, sont disponibles en officine. Ces produits contiennent du CBD avec des dosages variés ainsi que des compositions différentes, alliant le CBD avec d'autres substances contenues dans le

Cannabis sativa L. (214). Les catégories de produits contenant du CBD autorisées en pharmacie incluent des produits cosmétiques, respectant les interdictions listées à l'annexe II du règlement communautaire relatif aux produits cosmétiques, et des denrées alimentaires comprenant les compléments alimentaires, conformément à la législation de nouvel aliment du CBD (213). Des préparations contenant du CBD peuvent aussi être faites en officine, la matière première étant accessible, ce qui permet la réalisation de préparations magistrales pour des prescriptions à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles, dans le cas de douleurs neuropathiques (215).

Les huiles sont une forme pratique d'utilisation, la prise de comprimés pouvant parfois être contraignante. Elles contiennent généralement très peu d'excipients. Les huiles sont disponibles en isolat de CBD, en produit à large spectre ou en produit à spectre complet. L'isolat de CBD correspond à du CBD presque pur, le large spectre est composé de tous les terpènes et des cannabinoïdes mineurs à l'exception du THC, et le spectre complet, quant à lui, correspond à tous les terpènes, flavonoïdes et cannabinoïdes mineurs avec un taux de THC inférieur à 0,3%. Les spectres larges et complets peuvent profiter de « l'effet d'entourage », c'est-à-dire d'une synergie avec toutes les substances contenues dans le *Cannabis Sativa* L. (216). Le dosage des huiles de CBD est généralement compris entre 5% à 40% de CBD, diluées dans de l'huile de chanvre ou de l'huile de coco, comme cela est disponible dans la gamme d'huiles de chez Granion où elles sont considérées comme des compléments alimentaires. Des arômes peuvent y être ajoutés afin d'améliorer le goût (217).

Les crèmes et roll-on sont des formes pharmaceutiques de CBD généralement utilisées pour aider dans les douleurs et les inflammations. Le gel et la crème Kamol® sont composés de CBD. Ils sont renseignés en tant que produits cosmétiques. Le gel est un gel rafraîchissant grâce au menthol et à la menthe contenue dans le produit, alors que la crème est une crème de massage. Aucune allégation concernant le CBD n'est clairement indiquée sur ces produits (218). L'intérêt de cette forme réside dans le fait de pouvoir masser l'endroit douloureux en appliquant la pommade ou le roll-on. Le CBD et les autres produits peuvent néanmoins traverser la peau et se retrouver dans la circulation sanguine.

Les infusions sont une forme pratique à utiliser, offrant toutes sortes de goûts et d'indications différentes. Des infusions sont disponibles en pharmacie, comme la marque Rest In Tizz®, qui porte l'inscription « infusion au CBD » et contient du chanvre

de CBD. Le CBD nécessite un corps gras pour être extrait du chanvre. La quantité de CBD obtenue par infusion n'est pas renseignée ni la partie de la plante utilisée. La mention « chanvre de CBD » n'est pas très informative sur le produit.

Les formes disponibles par voie orale comprennent, en plus des huiles, des gélules, des capsules, des comprimés, des pastilles à sucer ou encore des gummies. Comme tout produit à la mode, il a le droit à toutes ces déclinaisons. Les gummies et les pastilles à sucer sont les formes les plus pratiques, ne nécessitant pas d'avaler le produit mais elles sont beaucoup plus chères comparées à la quantité de CBD contenue. La marque UP-SENSE® produit des gummies au CBD qui sont des compléments alimentaires. La composition de ces gummies ajoute beaucoup d'excipients par rapport aux huiles, et il en est de même pour le laboratoire BioActif®, qui propose des pastilles ainsi que pour Granion® avec ses comprimés.

Le stress et l'anxiété peuvent être pris en charge en officine en utilisant une large gamme de phytothérapie. Le *Cannabis Sativa* L. est déjà utilisé par certaines marques comme Arkopharma® ou Cooper®, proposant des produits qui contiennent des extraits de graines de chanvre ou de l'huile de chanvre, pourtant ces produits ne contiennent pas de CBD. La présence de feuille de cannabis sur l'emballage pourrait induire en erreur et laisser penser le contraire (219).

L'UFC-Que Choisir, en 2022, met en garde contre la confusion possible entre les produits contenant réellement du CBD et ceux qui ne contiennent que des graines de chanvre, très pauvres en cannabinoïdes (220).

5.5. Pourquoi pourrait-on délivrer du CBD à un sportif ?

De nombreuses allégations sont données au CBD. Si les effets indésirables sont contrôlés, l'effet placebo que pourrait avoir le CBD pourrait déjà être un point fort de la substance pour soulager ses usagers dans l'anxiété, la douleur ou le stress (221).

Il s'agit d'un produit qui est de plus en plus utilisé dans le sport. Dans le rugby, sa consommation a grandement augmenté ces dernières années. Du fait de la violence des chocs, la prise d'anti-douleurs et d'anti-inflammatoires est fortement présente, notamment la consommation de tramadol, même si depuis le 1er janvier 2024 ce dernier a été ajouté à la liste des substances dopantes (222). Une étude de 2020 en Angleterre sur 517 joueurs, a recensé 133 personnes consommant ou ayant

consommé du CBD au cours de leur carrière, pour améliorer le sommeil, aider à la récupération et à soulager les douleurs, ainsi que pour la récupération consécutive à une blessure, notamment les commotions cérébrales (223). Le CBD pourrait donc avoir son rôle à jouer, permettant une alternative à la prise d'anti-douleurs ou d'anti-inflammatoires, voire de somnifères ainsi que dans l'amélioration de l'humeur et de l'anxiété, comme décrit précédemment. Il serait néanmoins nécessaire d'avoir des études plus poussées permettant de mettre en évidence les effets du CBD sur la douleur et l'inflammation, même si certaines études montrent des effets à ces sujets (224,225).

La récupération chez le sportif est tout autant mentale que physique. Le CBD pourrait aider la récupération physique par ses actions sur la récupération musculaire et la douleur. La gestion du stress et de l'anxiété peut être un frein à la pratique sportive, notamment lors de compétitions où le sportif désire être performant. Les effets anxiolytiques, analgésiques, anti-inflammatoires et sur le sommeil permettraient en théorie au CBD de jouer un rôle dans la récupération du sportif, notamment dans des situations de stress (226).

L'utilisation de produits naturels tels que le CBD sous forme d'huile peut être une bonne alternative comparée à la prise de certains médicaments autorisés. L'isolat de CBD et les produits à spectre large seraient un bon compromis pour le sportif. Ils sont disponibles sous forme d'huile en pharmacie et ne contiennent qu'une infime quantité de THC comparé au spectre complet qui en contient au maximum 0,3% (227).

Les effets du CBD sur le stress, l'inflammation, la douleur et le sommeil sont les plus attendus et les plus connus, que ce soit par le pharmacien ou par le sportif. Des demandes ou des conseils concernant l'utilisation du CBD pour une amélioration de la guérison des fractures ainsi que pour son effet anorexigène sont pourtant envisageables.

5.6. Limites de sa délivrance

Le CBD est une molécule prometteuse mais nous manquons de recul sur son utilisation. Des interactions avec de nombreuses molécules ont été démontrées ou sont à prévoir et le pharmacien doit prendre ses responsabilités lors de la délivrance pour la sécurité du patient. Il est peut-être encore trop tôt pour le conseiller aux sportifs,

comparé à d'autres molécules, et il se peut que son efficacité soit moindre, voire inexistante, comparée à d'autres compléments alimentaires (228).

Ses vertus ne sont pas vérifiées cliniquement et la dose efficace pour chaque pathologie n'est pas établie non plus (228). Il est donc difficile pour le pharmacien d'en délivrer en connaissance de cause. Le patient ainsi que le pharmacien sont livrés à eux-mêmes devant les différentes compositions de CBD, notamment dans les huiles, ainsi que les différents dosages existants. L'impact des terpènes et des flavonoïdes sur l'effet d'entourage n'a pas encore été reconnu, bien qu'il soit proposé dans certaines huiles au CBD. Le pharmacien, dans sa délivrance, doit donc faire preuve de prudence. Etant donné que la tolérance au CBD varie de manière intra-individuelle, le pharmacien doit aider le patient à trouver un dosage sûr et efficace, parmi tous les produits qu'il peut avoir dans le cadre légal en pharmacie, avec la meilleure composition pour son patient. Il doit faire cela avec très peu d'informations, tout en garantissant la sécurité du patient.

Le conseil sur le CBD notamment pour un sportif, qui veut fortement contrôler ce qu'il prend, est délicat. Le pharmacien ne peut pas lui garantir les effets que le produit va avoir. Le produit pourrait également être contaminé avec des substances dopantes et entraîner des effets indésirables ou même diminuer les performances sportives dans le pire des cas. Sa délivrance en officine et les conseils qui peuvent lui être associés restent quand même plus sûrs que dans les magasins ou bureaux de tabac. Orienter le sportif vers un isolat de CBD ou un produit à spectre large serait le meilleur conseil, comparé à un produit à spectre complet.

Il peut néanmoins constituer une alternative à certaines thérapeutiques, notamment dans le cas d'échec d'autres traitements (228).

6. Enquête auprès de pharmacies françaises

Cette enquête portant sur la délivrance du cannabidiol en officine a été diffusée par le réseau social Facebook ainsi que par le Syndicat des pharmaciens d'Indre-et-Loire, entre le 10 mai 2024 et le 22 octobre 2024. Le questionnaire est visible en annexe 1.

6.1. Présentation générale des réponses

Sur les 74 personnes qui ont répondu à l'enquête, la majorité sont des pharmaciens d'officines, représentant 51,4%. Les préparateurs arrivent ensuite avec 33,8%, et les étudiants en pharmacie, eux, ne représentent que 14,9% (figure 11). Il y a donc 38 pharmaciens, 25 préparateurs et 11 étudiants en pharmacie dans cette analyse. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il y ait moins d'étudiants en pharmacie dans les officines. Les pharmaciens répondant peut-être plus aisément aux enquêtes, ayant un accès plus fréquent à leur boîte mail et voulant soutenir un futur confrère.

Vous êtes :
74 réponses

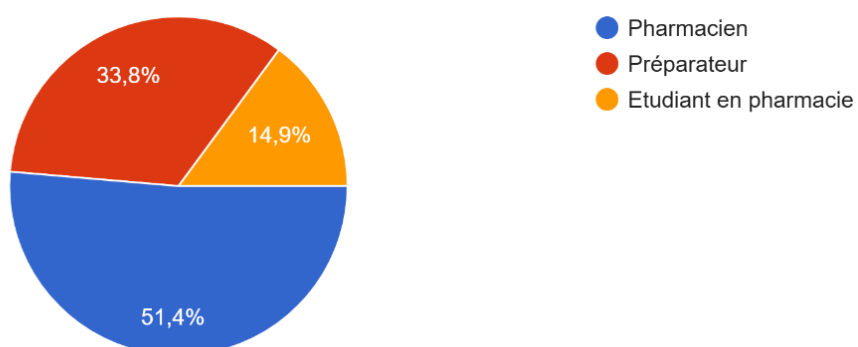


Figure 12 : Fonction exercée au sein de l'officine

La plupart des répondants ont entre 26 et 35 ans. C'est certainement la tranche d'âge la plus concernée par les réseaux sociaux, ce qui explique qu'ils aient pu voir mon questionnaire en ligne. Ils représentent 56,8% des répondants, soit 42 personnes, contre 16,2% pour la deuxième tranche la plus représentée, les moins de 25 ans.

Viennent ensuite les 36-45 ans avec 14,9%, la tranche de 46-55 ans avec 8,1%, et enfin les plus de 56 ans, certainement ceux les moins concernés par les réseaux sociaux, qui représentent 4,1% avec 3 personnes (figure 12).

Votre tranche d'âge :

74 réponses

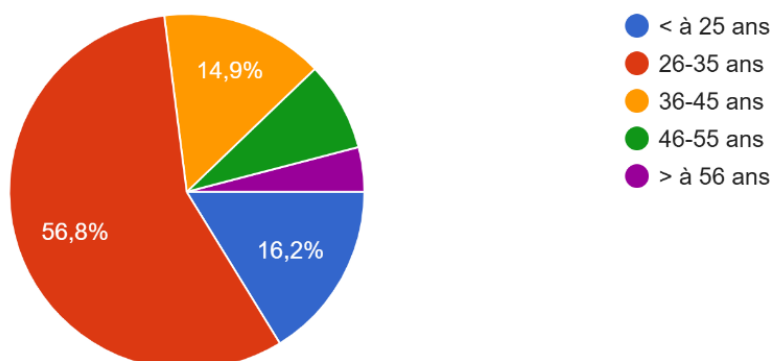


Figure 13 : Catégorie d'âge des personnes interrogées

Une répartition presque uniforme des répondants concerne les cours ou formations effectués sur le CBD. Une légère majorité pour le non, avec 51,4% soit 38 personnes contre 48,6% et 36 personnes pour le oui (figure 13). Les informations sur le CBD étant relativement nouvelles, cela peut expliquer qu'il n'y ait pas plus de personnes qui ont suivi des formations à ce sujet.

Avez-vous déjà suivi des cours ou des formations concernant le CBD (ses effets, ses différentes utilisations, etc.) ?

74 réponses

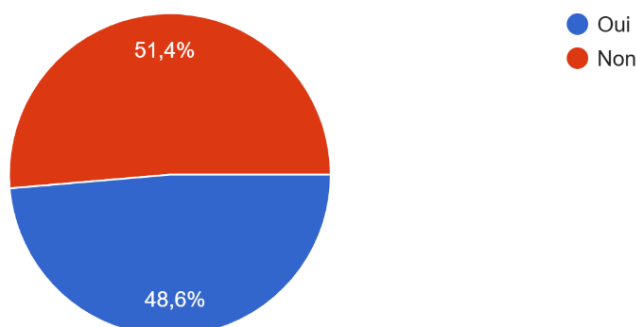


Figure 14 : Réalisation d'une formation ou de cours concernant le CBD

Pour la majorité, des formations ont été réalisées pendant les cours avec 19 réponses, viennent ensuite les formations par un laboratoire avec 18 réponses. Il y a aussi 9 personnes qui ont suivi des formations par un organisme de formation, probablement par la formation continue. Seules 3 personnes ont eu plusieurs formations ou cours par différents organismes à ce sujet. Des répondants ont aussi répondu de façon libre qu'ils avaient suivi des formations par l'ANSM et au salon de l'officine. Un autre répondant a, lui, effectué des recherches personnelles sur le sujet pour s'informer, se forgeant sa propre culture (figure 14).

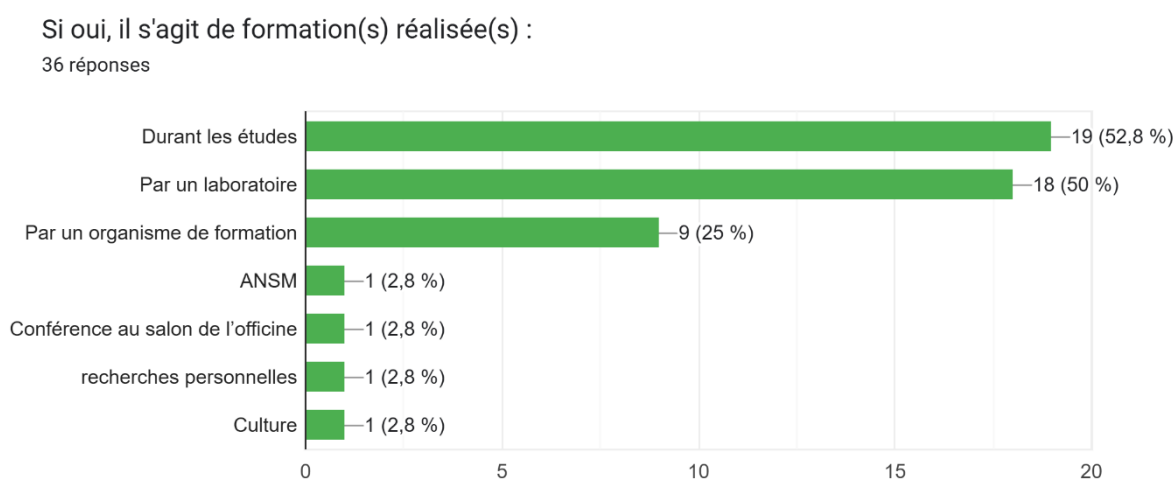


Figure 15 : Sources de formation sur le CBD

Un peu plus des trois-quarts des répondants, 75,7%, souhaiterait avoir plus de formations à propos du CBD, contre 24,3% qui ne sont pas intéressés.

Sur les 38 personnes n'ayant jamais eu de formation, ils sont néanmoins 29 à désirer faire des formations à ce sujet, ce qui démontre un intérêt pour le CBD des personnes travaillant en officine (figure 15).

Aimeriez-vous avoir plus de formations concernant le CBD ?

74 réponses

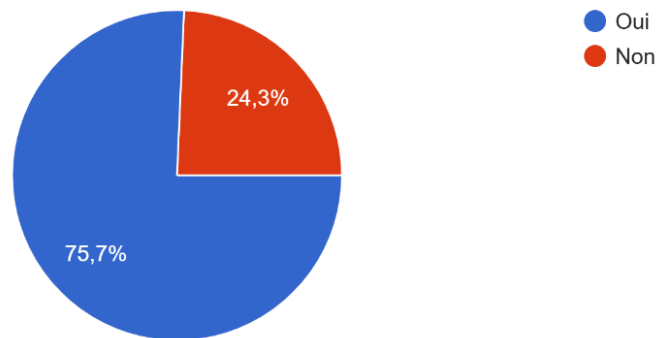


Figure 16 : Diagramme représentant le désir de formations supplémentaires concernant le CBD

La moyenne de 4,3 a été donnée sur une échelle allant de 1 à 10, sur les connaissances moyennes que pensent avoir les personnes qui ont répondu au questionnaire. Ces notes donnent un aperçu sur les connaissances mais ne sont en aucun cas une mesure fiable. Le 1 correspondant à une personne n'ayant aucune connaissance sur le CBD et le 10 à une personne possédant tous les atouts pour une bonne délivrance. Cette moyenne de 4,3 reflète un sentiment de méconnaissance vis-à-vis du CBD pour les 74 répondants (figure 16).

Sur une échelle de 1 à 10, à quel point pensez-vous être informé(e) sur le CBD (effets indésirables, contre-indications, allégations thérapeutiques, interactions médicamenteuses) ?

74 réponses

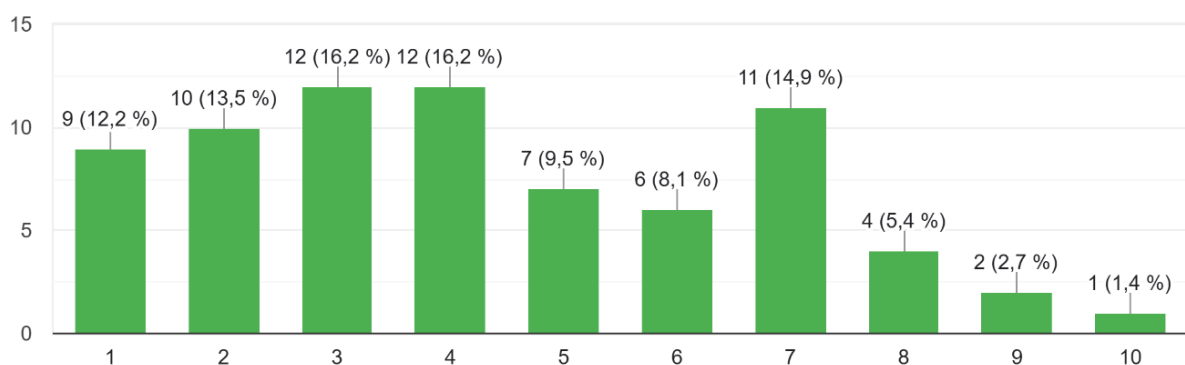


Figure 17 : Diagramme sur les connaissances en rapport avec le CBD

Une grande majorité des répondants estiment qu'ils ont un rôle à jouer dans la délivrance du CBD. Sur les 74 réponses obtenues, 60 pensent qu'ils peuvent jouer un rôle contre 14 pensant que non (figure 17).

Pensez-vous avoir un rôle à jouer dans la délivrance du CBD ?
74 réponses

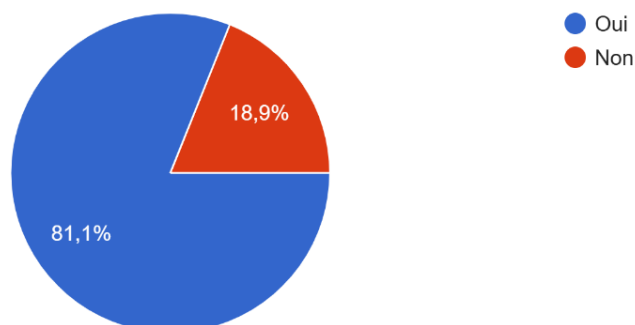


Figure 18 : Perception du rôle des pharmacies dans la délivrance du CBD

Il y a néanmoins moins de participants à l'enquête qui pensent que le CBD doit être uniquement vendu en officine. Seulement 66,2% des participants sont de cet avis mais ils sont 33,8% à penser qu'il peut être vendu ailleurs qu'en officine (figure 18).

D'après vous, le CBD devrait-il être vendu uniquement en officine ?
74 réponses

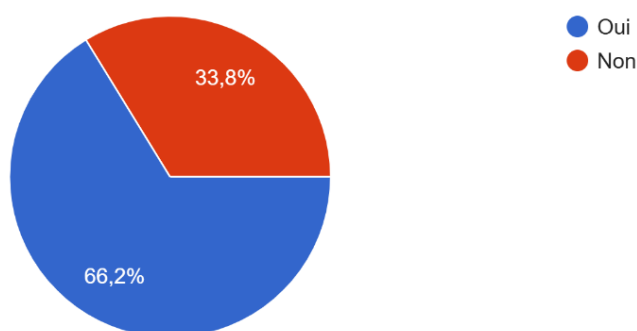


Figure 19 : Opinion sur la vente exclusive du CBD en officine

Cela montre une préférence marquée pour une distribution contrôlée par des professionnels de santé, probablement pour garantir la qualité, la sécurité et l'information aux consommateurs. Cette différence d'opinions montre qu'il y a un débat

sur la meilleure façon de vendre le CBD, entre un contrôle strict et un accès plus facile, ne considérant peut-être pas le CBD comme un produit médicalisé (figure 17) (figure 18).

Les résultats montrent des préférences variées concernant la manière dont le CBD devrait être vendu en officine. Le CBD devrait être en vente libre pour 33,8% des répondants, ce qui indique un certain soutien pour un accès facile à ce produit sans restriction. Une majorité significative de 77% opte pour que le CBD soit associé à un conseil pharmaceutique. Cela montre que les professionnels de santé pourraient offrir des conseils adaptés pour une utilisation sécuritaire et efficace du produit. Mais 24,3% optent eux pour que le CBD soit listé, ce qui peut indiquer une préférence pour une réglementation plus stricte, afin de mieux encadrer la vente de ce produit. La vente libre et listée a été régulièrement associée à un conseil pharmaceutique dans cette question à choix multiples.

Pour vous, le CBD en officine devrait être :
74 réponses

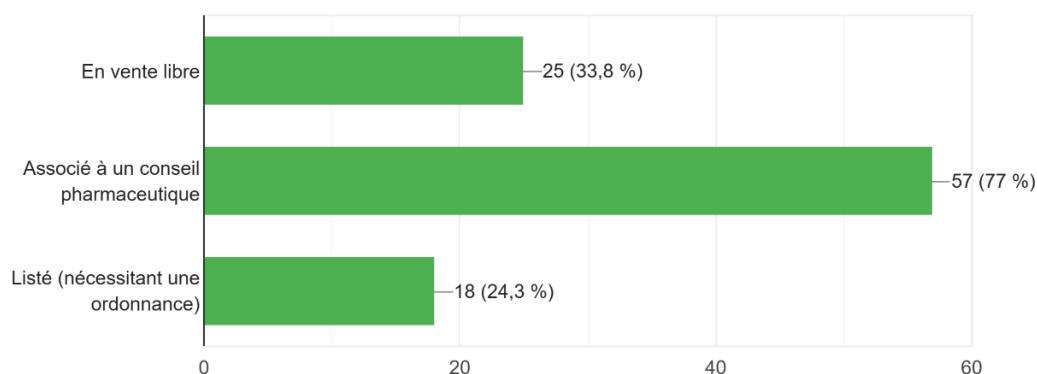


Figure 20 : Préférences sur la vente du CBD en officine

La majorité des pharmacies ayant participées au questionnaire disposent de moins de 3 références de produits contenant du CBD et 20 officines n'en ont même aucune. Au maximum, plus d'une dizaine de références sont disponibles dans quelques officines. Le CBD est donc une substance répandue dans les pharmacies, mais avec un nombre de références relativement limité (figure 20).

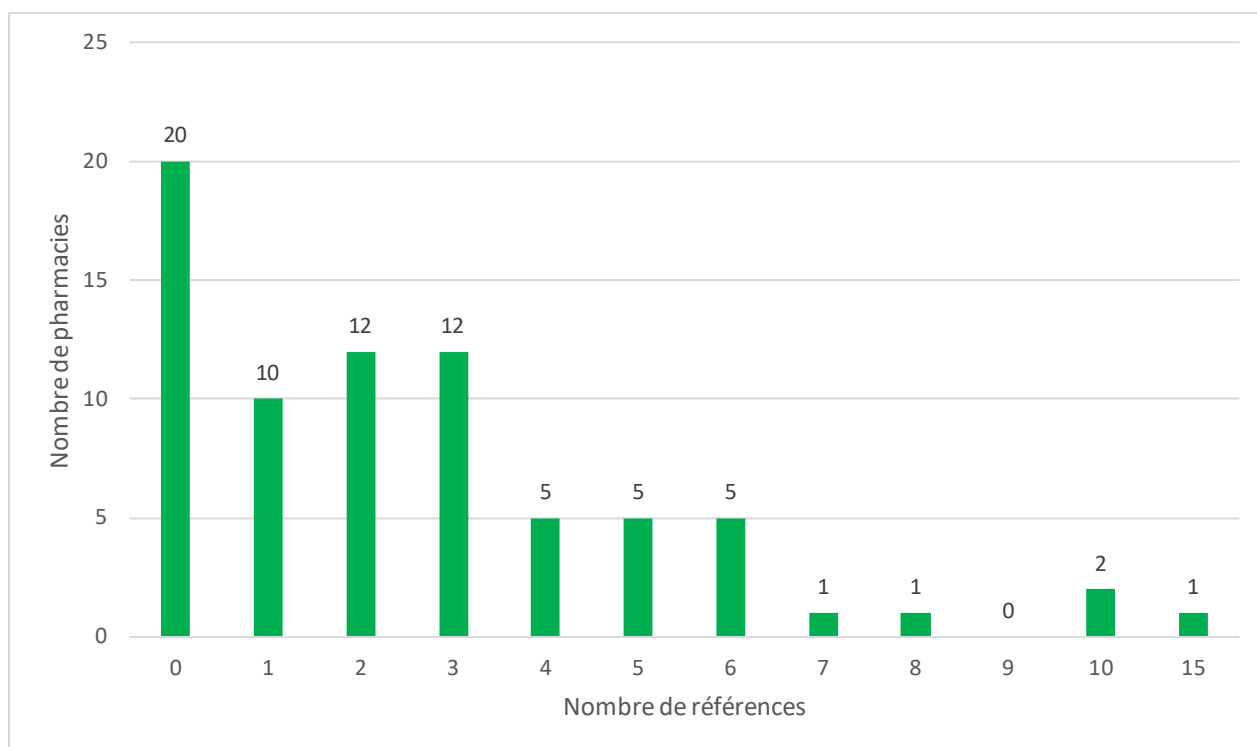


Figure 21 : Diagramme représentant le nombre de références de produits qui contiennent du CBD par officine

Les résultats du questionnaire montrent que 36,1% des personnes travaillant en officine conseillent le CBD facilement, tandis que 63,9% répondent qu'elles ne le conseillent pas aisément. Cette majorité pourrait refléter des incertitudes concernant l'efficacité ou la réglementation du CBD, ou bien un manque de formation spécifique sur ce produit (figure 21).

Est-ce un produit que vous conseillez facilement ?
72 réponses

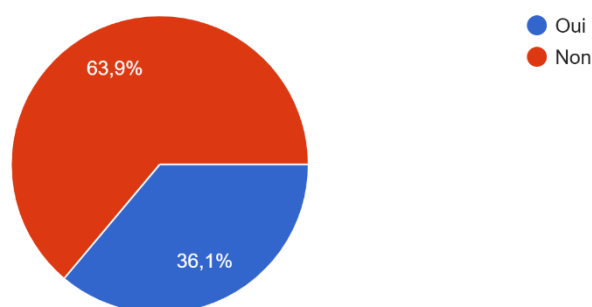


Figure 22 : Facilité de conseil du CBD

La délivrance du CBD en officine révèle des pratiques variées. Elle se fait surtout à la demande du patient dans 44,9% des cas, ce qui montre un intérêt notable de leur part. Par ailleurs, 36,2% des répondants affirment que la délivrance se fait à la fois sur leurs conseils et à la demande du patient, indiquant une interaction active entre le patient et le personnel officinal. Enfin, 18,8% des répondants indiquent que la délivrance du CBD se fait principalement sur leurs conseils, prenant ainsi l'initiative de proposer le CBD aux patients (figure 22).

La délivrance du produit se fait généralement :
69 réponses

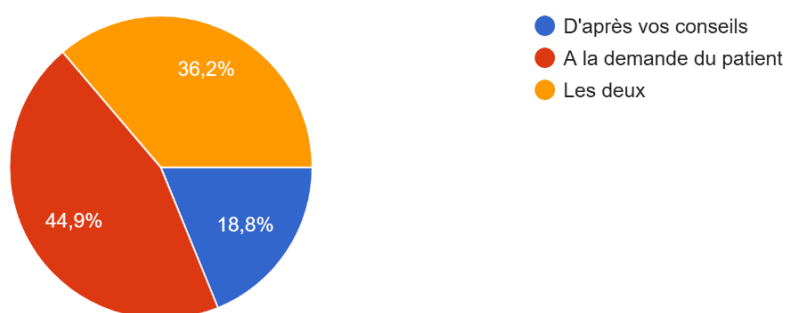


Figure 23 : Mode de délivrance du CBD en pharmacie

Les principales indications pour lesquelles le CBD est délivré sont l'anxiété à (56,7%), le sommeil (65,7%) et la douleur (76,1%). Ce sont les usages les plus connus pour le CBD, tant du côté des patients que des professionnels travaillant en officine. Les effets sur l'inflammation sont également cités dans 28,4% des cas, et le manque d'appétit pour 3%. Ce dernier n'étant pas l'une des vertus du CBD mais plutôt associée au THC, cela pourrait refléter un manque de connaissance concernant les effets potentiels du CBD (figure 23).

Pour quelle(s) indication(s) le délivrez-vous ?

67 réponses

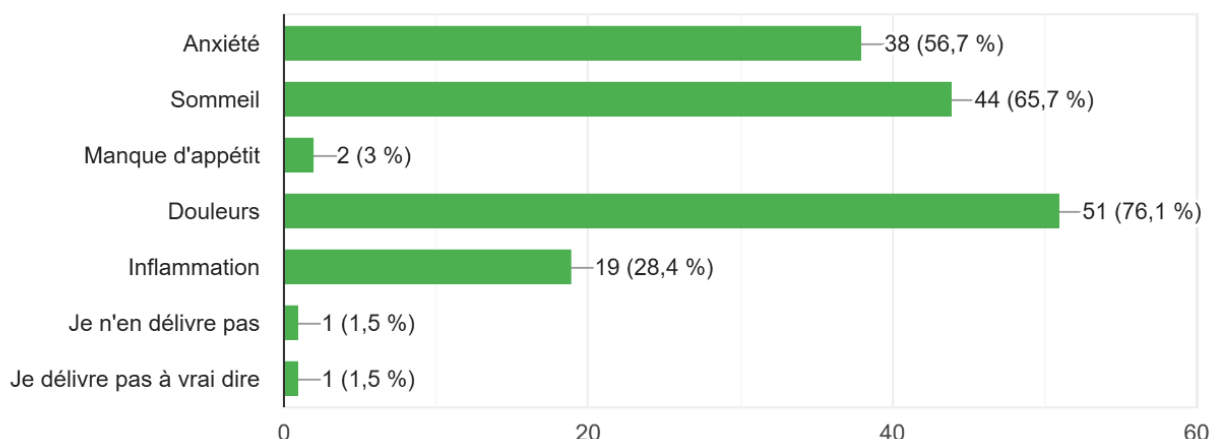


Figure 24 : Indications pour la délivrance de CBD en officine

Une majorité importante des répondants, soit 82%, considère que les produits contenant du CBD ont leur place dans l'arsenal thérapeutique. Cela montre une reconnaissance de plus en plus large de l'utilité du CBD dans le traitement de certains symptômes, comme l'anxiété, la douleur ou les troubles du sommeil. Le CBD est vu comme un complément ou une alternative aux traitements traditionnels dans certaines situations. En revanche, 18% des répondants estiment que le CBD n'a pas sa place dans l'arsenal thérapeutique. Ce scepticisme pourrait être lié à des préoccupations concernant les preuves d'efficacité, le manque de recul scientifique, ou des inquiétudes liées à la réglementation (figure 24).

Pensez-vous que les produits contenant du CBD (disponibles sans ordonnance) ont leur place dans l'arsenal thérapeutique ?

74 réponses

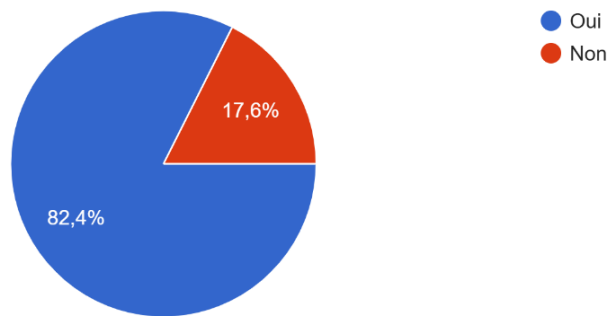


Figure 25 : Place dans l'arsenal thérapeutique du CBD

Les résultats montrent que 86,5% des répondants n'ont jamais conseillé de CBD à un sportif, qu'il soit amateur ou professionnel, ce qui peut indiquer une certaine prudence de la part du personnel officinal ou un manque d'information pour son utilisation dans le domaine sportif. Ce résultat pourrait aussi refléter des préoccupations liées à la législation sportive ou au risque de dopage. D'autre part, 13,5% des répondants affirment avoir déjà conseillé du CBD à des sportifs, ce qui montre que, bien qu'encore minoritaire, une part des personnes travaillant en officine considère que le CBD peut avoir une utilité dans ce contexte. Ces répondants pourraient percevoir des bénéfices du CBD pour la gestion de la douleur, la récupération ou la réduction de l'anxiété, qui sont importants dans le domaine sportif (figure 25).

Avez-vous déjà conseillé du CBD à un sportif (amateur ou professionnel) ?

74 réponses

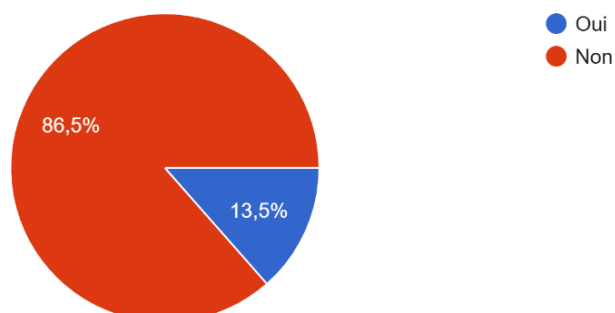


Figure 26 : Conseil du CBD chez un sportif

L'analyse des résultats montre que 86,5% des répondants ne recommanderaient pas le CBD à un sportif professionnel avant une compétition, ce qui traduit une forte réticence à l'égard de ce produit dans le domaine sportif. Cette réserve peut être liée à plusieurs facteurs, tels que des inquiétudes sur les effets du CBD sur la performance, les risques de dopage ou un manque de données probantes sur ses effets dans le cadre sportif. Ils sont pourtant 13,5% des répondants prêts à conseiller le CBD à un sportif professionnel avant une compétition. Il a été demandé aux répondants pourquoi ils conseilleraient ou non le CBD. Le manque de connaissance sur le produit et les règles antidopage ainsi que le risque potentiel de diminuer les performances sportives sont les réponses les plus souvent citées. L'isolat de CBD pur a été recommandé à deux reprises, car il ne contient qu'une très faible quantité de THC par rapport aux autres produits. Il a également été souligné qu'il n'y avait pas de THC dans ces produits, ce qui signifie qu'il n'y a aucun problème à le délivrer avant une compétition.

Le conseilleriez-vous à un sportif professionnel avant une compétition ?
74 réponses

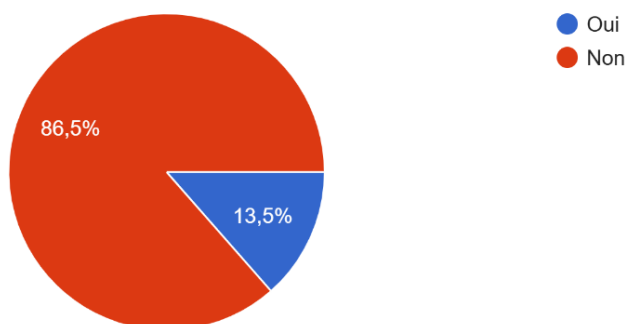


Figure 27 : Conseil avant une compétition sportive

Le CBD n'est pas considéré comme un produit dopant par l'AMA, mais il est rarement seul dans les produits disponibles en officine. Une incertitude quant aux risques associés aux produits à base de CBD en pharmacie se manifeste chez les répondants. En effet, 52,7% d'entre eux ne savent pas si ces produits peuvent comporter un risque ou non, 27% estiment que le CBD présente un risque, tandis que 20,3% pensent le contraire. En cas de doute, la liste des produits dopants est répertoriée sur le site de l'AMA (figure 27).

D'après vous, les produits à base de CBD en pharmacie comportent-ils un risque vis-à-vis des réglementations antidopage pour le sportif ?

74 réponses

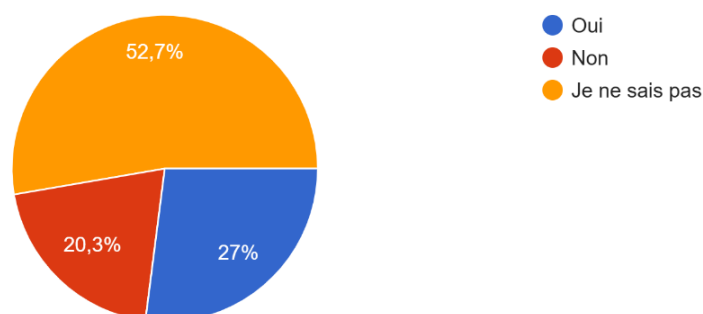


Figure 28 : Perception des risques des produits à base de CBD en pharmacie vis-à-vis des réglementations antidopage pour les sportifs

Le CBD n'améliore pas les performances pour 24,3% des personnes interrogées alors que la même proportion pense le contraire. Néanmoins, le reste des répondants, soit 51,4%, ne sait pas si le CBD a un impact ou non sur les performances sportives. Cette répartition des réponses met en lumière un débat scientifique non résolu, mais elle indique également que certains répondants pourraient envisager l'utilisation du CBD comme un moyen d'améliorer les performances sportives. Cela souligne l'importance de recherche plus approfondies pour éclairer les pharmaciens et les athlètes sur les effets du CBD dans le domaine sportif (figure 28).

Pensez-vous que la prise de CBD améliore les performances sportives ?

74 réponses

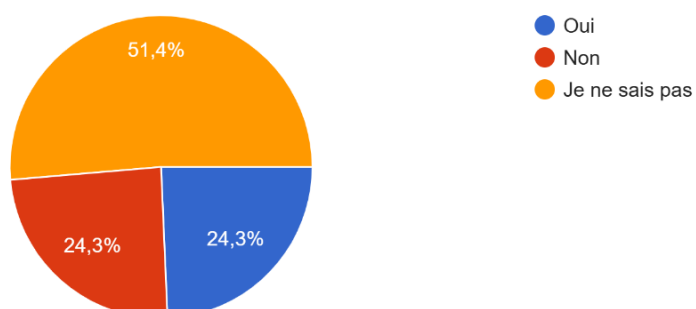


Figure 29 : Opinion sur l'impact du CBD sur les performances sportives

Les réponses montrent une incertitude notable quant au potentiel de la prise de CBD à encourager l'utilisation d'autres produits visant à améliorer les performances sportives, c'est-à-dire à une conduite dopante. En effet, 51,4% des répondants ont répondu « peut-être », reflétant une hésitation quant au rôle du CBD en tant que porte d'entrée à l'utilisation d'autres substances. Par ailleurs, 27% estiment que la prise de CBD n'entraîne pas de risque d'inciter les sportifs à utiliser d'autres produits, tandis que 13,5% pensent que cela pourrait être le cas, ce qui souligne une certaine inquiétude concernant une potentielle transition vers des substances plus ciblées. Enfin, les autres répondant considèrent que cela pourrait être un risque uniquement si le CBD démontre un effet bénéfique, ce qui implique que l'efficacité perçue du CBD pourrait être un facteur influençant cette décision (figure 29).

Pensez-vous que la prise de CBD chez un sportif pourrait entraîner la prise d'autres produits/substances visant à améliorer les performances ?

74 réponses

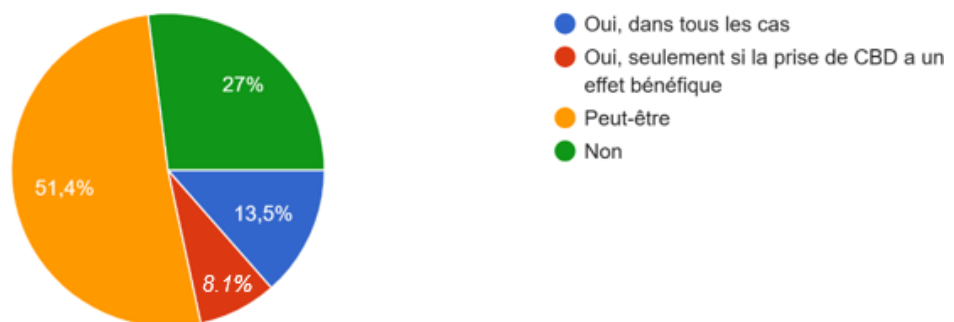


Figure 30 : Perception du risque de prise de CBD menant à l'utilisation d'autres produits pour améliorer les performances chez les sportifs

Conclusion

Le CBD est une substance encore relativement nouvelle, dont l'usage croissant suscite un intérêt marqué, avec de nombreuses recherches et expérimentations à son sujet. Sa législation évolue régulièrement, mais elle demeure inégale d'un pays à l'autre, ce qui constitue un obstacle majeur à son encadrement global. Afin de mieux comprendre ses mécanismes d'action et ses effets potentiels, tels que ses propriétés antidouleurs, anti-inflammatoires, ou encore ses effets sur le sommeil et l'anxiété, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment des essais cliniques à grande échelle.

Bien que le CBD puisse se révéler utile pour certaines pathologies dans des situations d'échec thérapeutique, il convient de garder à l'esprit que ses effets pourraient parfois être attribués à un simple effet placebo. Sa vente et son conseil en pharmacie demeurent complexes, notamment en raison du manque de données précises sur les dosages recommandés. Toutefois, il est vivement conseillé aux consommateurs de s'approvisionner en pharmacie, afin de bénéficier d'un accompagnement personnalisé et d'informations complètes sur les effets indésirables potentiels ainsi que sur les interactions médicamenteuses. A ce jour, l'efficacité du CBD en libre-service repose principalement sur les retours des utilisateurs.

Les propriétés du CBD, susceptibles d'améliorer le bien-être et la récupération, pourraient, dans une certaine mesure, être perçues comme favorisant les performances sportives, ce qui soulève la question d'une possible dérive vers des conduites dopantes. De plus, la présence de traces de THC dans certains produits à base de CBD expose les sportifs à un risque de tests de dépistage positifs. Il est donc primordial, en pharmacie, de sensibiliser les athlètes aux précautions à prendre lorsqu'ils consomment des compléments alimentaires ou des produits apparentés, afin de prévenir les risques de dopage. La consommation de compléments alimentaires, en elle-même, peut constituer un facteur de risque supplémentaire vers le dopage.

Malgré ces défis, le CBD présente un ensemble d'effets potentiels qui peuvent particulièrement intéresser les sportifs, tout en nécessitant un accompagnement adapté pour un usage sûr et pertinent. Actuellement, les pharmacies offrent un cadre sécurisé pour l'achat de CBD, garantissant la qualité et la sécurité des produits proposés, mais exigeant un conseil individualisé pour chaque utilisateur. Cela illustre

la complexité de la recherche sur le CBD et la nécessité de poursuivre les études pour mieux cerner ses propriétés.

Bibliographie

1. Halioua B, Astruc A, Bouhassira D. Histoire du cannabis médical. *Presse Médicale Form.* 1 oct 2020;1(4):436-44.
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 30 sept 2020;22(3):223-8.
3. Marijuana and medicine 1999 JOY et al. [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: https://usiraq.procon.org/sourcefiles/IOM_Report.pdf
4. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry.* juin 2006;28:153-7.
5. Yvorel JJ. La loi du 12 juillet 1916. Première incrimination de la consommation de drogue. *Cah Dyn.* 2012;56(3):128-33.
6. Costentin J. Données neurobiologiques récentes sur le cannabis. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 févr 2002;186(2):319-29.
7. Legifrance. JORF n° 0075 du 28/03/1953 (accès protégé) [Internet]. 2024 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=ff5CNDZXSnbS54wWBuM>
8. Appendino G. The early history of cannabinoid research. *Rendiconti Lincei Sci Fis E Nat.* 1 déc 2020;31(4):919-29.
9. Naudon AS. Le cannabidiol, un produit en plein essor. *Actual Pharm.* 1 avr 2022;61(615):40-2.
10. Le chanvre dans la plasturgie 2018 Interchanvre [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: https://www.interchanvre.org/documents/5.actu_presse/documents_de_reference/201802_SIA_3_volets_Plasturgie.pdf
11. Interchanvre. La culture du chanvre [Internet]. 2024 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: https://www.interchanvre.org/la_culture
12. Mura P, Underner M, Brunet B. Le cannabis : similitudes et différences avec le tabac. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2020;37(6):479-87.
13. Jagailloux Y, Lelong J, Mura P, Brunet B. Aspects légaux et analyse de produits à base de cannabidiol. *Toxicol Anal Clin.* 1 mai 2019;31(2, Supplement):S48-9.
14. Catalogue of Life. Catalogue of life. 2023 [cité 22 janv 2024]. Cannabis Sativa. Disponible sur: <https://www.catalogueoflife.org/data/browse>
15. Simiyu DC, Jang JH, Lee OR. Understanding Cannabis sativa L.: Current Status of Propagation, Use, Legalization, and Haploid-Inducer-Mediated Genetic Engineering. *Plants.* 2 mai 2022;11(9):1236.

16. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 6 oct 2018;3(1):203-12.
17. Lapierre É, Monthony AS, Torkamaneh D. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome.* 14 juin 2023;66(8):202-11.
18. naturelle M national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2024 [cité 15 janv 2024]. Cannabis sativa L., 1753 - Chanvre cultivé, Zamal, Amale, Gandia, Chanvre. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/87788
19. Medizinal-Pflanzen FEK Köhler's. Deutsch: Hanfpflanze. A blühende männliche und B fruchtende weibliche Pflanze in natürl. 2007.
20. Dictionnaire des Sciences Animales. Définition et détail sur le chanvre [Internet]. 2023 [cité 29 déc 2023]. Disponible sur: <https://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=5578&def=chanvre>
21. Fournier G. Les chimiotypes du chanvre (*Cannabis sativa* L.) Intérêt pour un programme de sélection. *Agronomie.* 1981;1(8):679-88.
22. Riboulet-Zemouli K. 'Cannabis' ontologies I: Conceptual issues with Cannabis and cannabinoids terminology. *Drug Sci Policy Law.* 1 janv 2020;6:2050324520945797.
23. Cerri M, Reale L, Roscini F, Fornaciari da Passano M, Orlandi F. Fibers development in a dioecious hemp cultivar: the role of plant sex and cultivation conditions. *Plant Biosyst - Int J Deal Asp Plant Biol.* 2 janv 2023;157(1):140-6.
24. Lipson Feder C, Cohen O, Shapira A, Katzir I, Peer R, Guberman O, et al. Fertilization Following Pollination Predominantly Decreases Phytocannabinoids Accumulation and Alters the Accumulation of Terpenoids in Cannabis Inflorescences. *Front Plant Sci.* 2021;12:753847.
25. Malabadi RB, Kolkar KP, Chalannavar RK, Baijnath H, Malabadi RB, Kolkar KP, et al. Cannabis sativa: Difference between Medical Cannabis (Marijuana or drug type) and Industrial hemp. *GSC Biol Pharm Sci.* 28 sept 2023;24(3):377-81.
26. Kwaśnica A, Pachura N, Masztalerz K, Figiel A, Zimmer A, Kupczyński R, et al. Volatile Composition and Sensory Properties as Quality Attributes of Fresh and Dried Hemp Flowers (*Cannabis sativa* L.). *Foods.* 13 août 2020;9(8):1118.
27. Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The Seed of Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients.* 29 juin 2020;12(7):1935.
28. Leoni M, Musio S, Croci M, Tang K, Magagnini GM, Thouminot C, et al. The effect of agronomic management of hemp (*Cannabis sativa* L.) on stem processing and fibre quality. *Ind Crops Prod.* 15 nov 2022;188:115520.
29. Le chanvre, une plante écologique, économique et responsable [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.pole-europeen-chanvre.eu/plante-chanvre/>

30. Kornpointner C, Sainz Martinez A, Marinovic S, Haselmair-Gosch C, Jamnik P, Schröder K, et al. Chemical composition and antioxidant potential of *Cannabis sativa* L. roots. *Ind Crops Prod.* 1 juill 2021;165:113422.
31. Duggan PJ. The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids. *Aust J Chem.* 18 mars 2021;74(6):369-87.
32. Degenhardt F, Stehle F, Kayser O. The Biosynthesis of Cannabinoids. In: Preedy VR, éditeur. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* San Diego: Academic Press; 2017. p. 13-23.
33. Ondřej Hanuš L, Martin Meyer S, Muñoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.* janv 2016;33(12):1357-92.
34. Amirzakariya BZ, Shakeri A. Bioactive terpenoids derived from plant endophytic fungi: An updated review (2011–2020). *Phytochemistry.* 1 mai 2022;197:113130.
35. Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *Br J Pharmacol.* 01/072020;177(19):4330-52.
36. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci.* 1 oct 2020;25(10):985-1004.
37. Latta RP, Eaton BJ. Seasonal fluctuations in cannabinoid content of Kansas Marijuana. *Econ Bot.* 1 avr 1975;29(2):153-63.
38. Romero P, Peris A, Vergara K, Matus JT. Comprehending and improving cannabis specialized metabolism in the systems biology era. *Plant Sci.* 1 sept 2020;298:110571.
39. Jîtcă G, Ősz BE, Vari CE, Rusz CM, Tero-Vescan A, Pușcaș A. Cannabidiol: Bridge between Antioxidant Effect, Cellular Protection, and Cognitive and Physical Performance. *Antioxidants.* févr 2023;12(2):485.
40. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(17):9472.
41. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 1 juin 2021;6(6):607-15.
42. Thiebot P, Labat L. Les différents usages du cannabis : approche adaptée du biologiste toxicologue. *Rev Francoph Lab.* 1 oct 2021;2021(535):31-9.
43. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* 1 avr 2021;22(2):53-67.
44. Lutz B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues Clin Neurosci.* 30 sept 2020;22(3):207-22.

45. Walsh KB, Andersen HK. Molecular Pharmacology of Synthetic Cannabinoids: Delineating CB1 Receptor-Mediated Cell Signaling. *Int J Mol Sci.* 25 août 2020;21(17):6115.
46. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. In: Kendall D, Alexander SPH, éditeurs. *Advances in Pharmacology.* Academic Press; 2017. p. 169-206. (Cannabinoid Pharmacology; vol. 80).
47. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *médecine/sciences.* 15 janv 2004;20(1):45-53.
48. Medeiros P, Oliveira-Silva M, Negrini-Ferrari SE, Medeiros AC, Elias-Filho DH, Coimbra NC, et al. Les systèmes de signalisation CB 1 -cannabinoïde-, TRPV 1 -vanilloïde- et NMDA-glutamatergique-récepteur interagissent dans le cortex cérébral prélimbique pour contrôler les symptômes de la douleur neuropathique. *Brain Res Bull.* 1 déc 2020;165:118-28.
49. An D, Peigneur S, Hendrickx LA, Tytgat J. Targeting Cannabinoid Receptors: Current Status and Prospects of Natural Products. *Int J Mol Sci.* 17 juill 2020;21(14):5064.
50. Ladha KS, Ajrawat P, Yang Y, Clarke H. Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules.* 4 sept 2020;25(18):4042.
51. Jordan CJ, Xi ZX. Progrès dans la recherche sur les récepteurs cannabinoïdes CB 2 du cerveau : des gènes au comportement. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 mars 2019;98:208-20.
52. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 1 août 2010;215(8):598-605.
53. Kibret BG, Ishiguro H, Horiuchi Y, Onaivi ES. New Insights and Potential Therapeutic Targeting of CB2 Cannabinoid Receptors in CNS Disorders. *Int J Mol Sci.* 17 janv 2022;23(2):975.
54. Wnorowski A, Wójcik J, Maj M. Gene Expression Data Mining Reveals the Involvement of GPR55 and Its Endogenous Ligands in Immune Response, Cancer, and Differentiation. *Int J Mol Sci.* 11 déc 2021;22(24):13328.
55. Gomes TM, Dias da Silva D, Carmo H, Carvalho F, Silva JP. Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. *Pharmacol Res.* 1 déc 2020;162:105237.
56. Menéndez-Pérez C, Rivas-Santisteban R, del Valle E, Tolivia J, Navarro A, Franco R, et al. Heteromers Formed by GPR55 and Either Cannabinoid CB1 or CB2 Receptors Are Upregulated in the Prefrontal Cortex of Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci.* 10 avr 2024;25(8):4176.

57. Pete DD, Narouze SN. Endocannabinoids: Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). In: Narouze SN, éditeur. Cannabinoids and Pain. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 63-9.
58. Howlett AC, Mukhopadhyay S. Cellular signal transduction by anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Chem Phys Lipids*. 1 nov 2000;108(1):53-70.
59. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen*. 1 oct 2018;38(1):28.
60. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 - Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 mai 2013;29(5):523-8.
61. Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*. 30 mai 2021;164(2):242-52.
62. Shimokawa J. Divergent strategy in natural product total synthesis. *Tetrahedron Lett*. 5 nov 2014;55(45):6156-62.
63. Goullé JP, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm Fr*. 1 août 2008;66(4):232-44.
64. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 29 janv 2009;153(2):199-215.
65. Preteroti MW, Traboulsi H, Greiss P, Lapohos O, Fonseca GJ, Eidelman DH, et al. Receptor-mediated effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the inflammatory response of alveolar macrophages. *Immunol Cell Biol*. 12 déc 2022;101(2):156-70.
66. Viñals X, Moreno E, Lanfumey L, Cordoní A, Pastor A, Torre R de L, et al. Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB1 and Serotonin 5-HT2A Receptors. *PLOS Biol*. 9 juill 2015;13(7):e1002194.
67. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 févr 2021;376(2):204-12.
68. Leelawat S, Leelawat K, Wannakup T, Saingam W, Khamthong N, Madaka F, et al. Anticancer activity of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabinol in vitro and in human lung cancer xenograft. *Asian Pac J Trop Biomed*. août 2022;12(8):323.
69. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 13 oct 2010;162(3):584-96.

70. Udoh M, Santiago M, Devenish S, McGregor IS, Connor M. Cannabichromene is a cannabinoid CB2 receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 1 août 2019;176(23):4537-47.
71. Hill TDM, Cascio MG, Romano B, Duncan M, Pertwee RG, Williams CM, et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. 31 juill 2013;170(3):679-92.
72. Antoniou T, Juurlink DN. Synthetic cannabinoids. *CMAJ*. 18 févr 2014;186(3):210-210.
73. Harris CR, Brown A. Synthetic Cannabinoid Intoxication: A Case Series and Review. *J Emerg Med*. févr 2013;44(2):360-6.
74. Maloney-Hall B, Wallingford S, Konefal S, Young M. Troubles psychotiques et consommation de cannabis : évolution des hospitalisations au Canada, 2006-2015. *Promot Santé Prév Mal Chron Au Can*. 1 juin 2020;40:197-204.
75. Richet E, Ferret L, Gaboriau L, Charpentier P, Dujardin L, Fulcrand J, et al. Utilisation du dronabinol dans le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires : retour d'expérience des patients suivis dans un Centre d'évaluation et de traitement de la douleur. *Ann Pharm Fr*. 1 juin 2023;81(4):720-9.
76. ANSM. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Dronabinol [Internet]. 2024 [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dronabinol-usp>
77. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. 9 nov 2020;8(6):e00682.
78. Brunetti et al. Pharmacology and legal status of cannabidiol. 20 mars 2006;56:285-91.
79. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;150(5):613-23.
80. Tanasescu R, Constantinescu CS. Cannabinoids and the immune system: An overview. *Immunobiology*. 1 août 2010;215(8):588-97.
81. Malfait et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Janv* 2000;97:9561-6.
82. McCartney D, Benson MJ, Desbrow B, Irwin C, Suraev A, McGregor IS. Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. *Sports Med - Open*. 6 juill 2020;6(1):27.
83. Wang B, Li D, Fiselier A, Kovalchuk I, Kovalchuk O. High-CBD cannabis extracts inhibit the expression of proinflammatory factors via miRNA-mediated silencing in human small intestinal epithelial cells. *Heliyon*. 1 août 2023;9(8):e18817.

84. Sebbar EH, Naji I, El Mezgueldi I, Choukri M. Le stress oxydatif, une agression cellulaire. *Actual Pharm.* 1 mai 2023;62(626):36-7.
85. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 2011;51(5):1054-61.
86. Khaksar S, Bigdeli MR. Correlation Between Cannabidiol-Induced Reduction of Infarct Volume and Inflammatory Factors Expression in Ischemic Stroke Model. *Basic Clin Neurosci.* avr 2017;8(2):139-46.
87. Lafuente et al. H. Effets du cannabidiol et de l'hypothermie sur les lésions cérébrales à court terme chez les porcelets nouveau-nés après une hypoxie-ischémie aiguë. 12 juill 2016;10:323.
88. Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis.* 1 janv 2014;42(4):1383-96.
89. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO, Alves PM, Campos AC, Pena-dos-Santos DR, et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol.* 1 févr 2009;9(2):216-22.
90. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O'Sullivan SE. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front Pharmacol.* 24 févr 2017;8.
91. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 15 juin 2017;2(12):e93760.
92. Lillo A, Lillo J, Raïch I, Miralpeix C, Dosrius F, Franco R, et al. Ghrelin and Cannabinoid Functional Interactions Mediated by Ghrelin/CB1 Receptor Heteromers That Are Upregulated in the Striatum From Offspring of Mice Under a High-Fat Diet. *Front Cell Neurosci.* 9 déc 2021;15:786597.
93. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes – Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology.* 15 sept 2021;196:108680.
94. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc.* févr 2020;60(1):253-61.
95. Martin-santos R. Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (...: *Ingenta Connect.* 1 nov 2012;18:4966-79.
96. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130(4):439-56.

97. Rojas-Valverde D, Fallas-Campos A. Cannabidiol in sports: insights on how CBD could improve performance and recovery. *Front Pharmacol.* 22 sept 2023;14:1210202.
98. Linares et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *févr 2019*;41:9-14.
99. Boudreault V, Thibault J. L'ANXIÉTÉ COMPÉTITIVE EN SPORT. *Rev Québécoise Psychol.* 15 déc 2021;42(3):21.
100. ANSM. RCP du Sativex [Internet]. 2023 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631416&typedoc=R&ref=R0403080.htm>
101. Sahinovic A, Irwin C, Doohan PT, Kevin RC, Cox AJ, Lau NS, et al. Effects of Cannabidiol on Exercise Physiology and Bioenergetics: A Randomised Controlled Pilot Trial. *Sports Med - Open.* 2 mars 2022;8(1):27.
102. 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.
103. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* 1 déc 2021;49(12):1070-80.
104. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Thérapies.* 1 sept 2022;77(5):585-90.
105. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 23 mars 2016;1(1):90-101.
106. Asadi-Pooya AA, Johannessen Landmark C, Mirzaei Damabi N, Fazelian K. Interactions between antiseizure medications and foods and drinks: A systematic review. *Epilepsia Open.* 12 févr 2024;9(2):475-85.
107. RCP Epidyolex 22/08/2024 AMA [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf
108. Gilmartin et al. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure.* 1 mars 2021;86:189-96.
109. Anderson et al. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions - Anderson - 2019 - *Epilepsia* - Wiley Online Library. 17 oct 2019;60:2224-34.
110. VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *J Clin Pharmacol.* 11 juill 2021;60(10):1304-13.

111. Bialer M, Perucca E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia*. 26 mai 2020;61(6):1082-9.
112. Wilson-Morkeh H, Al-Abdulla A, Sien L, Mohamed H, Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatology*. 1 janv 2020;59(1):249-51.
113. Mobisson SK, Onyebuagu PC, Wopara I, Woha JB, Boma HO, Abaka SO, et al. Cannabidiol Oil and Prednisolone Treatment Altered Hematologic Indices, Serum Urea, Creatinine and Cellular Architecture of Kidney on Cadmium Induced Toxicity in Male Wistar Rats. *J Pharm Res Int*. 3 août 2023;35(21):14-27.
114. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*. 1 juill 2021;36(7):2074-84.
115. Gasparyan A, Navarrete F, Manzanares J. P.417 Effects of cannabidiol and sertraline on behavioral and neurochemical alterations induced by a new long-lasting animal model of PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 déc 2019;29:S296.
116. Anderson LL, Doohan PT, Oldfield L, Kevin RC, Arnold JC, Berger M, et al. Citalopram and Cannabidiol: In Vitro and In Vivo Evidence of Pharmacokinetic Interactions Relevant to the Treatment of Anxiety Disorders in Young People. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2021;41(5):525.
117. ANSM [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
118. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. oct 2020;45(11):1799-806.
119. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 1 oct 2019;17(10):974-89.
120. Corso B, Bacle A, Demay E, Mercerolle M, Pelletier R, Gicquel T, et al. Place of therapeutic cannabis in France and safety data: A literature review. *Ann Pharm Fr*. 1 juin 2023;81(4):583-95.
121. Ameli. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation [Internet]. 2023 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation>
122. Chayasirisobhon S. Cannabis and Neuropsychiatric Disorders: An Updated Review. 2 juin 2019;28(2):27-39.
123. Pauli CS, Conroy M, Vanden Heuvel BD, Park SH. Cannabidiol Drugs Clinical Trial Outcomes and Adverse Effects. *Front Pharmacol*. 25 févr 2020;11:63.

124. EUR-Lex. Libre circulation des marchandises : arrêt de la cour [Internet]. 2020 [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A62018CJ0663>
125. Alvarez JC, Pelissier AL, Mura P, Goullé JP. Le cannabidiol (CBD) : que faut-il retenir ? Toxicol Anal Clin. 1 déc 2022;34(4):211-4.
126. Alvarez et al. Le cannabidiol (CBD) : aspects analytiques et toxicologiques. Therapies. 1 nov 2023;78(6):639-45.
127. Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique.
128. Conseil d'état. CBD : Annulation de l'arrêté interdisant la vente des fleurs et feuilles de cannabis sans propriétés stupéfiantes [Internet]. 2022 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/actualites/cbd-annulation-de-l-arrete-interdisant-la-vente-des-fleurs-et-feuilles-de-cannabis-sans-proprietes-stupefiantes>
129. European Commision. COMMON CATALOGUE - Varieties of agricultural plant and vegetable species [Internet]. 2024 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/food/plant-variety-portal/index.xhtml;jsessionid=ZdI2tYfLn5hgfNpX4mKsM3-msVt7AieicirxYyg9SIJRqrlZ6zJz!-2036663779>
130. Agriculture.gouv. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. 2021 [cité 23 janv 2024]. Le catalogue officiel des variétés, qu'est-ce que c'est ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-catalogue-officiel-des-varietes-quest-ce-que-cest>
131. Aube.gouv. Agriculteur actif - PAC - Politique Agricole Commune - Agriculture-Forêt-Animaux-Chasse et pêche - Actions de l'État - Les services de l'État dans l'Aube [Internet]. 2024 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.aube.gouv.fr/Actions-de-l-Etat/Agriculture-Forêt-Animaux-Chasse-et-peche/PAC-Politique-Agricole-Commune/Agriculteur-actif>
132. Mildeca. Le CBD [Internet]. 2024 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/le-cbd>
133. Indeed. Comment devenir producteur de CBD en France ? [Internet]. 2024 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://fr.indeed.com/conseils-carrieres/trouver-un-emploi/comment-devenir-producteur-cbd-france>
134. Arrêté du 27 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments à base de cannabis utilisés pendant la phase transitoire prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 - Légifrance [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049330830>
135. Déclaration sur la sécurité du cannabidiol en tant que nouvel aliment | EFSA [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/plain-language-summary/statement-safety-cannabidiol-novel-food>

136. Augsburger M, Sporkert F, Varlet V, Widmer C, Déglon J, Thomas A. Cannabis légal riche en CBD et cannabis illicite riche en THC en Suisse, peut-on différencier leur consommation dans le sang et l'urine ? *Toxicol Anal Clin.* 1 juin 2018;30(2, Supplement):S21-2.
137. Economie G. Comment est encadrée la vente de CBD (cannabidiol) ? [Internet]. 2023 [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/cedef/CBD-cannabidiol-reglementation>
138. ANSM. ANSM. 2023 [cité 6 déc 2023]. L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-classe-lhexahydrocannabinol-hhc-et-deux-de-ses-derives-sur-la-liste-des-stupefiants>
139. Damont N, Falcoz M. Questionner la frontière floue entre amateur et professionnel. *Marché Organ.* mars 2016;27(3):83-103.
140. Petróczi A, Boardley ID. The Meaning of "Clean" in Anti-doping Education and Decision Making: Moving Toward Integrity and Conceptual Clarity. *Front Sports Act Living.* 13 mai 2022;4:869704.
141. Weber F, Lamy Y. Amateurs et professionnels. *Genèses Sci Soc Hist.* 1999;36(1):2-5.
142. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 4 oct 2024]. Qu'est-ce que le dopage ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/sport/sport-medicaments/dopage-sportif.html>
143. AMA. Agence mondiale antidopage. 2024 [cité 4 oct 2024]. Le Code mondial antidopage. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nos-activites/le-code-mondial-antidopage>
144. Knapik et al. Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. 6 oct 2015;46:103-23.
145. Laure P. Les conduites dopantes : une prévention de l'échec ? *Psychotropes.* 2002;8(3):31-8.
146. Backhouse SH, Whitaker L, Petróczi A. Gateway to doping? Supplement use in the context of preferred competitive situations, doping attitude, beliefs, and norms. *Scand J Med Sci Sports.* 9 nov 2011;23(2):244-52.
147. Brissonneau C, Bui-Xuan-Picchedda K. Analyse psychologique et sociologique du dopage. Rationalisation du discours, du mode de vie et de l'entraînement sportif. *Staps.* 2005;70(4):59-73.
148. Laure P. Doit-on blâmer ou encourager les conduites dopantes ? *Éthique Publique Rev Int D'éthique Sociétale Gouv.* 2006;(vol. 8, n° 2).
149. Petróczi A. The doping mindset—Part I: Implications of the Functional Use Theory on mental representations of doping. *Perform Enhanc Health.* 1 déc 2013;2(4):153-63.

150. Ntoumanis N, Ng JYY, Barkoukis V, Backhouse S. Personal and Psychosocial Predictors of Doping Use in Physical Activity Settings: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 1 nov 2014;44(11):1603-24.
151. AFLD. Cannabis et cannabidiol (CBD) [Internet]. Ressources. 2024 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://ressources.aflid.fr/cannabis-et-cannabidiol-cbd/>
152. Une classification des produits dopants 2012 Montastruc [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_informations_no2-2012.pdf
153. ONAD. Organisation Nationale Anti-Dopage. 2024 [cité 8 janv 2024]. Organisation Nationale Antidopage: Liste des interdictions. Disponible sur: <https://dopage.be/le-dopage/liste-des-interdictions/>
154. Jin Y, Zhao J, Xu X, Wang Y. Qualitative and quantitative analysis of opiate and related metabolites in human urine samples by UPLC-MS/MS. *Int J Mass Spectrom.* 1 juin 2021;464:116575.
155. Fiche préventive: Prise d'un médicament : Attention au dopage accidentel 2018 FF de Triathlon [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://www.fftri.com/wp-content/uploads/2018/04/Fiche-pr%C3%A9ventive-n%C2%B01_FFtri_Prise-dun-m%C3%A9dicament_Soyez-vigilant_Attention-au-dopage-accidentel_2018.pdf
156. list monitoring program 22/09/2023 AMA [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_monitoring_program_fr_final_22_september_2023.pdf
157. RDP02_En debat_Grall-Bronnec.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: https://ampd.fr/images/fichiers/RDP02_En%20debat_Grall-Bronnec.pdf
158. Bigard X. Les conduites à risques des enfants et adolescents vis-à-vis du dopage sportif. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 1 nov 2017;65(7):442-7.
159. Lentillon-Kaestner V. Conduites dopantes chez les jeunes cyclistes du milieu amateur au milieu professionnel. *Psychotropes.* 2008;14(1):41-57.
160. La dépêche. La Dépêche, Cyclisme : "Le ThyraX ? Ça fait voler ! [Internet]. 2023 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/2023/03/17/cyclisme-le-thyrax-ca-fait-voler-des-coueurs-denoncent-la-prise-de-ce-medicament-comme-produit-dopant-11069493.php>
161. Vinzio S, Morel O, Schlienger JL, Goichot B. Mécanismes d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes. *Presse Médicale.* 1 sept 2005;34(16, Part 1):1147-52.
162. Graham TE, Rush JWE, Soeren MH van. Caffeine and Exercise: Metabolism and Performance. *Can J Appl Physiol.* juin 1994;19(2):111-38.
163. MEE MB Gaspard BREMOND et Dylan LE. Ouest-France.fr. 2023 [cité 8 janv 2024]. ENQUÊTE. « Il y en a trop qui prennent leur petit truc... » : le cyclisme amateur sali par le dopage ? Disponible sur: <https://www.ouest->

france.fr/sport/cyclisme/enquete-il-y-en-a-trop-qui-prennent-leur-petit-truc-le-cyclisme-amateur-sali-par-le-dopage-468549f8-944a-11ee-8e3f-cd3b29d90569

164. Van der Stede et al. Histamine H1 and H2 receptors are essential transducers of the integrative exercise training response in humans. 14 avr 2021;7(16):2856.
165. Vidal. VIDAL. 2024 [cité 8 janv 2024]. VENTOLINE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ventoline-11071.html>
166. Binsinger C, Friser A. Du dopage en particulier aux conduites dopantes en général : le point sur les connaissances. Psychotropes. mars 2002;8(3-4):9-22.
167. Labarde S, Bugeaud JL, Nouaille Y. Les substances et les médicaments interdits dans la pratique sportive. Actual Pharm. 1 févr 2013;52(523):18-29.
168. AMA. Agence mondiale antidopage. 2024 [cité 8 janv 2024]. Liste des interdictions. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions>
169. Pillard F, Garrigue E, Rivière D. Sport, médicaments et dopage : la pratique et le cadre législatif. Importance pour l'allergologue. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 déc 2005;45(8):615-9.
170. Leas EC, Nobles AL, Caputi TL, Dredze M, Smith DM, Ayers JW. Trends in Internet Searches for Cannabidiol (CBD) in the United States. JAMA Netw Open. 23 oct 2019;2(10):e1913853.
171. Favre A, Laure P. Conduites dopantes : à quoi s'engage-t-on ? Psychotropes. mars 2002;8(3-4):23-9.
172. Talebi M, Sadoughi MM, Ayatollahi SA, Ainy E, Kiani R, Zali A, et al. Therapeutic potentials of cannabidiol: Focus on the Nrf2 signaling pathway. Biomed Pharmacother. 1 déc 2023;168:115805.
173. Schouten M, Dalle S, Koppo K. Molecular Mechanisms Through Which Cannabidiol May Affect Skeletal Muscle Metabolism, Inflammation, Tissue Regeneration, and Anabolism: A Narrative Review. Cannabis Cannabinoid Res. 5 déc 2022;7(6):745-57.
174. Gamelin FX, Berthoin S, Cuvelier G, Mendes A, Anthierens A, Heyman E. L'usage du cannabidiol dans le sport : une bonne idée ? Sci Sports. 1 sept 2021;36(4):251-8.
175. Zeiger JS, Silvers WS, Fleegler EM, Zeiger RS. Cannabis use in active athletes: Behaviors related to subjective effects. PLOS ONE. 28 juin 2019;14(6):e0218998.
176. Crippa JA, Bergamaschi M. Why should Cannabis be Considered Doping in Sports? Front Psychiatry. 15 mai 2013;4:32.
177. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. Med Cannabis Cannabinoids. 12 juin 2018;1(1):65-72.

178. Cannabidiol : ce que vous devez oser demander et savoir 08/12/22 académie nationale de médecine [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: https://revuedestabacs.com/static/media/uploads/academie_nationale_de_medecine_%3D_cp_%3D_22.12.8-communique-pcra-cannabidiol.pdf
179. sport.gouv. sports.gouv.fr. 2022 [cité 10 janv 2024]. Contrôles et sanctions. Disponible sur: <https://www.sports.gouv.fr/contrôles-et-sanctions-88>
180. AMA. Agence mondiale antidopage. 2024 [cité 10 janv 2024]. Qui nous sommes. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/qui-nous-sommes>
181. CIO. Une autorité de contrôle indépendante [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://olympics.com/cio/lutte-contre-le-dopage/aci>
182. Le Monde. « C'est le fleuron de l'antidopage français » : le laboratoire de Saclay en ordre de marche pour les Jeux de Paris. 26 juin 2024 [cité 14 oct 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sport/article/2024/06/26/c-est-le-fleuron-de-l-antidopage-francais-le-laboratoire-de-saclay-en-ordre-de-marche-pour-les-jeux-de-paris_6243782_3242.html
183. Audran M, Lafargue P. Cannabis et Sport. In: Cannabis. Cachan: Lavoisier; 2019. p. 135-42.
184. Diel P. CBD in public, professional sports and doping. Toxicol Lett. 1 sept 2023;384:S24.
185. AFLD. Les compléments alimentaires [Internet]. Sportifs. 2024 [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://sportifs.afld.fr/complements-alimentaires/>
186. Chergui C, Dubois J, Tournebize J, Boucher A, Guerlais M, Batisse A, et al. Expositions accidentelles au THC après usage de CBD en France : cas notifiés au réseau français d'addictovigilance. Therapies. 1 nov 2022;77(6):772-3.
187. Hädener M. Cannabinoid concentrations in confiscated cannabis samples and in whole blood and urine after smoking CBD-rich cannabis as a "tobacco substitute" [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00414-018-01994-y>
188. Schwarzenberg A, Carpenter H, Wright C, Bayazeid O, Brokl M. Characterizing the degradation of cannabidiol in an e-liquid formulation. Sci Rep. 21 nov 2022;12(1):20058.
189. Czégény Z, Nagy G, Babinszki B, Bajtel Á, Sebestyén Z, Kiss T, et al. CBD, a precursor of THC in e-cigarettes. Sci Rep. 26 avr 2021;11(1):8951.
190. Légifrance. Décret n° 2021-1776 du 23 décembre 2021 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 14 novembre 2021. 2021-1776 déc 23, 2021.
191. guidance note on substances of abuse 11/01/2021 AMA [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.wada->

ama.org/sites/default/files/resources/files/2020-01-11_guidance_note_on_substances_of_abuse_fr.pdf

192. AMA. RAPPORT SUR LES DONNÉES DE CONTRÔLES ANTIDOPAGE 2019 QUESTIONS ET RÉPONSES [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2019_testingfiguresreport_qa_final_fr.pdf
193. AMA. DECISION LIMITS FOR THE CONFIRMATORY QUANTIFICATION OF THRESHOLD SUBSTANCES [Internet]. 2019 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/td2019dl_v2_finalb.pdf
194. AMA. Agence mondiale antidopage. 2024 [cité 10 janv 2024]. Le Comité exécutif de l'AMA approuve la Liste des interdictions 2023. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/le-comite-executif-de-lama-approuve-la-liste-des-interdictions-2023>
195. Alvarez JC. Cannabis : quels examens biologiques en milieu hospitalier ? Presse Médicale Form. 1 sept 2020;1(3):278-84.
196. Foray ME, Pellegrina L, Brière N, Citterio-Quentin A, Millet A. Étude de l'interférence potentielle du cannabidiol (CBD) et de ses métabolites sur le dosage dans le plasma du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et de ses métabolites par méthode LC-MS/MS. Toxicol Anal Clin. 1 sept 2022;34(3, Supplement):S112-3.
197. Mareck U, Fusshöller G, Geyer H, Huestis MA, Scheiff AB, Thevis M. Preliminary data on the potential for unintentional antidoping rule violations by permitted cannabidiol (CBD) use. Drug Test Anal. 2021;13(3):539-49.
198. HAS. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 21 févr 2024]. EPIDYOLEX (cannabidiol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184783/fr/epidyolex-cannabidiol
199. VIDAL [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
200. Base de données publique des médicaments. Fiche info : EPIDYOLEX 100 mg/mL, solution buvable [Internet]. 2024 [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61680130>
201. HAS. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 21 févr 2024]. SATIVEX (cannabis (feuille et fleur de) riche en cannabidiol, extrait mou de). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984661/fr/sativex-cannabis-feuille-et-fleur-de-riche-en-cannabidiol-extrait-mou-de
202. Sativex 20/07/2022 HAS commission de transparence [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19387_SATIVEX_PIC_REV_Avisd%C3%A9f_CT%2019387.pdf
203. Vidal. VIDAL. 2015 [cité 12 oct 2024]. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>

204. ANSM. ANSM. 2024 [cité 14 oct 2024]. Cannabis à usage médical : l'ANSM publie la liste des premiers pharmaciens participant à l'expérimentation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-premiers-pharmaciens-participant-a-l'experimentation>
205. Service Public. Cannabis thérapeutique [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
206. Sénat. Sénat. 2024 [cité 14 oct 2024]. Sommités fleuries dans l'expérimentation du cannabis médical. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2024/qSEQ240210249.html>
207. AFNOR. Afnor EDITIONS. 2021 [cité 15 oct 2024]. NF EN 17444 : prévention du dopage dans le sport. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-17444/prevention-du-dopage-dans-le-sport-bonnes-pratiques-de-developpement-et-de-fa194598/238245>
208. flyer_cbd_-_dec_2021.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/flyer_cbd_-_dec_2021.pdf
209. Badowski S, Smith G. Usage de cannabis durant la grossesse et le post-partum. Can Fam Physician. févr 2020;66(2):e44-50.
210. Cannabis Dosing and Titrating 21/01/2019 Association des pharmaciens du Canada [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/assets/File/Cannabis%20Dosing%20and%20Titrating%20French%20Final_web.pdf
211. FSA. L'Agence des normes alimentaires et l'Agence des normes alimentaires d'Écosse mettent à jour les conseils aux consommateurs concernant le CBD [Internet]. 2023 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.food.gov.uk/news-alerts/news/food-standards-agency-and-food-standards-scotland-update-consumer-advice-for-cbd>
212. Engeli BE, Lachenmeier DW, Diel P, Guth S, Villar Fernandez MA, Roth A, et al. Cannabidiol in Foods and Food Supplements: Evaluation of Health Risks and Health Claims. Nutrients. 29 janv 2025;17(3):489.
213. CNOP [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Point sur les produits contenant du cannabidiol (CBD). Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/point-sur-les-produits-contenant-du-cannabidiol-cbd>
214. UFC que choisir. Vente de CBD (infographie) : Enquête mystère en pharmacie et en magasin [Internet]. 2022 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-vente-de-cbd-infographie-enquete-mystere-en-pharmacie-et-en-magasin-n103434/>

215. Codexial. Codexial Dermatologie. 2024 [cité 15 oct 2024]. Préparation antalgique à 2,5% de Cannabidiol (CBD) dans Codexial Cold Cream. Disponible sur: <https://www.codexial.com/preparation/preparation-a-2-5-de-cannabidiol-cbd-dans-codexial-cold-cream/>
216. Berthold EC, Kamble SH, Kanumuri SRR, Kuntz MA, Senetra AS, Chiang YH, et al. Comparative Pharmacokinetics of Commercially Available Cannabidiol Isolate, Broad-Spectrum, and Full-Spectrum Products. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1 juill 2023;48(4):427-35.
217. Granion. Huile CBD 20% [Internet]. 2024 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.granions.fr/20-huile-cbd.html>
218. Kamol. Kamol® CBD [Internet]. 2024 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://kamol.fr/>
219. Arkopharma. Arkopharma France. 2024 [cité 14 janv 2024]. Gamme Arkopharma Cannabis Sativa. Disponible sur: https://fr.arkopharma.com/search?q=cannabis*
220. UFC que choisir. Produits à base de CBD : Gare à la confusion avec le chanvre [Internet]. 2022 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-produits-a-base-de-cbd-gare-a-la-confusion-avec-le-chanvre-n103296/>
221. Académie nationale de médecine. Cannabidiol : ce que vous devez oser demander et savoir [Internet]. 2022 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/cannabidiol-ce-que-vous-devez-oserdemander-et-savoir/>
222. AMA. Agence mondiale antidopage. 2022 [cité 14 janv 2024]. L'AMA publie la Liste des interdictions 2023. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/nouvelles/lama-publie-la-liste-des-interdictions-2023>
223. Kasper AM, Sparks SA, Hooks M, Skeer M, Webb B, Nia H, et al. High Prevalence of Cannabidiol Use Within Male Professional Rugby Union and League Players: A Quest for Pain Relief and Enhanced Recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 30 juill 2020;30(5):315-22.
224. Żyga J. A review of studies evaluating medical cannabis for the chronic pain management. *J Educ Health Sport*. 2 août 2022;12(8):250-6.
225. Frane N, Stapleton E, Iturriaga C, Ganz M, Rasquinha V, Duarte R. Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study. *J Cannabis Res*. 24 août 2022;4(1):47.
226. Rojas-Valverde D. Potential Role of Cannabidiol on Sports Recovery: A Narrative Review. *Front Physiol*. 3 août 2021;12:722550.
227. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of

Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*. 19 nov 2020;10(11):1575.

228. Gamelin FX, Berthoin S, Cuvelier G, Mendes A, Anthierens A, Heyman E. L'usage du cannabidiol dans le sport : une bonne idée ? *Sci Sports*. 1 sept 2021;36(4):251-8.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfRMY4g4zsUwJ6K1kQME8X9M_ehhEk_gz5yxYyOmGkIMWWbRNg/viewform?usp=sf_link

La délivrance de cannabidiol (CBD) en officine

Bonjour,

Ce questionnaire a pour but de compléter mon travail d'écriture de thèse concernant le cannabidiol (CBD) et sa délivrance à l'officine, en particulier chez le sportif.

Le temps estimé pour répondre à ce questionnaire est de moins de 5 minutes.
Vos réponses resteront évidemment anonymes.

Je vous remercie pour votre participation.

Grégoire Clériot

Présentation

Vous êtes : *

- ☐ Pharmacien
- ☐ Préparateur
- ☐ Etudiant en pharmacie

Votre tranche d'âge : *

- ☐ < à 25 ans
- ☐ 26-35 ans
- ☐ 36-45 ans
- ☐ 46-55 ans
- ☐ > à 56 ans

Avez-vous déjà suivi des cours ou des formations concernant le CBD (ses effets, ses différentes utilisations, etc.) ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, il s'agit de formation(s) réalisée(s) :

- ☐ Durant les études
- ☐ Par un laboratoire
- ☐ Par un organisme de formation
- ☐ Autre : _____

Aimeriez-vous avoir plus de formations concernant le CBD ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Sur une échelle de 1 à 10, à quel point pensez-vous être informé(e) sur le CBD *
(effets indésirables, contre-indications, allégations thérapeutiques, interactions médicamenteuses) ?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Je ne suis pas du tout informé(e)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Je suis parfaitement informé(e)

Pensez-vous avoir un rôle à jouer dans la délivrance du CBD ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

D'après vous, le CBD devrait-il être vendu uniquement en officine ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Pour vous, le CBD en officine devrait être : *

- ☐ En vente libre
- ☐ Associé à un conseil pharmaceutique
- ☐ Listé (nécessitant une ordonnance)
- ☐ Autre : _____

La délivrance du CBD

Combien de références contenant du CBD possédez-vous dans votre officine ? *

(**Attention**, merci de prendre en compte uniquement les produits contenant du **CBD** et non ceux contenant du Cannabis sativa ou du chanvre)

Votre réponse

Est-ce un produit que vous conseillez facilement ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

La délivrance du produit se fait généralement :

- ☐ D'après vos conseils
- ☐ A la demande du patient
- ☐ Les deux

Pour quelle(s) indication(s) le délivrez-vous ?

☐ Anxiété

☐ Sommeil

☐ Manque d'appétit

☐ Douleurs

☐ Inflammation

☐ Autre : _____

Pensez-vous que les produits contenant du CBD (disponibles sans ordonnance) *
ont leur place dans l'arsenal thérapeutique ?

☐ Oui

☐ Non

Le CBD et les sportifs

Avez-vous déjà conseillé du CBD à un sportif (amateur ou professionnel) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Le conseilleriez-vous à un sportif professionnel avant une compétition ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Pourquoi ?

Votre réponse

D'après vous, les produits à base de CBD en pharmacie comportent-ils un risque vis-à-vis des réglementations antidopage pour le sportif ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

Pensez-vous que la prise de CBD améliore les performances sportives ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

Pensez-vous que la prise de CBD chez un sportif pourrait entraîner la prise d'autres produits visant à améliorer les performances ? *

- ☐ Oui, dans tous les cas
- ☐ Oui, seulement si la prise de CBD a un effet bénéfique
- ☐ Peut-être
- ☐ Non

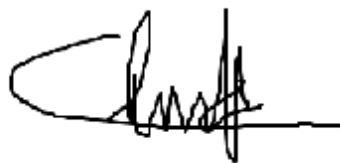
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) GREGOIRE CLEROT

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 : 21002436

N° Thèse : 5

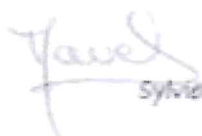
Nom et Prénom : CLEROT GREGOIRE

Sujet : L'utilisation du cannabidiol chez les sportifs pourrait-elle être une porte d'entrée vers
une conduite dopante ?

Enquête sur sa dispensation en officine

Tours, le : 09/03/25

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


Sylvie Mavel

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant CLEROT GREGOIRE	N° 5
TITRE DE LA THÈSE L'utilisation de cannabidiol chez les sportifs pourrait-elle être une porte d'entrée vers une conduite dopante ? Enquête sur sa dispensation en officine	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Le chanvre est une plante aux usages variés depuis des siècles, contenant de multiples substances, dont le cannabidiol (CBD), apprécié pour ses effets non psychotropes. Récemment, le CBD a gagné en popularité auprès des athlètes pour ses bienfaits supposés, notamment sur la récupération musculaire, la gestion de la douleur et la réduction du stress avant les compétitions. Son retrait en 2018 de la liste des produits interdits par l'Agence mondiale antidopage a contribué à la croissance de son usage, malgré des inquiétudes sur la sécurité de certains produits pouvant contenir des traces de THC et sur le manque de recul quant à ses effets à long terme. Sur le plan psychologique, l'attrait des sportifs pour le CBD peut être motivé par des objectifs de bien-être ou d'optimisation de performance, soulevant la question de savoir si cette substance pourrait servir de levier vers d'autres conduites dopantes. Cette thèse se propose d'explorer les effets du CBD, tant sur le plan pharmacologique que psychologique, chez les pratiquants de sports. Elle comprend aussi une enquête auprès des pharmaciens pour évaluer leur niveau de connaissance sur le CBD et leurs pratiques d'accompagnement et de conseils pour sa délivrance, ces derniers jouant un rôle important dans l'orientation des utilisateurs vers une consommation sûre et informée. Cette démarche permet de mieux cerner les enjeux entourant l'utilisation du CBD chez les sportifs, de proposer des recommandations à la fois pour les sportifs et les professionnels de santé.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY CBD, cannabis, sport, dopage, pharmaciens, sondages	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : M. CLASTRE Marc, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Tours MEMBRES : Mme MAVEL Sylvie, Maîtresse de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours Mme BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Tours M. SALEM Philippe, Pharmacien d'Officine à Blois	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 10 février 2025 à Tours	